

(国研) 国立長寿医療研究センター  
研究所年報

令和 3 (2021) 年度

**National Center for Geriatrics and Gerontology,  
Research Institute**



国研) 国立長寿医療研究センター  
研究所年報

令和 3 (2021) 年度

**National Center for Geriatrics and Gerontology,  
Research Institute**



## 巻 頭 言

国立長寿医療研究センター研究所は、『高齢者の心と体の自立を促進し、健康長寿社会の構築に貢献する』という国立長寿医療研究センター(NCGG)の理念のもと、老化と老年病の研究や新しい医療技術の開発、老年学、社会科学など幅広い研究を行い、情報発信を続けている。

当研究所は、平成 16(2004)年 3 月に国立療養所中部病院長寿医療研究センターを母体に開設された 6 番目のナショナルセンター、国立長寿医療センターの研究所としてスタートした。平成 22(2010)年 4 月にはナショナルセンターの独立行政法人化が施行され、現在の名称となり、平成 27(2015)年 4 月には独立行政法人通則法の改訂により国立研究開発法人となり、現在に至っている。この変遷の中で、研究領域ごとに研究所から独立した研究センター化(センター内センター)が進み、研究所の存在意義が曖昧になるという結果になった。令和 2(2020)年 4 月、荒井理事長の命を受け、研究所の再建を目指して組織再編に取り組み、4 つのセンター内センターを研究所に統合。さらに、研究所に残されていた研究部・室はジェロサイエンス研究センターと研究推進基盤センターの 2 センターに改組した。結果、6 センターからなる研究所が誕生し、令和 3(2021)年 4 月に再スタートを切った(下図を参照)。それぞれの研究分野での個別研究に加え、分野横断的な研究班を構成し、日本医療研究開発機構(AMED)や JH(NC 医療研究連携推進本部)の課題研究などにも参加している。



我が国が高齢化先進国と言われるなか、研究所の目指すところは、NCGG の理念のもと、一貫して『国民の加齢に伴う疾患の調査、研究、技術を開発する』ことにあり、我が国の老年病領域の基幹医療研究機関としてその成果を発信してきた。令和 3(2021)年度の年報は再編後の初巻となるが、研究活動については、それぞれのセンターのページを参照して頂きたい。所員一同、今後さらに高齢社会が抱える様々な健康問題の解決に資する研究開発を進めていく所存であり、引き続き皆様の忌憚のないご意見、ご批判をお願いしたい。

令和 4 年 3 月

国立長寿医療研究センター  
研究所長 新飯田 俊平



## 目次

1. 研究所概要	1
1) 研究組織	
2) 研究業績一覧	
2. ジェロサイエンス研究センター	5
1) 代謝・内分泌研究部	
2) 炎症・免疫機構研究部	
3) 統合生理学研究部	
4) 統合神経科学研究部	
5) ケミカルバイオロジー研究部	
6) 運動器疾患研究部	
7) 口腔疾患研究部	
8) 再生歯科医療研究室	
9) 組織恒常性研究プロジェクトチーム	
10) 老化ストレス応答研究プロジェクトチーム	
11) 中枢性老化・睡眠制御研究プロジェクトチーム	
3. 認知症先進医療開発センター	48
1) 脳機能画像診断開発部	
2) 分子基盤研究部	
3) 神経遺伝学研究部	
4) バイオマーカー開発研究部	
5) 予防科学研究部	
6) CAMD センター長付き研究チーム	

- 5. 老年学・社会科学研究センター・・・・・・・・・・・・ 88
  - 1) 予防老年学研究部
  - 2) 老年社会科学研究部
  - 3) 老化疫学研究部
  - 4) フレイル研究部
  - 5) 老年学評価研究部
  
- 7. 健康長寿支援ロボットセンター・・・・・・・・・・・・ 156
  - 1) ロボット臨床評価研究室
  - 2) 健康長寿テクノロジー応用研究室
  - 3) 生活支援ロボット・人工知能開発研究室
  - 4) 認知症支援・ロボット応用研究室
  - 5) 介護ロボット応用研究室
  
- 8. メディカルゲノムセンター・・・・・・・・・・・・ 186
  - 1) バイオリソース管理部
  - 2) 疾患ゲノム研究部
  - 3) バイオインフォマティクス研究部
  - 4) データ管理室
  
- 9. 研究推進基盤センター・・・・・・・・・・・・ 205
  - 1) 実験動物管理室
  - 2) 共同利用推進室
  - 3) バイオセーフティ管理室
  - 4) 分子機能解析室
  - 5) 創薬支援研究室
  - 6) 研究開発支援室



## 研究所概要

### I. 研究組織

国立長寿医療研究センター	理事長	荒井 秀典
研究所	所長	新飯田俊平

ジェロサイエンス研究センター	老年学・社会科学研究センター
代謝・内分泌研究部	予防老年学研究部
炎症・免疫機構研究部	老年社会科学研究部
統合生理学研究部	老化疫学研究部
統合神経科学研究部	フレイル研究部
ケミカルバイオロジー研究部	老年学評価研究部
運動器疾患研究部	データシェアリング促進PT
口腔疾患研究部	
再生歯科医療研究室	健康長寿支援ロボットセンター
組織恒常性研究PT	ロボット臨床評価研究室
老化ストレス応答研究PT	健康長寿テクノロジー応用研究室
中枢性老化・睡眠制御研究PT	生活支援ロボット・人工知能開発研究室
	認知症支援・ロボット応用研究室
認知症先進医療開発センター	介護ロボット応用研究室
脳機能画像診断開発部	
分子基盤研究部	研究推進基盤センター
神経遺伝学研究部	実験動物管理室
バイオマーカー開発研究部	共同利用推進室
予防科学研究部	バイオセーフティ管理室
	分子機能解析室
メディカルゲノムセンター	創薬支援研究室
バイオリソース管理部	研究開発支援室
疾患ゲノム研究部	
バイオインフォマティクス研究部	
データ管理室	

## II. 研究業績一覧

### 1. ジェロサイエンスセンター

研究部・室	原著		著書・総説		競争的外部資金獲得 総額（千円）及び件数	
	英文	邦文	英文	邦文		
代謝・内分泌研究部	15	0	0	3	7,500	2
炎症・免疫機構研究部	5	0	0	8	6,424	3
統合生理学研究部	0	0	0	2	17,170	4
統合神経科学研究部	2	0	0	1	14,740	3
ケミカルバイオロジー研究部	2	0	0	0	1,000	1
運動器疾患研究部	6	0	0	1	2,100	2
口腔疾患研究部	3	0	0	3	14,600	9
再生歯科医療研究室	1	0	0	2	1,300	1
組織恒常性研究PT	0	0	0	0	700	1
中枢性老化・睡眠制御研究PT	0	0	0	2	統合生理学研究部参照	
老化ストレス応答研究PT	4	0	0	6	5,700	3

### 2. 認知症先進医療開発センター

研究部・室	原著		著書・総説		競争的外部資金獲得 総額（千円）及び件数	
	英文	邦文	英文	邦文		
脳機能画像診断開発部	16	0	0	3	37,074	8
分子基盤研究部	4	0	0	0	20,150	6
神経遺伝学研究部	4	0	0	2	21,620	8
バイオマーカー開発研究部	13	1	0	4	305,300	4
予防科学研究部	29	2	0	9	110,520	12
センター長付き研究チーム	0	0	0	0	1,430	1

### 3. 老年学・社会科学研究センター

研究部・室	原著		著書・総説		競争的外部資金獲得 総額（千円）及び件数	
	英文	邦文	英文	邦文		
予防老年学研究部	40	1	0	23	427,790	31
老年社会科学研究部	25	3	0	6	18,285	16
老化疫学研究部	17	1	0	29	17,260	23
フレイル研究部	26	4	0	31	18,500	13
老年学評価研究部	32	9	0	17	2,250	5

\* 期間変更分も含む

#### 4. 健康長寿支援ロボットセンター

研究部・室	原著		著書・総説		競争的外部資金獲得 総額（千円）及び件数	
	英文	邦文	英文	邦文		
ロボット臨床評価研究室	4	0	1	0	22,080	5
健康長寿テクノロジー応用研究室	1	0	0	0	800	1
生活支援ロボット・人工知能開発研究室	1	0	0	0	0	0
認知症支援・ロボット応用研究室	8	3	4	14	5,328	5
介護ロボット応用研究室	1	1	0	1	0	0

#### 5. メディカルゲノムセンター

研究部・室	原著		著書・総説		競争的外部資金獲得 総額（千円）及び件数	
	英文	邦文	英文	邦文		
センター長室	13	1	0	1	141,400	6
バイオリソース管理部	21	0	0	4	0	0
疾患ゲノム研究部	6	0	0	2	58,072	8
バイオインフォマティクス研究部	5	0	0	2	13,454	6
データ管理室	5	0	0	0	0	0

#### 6. 研究推進基盤センター

研究部・室	原著		著書・総説		競争的外部資金獲得 総額（千円）及び件数	
	英文	邦文	英文	邦文		
センター長室	(メディカルゲノムセンター長室参照)					
実験動物管理室	1	0	0	0	200	1
共同利用推進室	2	0	2	2	300	1
バイオセーフティ管理室	3	0	0	0	3,200	3
分子機能解析室	1	0	0	0	0	0
創薬支援研究室	0	0	0	0	1,000	2
研究開発支援室	0	0	0	0	0	0

\* 競争的外部資金総額の千円未満は、四捨五入。

\* 研究代表者一括計上である競争的外部資金は、件数に含まれておりません。



# ジェロサイエンス研究センター(GSRC)

## I. センター概要

ジェロサイエンス研究センターは加齢に伴って生ずる心身の変化および疾患の発症の要因やメカニズム等の解明を目指し、予防、診断、治療法の開発につながる基盤的な調査や研究を行う組織として 7 研究部、1 研究室に 3 プロジェクトチームを加え発足した。先進する高齢化社会の一つである我が国において、健康寿命の延伸に貢献するには高齢者医療につながる科学的エビデンスに基づく基礎研究の成果が極めて重要となる。「健康長寿社会の構築と実現」の前に立ちはだかる認知症やサルコペニア、感染症など、高齢者が日常に抱える疾患、あるいは「高齢者の心身の自立の促進」の障害となる加齢による生体機能の変化から受ける様々なストレスに起因するフレイルなどについて、各々の研究グループがそれぞれの問題解決につながる基礎研究に取り組んでいる。新しいセンターとして成果の一つひとつをわかりやすく伝えていくことのできる、社会に開かれたジェロサイエンス研究センターにして、同時に、国内外の研究者、専門家と「老化に関する多様な基礎研究の戦略や成果を議論できる拠点」となることを目指している。

## II. 組織

センター長：丸山光生

代謝・内分泌研究部長：徳田治彦(併任)

炎症・免疫機構研究部長：丸山光生(併任)

統合生理学研究副部長：佐藤亜希子(2021. 6. 1～)

統合神経科学研究部長：田口明子

ケミカルバイオロジー研究部長：今井 剛

運動器疾患研究部長：渡邊 研

口腔疾患研究部長：松下健二

再生歯科医療研究室長：庵原耕一郎

組織恒常性研究プロジェクトリーダー：赤木一考(～2021. 4.30)

老化ストレス応答研究プロジェクトリーダー：清水孝彦

中枢性老化・睡眠制御研究プロジェクトリーダー：佐藤亜希子(～2021. 5.31)

# 代謝・内分泌研究部

## I. 研究部概要

超高齢社会を迎えつつある我が国において、高齢期の自立を損なう「フレイル」の防止は喫緊の課題である。代謝・内分泌研究部では、フレイルに深く関与する骨粗鬆症・骨疾患の骨代謝制御機構に関する研究を遂行し、細胞生物学に基づく知見により、効果的・効率的なフレイル予防という大目標を科学的に支援することとしている。即ち、培養細胞や臨床試料を用い、ホルモン・サイトカインなどの生理活性物質の作用および細胞内情報伝達機構について、生化学的・薬理的・分子生物学的手法により解析を行っている。

## II. 構成員

部 長：徳田治彦  
客員研究員：小澤 修  
外来研究員：水谷大佑  
研 究 生：堀 貴光, 日置智之

## III. 2021 年度の活動内容

### 1. 研究活動

「培養骨芽細胞を用いた骨代謝(骨リモデリング)制御機構の解明に関する研究」を以下の如く遂行した。

1) 骨芽細胞における TGF- $\beta$  による M-CSF 産生および VEGF 産生に対する oncostatin-M の作用

[方法]

新生仔マウス頭蓋冠より分離株化された骨芽細胞様 MC3T3-E1 細胞に oncostatin M を作用させた後、TGF- $\beta$  で刺激し、培地中への M-CSF 遊離および VEGF 遊離を ELISA にて、M-CSF mRNA 発現および VEGF mRNA 発現を RT-PCR 法にて解析した。SMAD-3、p38 MAPK、p44/p42 MAPK および SAPK/JNK のリン酸化を Western blot 法にて解析した。

[結果]

- ① oncostatin-M は TGF- $\beta$  により惹起される M-CSF の遊離および mRNA 発現を抑制した。
- ② SMAD-3 リン酸化の阻害薬である SIS3、p38 MAPK の阻害薬である SB203580、MEK1/2 の阻害薬である PD98059 および SAPK/JNK の阻害薬である SP600125 は、TGF- $\beta$  による M-CSF 遊離を抑制した。
- ③ oncostatin-M は TGF- $\beta$  により惹起される p44/p42 MAPK および SAPK/JNK のリン酸化を抑制したが、SMAD-3 あるいは p38 MAPK のリン酸化に何ら影響しなかった。
- ④ oncostatin-M は TGF- $\beta$  により惹起される VEGF の遊離および mRNA 発現を抑制した。

[考察と結論]

oncostatin M が TGF- $\beta$  により惹起される M-CSF の遊離および mRNA 発現、VEGF の遊離および mRNA 発現を抑制したことから、骨芽細胞において、oncostatin M は TGF- $\beta$  による M-CSF 産生および VEGF 産生を抑制すると考えられた。一方、各種阻害薬を用いた検討より、TGF- $\beta$  による M-CSF 産生には SMAD2/3、p38 MAPK、p42/p44 MAPK および SAPK/JNK が促進的に関与することが示唆された。この結果は既に明らかとしている VEGF 産生と同様であった((Kanno Y *et al.*, 2005; Tokuda H *et al.*, 2003; Yamamoto N *et al.*,

2015)。さらに、oncostatin M は TGF- $\beta$  により惹起される p44/p42 MAPK および SAPK/JNK のリン酸化を抑制したが、SMAD-3 あるいは p38 MAPK のリン酸化に何ら影響しなかったことから、その作用点は p44/p42 MAPK および SAPK/JNK の上流であると考えられた。骨折治癒機転において、TGF- $\beta$  は主に骨形成の促進に重要な役割を果たしている。M-CSF は破骨細胞前駆細胞が骨吸収活性を有する成熟破骨細胞へ分化する過程において必要不可欠な役割を担っていると考えられている。したがって今回明らかとなった oncostatin M の TGF- $\beta$  による M-CSF 産生に対する抑制作用から、骨折治癒の早期において、oncostatin M は破骨細胞による骨吸収を抑制することが示唆された。一方 VEGF 産生に対する抑制作用は、骨折治癒早期における血管新生抑制作用を示唆すると考えられ、非常に興味深い知見であると考えられた。以上、骨芽細胞様 MC3T3-E1 細胞において、oncostatin M は TGF- $\beta$  により惹起される M-CSF 産生および VEGF 産生を抑制すること、およびその作用点は p44/p42 MAPK および SAPK/JNK の上流であることが強く示唆された。

## 2) 骨芽細胞における TNF- $\alpha$ による M-CSF 産生および IL-6 産生に対するオリーブポリフェノールの作用

### [方法]

骨芽細胞様 MC3T3-E1 細胞に hydroxytyrosol および oleuropein を作用させた後、TNF- $\alpha$  で刺激し、培地中への M-CSF 遊離および IL-6 遊離を ELISA にて、M-CSF mRNA 発現および IL-6 mRNA 発現を RT-PCR 法にて解析した。Akt、p44/p42 MAPK および NF- $\kappa$ B のリン酸化を Western blot 法にて解析した。

### [結果]

- ①オリーブオイルに含まれるポリフェノールである hydroxytyrosol および oleuropein は、TNF- $\alpha$  により惹起される M-CSF の遊離および mRNA 発現、IL-6 の遊離および mRNA 発現を抑制した。
- ②Akt 阻害薬である deguerin は TNF- $\alpha$  により惹起される M-CSF 遊離を抑制したが、PD98059 は何ら影響しなかった。
- ③I $\kappa$ B の阻害薬である wedelolactone は、TNF- $\alpha$  により惹起される IL-6 遊離を抑制したが、M-CSF 遊離に何ら影響しなかった。
- ④hydroxytyrosol および oleuropein は、TNF- $\alpha$  により惹起される Akt および p44/p42 MAPK のリン酸化を抑制したが、NF- $\kappa$ B のリン酸化に何ら影響しなかった。

### [考察と結論]

オリーブオイルに含まれるポリフェノールである hydroxytyrosol および oleuropein は、TNF- $\alpha$  刺激に対する M-CSF 産生および IL-6 産生を抑制することを明らかにした。細胞内情報伝達機構に関し、TNF- $\alpha$  による M-CSF 産生には Akt のみが促進的に機能すること、IL-6 産生には p44/p42 MAPK と Akt が促進的に、NF- $\kappa$ B が抑制的に機能することを今回までの研究で明らかにした。今回、hydroxytyrosol および oleuropein は、TNF- $\alpha$  により惹起される Akt および p44/p42 MAPK のリン酸化を抑制したが、NF- $\kappa$ B のリン酸化に何ら影響しないことを示した。以上より、hydroxytyrosol および oleuropein は p44/p42 MAPK と Akt の上流において抑制作用を示すと考えられた。M-CSF は前述のように、骨吸収活性を有する破骨細胞への分化において必要不可欠な役割を果たす。また、IL-6 は、骨吸収因子として作用することが知られている。以上の結果から、オリーブポリフェノールは骨芽細胞の機能制御を介して骨吸収を抑制する可能性が示唆された。これは植物性化学物質の骨代謝への興味深い作用を示す新知見と考えられた。以上、骨芽細胞様 MC3T3-E1 細胞において、オリーブポリフェノールは、TNF- $\alpha$  刺激に対する M-CSF 産生および IL-6 産生を抑制すること、その作用点は

p44/p42 MAPK および Akt の上流であることが強く示唆された。

## 2. 社会活動

- 1) 日本医療研究開発機構 課題評価委員(徳田治彦)
- 2) 大府市「健康都市おおぶ」推進会議 会長(徳田治彦)
- 3) 愛知県健康づくり振興事業団 倫理審査・利益相反委員会 委員(徳田治彦)
- 4) 日本老年医学会 評議員 (徳田治彦)
- 5) 日本内分泌学会 評議員 (徳田治彦)
- 6) 国立医療学会 「医療」編集委員 (徳田治彦)
- 7) 日本人間ドック学会 2021 年度高齢者のための健診・予防医療のあり方検討委員会 委員(徳田治彦)

## IV. 研究成果

### 1. 刊行物

#### (1) 原著

- 1) Tachi J, Onuma T, Yamaguchi S, Kim W, Hioki T, Matsushima-Nishiwaki R, Tanabe K, Tokuda H, Kozawa O, Iida H. Duloxetine suppresses BMP-4-induced release of osteoprotegerin via inhibition of the SMAD signaling pathway in osteoblasts. *Biochem Cell Biol*, 99: 578-586, 2021.
- 2) Kim W, Tokuda H, Tanabe K, Yamaguchi S, Hioki T, Tachi J, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O, Iida H. Acetaminophen reduces osteoprotegerin synthesis stimulated by PGE<sub>2</sub> and PGF<sub>2α</sub> in osteoblasts: Attenuation of SAPK/JNK but not p38 MAPK or p44/p42 MAPK. *Biomed Res*, 42: 77-84, 2021.
- 3) Hioki T, Tokuda H, Kuroyanagi G, Kim W, Tachi J, Matsushima-Nishiwaki R, Iida H, Kozawa O. Olive polyphenols attenuate TNF- $\alpha$ -stimulated M-CSF and IL-6 synthesis in osteoblasts: Suppression of Akt and p44/p42 MAP kinase signaling pathways. *Biomed Pharmacother*, 141: 111816, 2021.
- 4) Hioki T, Tokuda H, Tanabe K, Kim W, Tachi J, Yamaguchi S, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O, Iida H. Amplification by tramadol of PGD<sub>2</sub>-induced osteoprotegerin synthesis in osteoblasts: Involvement of m-opioid receptor and 5-HT transporter. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 172: 102323, 2021.
- 5) Kuroyanagi G, Kawabata T, Tokuda H, Fujita K, Matsushima-Nishiwaki R, Sakai G, Tachi J, Hioki T, Kim W, Iida H, Otsuka T, Kozawa O. Attenuation by HSP90 inhibitors of EGF-elicited migration of osteoblasts: Involvement of p44/p42 MAP kinase. *Connect Tissue Res*, 63: 359-369, 2022.
- 6) Hioki T, Kuroyanagi G, Fujita K, Sakai G, Kawabata T, Kim W, Tachi J, Matsushima-Nishiwaki R, Iida H, Kozawa O, Tokuda H. Incretins enhance PGF<sub>2α</sub>-induced synthesis of IL-6 and osteoprotegerin in osteoblasts. *Horm Metab Res*, 54: 42-49, 2022.
- 7) Mizutani D, Tokuda H, Onuma T, Uematsu K, Nakashima D, Ueda K, Doi T, Enomoto Y, Matsushima-Nishiwaki R, Ogura S, Iida H, Kozawa O, Iwama T. Amyloid  $\beta$  protein negatively regulates human platelet activation induced by thrombin receptor-activating protein. *Biosci Biotechnol Biochem*, 86: 185-198, 2022.
- 8) Sable-Morita S, Okura M, Tanikawa T, Kawashima S, Tokuda H, Arai H. Associations between diabetes-related foot disease, diabetes, and age-related complications in older patients. *Eur Geriatr Med*, 12: 1003-1009, 2021.



- 9) Sable-Morita S, Tanikawa T, Satake S, Okura M, Tokuda H, Arai H. Microvascular complications and frailty can predict adverse outcomes in older patients with diabetes. *Geriatr Gerontol Int*, 21: 359-363, 2021.
- 10) Kaneda H, Ida Y, Kuwahara R, Sato I, Nakano T, Tokuda H, Sato T, Murakoshi T, Honke K, Kotani N. Proximity proteomics has potential for extracellular vesicle identification. *J Proteome Res*, 20: 3519-3531, 2021.
- 11) Sugimoto T, Araki A, Fujita H, Honda K, Inagaki N, Ishida T, Kato J, Kishi M, Kobayashi K, Kouyama K, Noma H, Ohishi M, Satoh-Asahara N, Shimada H, Sugimoto K, Suzuki S, Takeya Y, Tamura Y, Tokuda H, Umegaki H, Watada H, Yamada Y, Sakurai T. The multi-domain intervention trial in older adults with diabetes mellitus for prevention of dementia in Japan: Study protocol for a multi-center, randomized, 18-month controlled trial. *Front Aging Neurosci*, 13: 680341, 2021.
- 12) Sable-Morita S, Arai Y, Takanashi S, Aimoto K, Okura M, Tanikawa T, Maeda K, Tokuda H, Arai H. Development and testing of the foot care scale for older Japanese diabetic patients. *Int J Low Extrem Wounds*, 15347346211045033, 2021 Online ahead of print.
- 13) Nishikimi A, Kojima M, Watanabe K, Watanabe A, Yasuoka M, Oshima H, Tokuda H, Niida S. Seroprevalence of antibodies against SARS-CoV-2 among workers in a national research institute and hospital in central Japan. *GHM Open*, 1: 40-42, 2021.
- 14) Nishikimi A, Watanabe K, Watanabe A, Yasuoka M, Oshima H, Kitagawa Y, Tokuda H, Niida S, Kojima M. Prevalence of SARS-CoV-2 antibodies after one-year follow up among workers in a research institute in Japan. *J Infect*, 84: e23-e25, 2022.
- 15) Doi T, Hioki T, Tachi J, Ueda K, Matsushima-Nishiwaki R, Iida H, Ogura S, Kozawa O, Tokuda H. Oncostatin M reduces the synthesis of macrophage-colony stimulating factor stimulated by TGF- $\beta$  via suppression of p44/p42 MAP kinase and JNK in osteoblasts. *Biomedical Res*, 43: 41-51, 2022.

## (2) 書籍・総説

- 1) 谷川隆久, 川嶋修司, 徳田治彦. 糖尿病と MCI. 認知症サポート医・認知症初期集中支援チームのための認知症診療ハンドブック. 南江堂. pp112-115, 2021.
- 2) 徳田治彦, 川嶋修司. 糖尿病. 老年医療グリーンノート. 中外医学社. pp243-251, 2022.
- 3) 徳田治彦, 川嶋修司. 肥満症. 老年医療グリーンノート. 中外医学社. pp258-264, 2022.

## (3) その他

## (4) 特許

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演・シンポジウム

### (2) 国際学会

(3)一般発表

(4)その他

#### V. 研究班会議の発表

- 1) 徳田治彦. B-08 医療前のライフログデータおよび健診結果を活用する予測先制医療のための研究. 国立高度専門医療研究センター医療研究連携推進本部. 2021年12月24日. Web会議発表.

#### VI. メディア

#### VII. 受賞

#### VIII. 外部資金獲得状況

- 1) 徳田治彦(分担). 認知症予防を目指した多因子介入によるランダム化比較研究(20de0107002h0002). 認知症対策官民イノベーション実証基盤整備事業. 150万円
- 2) 徳田治彦(分担). 医療前のライフログデータおよび健診結果を活用する予測先制医療のための研究. 国立高度専門医療研究センター医療研究連携推進本部. 600万円

# 炎症・免疫機構研究部

## I. 研究部概要

炎症・免疫機構研究部は2021年4月のジェロサイエンス研究センターの発足にあわせて、丸山光生部長(併任)、杉本昌隆副部長の常勤スタッフ2名、2本柱の研究体制で新たにスタートした研究部である。前身となる老化機構研究部では老化あるいはそれが引きがねとなるような高齢期に多い疾患に対し、細胞、分子レベルで起こっていることメカニズムを、独創的な着眼点で基礎的に深く掘り下げて理解し、解明への糸口をつかむ研究を基礎的な老化研究として推進していた。炎症・免疫機構研究部では、これまで同様、加齢に伴う生体機能低下に共通する分子レベルでのメカニズムの解明と臨床研究につながる基盤的分子情報の確立することをミッションに掲げつつ、より老化に伴う炎症の蓄積や加齢に伴う免疫応答の低下のメカニズムを解明する。さらにその過程においても分子、細胞レベルで得られた成果を組織あるいは動物個体を用いた検証を行い、最終的には高齢者の臨床治療に直結した知見を得る応用研究を目指している。

## II. 構成員

部 長: 丸山光生  
副 部 長: 杉本昌隆  
研 究 員: 川口耕一郎(～2月末)、杉山悠真  
特任研究員: 津島博道  
研究補助員: 井村理恵, 太田祐子, 大西恵子, 山田あかね, 金森久美子  
近藤麻衣, 十鳥夕子, 浅井あづさ, 齊藤信子, 山本利奈  
客員研究員: 徳永暁憲, 石神昭人, 島田順一, 本山 昇, 多田敬典  
外来研究員: 川口耕一郎(3月～)  
研 究 生: 新井 聡, 森田悠治

## III. 2021年度の活動内容

### 1. 研究活動

#### (1) 老化に伴う免疫系の機能低下機序に関する研究

免疫系の老化に限らず、高齢者の生体機能は一応に低下することが知られている。分子あるいは細胞レベルでの脆弱化のメカニズムの解明にはモデル動物を用いた老化細胞の可視化や除去を含め老化を制御する事が個体老化研究を進める上で極めて重要と言える。2021年、我々は腸管を含む粘膜免疫系の加齢に伴う機能低下と腸内細菌の宿主免疫機能制御に注目して、炎症の制御に関わる免疫応答機構の解析を続けた。加齢による腸内細菌叢やその代謝産物の変化や栄養介入を通して、全身性の炎症制御、あるいは腸管以外の粘膜系を含めた感染を含む生体防御の分子機構がどのように関連するのかを解明することを目指した。先行研究で *Lactobacillus paracasei* KW3110 の長期にわたる栄養介入が加齢に伴う慢性炎症を腸管局所で抑制し、網膜マクロファージを介した炎症ならびに網膜神経節細胞死も抑制すること (Morita et al. *Aging* (Albany NY) 2018) に続いて、本年はマウス個体の生存率において延伸が確認され、老化による昼夜の活動量バランスの乱れを抑制する事を明らかにできた (Morita et al. *Exp Gerontol.* 2021)。また当該年度は「高齢者の感染ならびに炎症に対する免疫制御機能に関する基礎研究」の一部として、免

疫老化関連遺伝子の1つである Zizimin2 (Ziz2)を中心とした Zizimin ファミリーの免疫系に関する分子機構を明らかにする機能解析、とりわけ Ziz2 の個体レベルでの免疫応答低下に関わる B 細胞解析を引き続き行った。その結果、Ziz2 は胚中心 B 細胞の積極的な選択、B 細胞の固有抗原認識、さらには記憶 B 細胞の安定な維持機構にも関与することが示唆され、獲得免疫系の免疫応答に加えて、免疫老化にも積極的に関与している事を彷彿とさせる研究成果を得た (Sugiyama et al. *Immunity and Ageing*, 2022)。

## (2) 呼吸器病態における細胞老化の役割に関する研究

古くから細胞老化は、極めて強力な細胞自律的がん抑制機構として機能することが知られていた。一方で近年、老化細胞が SASP を介して非細胞自律的ながんを促進することが明らかになってきた。我々はメラノーマ肺転移モデルを用い、肺組織内の老化細胞ががん細胞の肺転移を促進することを報告した (Kawaguchi et al. *iScience* 2021)。我々は老化細胞のがん転移促進作用が、細胞老化依存的な E カドヘリン分子のエクトドメインシエディングによって生じる遊離型 E カドヘリンによって仲介されることを見出し、さらにヒト検体の解析から、肺組織への遠隔転移が認められるメラノーマ患者では、有意に血中 E カドヘリン量の増加が認められた。以上の結果から、老化細胞依存的に賛成される遊離型 E カドヘリンは、がん転移抑制の創薬標的となることや、がんの悪性度を診断するマーカーとしても利用できることが期待される。

また当該年度は、我々がこれまでに行ってきたモデル動物を用いた老化細胞依存的な肺組織病態の解析方法について体系化してまとめ、原著論文として報告した (Kawaguchi et al. *STAR Protocols* 2021)。

## 2. 社会活動

- 1) 日本基礎老化学会 理事 副理事長 (丸山光生)
- 2) 日本基礎老化学会 理事 (杉本昌隆)
- 3) 日本老年学会 理事 (丸山光生)
- 4) 日本老年医学会 代議員 (丸山光生)
- 5) 日本抗加齢医学会 評議員 (丸山光生)
- 6) 日本抗加齢医学会 評議員 (杉本昌隆)
- 7) 第 32 回 日本老年学会 第 44 回日本基礎老化学会大会合同会 大会長 (丸山光生)
- 8) 名古屋大学大学院医学研究科老化基礎科学講座 連携教授 (丸山光生)
- 9) 名古屋大学大学院医学研究科老化基礎科学講座 連携准教授 (杉本昌隆)
- 10) 愛知県社会福祉協議会 あいちシルバーカレッジ講師 (丸山光生)
- 11) 東京都健康長寿医療センター研究所 研究協力員 (丸山光生)
- 12) *Geriatrics & Gerontology International* 誌  
• Associate Editors (Mitsuo Maruyama)
- 13) *Archives of Gerontology and Geriatrics* 誌  
• Associate Editors (Mitsuo Maruyama)

## IV. 研究成果

### 1. 刊行物

#### (1) 原著

- 1) Morita Y, Jounai K, Tomita Y, Maruyama M. Long-term intake of *Lactobacillus paracasei* KW3110 prevents

age-related circadian locomotor activity and changes in gut metabolism in physiologically aged mice. *Exp Gerontol*, 153: 111477, 2021.

- 2) Kawaguchi K, Komoda K, Mikawa R, Asai A, Sugimoto M. Cellular senescence promotes cancer metastasis by enhancing soluble E-cadherin production. *iScience*, 24(9): 103022, Aug 2021.
- 3) Kawaguchi K, Hashimoto M, Mikawa R, Asai A, Sato T, Sugimoto M. Protocol for assessing senescence-associated lung pathologies in mice. *STAR Protocol*, 2: 100993, 2021.
- 4) Suda M, Shimizu I, Katsuomi G, Yoshida Y, Hayashi Y, Ikegami R, Matsumoto N, Yoshida Y, Mikawa R, Katayama A, Wada J, Seki M, Suzuki Y, Iwama A, Nakagami H, Nagasawa A, Morishita R, Sugimoto M, Okuda S, Tsuchida M, Ozaki K, Nakanishi-Matsui M, Minamino T. Senolytic vaccination improves normal and pathological age-related phenotypes and increases lifespan in progeroid mice. *Nat Aging*, 1: 1117-1126, 2021.
- 5) Sugiyama Y, Fujiwara M, Sakamoto A, Tsushima H, Nishikimi A, Maruyama M. The immunosenescence-related factor DOCK11 is involved in secondary immune responses of B cells. *Immun Aging*, 19(1): 2, 2022.

## (2) 書籍・総説

- 1) 杉山悠真, 丸山光生. 細胞老化と肺がん発生. *週刊医学のあゆみ*, 277(2), 2021.
- 2) 渡辺憲史, 亀井優香, 木村郁夫, 丸山光生. 加齢変化における水溶性大豆イソフラボン Soyaf Flavone HG の抗炎症効果と腸内細菌叢との関連. *大豆たん白質研究*, 23(41): pp1-9, 2021.
- 3) 丸山光生. 第 44 回日本基礎老化学会大会が残すもの～基礎老化研究と学術集会を再考した集い～. *基礎老化研究*, 45(3): pp45-46, 2021.
- 4) 川口耕一郎, 杉本昌隆. SASP による疾病発症メカニズム. *医学の歩み*, 279(5): pp374-377, 2021.
- 5) 丸山光生. 「老化と免疫機能」Immunosenescence と Inflammaging の接点とは. 別冊 *BIO Clinica* 慢性炎症と疾患(老化と慢性炎症), 10(2): pp20-24, 2021.
- 6) 丸山光生. 健康長寿につながるフードスタイルとジェロサイエンス研究. *FOOD Style* 21, 26: 29, 2022.
- 7) 杉本昌隆, 川口耕一郎. 呼吸器疾患における老化細胞の病理的役割. *実験医学*, 39: pp 390-394, 2022.
- 8) 川口耕一郎, 杉本昌隆. 「生物の寿命延長」. 第 8 章 老化細胞の除去・制御による寿命延長「老化細胞除去モデル」. 南野 徹 監修. S&T 出版. 2022.

## (3) その他

## (4) 特許

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 杉本昌隆. 呼吸器疾患における細胞老化の役割. 第 21 回日本抗加齢医学会総会, シンポジウム. 2021 年 6 月 25 日. 京都市(WEB 発表).
- 2) Sugimoto M. Senolysis: a potential approach against pulmonary aging and diseases. 第 80 回日本癌学会

学術総会シンポジウム. 2021年9月30日. 横浜市.

- 3) 丸山光生. 炎症抑制につながる栄養介入と個体老化, 第43回日本臨床栄養学会総会・第42回日本臨床栄養協会総会. 2021年10月3日. シンポジウム Web 開催.
- 4) 丸山光生, 杉山悠真, 津島博道, 錦見昭彦. 生体防御系の加齢変化と個体老化. 第94回日本生化学会大会, シンポジウム「老化と生体防御システム」. 2021年11月5日. Web 開催.
- 5) 丸山光生. 加齢に伴う炎症抑制を考える食と免疫. 脳心血管抗加齢研究会第17回学術大会・日本抗加齢協会第5回学術フォーラム, シンポジウム「食と免疫」. 2021年12月17日. 大阪市.
- 6) 杉山悠真, 津島博道, 錦見昭彦, 丸山光生. 細胞老化における p16<sup>INK4a</sup> の発現に付随した CC ケモカインクラスター遺伝子発現様式, ワークショップ: 炎症老化 "inflammaging" の深化と展開. 第44回日本分子生物学会年会. 2021年12月3日. 横浜市.

## (2) 国際学会

- 1) Kawaguchi K, Asai A, Sugimoto M. Senescence-dependent ectodomain shedding of E-cadherin promotes cancer metastasis. The 6th International Cell Senescence Association Conference. Dec 13, 2021. Osaka.
- 2) Maruyama M. Inflammaging, taking lessons from history. Workshop Organizer and Closing Remarks, The 44<sup>th</sup> Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan. Dec 2, 2021. Yokohama.

## (3) 一般発表

- 1) Sugiyama Y, Nishikimi A, Maruyama M. Diversity of p16<sup>INK4a</sup>-associated chronological senescence in MEF culture. 第44回日本基礎老化学会大会. 2021年6月12日. 大府市.
- 2) Kawaguchi K, Komoda K, Mikawa R, Asai A, Sugimoto M. Senescence-dependent alveolar factor promotes cancer metastasis. 第44回日本基礎老化学会大会. 2021年6月12日. 大府市.
- 3) Goto A, Hashimoto M, Endo Y, Yokogawa S, Maruyama M, Yamashita H. CREG1 enhances muscle function in mice. 第44回日本基礎老化学会大会. 2021年6月12日. 大府市.
- 4) Tada H. Age-related changes in glucocorticoid secretion patterns are involved in synaptic aging. 第44回日本基礎老化学会大会. 2021年6月12日. 大府市.
- 5) Maruyama M. Inflammaging, taking lessons from history. Workshop Organizer and Closing Remarks, The 44<sup>th</sup> Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan. Dec 2, 2021. Yokohama.
- 6) 川口耕一郎, 古茂田かおり, 三河隆太, 浅井あづさ, 杉本昌隆. 細胞老化はメラノーマの肺転移を促進する. 第44回日本分子生物学会年会. 2021年12月2日. 横浜市.
- 7) 藤原光宏, 丸山光生, 錦見昭彦. The role of MELK in B cell proliferation and differentiation. 第50回日本免疫学会学術集会. 2021年12月9日. 奈良.

## (4) その他

- 1) 丸山光生. 基礎老化研究から見た免疫系の加齢変化. 第21回日本抗加齢医学会総会 専門医 指導士共通プログラム. 2021年6月27日. 京都市.
- 2) 丸山光生. 老化細胞を制御してわかるスキンエイジングと炎症のメカニズム. 第一三共ヘルスケア株式会社講演会. 2021年11月18日. 品川区.

- 3) 丸山光生. 老化の基礎研究から学び解く、栄養摂取と炎症抑制. ～健康長寿につながる食品・栄養と炎症・免疫の関係～. 医療経済研究・社会保険福祉協会. 健康食品セミナー. 2021年11月19日. Web開催.
- 4) 津島博道, 丸山光生. 老齢 SARS-CoV-2 感染モデルマウスを用いた COVID-19 高齢者重篤化に関する研究. 第6回 NCGG サマーリサーチセミナー. 2021年11月24日. 大府市.
- 5) 丸山光生. 知っておきたい高齢者の免疫と栄養の関係～健康長寿への道～. 日本基礎老化学会第2回市民フォーラム「人生100年時代の健康意識 in 山陽小野田」. 2021年11月27日. 山口市.
- 6) 丸山光生. 慢性炎症と免疫老化のメカニズム. 日本抗加齢医学会専門医・指導士認定委員会主催講習会. 2022年2月20日. 大阪市(ハイブリット開催).

## V. 研究班会議の発表

## VI. メディア

## VII. 受賞

- 1) 杉山悠真. 第44回日本基礎老化学会大会一般講演～細胞老化～の部. Most Impressive Presentator 賞

## VIII. 外部資金獲得状況

- 1) 丸山光生(代表). 老齢 SARS-CoV-2 感染モデルマウスにおける免疫機構の解析と重篤化との関連. 北海道大学一般共同研究. 39.4万円(総額39.4万円)
- 2) 杉本昌隆(代表). 喫煙病態における細胞老化の役割. 喫煙科学研究財団. 200万円(総額850万円)
- 3) 杉本昌隆(代表). 細胞の質的变化に基づく肺組織老化・疾患促進機構の研究:細胞老化の視点から. 文部科学省科学研究費 基盤研究(B). 403万円(総額1,781万円)

# 統合生理学研究部

## I. 研究部概要

脳、特に視床下部による老化と睡眠の共通制御機構の探索を通して本質的な老化・寿命制御メカニズムの解明を目指すことに加え、老化関連性睡眠障害やその他の病態への臨床応用を目指し、以下の研究課題に取り組んでいる：1) 加齢に伴う睡眠変化の中枢性制御メカニズムの解明、2) 慢性的な睡眠変化が全身の生理学的機能や個体寿命への及ぼす影響の検討とその制御機構の解明、3) ヒトにおける老人性睡眠障害のバイオマーカーの探索。

## II. 構成員

副 部 長： 佐藤亜希子

研 究 員： 辻 将吾

研究補助員： 後藤三緒, 壁谷慶子, 和波杏奈

研 究 生： 清塚麻衣, 丸山栞穂

## III. 2021 年度の活動内容

### 1. 研究活動

#### (1) 加齢に伴う睡眠変化の中枢性制御メカニズムの解明

脳、特に視床下部が哺乳類の老化寿命制御を制御する分子制御機構を明らかにするため、様々なモデルマウスを用いた解析を行ってきた。その中で、視床下部背内側部に発現している PR-domain containing protein 13 (Prdm13) に着目して研究を進めてきた。当該年度は、長年進めてきた視床下部の神経核特異的な Prdm13 ノックアウトマウスの解析を軸とした論文のリバイスを進めているところである。また、この研究成果については、一般演題としての学会発表も積極的に行い、辻研究員が2つの学会賞を受賞した。

#### (2) 慢性的な睡眠変化が全身の生理学的機能や個体寿命へ及ぼす影響の検討とその制御機構の解明

視床下部の神経核特異的に Prdm13 をノックアウトしたマウスでは若齢期から睡眠障害が認められ、老齢になると睡眠以外の生理機能が低下し最終的に寿命が短縮する。そこで、ノックアウトマウスの様々な負荷への脆弱性を検証することで睡眠制御系の破綻からもたらされる生理機能変化とそのメカニズムが解明されるのではないかと考えた。本テーマについては、後藤研究補助員が中心となり、加えて清塚研究生と丸山研究生が意欲的に参画し、当該年度より開始した。

#### (3) ヒトにおける老人性睡眠障害のバイオマーカーの探索

本研究部では老化に伴う睡眠変化が老化の指標となりうる可能性を見出したため、そのバイオマーカーの探索も行っている。当該年度は、昨年度から継続している共同研究において、長期縦断疫学研究 (National Institute for Longevity Sciences-Longitudinal Study of Aging: NILS-LSA) から得られた血液検体の解析を行った。マウス実験で選定された候補遺伝子や微小核酸量がヒトにおいて年齢や睡眠形態と相関するののかについて検討中である。また、多因子介入試験 (Japan-multimodal intervention Trial for prevention of dementia: J-MINT) を通して疫学・臨床研究者との共同研究も継続しており、我々の研究成果を基礎から臨床応用へ発展させる可能性を、引き続き見出そうとしている。本テーマについては、後藤研究補助員と壁谷研究補助員の連携により検体の管理・解析が円滑に進行された。



## 2. 社会活動

### IV. 研究成果

#### 1. 刊行物

##### (1) 原著

##### (2) 書籍・総説

- 1) 佐藤亜希子. 睡眠と脳内の寿命制御因子. 医学のあゆみ, 279: 3 pp56-359, 2021.
- 2) 佐藤亜希子. 脳老化と神経変性疾患における細胞老化. 実験医学, 40: pp401-406, 2022.

##### (3) その他

##### (4) 特許

#### 2. 学会発表

##### (1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 佐藤亜希子. 視床下部背内側部神経による睡眠調節と中枢性老化・寿命制御機構. 第 32 回日本老年医学会シンポジウム. 2021 年 6 月 13 日. 名古屋市 (Web 発表).
- 2) 佐藤亜希子. 視床下部背内側部神経を介した睡眠と老化寿命制御機構. 第 21 回日本抗加齢医学会総会シンポジウム. 2021 年 6 月 27 日. 京都市 (Web 発表).
- 3) 佐藤亜希子. 加齢に伴う睡眠の変化と老化寿命制御への関与. 第 31 回新薬創薬談話会. 2021 年 8 月 31 日. Web 開催.
- 4) 佐藤亜希子. 視床下部神経による睡眠と老化寿命の共通制御メカニズム. 第 94 回日本生化学会シンポジウム. 2021 年 11 月 3 日. Web 開催.
- 5) 佐藤亜希子. 加齢に伴う睡眠形態の変容とその可逆性について. OYC バイオシンポジウム. 2021 年 6 月 8 日. Web 開催.

##### (2) 国際学会

- 1) Satoh A. Central regulation of aging and longevity through sleep control in mammals. 10th Symposium of the Smart-Aging Center at Tohoku University. April 16, 2021. Virtual.

##### (3) 一般発表

- 1) 辻 将吾, 佐藤亜希子. Prdm13-expressing neurons regulate sleep-wake patterns during aging. 第 40 回日本基礎老化学会大会. 2021 年 6 月 12 日. 名古屋市 (Web 発表).
- 2) 辻 将吾, 佐藤亜希子. Prdm13-expressing neurons regulate sleep-wake patterns during aging. 第 32 回日本老年医学会総会合同セッション. 2021 年 6 月 13 日. 名古屋市 (Web 発表).

##### (4) その他

## V. 研究班会議の発表

- 1) 佐藤亜希子. AMED 老化メカニズムの解明・制御プロジェクト第 5 回リポート. 2022 年 3 月 1 日. Web 開催.

## VI. メディア

## VII. 受賞

- 1) 辻 将吾. 第 40 回日本基礎老化学会大会一般演題. 若手奨励賞.
- 2) 辻 将吾. 第 32 回日本老年医学会総会合同セッション. 最優秀賞.

## VIII. 外部資金獲得状況

- 1) 佐藤亜希子(分担). 老化機構・制御研究拠点. 日本医療研究開発機構老化メカニズムの解明・制御プロジェクト. 1,077 万円
- 2) 佐藤亜希子(代表). 老化に伴う入眠障害と体温調節能低下を制御する視床下部背内側核の役割. 文部科学省科研費(基盤研究 B). 290 万円(総額 1,280 万円)
- 3) 佐藤亜希子(代表). 老化過程において視床下部機能を積極的に維持する分子制御機序. 文部科学省科研費(挑戦的萌芽研究). 170 万円(総額 500 万円)
- 4) 古庄克宏(代表). カロリー制限により誘導される抗老化作用における、視床下部神経活性化の重要性の解明. 文部科学省科研費(若手研究). 180 万円(総額 340 万円)

# 統合神経科学研究部

## I. 研究部概要

栄養エネルギー代謝の変容・運動が認知機能へ与える影響とその分子メカニズムを明らかにし、前認知症段階を反映する有用なバイオマーカー候補の同定と有効な認知症の予防・治療法の開発を目指している。

## II. 構成員

部長：田口明子

研究員：王 蔚(～2021年6月), 辻 竜平(2021年11月～)

特任研究員：柴山雄大(～2021年10月)

研究補助員：丸山めぐみ, 黒岩智恵美, 新村美希

客員研究員：大澤匡弘(名古屋市立大学薬学部准教授)

外来研究員：田之頭大輔, 王 蔚(2021年7月～)

## III. 2021年度の活動内容

### 1. 研究活動

#### (1) 2型糖尿病がアルツハイマー病(AD)病態へ与える影響に関する研究

認知機能障害発症前の若齢期・次世代型 AD モデルマウス (APPKI マウス: 理化学研究所・西道研; 名古屋市立大学・斎藤研との共同研究) に 2 型糖尿病を誘導させたところ、本マウスでは、2 型糖尿病付加野生型マウスより耐糖能障害が悪化することを見出した。さらに、APPKI マウスでは血中ケトン値の顕著な低下も見られることが分かった。しかしながら、観察されたこれらの栄養代謝異常は、APPKI マウスの若齢期から上昇が見られるアミロイド  $\beta$  値および記憶学習能へ影響を与えないことが判明した。

#### (2) 栄養代謝・認知機能調節におけるグリア糖代謝調節経路の役割に関する研究

グリアに特異的糖代謝調節経路の機能欠損は、若齢期で耐糖能異常と認知機能障害を誘導するが、この時、グリアでは老化様の形態異常が観察され、ミトコンドリア関連因子と脳の糖代謝関連分子群および海馬の乳酸値の顕著な変化が惹起されていることを見出した。

#### (3) AD 死後脳における糖代謝調節経路関連因子の変容についての検討

高度な神経細胞脱落と神経原線維変化(NFT)が進んだ段階のAD患者死後脳(新潟大学脳研より分与)の検体で、糖代謝調節経路主要調節因子の特異的な減少に加え、その他の糖代謝調節因子およびエネルギー代謝関連分子の有意な変化が生じていることを明らかにした。

### 2. 社会活動

- 1) 日本医療研究開発機構 (AMED) 課題評価委員 (田口明子)
- 2) 日本学術振興会国際事業委員会委員 (田口明子)
- 3) 日本糖尿病肥満動物学会将来計画ワーキンググループ委員 (田口明子)
- 4) 日本糖尿病肥満動物学会若手研究奨励賞選考委員 (田口明子)
- 5) 日本糖尿病肥満動物学会評議員 (田口明子)

6) 日本老年医学会老年医学研究助成選考委員会委員(田口明子)

7) ジャクソンラボラトリージャパン B6J 研究会世話人(田口明子)

#### IV. 研究成果

##### 1. 刊行物

###### (1) 原著

1) Tanokashira D, Wang W, Maruyama M, Kuroiwa C, White MF, Taguchi A. Irs2 deficiency alters hippocampus-associated behaviors during young adulthood. *Biochem Biophys Res Commun*, 559: 148-154 2021.

2) Wang W, Tanokashira D, Maruyama M, Kuroiwa C, Saito T, Saido TC, Taguchi A. Young APPKI<sup>NL-G-F/NL-G-F</sup> mice display high-fat diet-induced metabolic disturbances and specific disorders associated with brain energy homeostasis. *BioRxiv* 2021.

###### (2) 書籍・総説

1) 田口明子, 石塚公子. 精神疾患の病因は脳だけじゃなかった-全身性の代謝・炎症から腸内細菌、プロテオスタシスの影響まで-精神神経疾患と栄養エネルギー代謝障害- 実験医学. 39(9): pp1331-1336, 2021.

###### (3) その他

###### (4) 特許

##### 2. 学会発表

###### (1) 特別講演・シンポジウム

1) 田口明子. 神経疾患と栄養エネルギー代謝障害. *Neurological disorders and impaired nutritional energy metabolism. Neurological disorders and impaired nutritional energy metabolism. 第75回日本栄養・食糧学会大会. 2021年7月4日(Web開催).*

###### (2) 国際学会

1) Tanokashira D, Wang W, Maruyama M, Kuroiwa C, Morris White, Taguchi A. IRS2 deficiency accompanied by type 2 diabetes exerts a negative impact on hippocampal-dependent cognitive function. *Society for Neuroscience 2021. Nov 11~12, 2021 (Web presentation).*

###### (3) 一般発表

1) 王 蔚, 田之頭大輔, 丸山めぐみ, 黒岩智恵美, Morris F White, 田口明子. グリア細胞インスリンシグナルを介した代謝異常・認知機能障害発症機序の解明. 第63回日本老年医学会学術集会. 2021年6月11日~7月4日. Web開催.

2) 王 蔚, 田之頭大輔, 丸山めぐみ, 黒岩智恵美, Morris F White, 田口明子. 栄養代謝および認知機能

の調節におけるグリアインスリンシグナルの役割についての検討. 第 36 回日本糖尿病合併症学. 2021 年 10 月 8 日～11 月 8 日. 滋賀県大津市(Web 発表).

- 3) 田口明子, 田之頭大輔, 丸山めぐみ, 黒岩智恵美, Morris F White. グリアインスリンシグナルを介した認知機能障害発症機序の解明. 第 40 回日本認知症学会学術集会. 2021 年 11 月 27 日. 東京(Web 発表).
- 4) 田之頭大輔, 王 蔚, 丸山めぐみ, 黒岩智恵美, 齊藤貴志, 西道隆臣, 田口明子. 認知症の発症・進行における脳インスリンシグナルの役割. 第 47 回日本神経内分泌学会学術集会. 2021 年 10 月 30 日. 奈良市(Web 発表).
- 5) 田之頭大輔, 王 蔚, 丸山めぐみ, 黒岩智恵美, 齊藤貴志, 西道隆臣, 田口明子. 脳 IRS1 修飾変化を介する認知機能障害の発症・進行機構の解明. Elucidation of the mechanism of onset and progression of cognitive dysfunction mediated by alterations in neural IRS1 modification. 第 44 回日本分子生物学会年会. 2021 年 12 月 2 日. 横浜市(Web 発表).
- 6) Taguchi A, Tsuji R, Wang W, Tanokashira D, Maruyama M, Kuroiwa C. Effects of glial insulin signaling deletion on cognitive functions. 第 99 回日本生理学会大会. 2022 年 3 月 17 日. 仙台市(Web 発表).
- 7) 辻 竜平, 田之頭大輔, 王 蔚, 丸山めぐみ, 黒岩智恵美, 齊藤貴志, 西道隆臣, 田口明子. 2 型糖尿病が脳インスリンシグナルとアルツハイマー病態に与える影響. 2022 年日本農芸化学. 2022 年 3 月 18 日 (Web 開催).

(4)その他

## V. 研究班会議の発表

## VI. メディア

- 1) マイナビニュース. 2021 年 7 月 13 日. 「糖尿病患者のインスリン作用経路分子の欠損変異に認知機能障害の誘導を確認」. <https://news.mynavi.jp/techplus/article/20210713-1920688/>.
- 2) Trust Information Space (TIS). 2021 年 7 月 14 日. 「〈国立長寿医療研究センター〉インスリン作用経路分子の欠損変異が 2 型糖尿病とともに認知機能障害を誘導することを発見」. <https://t-i-s.jp/newsdetails/3639>
- 3) 糖尿病リソースガイド. 2021 年 8 月 3 日. 「インスリン作用経路分子 IRS2 の欠損変異が 2 型糖尿病と認知機能障害を誘導国立長寿研」. <https://dm-rg.net/news/6419a3d7-c0ed-4fe3-967d-94c2e57cbaf2>.
- 4) Excite ニュース. 2021 年 7 月 13 日. 「糖尿病患者のインスリン作用経路分子の欠損変異に認知機能障害の誘導を確認」. [https://www.excite.co.jp/news/article/Cobs\\_2264531/](https://www.excite.co.jp/news/article/Cobs_2264531/).

## VII. 受賞

## VIII. 外部資金獲得状況

- 1) 田口明子(代表). 低栄養による認知機能低下促進経路の探索. 日本学術振興会科学研究費助成事業 挑戦的研究(萌芽). 260 万円(総額 650 万円)
- 2) 田口明子(代表). グリア細胞代謝調節経路を介した栄養恒常性・認知機能調節機構の解明. 日本学術振

興会科学研究費助成事業 基盤研究(B). 1,114 万円(総額 1,768 万円)

- 3) 田口明子(代表). エネルギー代謝異常を介した認知機能障害を反映するバイオマーカーの開発. 鈴木謙三記念医科学応用研究財団. 100 万円(総額 100 万円)

# ケミカルバイオロジー研究部

## I. 研究部概要

高齢者の健康寿命延伸法の開発を目標としている。特に、1) 糖尿病の平均寿命はそれ以外と比べると男女ともに約 10 年短いこと。2) 科学的根拠にもおとづいたカロリー制限の意義の一つは糖代謝の良好化であること。この二つから、糖代謝制御ホルモンであるインスリンの分泌促進法の開発を行なっている。特に低分子化合物(ケミカル)を用いてインスリン分泌を促進することを目的としている。また、肝臓をモデルとした再生医療法の開発も目標としている。現在 2 種類の内因性(生体内由来)の肝臓再生因子の同定に成功している。

## II. 構成員

部 長: 今井 剛

研 究 員: 趙 幸庸

## III. 2021 年度の活動内容

### 1. 研究活動

#### (1) 糖代謝不良の高齢者に対する糖代謝改善に関する研究

糖尿病患者の平均寿命はそれ以外の平均寿命に比べて男女ともに約 10 年短い。そのため、糖代謝を良好化すると健康寿命の延伸が期待される。そのため、インスリン分泌量を上昇させる研究をおこなってきた。2021 年度は膵臓  $\beta$  細胞において、インスリンタンパク質がユビキチン化され、分解されることを見出した。ユビキチン化する酵素は従来言われてきた HRD1 ではなく、セレブロンであることも同定した。

#### (2) 新しく見出した肝臓の再生因子に関する研究

高齢者は再性能が落ちることが知られている。そのため、肝臓をモデルとして、肝臓再生因子の同定を行なっている。ここ数年で、女性ホルモンと絨毛性ゴナドトロピンの二つの液性因子を同定した。2021 年度は老齢マウス肝臓において絨毛性ゴナドトロピン受容体の発現量が低下していることを見出した。すなわち、肝臓再生において高齢者の再性能の低下原因の一つは絨毛性ゴナドトロピン受容体の発現量の低下である可能性が示唆された。

### 2. 社会活動

1) Editorial Board Member of International Journal of Chemistry (今井 剛)

2) Editorial Board Member of Pharmacologia (今井 剛)

## IV. 研究成果

### 1. 刊行物

#### (1) 原著

1) Cho J, Tsugawa Y, Imai Y, Imai T. Chorionic gonadotropin stimulates maternal hepatocyte proliferation during pregnancy. *Biochem Biophys Res Commun*, 579: 110-115, 2021.

2) Cho J, Tsugawa Y, Imai T. R1526 residue in arginine/proinsulin binding domain of UGGT1 is involved in

proinsulin binding. Biochem Biophys Res Commun, 615: 131-135, 2022.

(2) 書籍・総説

(3) その他

(4) 特許

## 2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

(2) 国際学会

(3) 一般発表

(4) その他

## V. 研究班会議の発表

## VI. メディア

## VII. 受賞

## VIII. 外部資金獲得状況

- 1) 今井 剛(分担). 「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」. 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業. 100 万円



# 運動器疾患研究部

## I. 研究部概要

高齢者の運動機能を損なう疾患、とくに変形性腰椎症や変形性関節症、サルコペニアの病因を解明することで、個別化医療を念頭においた、新しい診断・治療技術の開発をめざす。2021年度の組織改編で新しい研究部の編成でスタートした。

## II. 構成員

部 長: 渡邊 研  
副 部 長: 細山 徹  
研 究 員: 宮川良博, 馬 凌云  
研究補助員: 加藤記代美, 高石美菜子, 猪飼理奈  
研 究 生: 飯田浩貴, 水野隆文, 福井 順, 橋本 遼

## III. 2021年度の活動内容

### 1. 研究活動

#### (1) 関節疾患に関する研究

高齢者の日常生活動作を制限し、罹患者も多い変形性関節症や変形性脊椎症は加齢が大きな要因とされるものの、手術以外のエビデンスで支持される治療選択肢は限られている。基盤となる分子病理の知見を得るため、NCGG 整形外科、メディカルゲノムセンターとの共同で脊柱管狭窄症の家族内集積例のゲノム解析(家系解析)を進めている。2021年度においては、1家系の全ゲノム解析から、疾患と関連するレアバリエント(MAF<0.1%)の抽出を行った。サンガー法によるバリデーションを行ったところ、8 遺伝子上の 8 SNVs が確認され、これらが疾患関連遺伝子多型候補として解析を進めている。

また、運動器慢性疼痛に関する遺伝学的知見を得るため、初期検討として NCGG バイオバンクを活用し、NCGG 整形外科、メディカルゲノムセンター、予防老年学研究所との共同研究で非特異的慢性疼痛のゲノムワイド関連解析を実施した(325 cases, 5,844 controls)。関連遺伝子座位を抽出した。そのうち1つの近傍遺伝子について疼痛関連遺伝子の報告があり解析を進めている。

#### (2) 骨格筋老化に関する研究

加齢に伴って生じるサルコペニア(骨格筋老化)への対応は、超高齢社会に突入した我が国において喫緊の課題である。我々は、サルコペニアの発症や増悪化に関わるとされる骨格筋幹細胞の維持制御の破綻機構に着目した研究を進めており、これまでにヒト iPS 細胞を利用したスクリーニング系により骨格筋幹細胞の生体内維持への関与が予想されるキナーゼ分子の同定に成功している。2021年度には、スクリーニング系で同定したキナーゼ分子の骨格筋幹細胞維持における役割について検討した。具体的には、キナーゼ分子の骨格筋幹細胞特異的なノックアウトマウスを新たに作出し、その表現型解析から、キナーゼ分子欠損により骨格筋幹細胞の有意な減少と細胞周期遅延、筋再生不良などが引き起こされることを明らかにした。また野生型マウスを用いた解析から、本キナーゼ分子の活性が老齢マウス由来骨格筋幹細胞において低下していること、老齢マウスにおいてキナーゼ活性化因子に対する応答性が低下している可能性などを見出した。またヒト骨格筋を用いた予備的な検討でも、ヒト骨格筋幹細胞において同様の現象が生じてお

り、これらの結果は、同定したキナーゼ分子が骨格筋幹細胞の細胞周期エントリーの初期分子として働き、成体骨格筋における骨格筋幹細胞の量的制御に関わる可能性を示している。近年、加齢に伴う骨格筋幹細胞の質的・量的減退とサルコペニアとの関連性が指摘されており、今後更なる解析を進めることでサルコペニアの予防法や治療法の開発につながると期待される。

## 2. 社会活動

- 1) 日本筋学会 フレイル・ロコモ対策ワーキンググループ(細山 徹)

## IV. 研究成果

### 1. 刊行物

#### (1) 原著

- 1) Yamanouchi K, Nakamura K, Takeuchi S, Hosoyama T, Matsuwaki T, Nishihara M. Suppression of MyoD induces spontaneous adipogenesis in skeletal muscle progenitor cell culture. *Anim Sci J*, 92: e13573, 2021.
- 2) Fujii Y, Taniguchi M, Nagaya S, Udeda Y, Hashizume C, Watanabe K, Takeya H, Kosaka T, Okazaki T. A novel mechanism of thrombocytopenia by PS exposure through TMEM16F in sphingomyelin synthase 1 deficiency. *Blood Adv*, 5: 4265-4277, 2021.
- 3) Hiranuma T, Watanabe K, Yamashita T, Okazaki T, Tokudome Y. Role of collagen degradation pathway in sphingomyelin synthase 2-deficient mouse skin. *Biomed Dermatol*, 5: 1, 2021.
- 4) Nishikimi A, Kojima M, Watanabe K, Watanabe A, Yasuoka M, Oshima H, Tokuda H, Niida S. Seroprevalence of antibodies against SARS-CoV-2 among workers in a national research institute and hospital in Central Japan. *GHM Open*, 1: 40-42, 2021.
- 5) Nishikimi A, Watanabe K, Watanabe A, Yasuoka M, Watanabe R, Oshima H, Kitagawa Y, Tokuda H, Niida S, Kojima M. Prevalence of SARS-CoV-2 antibodies after one-year follow up among workers in a research institute in Japan. *J Infect*, 84: e23-e25, 2022.
- 6) Sakai Y, Wakao N, Matsui H, Watanabe T, Iida H, Watanabe K. Clinical characteristics of geriatric patients with non-specific chronic low back pain. *Sci Rep*, 12: 1286, 2022.

#### (2) 書籍・総説

- 1) 渡邊 研. 骨粗鬆症と脆弱性骨折のゲノム解析 生活習慣病の克服に向けたゲノム医療. *医学のあゆみ*, 278(5): pp456-461, 2021.

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Hosoyama T. Stem Cell Aging in Muscle and Sarcopenia. Asia Pacific Virtual Symposium on Sarcopenia and Frailty Research. May 22, 2021. Online.
- 2) 細山 徹. 筋幹・前駆細胞の維持機構と加齢. 第 129 回日本畜産学会学術集会. 2021 年 9 月 15 日. Online.
- 3) Hosoyama T. Stem Cell Pool Maintenance and Muscle Aging. The 7<sup>th</sup> Asian Conference for Frailty and

Sarcopenia. Nov 5. 2021. Online.

- 4) Hosoyama T. Exploration of sarcopenia-related factors using in vitro human muscle model. The NCGG-ITRI Joint symposium. Feb 22. 2022. Online.

## (2) 国際学会

## (3) 一般発表

- 1) Hosoyama T., Takaishi-Kawai M. Role of the ERK signalling in muscle stem cells and muscle aging. 第 44 回日本基礎老化学会大会. 2021 年 6 月 13 日. 大府市.
- 2) 水野隆文, 細山 徹, 飯田浩貴, 石塚真哉, 渡辺 剛, 平岩秀樹, 松井康素, 今釜史郎. ビタミン D 低下がサルコペニア病態生理に与える影響について. 第 36 回日本整形外科学会基礎学術集会. 2021 年 10 月 15 日. 伊勢市.
- 3) 宮川良博, 高石美菜子, 本田 健, 乾 誠, 細山 徹. PDZRN3 は筋線維の維持制御に関与する. 第 7 回日本筋学会学術集会. 2021 年 12 月 11 日. 京都市(ハイブリッド開催)
- 4) 湊圭太郎, 豊田雅士, 東浩太郎, 井上 聡, 細山 徹, 渡辺 慶, 川島寛之, 大野欽司, 上住聡芳. 運動依存性の筋線維由来因子の同定と機能解析. 第 7 回日本筋学会学術集会. 2021 年 12 月 11 日. 京都市(ハイブリッド開催)
- 5) 細山 徹, 高石美菜子, 遠藤昌吾, 深田宗一郎, 渡邊 研. 骨格筋幹細胞の維持制御における ERK 経路の役割とその加齢性変化. 第 21 回日本再生医療学会総会. 2022 年 3 月 18 日. Online.
- 6) 馬 凌云, 重水大智, 中村博幸, 尾崎浩一, 渡邊 研. 変形性関節症自然発症マウスモデル *STR/ort* の軟骨変性に関わる遺伝子変異の同定と ferroptosis の関与. 第 94 回日本生化学会大会. 2021 年 11 月 5 日. Web 開催.

## (4) その他

- 1) 細山 徹. 微小重力培養から見えてきた骨格筋幹細胞の維持制御機構. ヤマト科学 Web セミナー「微小重力環境培養装置クリノスタット Zeromo を用いた最先端の研究」. 2021 年 6 月 2 日. Online.

## V. 研究班会議の発表

## VI. メディア

## VII. 受賞

## VIII. 外部資金獲得状況

- 1) 細山 徹 (代表). ビタミン D シグナルによる骨格筋維持機構とサルコペニア病態生理の解明. 文部科学省科学研究費補助金. 基盤 C. 130 万円 (総額 320 万円)
- 2) 渡邊 研 (代表). 変形性関節症自然発症マウスモデルの解析. 日本学術振興会科学研究費助成事業. 基盤研究 C. 80 万円 (総額 340 万円)

# 口腔疾患研究部

## I. 研究部概要

当研究部は高齢者における口腔の問題を、血管生物学的、細菌学的、免疫学的、社会歯学的、アプローチにより総合的見地から解決することを目指している。また、外部機関と共同で、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。

松下らの研究グループは、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得ることをマウスモデルで明らかにした。本年度は、アルツハイマー病モデルマウス (APPKI マウス) の臼歯を抜歯することにより、認知機能の低下、夜間の活動性の亢進および情動行動の賦活化が誘発されることを明らかにした。また、認知症と歯周病、口腔機能、および口腔細菌叢との関連性について、もの忘れ外来患者を対象に調査している。口腔の老化制御を基盤とした新しい口腔機能の維持・向上法の開発を行っており、老齢マウス歯周組織における老化関連および炎症関連分子の変化とともに、それに対する歯周病菌 *P.gingivalis* の関与についても分子レベルで明らかになりつつある。加えて、歯周組織の老化を抑制する化合物を特定し、その作用や作用機序を解析中である現在、オーラルケア企業と共同で実用化に向けた動物実験を実施中である。全国的な老化および老年病研究のネットワーク構築を目指し、全国 7 校の歯科大学に連携講座を開設し、教育および研究面で協力しながら当センターのミッションを遂行している。

四釜らの研究グループは、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) 唾液腺上皮の細胞老化及び新型コロナウイルス感染が唾液腺リンパ球浸潤におよぼす影響、をテーマに研究を進めた。1) のテーマについては、口腔粘膜において IL-29 受容体が発現しており、ウイルス核酸受容体である retinoic acid-inducible gene (RIG)-I や Toll-like receptor (TLR) 3 発現を誘導する事で、抗ウイルス能を賦活出来る可能性を明らかにし、論文発表した。2) のテーマについては、老齢マウス唾液腺上皮細胞における Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1)、また唾液腺上皮細胞における Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) 発現を AMP-activated protein kinase (AMPK) 活性化により抑制出来る可能性を見出した。

## II. 構成員

部 長: 松下健二

副 部 長: 四釜洋介

研 究 員: レスミ ラジュ

特任研究員: 山越貴水

研究補助員: 王 静舒, 小暮宏実, 鈴木美恵子

客員研究員: 山下喜久, 田村正人, 古市保志, 土谷昌広, 石原裕一, 内山 章

外来研究員: 山田匡恵, 多田浩之, 高田鮎子, 須磨紫乃, 浮田万由美, 山田三良, 細久保和美,  
武儀山みさき, 湯之上志保, 伊土美南海, 与那覇佳織, 新明 桃

## III. 2021 年度の活動内容

### 1. 研究活動

(1) 認知症と口腔の健康との関連性

1) もの忘れ外来患者の歯周病病態および口腔機能・認知機能に関する研究

もの忘れセンター外来を受診した患者について、研究内容について説明し同意をえられた被験者 201 名に対し、歯周病病態および口腔機能について評価するとともに、口腔細菌サンプルを同じ対象者から採取し、菌叢解析を行なった。ついで、これらのデータと対象者の電子カルテの臨床情報との関連性を統計学的に解析することで、歯周病や口腔機能と認知機能や総合機能との関連を調べた。現在まだ解析途中であるが、以下のことが明らかになった。認知症患者は、健常者や MCI 患者と比較して、口腔清掃不良、歯周病の悪化、口腔機能の低下、低栄養が有意に認められた。また MCI 患者は健常者に比べ口腔清掃意欲の低下が認められた。また、口腔細菌叢の解析の結果、認知症患者の口腔内では特定の歯周病関連細菌の増加が観察された。現在、さらに詳細な解析を行なっている。

## 2) 歯の喪失がマウスの脳機能に及ぼす影響の解析

従来、高齢者における残存歯数の減少と認知機能の低下に関連があることが報告されていたが、その詳細については不明である。我々は 18 月齢の老齢マウス上顎の両側第一臼歯を抜歯し、その 3 ヶ月後同マウスの認知行動や海馬や視床下部における分子発現の変化を検討した。その結果、上顎第一臼歯を喪失した老齢マウスでは顕著に自発行動量、空間作業記憶や運動協調性が低下するとともに、海馬および視床下部における神経栄養因子や神経細胞の減少が観察された。加えて、脳老化の特徴の一つであるアストロサイトの増加(アストログリオシス)が亢進することを発見した。本研究の成果は、口腔ケアに留意し自分の歯を健康に保ち続けることが脳の健康維持に重要であることを示している。

次に、アルツハイマー病モデルマウスである APPKI マウスの上顎第一臼歯の抜歯を行い、3 ヶ月間の飼育の間、各種計測及び行動実験を行なった。抜歯したマウスの 3 ヶ月後の体重は非抜歯群と差はなく、また、血清中のグルコースの濃度も両マウス間で違いはなかった。次に、Y 迷路実験、RotaRod 試験、および攻撃行動実験をおこなった。Y 迷路実験の結果、抜歯した APPKI マウスは、非抜歯の APPKI マウスに比べ Alteration rate の低下が顕著に見られ、著しい認知機能の低下が確認された。

RotaRod 試験の結果、抜歯 APPKI マウスは運動平衡性の低下が観察された。さらに、攻撃行動実験の結果、抜歯 APPKI マウスでは、著しい攻撃性の増加が認められた。

次に、海馬における遺伝子発現の変化について PCR および免疫染色にて検討した。その結果、抜歯 APPKI マウスの海馬では、アストロサイトの老化マーカーである GFAP は抜歯により著しく上昇し、神経栄養因子である BDNF は減少、ミクログリアマーカー Iba1 は増加、神経細胞のマーカー NeuN は減少、神経細胞の活動性を示す c-Fos の減少等が認められた。加えて、攻撃性に関与する因子である MAOA, CDH13 の海馬における著しい発現増加を確認した。以上の結果、臼歯の喪失はアルツハイマー病の中核症状だけでなく周辺症状である攻撃性の増加にも影響を及ぼしていることが明らかとなった。

## (2) 老化を基盤とした歯周病病態の解明とその制御法の開発

### 1) 老齢マウスの歯周組織における各種因子の比較

若齢マウスと比較し、老齢マウスでは老化関連マーカー p16 および p21 の上昇が mRNA およびタンパクレベルで確認された。また、炎症関連 SASP 因子である IL-1 $\beta$ 、TNF $\alpha$  の著しい発現増加が見られた。また、コラーゲン 1a1、4a1 などといった基底膜を構成する分子の発現が低下していた。

### 2) *P.gingivalis* LPS による歯周線維芽細胞の細胞老化の検討

歯周病菌である *P.gingivalis* LPS を培養ヒト歯肉線維芽細胞に 100mg/ml 添加 24 時間後に老化マーカーの SA- $\beta$ -gal の増加が観察された。SASP 因子の増加、I型コラーゲン及びIV型コラーゲンの低下をそれ

ぞれ確認した。

### 3) 歯周炎モデル加齢マウスにおける口腔内バリア因子の変化と口腔のマイクロバイオーーム変化

歯槽骨吸収量の定量的解析により、*P.gingivalis* 感染マウスの若齢群および加齢群は、コントロールマウス群と比較して、いずれも重度の歯槽骨量の減少が認められた。Claudin-1 と Claudin-2 の mRNA の発現は、*P.gingivalis* 感染老齢マウスでコントロールマウスに比べて有意に高かった。一方、E-cadherin の mRNA 発現は、*P.gingivalis* 感染群がコントロール群に比べて有意に低かった。ウェスタンブロッティングと免疫染色の結果は、mRNA の発現パターンと一致していた。*P.gingivalis* の経口投与は、若齢、加齢を問わず、口腔内および腸内のマイクロバイオーームに有意な影響を与えた。口腔内細菌叢は、*P.gingivalis* を投与した若齢マウスと加齢マウスの間で、非投与群と比較して  $\alpha$  多様性 (Shanon index) が有意に変化していた。また、*P.gingivalis* を投与した加齢群では、対照群と比較して  $\beta$  多様性 (unweighted UniFrac) に有意な変化が見られた。

### 4) *P.gingivalis* が創傷治癒に及ぼす影響

HUVEC に *P.gingivalis* 生菌を感染させると、PAI-1 産生は著明に低下した。同様に hCMEC/D3 細胞の PAI-1 産生も *P.gingivalis* 感染により著明に低下した。*P.gingivalis* による同細胞の PAI-1 減少は、生菌のみならず細菌から分泌される細胞外小胞や死菌でもみられた。ジンジパイン阻害剤で処理した *P.gingivalis* は、無処理の生菌と同程度に PAI-HUVED における PAI-1 レベルを低下させた。一方、リジン特異的ジンジパイン (Kgp) を欠損する *P.gingivalis* 株の感染では、HUVEC からの PAI-1 減少は生じなかった。さらに、同菌より精製した Kgp はヒトリコンビナント PAI-1 を分解したことから、*P.gingivalis* が産生する Kgp が PAI-1 を分解することが明らかとなった。さらに、wound healing アッセイの結果、HUVEC 単装培養系の閉鎖は *P.gingivalis* 野生型株の感染により有意に遅延したのに対して、ジンジパイン欠損株の感染では遅延は起きなかった。さらに精製 Kgp は同細胞の創傷治癒を遅延した。

## (3) 連携大学院を基盤とした長寿口腔科学の推進

現在、国内7大学(北海道大学、東北大学、愛知学院大学、北海道医療大学、鹿児島大学、九州大学、徳島大学)に設置した連携大学院における学生教育・指導を実施している。九大と口腔細菌叢研究、東北大学と歯周病菌研究、北海道医療大と歯周病研究、徳島大学とドライマウス研究をそれぞれ共同で実施した。

## (4) 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

本研究課題は、type III interferon (IFN) の一つである IL-29 を臨床応用するための基礎研究を行う事を目的とした。ヒト歯肉由来初代培養上皮細胞 (HGK) における i) IL-29 処理のウイルス核酸受容体発現に及ぼす影響および ii) IL-29 前処理の IL-6, IL-8, IFN- $\beta$  発現増強メカニズム、iii) ヒト歯肉上皮組織における IL-29 受容体発現について解析した。i) IL-29 は濃度依存的に、ウイルス核酸受容体である TLR3 および RIG-I 発現を誘導する事を real-time PCR 法、western blotting 法により明らかにした。ii) TLR3 agonist である Poly (I:C) または RIG-I agonist である 3p-hpRNA 刺激により、IL-6, IL-8, IFN- $\beta$  産生が誘導される事を real-time PCR 法および ELISA 法にて確認した。IL-6 および IL-8 などの炎症性サイトカイン産生に、転写因子の一つである nuclear factor-kappa B (NF- $\kappa$ B) が関与する事が知られている。3p-RNA 刺激による NF- $\kappa$ B のリン酸化が IL-29 前処理により増強する事を western blot 法で確認した。同様に、IFN- $\beta$  産生に関与する転写因子の一つである Interferon regulatory factor (IRF) 3 も、リン酸化が IL-29 前処理により増強した。iii) ヒト歯肉上皮組織にお

いて、IL-29 受容体である IL-28Ra が遺伝子・タンパクレベルで発現している事を、*in situ hybridization* 法・免疫組織化学染色法により明らかにした。これらの結果から、IL-29 が口腔粘膜を介するウイルス性疾患に対する予防・治療に臨床応用出来る可能性が示唆され、本研究成果の一部を論文発表した。

#### (5) 唾液腺上皮の細胞老化及び新型コロナウイルス感染が唾液腺リンパ球浸潤におよぼす影響

リンパ球の接着を促す膜タンパクである VCAM-1 の遺伝子発現が老齢マウス由来上皮細胞で有意に上昇していた。唾液腺上皮細胞における VCAM-1 発現上昇は、唾液腺にリンパ球浸潤を伴い、ドライマウスを主症状とする自己免疫疾患(シェーグレン症候群)においても報告されており、加齢・自己免疫疾患に起因するドライマウスに共通した基盤病態が存在する可能性が示唆された。

ACE2 は、新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)が宿主細胞へ感染する際に受容体として機能する事が知られている。これまで顎顔面領域組織における ACE2 発現は、主に網羅的遺伝子発現解析や免疫組織化学染色法により検討されてきたが、近年の研究結果から、ACE2 の分子量がその機能を左右する事が明らかになっている。本研究結果から、約 120kDa の ACE2 発現はヒト唾液腺上皮細胞(A253)で確認され、その他供試した口腔由来の上皮細胞ではほぼ検出されなかった。細胞エネルギーの恒常性維持における主要な制御因子として重要な役割を持つ AMPK を活性化させる目的で AICAR 及びメトホルミン処理すると、A253 において ACE2 発現が濃度依存的に抑制された。

以上の研究により、加齢・自己免疫疾患に起因するドライマウスに共通した病態基盤として、唾液腺上皮の細胞老化の関与を明らかにする事が出来れば、老化細胞をターゲットにした新しい口腔乾燥症の予防・治療法の確立に繋がると考えられる。さらに、唾液腺は SARS-CoV-2 のリザーバーとして機能している事が知られており、AMPK シグナルによる ACE2 発現調節メカニズムを明らかにする事で、全身状態が唾液腺における SARS-CoV-2 感染に重要な役割を担っているという情報を発信できると考えられる。

## 2. 社会活動

- 1) 厚労省老健局公募事業調査検討委員会 委員(松下健二)
- 2) 日本歯周病学会評議員(松下健二)
- 3) 日本歯科基礎医学会評議員(松下健二)
- 4) 日本口腔ケア学会評議員(松下健二)
- 5) 日本抗加齢学会評議員(松下健二)
- 6) 日本エンドトキシン・自然免疫研究会代議員(松下健二)
- 7) 口腔医科学フロンティア世話人(松下健二)

## IV. 研究成果

### 1. 刊行物

#### (1) 原著

- 1) Giri S, Takada A, Paudel D, Yoshida K, Furukawa M, Kuramitsu Y, Matsushita K, Abiko Y, Furuichi Y. An in vitro senescence model of gingival epithelial cell induced by hydrogen peroxide treatment. *Odontology*, 110: 44–53, 2021.
- 2) Song LT, Tada H, Nishioka T, Nemoto E, Imamura T, Potempa J, Li CY, Matsushita K, Sugawara S.

*Porphyromonas gingivalis* gingipains-mediated degradation of plasminogen activator inhibitor-1 leads to delayed wound healing responses in human endothelial cells. *J Innate Immun*, 14: 306-319, 2021.

- 3) Shikama Y, Kurosawa M, Furukawa M, Kudo Y, Ishimaru N, Matsushita K. The Priming potential of interferon lambda-1 for antiviral defense in the oral mucosa. *Inflammation*, 45 (3): 1348-1361, 2022.

## (2) 書籍・総説

- 1) 松下健二. 口腔と脳機能、認知症との関連性. *医学の歩み*. 277(12): pp1017-1022, 2021.
- 2) 松下健二. 口腔細菌叢とアルツハイマー病. *実験医学*. 39 (16): pp2545-2550, 2021.
- 3) 四釜洋介. ドライアイリサーチアワード受賞論文解説 加齢に伴う涙液分泌の変化:ヒトとマウスの相違およびアディポネクチンの関連性. *Frontiers in Dry Eye* 2021 年秋号. 16 (2): pp 20-21, 2021.

## (3) その他

- 1) 四釜洋介. Press Release. Aging-US: Special Collection on Eye Disease, which included "Involvement of adiponectin in age-related increases in tear production in mice". [https://www.aging-us.com/news\\_room/involvement-of-adiponectin-in-age-related-increases-in-tear-production](https://www.aging-us.com/news_room/involvement-of-adiponectin-in-age-related-increases-in-tear-production).

## (4) 特許

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 松下健二. 歯周病・口腔細菌と認知症の関連性の update. 第 21 回日本抗加齢医学会総会・シンポジウム 21 老いの入り“口”から認知症を読み解く. 2021 年 6 月 27 日. 京都.

### (2) 国際学会

- 1) Tada H, Song L, Imamura T, Potempa J, Matsushita K, Sugawara S. Proteolysis of PAI-1 by *P. gingivalis* gingipains leading to delayed wound healing responses in endothelial cells. 16th Meeting of the International Endotoxin and Innate Immunity Society. Oct 12-15, 2021. Kobe. Japan.

### (3) 一般発表

- 1) 山田(古川)匡恵, 山田三良. 歯牙の喪失が視床下部及び海馬に及ぼす影響 ～若齢・老齢マウスにおけるおよび解析～. 日本咀嚼学会第 32 回学術大会. 2021 年 10 月 2 日～29 日. Web 開催.
- 2) 古川匡恵, 四釜洋介, 松下健二. 軟食飼育が若齢マウスの視床下部および海馬に及ぼす影響. 第 63 回秋歯科基礎医学会学術大会. 2021 年 10 月 9 日～11 日. web 開催.
- 3) Giri S, Takada A, Nagano K, Paudel D, Yoshida K, Furukawa M, Kuramitsu Y, Matsushita K, Abiko Y, Furuichi Y. An in vitro senescence model of gingival epithelial cell induced by hydrogen peroxide treatment and reversal of senescence by fisetin. 第 63 回秋歯科基礎医学会学術大会. 2021 年 10 月 9 日～11 日. Web 開催.
- 4) 四釜洋介, 古川匡恵, 松下健二. III 型 interferon (IFN) である interleukin (IL)-29 の口腔粘膜における



抗ウイルス応答増強作用. 第 64 回秋季日本歯周病学会学術大会. 2021 年 10 月 16 日. 名古屋.

- 5) 多田浩之, 松下健二, 根本英二. *Porphyromonas gingivalis* ジンジパインによる血管内皮細胞の PAI-1 分解と創傷治癒遅延. 第 64 回秋季日本歯周病学会学術大会. 2021 年 10 月 16 日. 名古屋.
- 6) 古川匡恵, 田淵拓也, 山田三良, 四釜洋介, 松下健二. 歯周組織の細胞老化について ~若齢および老齢マウスと培養ヒト歯肉線維芽細胞における検討~. 第 64 回秋季日本歯周病学会学術大会. 2021 年 10 月 15 日~16 日. Web 開催.
- 7) Giri1 S, Takada A, Paudel D, Yoshida K, Furukawa M, Kuramitsu Y, Matsushita K, Abiko Y, Furuichi Y. Establishment of an in vitro senescence model of gingival epithelial cell induced by hydrogen peroxide treatment and reversal of senescence by fisetin. 第 64 回秋季日本歯周病学会学術大会. 2021 年 10 月 15 日~16 日. Web 開催.
- 8) 萩原真, 永野忠聖, 松下健二. 玄米中に含まれる成分の免疫力活性化機構の解析. 日本農芸化学会 2022 年度大会. 2022 年 3 月 15 日. Web 開催.
- 9) 山田匡恵. 口腔の老化制御を基盤とした新しい口腔機能の維持・向上法の開発 ~歯の喪失が視床下部および海馬に及ぼす影響~. サマリーサーチセミナー. 2021 年 11 月 24 日. 国立長寿医療研究センター.

#### (4) その他

- 1) 松下健二. 認知症と口腔のつながりを科学する. 大傘田認知症 web セミナー. 福岡県認知症医療センター. 2021 年 12 月 20 日. 大傘田.
- 2) 四釜洋介. これまでの国立長寿医療研究センターでの研究成果について. 東北大学大学院歯学研究科研究紹介セミナー. 2021 年 11 月 16 日. Web 開催.

#### V. 研究班会議の発表

- 1) 松下健二. AMED 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「口腔・気道内薬剤耐性菌の定着阻害に関する研究開発」. 2021 年度第一回班会議. 2021 年 6 月 29 日. web 開催.
- 2) 松下健二. AMED 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「口腔・気道内薬剤耐性菌の定着阻害に関する研究開発」. 2021 年度第二回班会議. 2022 年 2 月 4 日. Web 開催.
- 3) 松下健二. 厚労省老健局公募事業「歯科医療・口腔ケアによる口腔機能の維持、全身の健康増進及び社会性の維持向上を通じた地域包括ケアシステム推進に関する調査研究事業」. 2021 年度第 1 回調査検討委員会. 2021 年 7 月 8 日. 名古屋.
- 4) 松下健二. 厚労省老健局公募事業「歯科医療・口腔ケアによる口腔機能の維持、全身の健康増進及び社会性の維持向上を通じた地域包括ケアシステム推進に関する調査研究事業」. 2021 年度第 2 回調査検討委員会. 2022 年 2 月 10 日. 名古屋.

#### VI. メディア

- 1) 松下健二. 巻頭特集「意外と知らない正しい口腔ケア」元気のわ. 日本薬師堂, 2021 年 12 月号.
- 2) 松下健二. 歯磨きを変えれば、健康寿命が伸びる 第 1 回 歯磨き時の出血は「体中に菌が回っている」危険なサイン. 日経グッディ. 2022 年 2 月 17 日.

- 3) 松下健二. 歯磨きを変えれば、健康寿命が伸びる 第 2 回 歯周病菌は口から全身へ 認知症・糖尿病・動脈硬化を悪化させる. 日経グッディ. 2022 年 2 月 22 日.
- 4) 松下健二. 歯磨きを変えれば、健康寿命が伸びる 第 3 回「朝食前に洗口剤」「歯磨き剤は成分で選ぶ」健康寿命を伸ばす歯磨きの新常識. 日経グッディ. 2022 年 2 月 25 日.
- 5) 松下健二. 歯磨きを変えれば、健康寿命が伸びる 第 4 回 電動歯ブラシは有効？洗口剤は善玉菌も減らす？歯磨きの疑問を一挙解消. 日経グッディ. 2022 年 2 月 28 日.
- 6) 四釜洋介. サンスター財団 留学体験記. 一般財団法人サンスター財団. 2021 年 5 月.
- 7) 山田匡恵. プロポリスは歯のブリーチングによる歯肉炎を緩和する. 山田養蜂場みつばち研究助成基金 助成研究成果のご紹介. 山田養蜂場みつばち研究助成基金ホームページ. 2021 年 11 月 10 日.

## VII. 受賞

## VIII. 外部資金獲得状況

- 1) 松下健二(代表). 口腔細菌叢・歯周病原細菌を標的とした認知症対策の可能性の検討. 科学研究費助成事業(基盤研究(B)). 415 万円(総額 530 万円)
- 2) 松下健二(分担). 遺伝・加齢要因の統合的解析による歯周炎の罹患リスクの検証. 科学研究費助成事業(基盤研究(B)). 10 万円
- 3) 松下健二(分担). 歯周病原細菌による好中球細胞外トラップ誘導を基軸とした歯肉上皮バリア破綻の解明. 科学研究費助成事業(基盤研究(C)). 10 万円
- 4) 松下健二(分担). 口腔・気道内薬剤耐性菌の定着阻害に関する研究開発. AMED 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. 120 万円
- 5) 四釜洋介(代表). 加齢及び自己免疫疾患に起因する唾液分泌障害に共通する基盤病態の解明. 科学研究費助成事業(基盤研究(B)). 490 万円(総額 540 万円)
- 6) レスミ ラジュ(代表). Periodontal tissue regeneration using a complex cell sheet. 科学研究費助成事業(研究活動スタート支援). 195 万円(総額 195 万円)
- 7) 山田(古川)匡恵(代表). 視床下部特異的 SIRT1 を指標とした脳・口腔相関の解明. 科学研究費助成事業(基盤研究(C)). 70 万円(総額 70 万円)
- 8) 山田(古川)匡恵(代表). 歯の喪失および軟食が視床下部の老化に及ぼす影響 ～自然加齢マウスによる解析～. 科学研究費助成事業(特別研究員奨励費). 100 万円(総額 100 万円)
- 9) 山田(古川)匡恵(分担). 口腔細菌叢・歯周病原細菌を標的とした認知症対策の可能性の検討. 科学研究費助成事業(基盤研究(B)). 50 万円

# 再生歯科医療研究室

## I. 研究室概要

インプラントは入れ歯よりも様々な利点があるため、一般に治療するようになってきた。一方、歯根膜なしで骨と直接癒着するため、天然歯と違いクッション性がないため対合歯へ負担がかかること、免疫防御機構が働かないため感染に弱いなどの欠点があり、社会問題となりつつある。これまで私共は、歯髄幹細胞を用いた歯髄再生治療法の開発を行ってきた。この中で、抜去歯に歯根膜が再生できる方法を開発することができた。この知見を応用して歯根膜を伴うインプラント体を開発し、最終的に臨床応用できるように前臨床研究にて検討している。これにより、通常のインプラント治療で得られる咀嚼能力の向上の効果が長期間維持できると考えられ、最終的に口腔機能崩壊の引き金となるオーラルフレイルの予防につながることを期待できる。

また、これまで行ってきた歯の神経(歯髄)の再生治療法の適応拡大の研究も行っている。これまで虫歯により歯髄を取らざるを得なかった歯でしか、歯髄再生治療を行えなかったが、企業と協力して根尖性歯周炎になった歯にも歯髄再生治療ができるようになった。また、あらかじめ細胞バンクに保管していた乳歯の歯髄幹細胞を用いて歯髄再生治療を行えるように研究してきた。またこの細胞を同種移植できることを明らかにした。この研究は実際の臨床で行えるよう2022年に第1種特定再生等委員会に諮られる。また歯髄幹細胞を用いた歯髄再生治療は非常に費用がかかるため、企業と共同で薬物を用いた歯髄再生治療の開発もおこなってきた。この治療も2022年に治験が開始される予定である。さらに、歯髄再生治療をした上に象牙質を形成させることで、この治療の成功率が上がると思われる。企業と協力して開発した象牙質誘導デバイスをイヌの抜髄モデルに適応した所、歯髄面上に大量の象牙質を再生させることに成功した。この研究は来年度にも臨床研究を行う予定になっている。

## II. 構成員

室長：庵原耕一郎

研究員：ジアウディン エス エム

特任研究員：富永三千代

研究補助員：長井綾乃、藤井陽子、中村理恵、坪井麻美、アメドボンナ

外来研究員：中島美砂子、森川直樹、岸田成史、竹内美貴、藤田将典、  
酒徳晋太郎、本門忠文、縄司百香

## III. 2021年度の活動内容

### 1. 研究活動

#### (1) 再生歯髄および再生歯根膜を伴うインプラント体の開発に関する研究

インプラント治療は咀嚼を向上させることで低栄養になる事を防ぎ、オーラルフレイルの予防に有効である一面がある。一方、歯根膜なしで骨と直接癒着するため、天然歯と違いクッション性がなく、対合歯へ負担がかかること、天然歯と違い歯根膜の免疫防御機構が働かないため感染に弱いなどの欠点もある。私共は、歯根膜を伴うインプラント体の開発を目的として、インプラント体に歯根膜細胞および歯髄幹細胞が定着できる「細胞と金属のハイブリッド型インプラント」を開発している。2021年度は歯根膜細胞および歯髄細胞が定着できるインプラント体の条件を *in vitro* において検討し、いくつかの好条件をえた。またマウスの皮下に歯髄

幹細胞を注入した最適なインプラント体を移植し歯根膜が再生できるかを形態学的、および分子生物学的に検討した。この結果インプラント周囲に歯根膜様の組織の形成できた。また、この組織を Real-time RT-PCR により解析したところ、歯根膜マーカーの Periostin、PLAP-1 の高い発現がみられた。

今回の結果により、再生歯根膜組織の PCR による分子科学的解析やインプラント体を含めた切片の作成が可能であることが明らかになった。今後も *in vitro* の検討をもって SCID マウスを使用した *in vivo* での確認を継続していく。条件確定後、このインプラント体を犬の顎骨に移植し、形態学的解析、免疫組織学的解析および分子科学的解析を行い、実際に歯根膜が再生できるかの前臨床研究を検討していく。

再生歯科医療研究室:庵原耕一郎、ジアウディン エス エム

## (2) 歯髄・象牙質再生に関する研究

歯髄幹細胞移植による歯髄・象牙質再生治療の適応拡大のため、①乳歯歯髄幹細胞の同種移植による歯髄再生治療法の安全性および有効性の確認、②ナノバブルを用いた移植前の歯内(根管)完全除菌法および根管治療における新規細菌検出法の開発、③細胞を使用しない歯髄再生治療法の開発、④細管象牙質再生誘導法の開発に関して以下の研究を行った。

まず、①に関して、イヌの抜髄根管モデルを作製し、これに低酸素培養を行った乳歯歯髄幹細胞を同種移植した。この結果、血液検査、尿検査による、安全性に問題なく、また血管・神経を伴う歯髄が再生され有効性を確認できた。

次に、②に関して、根管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、ナノバブル水とレボフロキサシンを併用して根管洗浄および貼薬を行った。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検討した。この結果、歯髄再生できるケースとできないケースがあることが明らかになった。これを形態学的に解析すると、失敗しているケースは根尖孔外に細菌が存在していることがわかった。これより、従来の臨床における細菌検出法とは別の PCR を用いた細菌検出法を開発し、特許の申請をおこなった。

さらに、③に関して、歯髄幹細胞を用いない非細胞性歯髄再生治療法の非臨床研究を GLP 準拠の動物施設で行い安全性と有効性を確認した。この結果をもって臨床研究を行うための PMDA との事前面談および対面助言を行った。

また、新規に開発した象牙質誘導デバイスをイヌの抜髄モデルにおいて同種移植を行った所、歯髄面上に大量の象牙質を再生させることに成功した。再生された象牙質の一部に細管象牙質の形成がみられた。

再生歯科医療研究室:庵原耕一郎、ジアウディン エス エム

## 参考文献

- 1) Zayed M, Iohara K, Watanabe H, Ishikawa M, Tominaga M, Nakashima M. Characterization of stable hypoxia-preconditioned dental pulp stem cells compared with mobilized dental pulp stem cells for application for pulp regenerative therapy. *Stem Cell Res Ther.* 2021 May 29;12(1):302. doi: 10.1186/s13287-021-02240-w
- 2) 庵原耕一郎. これまでの歯髄・象牙質再生医療について. *小児歯科臨床*, 7月号: 45-53, 2021.
- 3) 中島美砂子, 庵原耕一郎. 歯髄再生治療:実用化に向けた取り組み. *日本歯科保存学雑誌*, 64(3): 206-211, 2021.

## 2. 社会活動

### IV. 研究成果

#### 1. 刊行物

##### (1) 原著

- 1) Zayed M, Iohara K, Watanabe H, Ishikawa M, Tominaga M, Nakashima M. Characterization of stable hypoxia-preconditioned dental pulp stem cells compared with mobilized dental pulp stem cells for application for pulp regenerative therapy. Stem Cell Res Ther, 12 (1): 302, 2021.

##### (2) 書籍・総説

- 1) 庵原耕一郎. これまでの歯髄・象牙質再生医療について. 小児歯科臨床, 7月号: pp45-53, 2021.
- 2) 中島美砂子, 庵原耕一郎. 歯髄再生治療: 実用化に向けた取り組み. 日本歯科保存学雑誌, 64(3): pp206-211, 2021.

##### (3) その他

##### (4) 特許

- 1) 発明者: 中島美砂子, 庵原耕一郎, 渡辺秀人. 発明の名称: 歯科用前処理材及び歯組織再生キット. 出願番号: 201780021649.3 国際出願番号: PCT/JP2017/013572. 登録年月日: 2021年10月15日. 登録番号: ZL201780021649.3 登録国: 中国.
- 2) 発明者: 島垣昌明, 鈴木孝尚, 渥美優介, 中島美砂子. 発明の名称: 細胞分取培養増殖容器及び細胞分取培養増殖方法. 基礎出願番号: 特願 2015-255511. 登録国: 中国. 中国出願番号: CN201680075849. 中国登録年月日: 2022年1月11日. 中国登録番号: ZL201680075849.
- 3) 発明者: 中島美砂子, 庵原耕一郎, 森川直樹. 発明の名称: 根管内の微生物の検出キット. 出願年月日: 2022年2月28日. 出願番号: 特願 2022-030106. 出願人: エア・ウォーター株式会社, 国立長寿医療研究センター.

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Iohara K. Recent Progress of Pulp Regenerative Therapy with Dental Pulp Stem Cells for the Application to the Periapical Disease in the Aged. 第69回国際歯科研究学会(JADR)日本部会総会・学術大会 シンポジウム. 2021年10月25日. ハイブリッド開催(福岡&WEB).
- 2) 庵原耕一郎, 大平 猛, Ziauddin SM, 富永三千代, 中島美砂子. 高齢者および根尖性歯周炎への歯髄幹細胞を用いた歯髄再生治療の最近の進歩 —プラス帯電性ナノバブルの治療への応用—. 日本マイクロ・ナノバブル学会 第9回学会総会 シンポジウム. 2021年12月12日. WEB開催.
- 3) 庵原耕一郎. 虫歯から歯を蘇らせる歯髄細胞Padによる新規象牙質再生. 第21回日本再生医療学会総会 共催学術セミナー. 2022年3月18日. WEB開催.

## (2) 国際学会

- 1) Iohara K. Recent Progress of Pulp Regenerative Therapy with Dental Pulp Stem Cells for the Application to the Periapical Disease in the Aged. NCGG—ITRI Joint Symposium 2022. 2022年2月14日. WEB開催.

## (3) 一般発表

- 1) 庵原耕一郎, Ziauddin SM, 富永三千代, 中島美砂子. 感染根管歯の歯髄再生における根尖孔外除菌の重要性. 日本歯科保存学会 2021年度秋季学術大会(第155回)ポスター発表. 2021年10月28日. WEB開催.
- 2) Ziauddin SM, 中島美砂子, 富永三千代, 庵原耕一郎. イヌ同一個体における乳歯および永久歯歯髄幹細胞自家移植による歯髄再生能の比較. 日本歯科保存学会 2021年度秋季学術大会(第155回)ポスター発表. 2021年10月28日. WEB開催.

## (4) その他

- 1) 庵原耕一郎. 歯髄再生治療の最近の進歩. ITDN インプラントフォーラム コロナ禍の骨免疫と歯髄幹細胞. 2021年12月26日. 東京. WEB開催.

## V. 研究班会議の発表

## VI. メディア

## VII. 受賞

- 1) 庵原耕一郎, 中島美砂子. 日本歯科保存学会 優秀論文賞 歯内療法学分野(松風優秀論文賞). 難治性根尖性歯周炎における抗菌ナノパーティクル含有ナノバブル水による根管除菌効果の検討. 日本歯科保存学雑誌, 63(1): 73-82, 2020.

## VIII. 外部資金獲得状況

### (1) 文部科学省

庵原耕一郎(代表). 歯髄再生誘導象牙質コーティング剤による感染根管治療における歯髄再生治療法の開発. 令和3年度科学研究費助成事業 基盤研究(C). 130万円 (総額429万円)

# 組織恒常性研究プロジェクトチーム

## I. 研究チーム概要

本プロジェクトチームは、2016年5月に発足し2021年5月までの5年間、主に食餌制限(Dietary restriction: DR)の作用機序、腸管恒常性維持機構、加齢に伴う低栄養状態の分子機序をキーワードに研究活動を行った。そして、DRによる腸管でのアポトーシスの抑制が、腸管バリア機能の維持と寿命の延伸に寄与すること(Akagi et al., *PLoS Genetics*, 2018)や、RNA結合タンパク質 Musashi が腸幹細胞で働き、遺伝毒性から腸管を保護する役割があること(Sharma, Akagi et al., *Scientific Reports*, 2020)などを明らかにした。また、腸管におけるグルタミン酸トランスポーターの発現が加齢に伴い低下することやその発現が DR によって上昇し、寿命延伸効果に寄与する可能性を示した。さらに、グルタミン酸投与によって、タンパク質を欠乏させた低栄養食に付随する寿命の短縮および筋・神経活動量の低下が改善することがわかった。したがって、加齢に伴う低栄養状態の予防・改善において、グルタミン/グルタミン酸代謝の重要性が示唆された。

## II. 構成員

プロジェクトリーダー：赤木一考

研究員：原田綾乃

研究補助員：田口真弓, 本田美佐緒

## III. 2021年度の活動内容

### 1. 研究活動

異動準備のため研究活動を行うことが出来なかった。

### 2. 社会活動

## IV. 研究成果

### 1. 刊行物

(1) 原著

(2) 書籍・総説

(3) その他

(4) 特許

### 2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

(2) 国際学会

(3)一般発表

(4)その他

#### V. 研究班会議の発表

#### VI. メディア

#### VII. 受賞

#### VIII. 外部資金獲得状況

- 1) 赤木一考(代表). 腸管の栄養吸収から紐解く食餌制限の作用機序. 基盤研究(C). 70 万円(総額 340 万円)



# 老化ストレス応答研究プロジェクトチーム

## I. 研究チーム概要

本年度は、PL1 名、研究員 2 名、客員研究員 4 名、研究補助員 2 名の体制で、研究開発費に加え、競争的研究資金 3 件と共同研究 2 件の研究環境のもと、以下のプロジェクト研究を進めた。

老化は、DNA 傷害応答や、酸化ストレスに対応するレッドクスストレス応答、組織損傷に対応した炎症ストレス応答等、種々の環境ストレスに対する適応力の変調と密接に関連する事が示唆される。老化過程でこのようなストレス(老化ストレス)に対応した多様なシステム応答機構がどのように加齢変化するのか、あるいはどのように細胞や組織を保護するのかといった老化ストレス応答の機構研究は老化の要因や老化のメカニズムを解明する上で極めて重要な課題と考えられる。本研究プロジェクトチームでは、特にエネルギー代謝の中核オルガネラであるミトコンドリアや細胞質での活性酸素種産生に着目し、ミトコンドリア局在型抗酸化酵素 SOD2 と細胞質分布型酵素 SOD1 の両欠損マウスを用いて個体レベルでのレッドクス制御とそのストレス応答の機構解析に取り組んだ。また、老化を遅延できる可能性のある機能性食品や抗酸化素材の抗老化評価と機構解明研究にも取り組んだ。

## II. 構成員

プロジェクトリーダー：清水孝彦

研究員：澁谷修一, 渡辺憲史

研究補助員：福島 真, 岩田拓磨

客員研究員：竹下 淳, 野尻英俊, 嶋本 顕, 村上一馬

## III. 2021 年度の活動内容

### 1. 研究活動

#### (1) 臓器老化を制御する細胞内ストレス応答に関する研究

身体を構成するすべての細胞の細胞質に SOD1 が、またミトコンドリアマトリックス内に SOD2 が構成的に分布している。2 種の SOD は細胞内のミトコンドリア呼吸や代謝反応で生成するスーパーオキシドを触媒する作用から、細胞内の抗酸化系で中心的な役割を担っていると理解されている。また変形性膝関節症やアルツハイマー病患者脳での発現低下が発症や増悪化において重要な役割を担うことも示唆されている。

大気下で *Sod1* 欠損細胞を培養すると、著しい ROS 蓄積で p53 を介した細胞死を示す。*Sod1* 欠損マウスは正常に発育・成長するものの、加齢に伴い皮膚萎縮、骨量減少、骨格筋萎縮、溶血性貧血、網膜変性などの臓器萎縮病態を特徴とした老化様表現型を示す。ROS による細胞死が臓器萎縮の要因と想定し、p53 欠損との 2 重欠損マウスを作出したが、臓器萎縮は改善せず、早期の腫瘍形成が認められた。分子遺伝学および薬理的解析から、皮膚萎縮には FoxO3a-MMP2 軸が寄与することが明らかになった。また細胞質スーパーオキシド産生酵素 XO や NOX は SOD1 欠乏による臓器萎縮への寄与は小さかった。一方、*Sod2* 欠損細胞は細胞死を示さず、ROS 増加やミトコンドリア呼吸低下する。*Sod2* 欠損マウスは拡張型心筋症や神経変性で新生仔致死を示すため、Cre-loxp による組織特異的欠失の解析を進め、心臓、脳、骨格筋、骨、軟骨組織等での恒常性維持にミトコンドリア機能の重要性を示してきた。それぞれ個別の臓器老化メカニズムがあるが、骨格筋ではミトコンドリア機能不全に加え、酸化失活によるグリコーゲン代謝も低下し、ATP 枯渇による顕著な運動不耐を裏付けた。以上の結果を考察すると、臓器老化に関わる細胞内スーパーオキシドは主とし

てミトコンドリアから生成し、SOD1 と SOD2 により独立かつ臓器固有に代謝制御され、抗酸化防御を担うと考えられる。

## (2) 機能性食品の抗老化評価研究

遺伝性早老症は DNA 損傷による細胞老化が主要因と考えられ、患者由来細胞やモデル動物由来細胞は確立した老化細胞として有用である。これらの細胞系に、Flavan-3-ols 群を添加し、細胞数や細胞老化マーカーを指標に作用を調べた。その結果、Procyanidin B2 と EGCG に老化細胞生存率低下や SA-β-Gal 活性低下、SASP 関連遺伝子発現、アポトーシス関連遺伝子に抗細胞老化作用が認められた。しかし Procyanidin B2 にはミトコンドリア新生作用が確認できたが、EGCG には認められず、別の作用機構が考えられた。ただ陽性対照の Fisetin 添加群も含め抗細胞老化作用が弱いことから食品成分の特徴を示す可能性が考えられた。

## 2. 社会活動

- 1) 国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構 生物系特定産業技術研究支援センター「イノベーション創出強化研究推進事業」評議委員 (清水孝彦)
- 2) 山口東京理科大学・薬学部・客員教授 (清水孝彦)
- 3) 日本基礎老化学会・評議員 (清水孝彦)
- 4) 日本抗加齢医学会・評議員 (清水孝彦)
- 5) ファンクショナルフード学会・理事 (清水孝彦)
- 6) 運動器抗加齢医学研究会・理事 (清水孝彦)
- 7) International Journal of Molecular Sciences 誌, Editorial Board Member (清水孝彦)
- 8) Frontiers in Physiology 誌, Editorial Board Member (清水孝彦)

## IV. 研究成果

### 1. 刊行物

#### (1) 原著

- 1) Shibuya S, Watanabe K, Ozawa Y, Shimizu T. Xanthine oxidoreductase-mediated superoxide production is not involved in the age-related pathologies of Sod1-deficient mice. *Int J Mol Sci*, 22: 3542, 2021.
- 2) Watanabe K, Shibuya S, Ozawa Y, Toda T, Shimizu T. Pathological relationship between intracellular superoxide metabolism and p53 signaling in mice. *Int J Mol Sci*, 22: 3548, 2021.
- 3) Fulton R E, Pearson-Smith J N, Huynh C Q, Fabisiak T, Liang L, Aivazidis S, High B A, Buscaglia G, Corrigan T, Valdez R, Danis E, Shimizu T, and Patel M N. Neuron-specific mitochondrial oxidative stress results in epilepsy, glucose dysregulation and a striking astrocyte response. *Neurobiol Dis*, 158: 105470 2021.
- 4) Zhuang A, Yang C, Liu Y, Tan Y, Bond S T, Walker S, Sikora T, Laskowski A, Sharma A, de Haan J B, Meikle P J, Shimizu T, Coughlan M T, Calkin A C, Drew B G. SOD2 in skeletal muscle: New insights from an inducible deletion model. *Redox Biol*, 47: 102135 2021.

#### (2) 書籍・総説

- 1) 泉尾直孝, 清水孝彦, 村上一馬, 入江一浩. 毒性配座アミロイド beta に着目した新規アルツハイマー病

モデルマウスの開発. YAKUGAKU ZASSHI, 141: pp843-849, 2021.

- 2) 清水孝彦. 老化制御研究におけるファンクショナルフードの役割. Functional Food Research, 17: pp 135-141, 2021.
- 3) 清水孝彦. 老化ストレス応答研究. 医学のあゆみ, 279: pp364-369, 2021.
- 4) 渡辺憲史, 澁谷修一, 清水孝彦. ミトコンドリアストレスと臓器障害. ミトコンドリアダイナミクス. エヌ・ティイー・エス. pp307-317, 2021.
- 5) 清水孝彦, 渡辺憲史, 澁谷修一. 酸化ストレスと骨格筋老化. 実験医学, 40: pp78-85, 2022.
- 6) 清水孝彦. SOD による骨格筋恒常性維持機構. 体力科学, 71: 118, 2022.

(3)その他

(4)特許

## 2. 学会発表

(1)特別講演・シンポジウム

- 1) 清水孝彦. SOD による骨格筋恒常性維持機構. 「筋恒常性維持における抗酸化機構の役割を考える」シンポジウム. 第76回日本体力医学会大会. 2021年9月19日. Web.
- 2) 清水孝彦. SOD による抗酸化防御と臓器老化. 「老化と生体防御システム」シンポジウム. 第94回日本生化学会年会. 2021年11月5日. Web.
- 3) 清水孝彦. 知っておきたい老化の仕組み. 第2回日本基礎老化学会市民フォーラム. 2021年11月27日. 山陽小野田市.

(2)国際学会

- 1) Shiraki A, Oyama J, Shimizu T, Nakashima T, Yokota T, Node K. Empagliflozin improves prognosis and energy properties in failing murine heart. European Society of Cardiology Congress 2021 (ESC 2021), August 28, 2021, Web.
- 2) Itoyama T, Watanabe K, Kadowaki M, Kaneko H, Yoshida S, Shimizu T, Maeda H. Superoxide dismutase 2 is involved in the senescence of dentin-pulp complex. The 19th Joint Scientific Meeting between Japan Endodontic Association and Korean Association of Endodontic 2021 (JEA-KAE 2021), September 24, 2021, Web.

(3)一般発表

- 1) Shibuya S, Ozawa Y, Yokote K, Shimizu T. Wrn and Recq15 deletions promote adipose senescence and dyslipidemia. 第44回日本基礎老化学会大会. 2021年6月12日. 大府市.
- 2) Watanabe K, Shibuya S, Shimizu T. Pathological cross-talk between intracellular superoxide metabolism and p53 signaling in murine models. 第44回日本基礎老化学会大会. 2021年6月12日. 大府市.
- 3) Watanabe N, Noda Y, Nemoto T, Iimura K, Shimizu T, Hotta H. Influence of amyloid  $\beta$  deposition around the cerebral artery on cerebrovascular response during transient ischemia. 第44回日本基礎老化学会大会.

2021年6月12日. 大府市.

- 4) 澁谷修一, 小澤裕介, 横手幸太郎, 清水孝彦. 新規ウェルナー早老症モデルマウスは脂肪細胞老化および脂質代謝異常を呈する. 第44回日本分子生物学会年会. 2021年12月2日. 横浜市.
- 5) 渡辺憲史, 澁谷修一, 清水孝彦. 酸化ストレスを起因とした加齢性組織変化と p53 シグナルの関連性. 第44回日本分子生物学会年会. 2021年12月3日. 横浜市.
- 6) 澁谷修一, 戸田年彦, 渡辺憲史, Mario Jose Villegas Yata, 清水孝彦. アサイー果実パルプ水溶液は腎低酸素誘導を介して造血因子 erythropoietin を増加する. 第18回ファンクショナルフード学会学術集会. 2022年1月8日. 東京都文京区.
- 7) 岩田拓磨, 澁谷修一, 渡辺憲史, 清水孝彦. SOD/カタラーゼ模倣薬は接触皮膚炎を緩和する. 日本農芸化学会 2022年度大会. 2022年3月16日. Web.

#### (4) その他

- 1) 清水孝彦. 老化研究の最前線. 全薬工業セミナー. 2021年10月28日. 名古屋市.
- 2) 清水孝彦. アンチエイジンの基礎と最新トピックス. KHW 研究会. 2022年3月9日. Web.

### V. 研究班会議の発表

### VI. メディア

### VII. 受賞

### VIII. 外部資金獲得状況

- 1) 清水孝彦 (代表). ミトコンドリア逆行性シグナルによる骨細胞老化の分子機構解明. 科学研究費基盤研究 B. 330 万円 (総額 1350 万円)
- 2) 澁谷修一 (代表). 新規 WRN 早老症モデルマウスにおける RECQL5 の脂質代謝制御機構の解明. 科学研究費若手研究. 100 万円 (総額 320 万円)
- 3) 渡辺憲史 (代表). 骨細胞のミトコンドリア機能不全による核膜構造異常の分子機構解明. 文部科学省科学研究費若手研究. 140 万円 (総額 320 万円)

# 中枢性老化・睡眠制御研究プロジェクトチーム

## I. 研究チーム概要

脳、特に視床下部による老化と睡眠の共通制御機構の探索を通して本質的な老化・寿命制御メカニズムの解明を目指すことを目指し、以下の研究課題に取り組んでいる:1)加齢に伴う睡眠変化の中枢性制御メカニズムの解明、2)慢性的な睡眠変化が全身の生理学的機能や個体寿命への及ぼす影響の検討とその制御機構の解明。

## II. 構成員

プロジェクトリーダー: 佐藤亜希子

研究員: 辻 将吾, 古庄克宏

研究補助員: 後藤三緒, 壁谷慶子, 和波杏奈

## III. 2021年度の活動内容

### 1. 研究活動

(1)加齢に伴う睡眠変化の中枢性制御メカニズムの解明

(詳細は、統合生理学研究部の項を参照)

(2)慢性的な睡眠変化が全身の生理学的機能や個体寿命へ及ぼす影響の検討とその制御機構の解明

(詳細は、統合生理学研究部の項を参照)

(3)その他

我々は老化過程において脆弱な脳領域や神経細胞に着目し、個体および細胞レベルでの老化制御メカニズムの解明を進めている。脳が哺乳類の老化・寿命を制御する上で重要な役割を担う臓器の一つであることが知られる一方、その詳細なメカニズムについては未だ不明な点が多い。昨年度から継続している神経活性を指標とするスクリーニングの一部が完了し、さらに異なるアプローチからの再検証を行った。一方、整合性の検証など課題も残り、候補となる脳領域の選定までには至っていない。選定された脳領域や神経細胞の老化・寿命への関与については、引き続き明らかにする必要がある。本テーマは古庄研究員により地道に解析することで一部完了、そして、後藤補助員と清塚研究生と丸山研究生により現在も進行中である(統合生理学研究部の項を参照)。なお、2021年6月以降は、新たに統合生理学研究部となり研究を推進した(詳細は、統合生理学研究部の項を参照)。

### 2. 社会活動

## IV. 研究成果

### 1. 刊行物

(1)原著

(2)書籍・総説

1) 佐藤亜希子. 睡眠と脳内の寿命制御因子. 医学のあゆみ, 279: pp356-359, 2021.

2) 佐藤亜希子. 脳老化と神経変性疾患における細胞老化. 実験医学, 40: pp401-406, 2022.

(3) その他

(4) 特許

## 2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 佐藤亜希子. 視床下部背内側部神経による睡眠調節と中枢性老化・寿命制御機構. 第 32 回日本老年医学会シンポジウム. 2021 年 6 月 13 日. 名古屋市 (Web 発表).
- 2) 佐藤亜希子. 視床下部背内側部神経を介した睡眠と老化寿命制御機構. 第 21 回日本抗加齢医学会総会シンポジウム. 2021 年 6 月 27 日. 京都市 (Web 発表).
- 3) 佐藤亜希子. 加齢に伴う睡眠の変化と老化寿命制御への関与. 第 31 回新薬創薬談話会. 2021 年 8 月 31 日. Web 開催.
- 4) 佐藤亜希子. 視床下部神経による睡眠と老化寿命の共通制御メカニズム. 第 94 回日本生化学会シンポジウム. 2021 年 11 月 3 日. Web 開催.
- 5) 佐藤亜希子. 加齢に伴う睡眠形態の変容とその可逆性について. OYC バイオシンポジウム. 2021 年 6 月 8 日. Web 開催.

(2) 国際学会

- 1) Satoh A. Central regulation of aging and longevity through sleep control in mammals. 10th Symposium of the Smart-Aging Center at Tohoku University. April 16, 2021. Virtual.

(3) 一般発表

- 1) 辻 将吾, 佐藤亜希子. Prdm13-expressing neurons regulate sleep-wake patterns during aging. 第 40 回日本基礎老化学会大会. 2021 年 6 月 12 日. 名古屋市 (Web 発表).
- 2) 辻 将吾, 佐藤亜希子. Prdm13-expressing neurons regulate sleep-wake patterns during aging. 第 32 回日本老年医学会総会合同セッション. 2021 年 6 月 13 日. 名古屋 (Web 発表).

(4) その他

## V. 研究班会議の発表

- 1) 佐藤亜希子. AMED 老化メカニズムの解明・制御プロジェクト第 5 回リトリート. 2022 年 3 月 1 日. Web 開催.

## VI. メディア

## VII. 受賞

- 1) 辻 将吾. 第 40 回日本基礎老化学会大会一般演題. 若手奨励賞.

2) 辻 将吾. 第 32 回日本老年医学会総会合同セッション. 最優秀賞.

### VIII. 外部資金獲得状況

- 1) 佐藤亜希子(分担). 老化機構・制御研究拠点. 日本医療研究開発機構老化メカニズムの解明・制御プロジェクト. 1,077 万円
- 2) 佐藤亜希子(代表). 老化に伴う入眠障害と体温調節能低下を制御する視床下部背内側核の役割. 文部科学省科研費(基盤研究 B). 290 万円(総額 1,280 万円)
- 3) 佐藤亜希子(代表). 老化過程において視床下部機能を積極的に維持する分子制御機序. 文部科学省科研費(挑戦的萌芽研究). 170 万円(総額 500 万円)
- 4) 古庄克宏(代表). カロリー制限により誘導される抗老化作用における、視床下部神経活性化の重要性の解明. 文部科学省科研費(若手研究). 180 万円(総額 340 万円)

# 認知症先進医療開発センター (CAMD)

## I. センター概要

認知症先進医療開発センター (Center for Development of Advanced Medicine for Dementia: CAMD) は、認知症の予防、診断、治療ならびにケアの先進的、実用化を目指した研究開発を行っている。アルツハイマー病におけるアミロイド  $\beta$  の脳内蓄積を予測できる血液バイオマーカーを世界に先駆けて発見し (Nakamura et al. Nature 2018)、その後多くの認知症関連血液バイオマーカーが世界中から報告されている。これらの認知症関連血液バイオマーカーを統合して、認知症リスクを有する高齢者の層別化を行う研究、また、血液バイオマーカーを実用化する研究を急ピッチで進めている。

認知症の病態修飾薬はいまだ開発途上にある。認知症の発症には、遺伝的因子に加え、多くの後天的因子が関与している。中枢神経における炎症や代謝異常、血管障害、APOE 関連、ネットワーク機構などの新たな視点からも研究を進めている。2021 年にはミクログリア機能を反映する新たなリガンドによる first in human 研究をスタートした。また、薬物による介入ではなく、ライフスタイルの改善による認知症予防の可能性を検証するため、認知症リスクのある高齢者を対象とした大規模多因子介入試験が進んでいる (J-MINT 研究)。2022 年度には終了予定で、新しい認知症予防の方策を提言したいと考えている。CAMD は最新の神経科学の研究手法を駆使して、認知症の予防・治療法の開発に取り組んでいる。

## II. 組織

センター長：櫻井 孝

脳機能画像診断開発部長：加藤隆司

分子基盤研究部長：里 直行

神経遺伝学研究部長：飯島 浩一

バイオマーカー開発研究部長：中村昭範

予防科学研究部長：櫻井 孝(併任)



# 脳機能画像診断開発部

## I. 研究部概要

当研究部は、認知症、高齢者神経疾患、正常加齢を対象とする PET、MRI、MEG などの画像をベースとした脳研究を主要なミッションとし、臨床に直結した成果の導出を目指している。研究部内を大きく分けると、主として PET、MRI、MEG などの臨床検査の手法を用いて、患者さんやボランティアを対象に、認知症の診断と病態解析、加齢性変化の解明を行うチーム(分子・機能画像開発臨床チーム)と、PET 用放射性薬剤の臨床検査用合成、新規開発やその基礎的検討、First in Human 試験などを行うチーム(分子探索子開発チーム)とに分かれるが、両チームは相互に協力関係にある。また、センター内の臨床、基礎、社会医学など様々なグループと共同して研究を行っている。また、量子医科学研究所、東京都健康長寿医療センター、東京大学、近畿大学、東北大学などと共同研究を行った。

前年度の終わりに第二世代タウ PET 薬剤である MK-6240 が GMP 基準で合成可能な体制を確立した。今年 MK-6240 PET の臨床検査を順調に進め、臨床 PET 研究の中心となっている。AMED 研究費で実施している臨床研究には、BATON(認知症鑑別診断のためのバイオマーカー研究)、CUPAB(血液アミロイドマーカの検証研究)、STREAM(認知機能正常における閾値下アミロイド集積の意義に関する研究)、J-TRC(トリアルレディコホート研究)、PAD-TRACK(J-TRC の関連姉妹研究)などがある。これらの研究においては、国立長寿医療センターの研究者が主任あるいは分担研究者を務めて、組み入れる被検者の条件が重なる場合も多い。そこで、研究プロジェクト間で相互に共同しながら、検査や被検者管理、画像解析を行ってきた(加藤, 中村, 木村, 二橋, 櫻井, 岩田, 田中)。

他施設で実績のある新規の前向き研究用の PET 薬剤として、SMBT-1 の合成準備を開始し、試験合成と研究計画の作成を開始した。SMBT-1 は、monoamine oxidase-B (MAO-B) に結合し、神経変性に伴う反応性グリオシスを画像化できることが期待されている(加藤, 木村, 二橋, 池沼)。

完全に新規の PET 薬剤として、NCGG401 の開発を進めてきた。NCGG401 は、ミクログリアに特異的に発現する colony-stimulating factor 1 受容体を標的とした PET リガンドで、ラット生体およびヒト脳組織切片においてその特異結合が確認されたものである。本年度、NCGG401 の First in Human 試験を実施した(木村, 境, 小縣, 池沼, 二橋)。

過去に実施した MULNIAD 研究や ADSAT 研究で蓄積したデータを認知症研究に活用するために、データのクリーニングを進めた。また、後方的に PET や機能的 MRI データ解析を行って、構築するデータベースのためのパラメータ抽出や新知見の論文化を進めた、(蔡, 二橋, 櫻井, 木村, 中村, 岩田, 田中)。

## II. 構成員

部 長: 加藤隆司

副 部 長: 木村泰之, 中村昭範

研 究 員: 境 崇行, 田中絵実, 山田貴史, 山田雅之, 蔡 暢

特任研究員: 鈴木正昭, 市瀬正則, 小縣 綾

研究技術員: 池沼 宏

研究補助員: 荒井洋子, 城山みち子, 山内実幸, 小栗真由美, 篠田恭子, 森部千華,  
服部沙織, 新美美里, 来村千春, 栗 智美

客員研究員：外山 宏，河津省司，木村裕一，篠野健太郎，山口博司，石 英樹，  
夏目敦至，古川高子，毛利彰宏，高橋竜一，古山浩子，季 斌，  
Victor L. Villemagne

外来研究員：宮地 俊，関 千江，加地英明，大釜典子，文堂昌彦

研 究 生：田島稔久，田中郁子，加藤志保，岩田香織，平野雅規，中村善行，  
鈴木恵一，深谷直彦，田中美香，大島禎生，竹中章倫，鈴木寿恵，  
大石ななみ，下川 巧，井狩彌彦，平林大輝，水野雄太，早稲田真帆，  
山口ほのか，加藤 彰

### III. 2021 年度の活動内容

#### 1. 研究活動

##### (1) 認知症・正常加齢に関する臨床画像研究

分子・機能画像開発臨床チーム(蔡 暢，岩田香織，田中美香，桜井圭太，二橋尚志，木村 泰之，中村昭範，加藤隆司)

分子・機能画像開発臨床チームの役割は、バイオマーカー開発研究部、先端医療開発推進センター (ICTR)、放射線診療部、もの忘れセンターと連携して、前向きおよび後ろ向きの認知症の画像研究の推進とそのデータ解析を行うこと、また認知症の研究・診断に役立つあるいは役立つことが期待される検査法を導入していくことである。2021 年度には、次のことを中心に行った。

① 前年度に GMP 合成体制を確立した PET リガンド [ $^{18}\text{F}$ ]MK-6240 の臨床検査と画像解析を進めた。MK-6240 は、アルツハイマー病のタウ病変に対して高い感度と特異性を持って結合する第二世代タウ PET 薬剤である。得られた画像を視覚的、量的に評価を行った。MK-6240 PET 画像は、集積部位と非集積部位との間で高いコントラストが見られた。AD では、MCI や CN に比し、すべてのブランクステージ領域において高い集積を示す傾向がみられた。また、AD 群内では、年齢が若いほど、ブランクステージ III-VI 領域における集積が高くなる傾向があり、初老期発症のアルツハイマー病の特徴をとらえたものと考えられた。

② AMED 研究である BATON, STREAM などの検査の実施とデータの解析を進めた、CUPAB 研究では、血液アミロイドバイオマーカーの standard of reference となるアミロイド PET 画像の中央読影を実施した。その陽性判定は、読影者間で読影に差が少なく、全体としては良好な一致が認められた。AMED J-TRC 研究では、分担施設として ICTR、放射線診療部と共同して、説明同意、検査の実施、結果説明をするとともに、PET コアの解析担当施設としてアミロイド PET を Centiloid scale という標準化された集積指標により数量的解析を進めた。

③ MULNIAD や ADSAT など過去の研究で蓄積された THK-5351 PET 画像の解析を進めた。認知機能正常から MCI, AD dementia までの AD continuum における分布の変化を検討した論文を出版した。

④ もの忘れセンター外来ほか診療で取得された MRI 画像をバイオバンクでデータベース化する際のデータの匿名化のための deface, segmentation 等の技術の検討を行い、実用良好な結果が得られることが確認できた。

参考文献

Nihashi T, et al. Patterns of Distribution of  $^{18}\text{F}$ -THK5351 Positron Emission Tomography in Alzheimer's Disease

## (2) 認知症の創薬を目指した PET イメージングの応用に関する研究

分子探索子開発チーム(境 崇行, 小縣 綾, 池沼 宏, 山田貴史, 山田雅之, 鈴木正昭, 市瀬正則, 木村泰之)

分子探索子開発チームの目標は、認知症のイメージングに役立つ可能性のある候補分子を PET リガンド化し、小動物および臨床 PET による評価を行い、診療や治験、臨床研究に役立つ PET バイオマーカーを開発すること、新規薬剤を PET リガンド化し、ヒトにおける PET マイクロドーズ試験による薬物動態評価を行い、創薬に役立てることである。令和 3 年度は、①認知症の病態に深く関わるミクログリア特異的に発現する分子を標的とした新規 PET リガンドの臨床安全性・有効性評価②アルツハイマー病モデル動物における経時的 PET イメージングを中心に研究を行った。

① 新規 PET リガンド $[^{11}\text{C}]\text{NCGG401}$  は、ミクログリアに特異的に発現する colony-stimulating factor 1 受容体を標的とした PET リガンドで、ラット生体およびヒト脳組織切片においてその特異結合が確認されたものである。本年度は、 $[^{11}\text{C}]\text{NCGG401}$  の有効性・安全性を見るための First in Human 試験として特定臨床研究を開始した。男性健常ボランティア 4 例から同意を得て、2 例に $[^{11}\text{C}]\text{NCGG401}$  注射液を静脈投与し、全身 PET イメージングを行った。この 2 例において重篤な有害事象は認められなかった。全身への放射能の分布は 2 例とも同様で、脳イメージングに十分な程度の脳移行性が認められた。今後、もう 1 例に全身イメージングを行い、全身動態と被曝線量の評価を行う。その後、頻回動脈採血ありの脳イメージングを 6 例において実施し、定量性を評価する予定である。

② 加齢とともに皮質や海馬にアミロイドプラークが蓄積する TgF344-AD ラットにおいて、アミロイド、タウ、ミクログリアの状態の経時評価を 24 ヶ月齢まで実施した。神経障害の評価は、糖代謝を反映する $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  で行う予定であったが、麻酔深度の影響を強く受け安定しなかったため、前シナプスにある synaptic vesicle protein SV2A を標的とした新たな PET リガンド  $[^{11}\text{C}]\text{UCB-J}$  の長寿研における合成を確立し、動物実験利用を可能にした。また、神経障害による脳萎縮を経時的に評価するため、第一研究棟 1 階に設置されていて、これまでマウス脳しか撮像できなかった動物用 MRI でラット脳を撮像できるようにするボリュームコイルを導入し、撮像条件検討を開始した。

## 2. 社会活動

- 1) 第 16 回長寿医療研究センター 国際シンポジウム実行委員(加藤隆司)
- 2) 日本認知症学会 代議員(加藤隆司)
- 3) 日本核医学会 評議員(加藤隆司, 木村泰之)
- 4) 日本脳神経核医学研究会 運営委員(加藤隆司, 木村泰之)
- 5) 日本核医学会中部支部会 支部幹事(加藤隆司, 木村泰之)
- 6) 第 61 回日本核医学会学術総会プログラム委員(加藤隆司, 木村泰之)

## IV. 研究成果

### 1. 刊行物

- (1) 原著

- 1) Zhou X, Ji B, Seki C, Nagai Y, Minamimoto T, Fujinaga M, Zhang MR, Saito T, Saido TC, Suhara T, Kimura Y, Higuchi M. PET imaging of colony-stimulating factor 1 receptor: a head-to-head comparison of a novel radioligand,  $^{11}\text{C}$ -GW2580, and  $^{11}\text{C}$ -CPPC, in mouse models of acute and chronic neuroinflammation and a rhesus monkey. *J Cereb Blood Flow Metab*, 41 (9):2410-2422, 2021.
- 2) Kubota M, Kimura Y, Shimojo M, Takado Y, Duarte J, Takuwa H, Seki C, Shimada H, Shinotoh H, Takahata K, Kitamura S, Moriguchi S, Tagai K, Obata T, Nakahara J, Tomita Y, Tokunaga M, Maeda J, Kawamura K, Zhang MR, Ichise M, Suhara T, Higuchi M. Dynamic alterations in the central glutamatergic status following food and glucose intake: in vivo multimodal assessments in humans and animal models. *J Cereb Blood Flow Metab*, 41 (11):2928-2943, 2021.
- 3) Sakurai K, Kaneda D, Inui S, Uchida Y, Morimoto S, Nihashi T, Kato T, Ito K, Hashizume Y. Simple Quantitative Indices for the Differentiation of Advanced-Stage Alzheimer's Disease and Other Limbic Tauopathies. *J Alzheimers Dis*, 81 (3):1093-1102, 2021.
- 4) Kurose S, Kubota M, Takahata K, Yamomoto Y, Fujiwara H, Kimura Y, Ito H, Takeuchi H, Mimura M, Suhara T, Higuchi M. Relationship between Regional Gray Matter Volumes and Dopamine D<sub>2</sub> Receptor and Transporter in Living Human Brains. *Hum Brain Mapp*, 42 (12):4048-4058, 2021.
- 5) Zhang S, Otsuka R, Nishita Y, Nakamura A, Kato T, Iwata K, Tange C, Tomida M, Ando F, Shimokata H, Arai H. Green tea consumption is associated with annual changes in hippocampal volumes: A longitudinal study in community-dwelling middle-aged and older Japanese individuals. *Arch Gerontol Geriatr*, 96:104454, 2021.
- 6) Sakurai K, Kaneda D, Uchida Y, Inui S, Bundo M, Akagi A, Nihashi T, Kimura Y, Kato T, Ito K, Ohashi W, Hashizume Y. Can Medial Temporal Impairment Be an Imaging Red Flag for Neurodegeneration in Disproportionately Enlarged Subarachnoid Space Hydrocephalus? *J Alzheimers Dis*, 83 (3):1199-1209, 2021.
- 7) Kimura Y, Takahata K, Shimazaki T, Kitamura S, Seki C, Ikoma Y, Ichise M, Kawamura K, Yamada M, Zhang MR, Higuchi M, Nishino I, Suhara T. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of histamine H<sub>3</sub> receptor occupancy by enersant. A human PET study with a novel H<sub>3</sub> binding ligand, [ $^{11}\text{C}$ ]TASP457. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 49 (4):1127-1135, 2022.
- 8) Sakurai K, Iwase T, Kaneda D, Uchida Y, Inui S, Morimoto S, Kimura Y, Kato T, Nihashi T, Ito K, Hashizume Y. Sloping Shoulders Sign: A Practical Radiological Sign for the Differentiation of Alzheimer's Disease and Argyrophilic Grain Disease. *J Alzheimers Dis*, 84 (4):1719-1727, 2021.
- 9) Takatani S, Tahara T, Tsuji M, Ozaki D, Shibata N, Hashizume Y, Suzuki M, Onoe H, Watanabe Y, Doi H. Synthesis of L-[5- $^{11}\text{C}$ ]Leucine and L- $\alpha$ -[5- $^{11}\text{C}$ ]Methylleucine via Pd<sup>0</sup>-mediated  $^{11}\text{C}$ -Methylation and Microfluidic Hydrogenation: Potentiality of Leucine PET Probes for Tumor Imaging. *ChemMedChem*, 16 (21):3271-3279, 2021.
- 10) Nihashi T, Sakurai K, Kato T, Iwata K, Kimura Y, Ikenuma H, Yamaoka A, Takeda A, Arahata Y, Washimi Y, Suzuki K, Bundo M, Sakurai T, Okamura N, Yanai K, Ito K, Nakamura A, MULNIAD Study Group. Patterns of Distribution of  $^{18}\text{F}$ -THK5351 Positron Emission Tomography in Alzheimer's Disease Continuum. *J Alzheimers Dis*, 85 (1):223-234, 2022.

- 11) Takahata K, Seki C, Kimura Y, Kubota M, Ichise M, Sano Y, Yamamoto Y, Tagai K, Shimada H, Kitamura S, Matsuoka K, Endo H, Shinotoh H, Kawamura K, Zhang MR, Takado Y, Higuchi M. First-in-human in vivo imaging and quantification of monoacylglycerol lipase in the brain: A PET study with <sup>18</sup>F-T-401. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 49(9):3150-3161, 2022.
- 12) Kojima K, Hirano S, Kimura Y, Seki C, Ikoma Y, Takahata K, Ito T, Yokokawa K, Hashimoto H, Kawamura K, Zhang MR, Ito H, Higuchi M, Kuwabara S, Suhara T, Yamada M. Brain 5-HT<sub>2A</sub> receptor binding and its neural network related to behavioral inhibition system. *Brain Imaging Behav*, 16(3):1337-1348, 2022.
- 13) Uchida Y, Nishita Y, Otsuka R, Sugiura S, Sone M, Yamasoba T, Kato T, Iwata K, Nakamura A. Aging Brain and Hearing: A Mini-Review. *Front Aging Neurosci*, 13:791604, 2021.
- 14) Chen WL, Nishita Y, Nakamura A, Kato T, Nakagawa T, Zhang S, Shimokata H, Otsuka R, Su KP, Arai H. Hemoglobin concentration is associated with the hippocampal volume in community-dwelling adults. *Arch Gerontol Geriatr*, 101:104668, 2022.
- 15) Yasuno F, Kimura Y, Ogata A, Ikenuma H, Abe J, Minami H, Nishita T, Yokoi K, Hattori S, Shimoda N, Ichise M, Sakurai T, Ito K, Kato T. Kinetic modeling and non-invasive approach for translocator protein quantification with <sup>11</sup>C-DPA-713. *Nucl Med Biol*, 108-109:76-84, 2022.
- 16) Ogata A, Ji B, Yamada T, Hattori S, Abe J, Ikenuma H, Zhou X, Seki C, Ono M, Nagai Y, Ishise M, Koyama H, Minamimoto T, Higuchi M, Zhang MR, Suzuki M, Kato T, Ito K, Kimura Y. [<sup>11</sup>C]NCGG401, a novel PET ligand for imaging of colony-stimulating factor 1 receptors, a specific biomarker of microglia. *Bioorg Med Chem Lett*, 65:128704, 2022.

## (2) 書籍・総説

- 1) 木村泰之. 脳内免疫機能 PET イメージングの開発. *BIO Clinica*. 36(7): pp106–107, 2021.
- 2) 伊藤健吾, 木村泰之, 加藤隆司. b) 脳画像検査～アミロイド・タウイメージングを含めて～. 第II章 実践！認知症の包括的診療. 認知症サポート医・認知症初期集中支援チームのための認知症診療ハンドブック. 南江堂. pp60-69, 2021年4月15日.
- 3) 古山浩子, 石井英樹, 加藤孝一, 加藤隆司, 鈴木正昭. 先端の分析法 新訂第2版, 分担執筆:第9章 医療・診断. 第4節 生体トモグラフィ. 第3項 PET. (株)エヌ・ティー・エス. 2022年.

## (3) その他

## (4) 特許

- 1) 発明者: 鈴木正昭, 伊藤健吾, 夏目敦至, 池沼 宏, 古山浩子. 発明の名称: <sup>11</sup>C 標識 O<sup>6</sup>-ベンジルグアニン、O<sup>6</sup>-Methyl Guanine Methyl-Transferase 活性を可視化可能な PET プローブ、及びそれらの製造方法. PCT 出願日: 2017年6月3日 米国出願番号: 16315437. PCT 出願番号: PCT/JP/2017/20728. 米国移行日: 2019年1月4日. 米国登録番号: 16315437. 登録日: 2021年4月20日. 出願人: 国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター.
- 2) 発明者: 鈴木正昭, 伊藤健吾, 加藤隆司, 池沼 宏, 古山浩子. 発明の名称: <sup>11</sup>C 標識カテコール誘導体、それを用いたリン酸化タウ凝集阻害剤の PET プローブ、及びそれらの製造方法. 出願番号:

16315305. 登録日: 2022 年 1 月 18 日 (米国特許). 登録番号: US11224667. 出願人: 国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター.

- 3) 発明者: 鈴木正昭, 古山浩子. 発明の名称:  $\alpha, \beta$ -不飽和ケトンへの置換基導入方法及びそれを利用したプロスタグランジン類の合成方法. 出願番号: 特願 2017-150745. 出願日: 2017 年 8 月 3 日. 登録日: 2022 年 2 月 7 日. 登録番号: 7019920. 特許権者: 国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター.

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 加藤隆司. 講演: IMP 脳血流 SPECT による認知症診断. 第 61 回日本核医学会学術総会. 2021 年 11 月 5 日. 名古屋市.
- 2) 加藤隆司. シンポジウム: Centiloid scale によるアミロイド PET の半定量評価. 治験即応コホート. 第 40 回日本認知症学会学術集会. 2021 年 11 月 28 日. 東京.

### (2) 国際学会

- 1) Sakai T, Yamada T, Ikenuma H, Ogata A, Ichise M, Hattori S, Abe J, Suzuki M, Ito K, Kato T, Imamura S, Kimura Y. Development of novel PET ligands to image the Receptor Interacting Protein Kinase 1. NRM 2021 MAPPING NEURORECEPTORS AT WORK. Dec 14, 2021. Online.
- 2) Ogata A, Yamada T, Abe J, Ichise M, Ikenuma H, Koyama H, Suzuki M, Kato T, Ito K, Kimura Y. PET imaging of [ $^{11}\text{C}$ ]NCGG401 for colony stimulating factor 1 receptor. NRM 2021 MAPPING NEURORECEPTORS AT WORK. Dec 14, 2021. Online.
- 3) Ikenuma H, Ogata A, Koyama H, Yamada T, Abe J, Ichise M, Kato T, Suzuki M, Ito K, Kimura Y. Development of a novel PET ligand for receptor-interacting protein kinase 1 in brain. NRM 2021 MAPPING NEURORECEPTORS AT WORK. Dec 14, 2021. Online.

### (3) 一般発表

- 1) 香月博志, 中西咲乃, 木下慶大, 吉水文香, 関 貴弘, 倉内祐樹, 木村泰之, 鈴木正昭, 鈴木恵一, 古山浩子. In vitro および in vivo 脳出血病態モデルにおける非環式レチノイドの作用. 日本レチノイド研究会第 32 回学術集会. 2021 年 10 月 16 日~17 日. 東京.
- 2) 大島禎生, 古山浩子, 小縣 綾, 池沼 宏, 木村泰之, 加藤隆司, 鈴木正昭. 中枢神経保護作用をもつギンセンノド類の  $^{11}\text{C}$  標識化と PET イメージング. 第 52 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会. 2021 年 10 月 30 日~31 日. 静岡市.
- 3) 市瀬正則. 講演: 脳神経受容体モデル解析. 第 61 回日本核医学会学術総会. 2021 年 11 月 4 日. 名古屋市.
- 4) 小縣 綾, 山田貴史, 服部沙織, 池沼 宏, 阿部潤一郎, 鈴木正昭, 加藤隆司, 伊藤 健吾, 木村泰之. 脳内に発現する Casein kinase 2 を標的とした新規 PET リガンドの開発. 第 61 回日本核医学会学術総会. 2021 年 11 月 4 日~6 日. 名古屋市.
- 5) 境 崇行, 服部沙織, 小縣 綾, 山田貴史, 阿部潤一郎, 池沼 宏, 市瀬正則, 鈴木正昭, 加藤隆司, 伊藤健吾, 木村泰之. PET イメージングを用いたラット脳内 NET 密度測定と NE 濃度に関する研究. 第

61 回日本核医学会学術総会. 2021 年 11 月 4 日～6 日. 名古屋市.

- 6) 鈴木恵一, 古山浩子, 木村泰之, 小懸 綾, 池沼 宏, 石井英樹, 張 明栄, 河村和紀, 南本敬史, 永井裕司, 伊藤健吾, 鈴木正昭. 高脳移行性を有する  $^{11}\text{C}$  標識化非環式レチノイド、 $^{11}\text{C}$ ペレチノイン、の創製. 第 61 回日本核医学会学術総会. 2021 年 11 月 4 日～6 日. 名古屋市.
- 7) 櫻井圭太, 二橋尚志, 加藤隆司, 岩田香織, 池沼 宏, 木村泰之, 武田章敬, 新畑 豊, 中村昭範, 伊藤健吾, ADSAT Study Group. 認知症における  $^{18}\text{F}$ -MK-6240 の集積分布 - 視覚的評価を中心に-. 第 61 回日本核医学会学術総会. 2021 年 11 月 4 日～6 日. 名古屋市.
- 8) 二橋尚志, 櫻井圭太, 加藤隆司, 岩田香織, 池沼 宏, 木村泰之, 武田章敬, 新畑 豊, 中村昭範, 伊藤健吾, ADSAT Study GROUP. 認知症診断における $^{18}\text{F}$ MK-6240 の使用初期経験. 第 61 回日本核医学会学術総会. 2021 年 11 月 4 日～6 日. 名古屋市.
- 9) 池沼 宏, 古山浩子, 小懸 綾, 季 斌, 山田貴史, 永井裕司, 阿部潤一郎, 市瀬正則, 加藤隆司, 鈴木正昭, 木村泰之. RIPK1 を標的とした新規PETリガンド開発の試みと有効性の評価. 第 61 回日本核医学会学術総会. 2021 年 11 月 4 日～6 日. 名古屋市.
- 10) 二橋尚志, 櫻井圭太, 加藤隆司, 岩田香織, 池沼 宏, 木村泰之, 武田章敬, 新畑 豊, 中村昭範, 伊藤健吾, ADSAT Study GROUP. AD continuum における  $^{18}\text{F}$ -MK-6240 の集積分布 初期使用経験. 第 40 回日本認知症学会学術集会. 2021 年 11 月 26 日～28 日. 東京.
- 11) 岩田香織, 加藤隆司, 新畑 豊, 田中美香, 鈴木啓介, 櫻井 孝, 新飯田俊平, 伊藤健吾, 中村昭範, BATON Study Group. 認知機能正常者における脳の機能的連結変化と血液 A $\beta$  バイオマーカーの関係. 第 40 回日本認知症学会学術集会. 2021 年 11 月 26 日～28 日. 東京.
- 12) 岩田香織, 加藤隆司, 鈴木啓介, 辻本昌史, 二橋尚志, 櫻井圭太, 木村泰之, 西尾正美, 小島明洋, 中村昭範, 井狩彌彦, 新美芳樹, 石井賢二, 千田道雄, 伊藤健吾, 岩坪 威, J-TRC Study Group. フルテメタモル PET 検査の撮像収集時間の違いが SUVR 値, Centiloid scale 値に与える影響. 第 40 回日本認知症学会学術集会. 2021 年 11 月 26 日～28 日. 東京.

#### (4)その他

- 1) 加藤隆司. 認知症診療における核医学診断の現状と今後の展望. 第 27 回浜松核医学カンファレンス. 2021 年 7 月 21 日. 浜松市 (WEB 開催).
- 2) 池沼 宏, 古山浩子, 小懸 綾, 季 斌, 山田貴史, 永井裕司, 阿部潤一郎, 市瀬正則, 加藤隆司, 鈴木正昭, 木村泰之. RIPK1 を標的とした新規 PET リガンド開発の試みと有効性の評価. サマーリサーチセミナー. 2021 年 11 月 24 日. 大府市.

#### V. 研究班会議の発表

- 1) AMED 合同キックオフ会議. 2021 年 4 月 22 日 13:00～.
- 2) AMED 主催による令和 3 年度 認知症研究開発事業 進捗報告会. 2021 年 6 月 17 日 13:00～.
- 3) AMED 全体会議. 2021 年 7 月 6 日.
- 4) AMED (中村班)AMED 主催による令和 3 年度 認知症研究開発事業 進捗報告会. 2021 年 7 月 6 日.
- 5) AMED (中村班)班会議. 2021 年 10 月 18 日.

## VI. メディア

## VII. 受賞

## VIII. 外部資金獲得状況

- 1) 加藤隆司(分担). 認知症プレクリニカル期・プロドローマル期を対象とするトライアルレディコホート構築研究. 日本医療研究開発機構. 認知症研究開発事業. 390 万円
- 2) 加藤隆司(分担). 反応性アストログリオーシスを定量化する新規画像バイオマーカーの研究開発. 認知症研究開発事業. 247 万円
- 3) 加藤隆司(分担). 画像・バイオマーカー縦断コホート研究によるプレクリニカルアルツハイマー病進行機序の解明. 日本医療研究開発機構. 認知症研究開発事業. 代表一括
- 4) 加藤隆司(分担). 患者層別化マーカー探索技術の開発/医療ニーズの高い特定疾患・薬剤に対する患者層別化基盤技術の開発. 日本医療研究開発機構. 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業. 代表一括
- 5) 加藤隆司(分担). ナショナルセンター・バイオバンクネットワークを基盤とする疾患別情報統合データベースを活用した産学官連携による創薬開発研究. 日本医療研究開発機構. 創薬基盤推進研究事業. 1,300 万円
- 6) 加藤隆司(分担). 血液バイオマーカーを用いた超早期アルツハイマー病コホートの構築. 日本医療研究開発機構. 認知症研究開発事業. 代表一括
- 7) 鈴木正昭(代表). 特異的発現酵素を標的とした脳腫瘍イメージング PET プローブの斬新化. 日本学術振興会科学研究費. 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). 50 万円 (総額 208 万円)
- 8) 木村泰之(分担). 特異的発現酵素を標的とした脳腫瘍イメージング PET プローブの斬新化. 日本学術振興会科学研究費. 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). 20 万円
- 9) 木村泰之(代表). 生体直交反応を用いた脳 PET リガンドの開発. 日本学術振興会科学研究費. 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). 325 万円 (総額 325 万円)
- 10) 加藤隆司(分担). 生体直交反応を用いた脳 PET リガンドの開発. 日本学術振興会科学研究費. 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). 代表一括
- 11) 境 崇行(分担). 生体直交反応を用いた脳 PET リガンドの開発. 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). 日本学術振興会科学研究費. 代表一括
- 12) 木村泰之(代表). 神経変性疾患の創薬バイオマーカーたる脳内免疫系 PET イメージングの開発. 日本学術振興会科学研究費. 科学研究費補助金(基盤 B). 858 万円 (総額 858 万円)
- 13) 加藤隆司(分担). 神経変性疾患の創薬バイオマーカーたる脳内免疫系 PET イメージングの開発. 日本学術振興会科学研究費. 科学研究費補助金(基盤 B). 代表一括
- 14) 池沼 宏(分担). 神経変性疾患の創薬バイオマーカーたる脳内免疫系 PET イメージングの開発. 日本学術振興会科学研究費. 科学研究費補助金(基盤 B). 代表一括
- 15) 境 崇行(分担). 神経変性疾患の創薬バイオマーカーたる脳内免疫系 PET イメージングの開発. 日本学術振興会科学研究費. 科学研究費補助金(基盤 B). 代表一括



- 16) 季 斌(分担). 神経変性疾患の創薬バイオマーカーたる脳内免疫系 PET イメージングの開発. 日本学術振興会科学研究費. 科学研究費補助金(基盤 B). 代表一括
- 17) 加藤隆司(分担). プレクニカル期およびプロドマール期アルツハイマー病に対するタウ PET の診断・評価の有用性を探索する臨床研究(J-TRC オンサイト研究). 受託研究(国立大学法人東京大学). 517.44 万円

# 分子基盤研究部

## I. 研究部概要

分子基盤研究部ではアルツハイマー病を中心に認知症の分子基盤を明らかにし、患者さんに「くすり」と「やすらぎ」を届けることを目標に研究を行っている。より具体的には以下の目標が挙げられる。

1.  $\beta$  アミロイドやタウの蓄積と神経変性に至る分子機序の解明
2. 糖尿病や加齢などの後天的危険因子や APOE 多型などの遺伝的危険因子が認知症を促進するメカニズムの解明
3. それら危険因子の関係性の解明
4. 患者さんに「やすらぎ」を届けることを目標にした研究(マイエブリサイズ&コグニマップ)
5. 上記知見や新たな着眼点からの次世代認知症治療薬の開発

## II. 構成員

部 長: 里 直行

副 部 長: 篠原 充

研 究 員: 武倉アブドグプル

研究補助員: 下平明美, 田尻友美, 山本美帆, 佐藤朝巳, 岳野章絵, 神藤由香,  
大塚和子

客員研究員: 村山繁雄, 長野清一, 福森亮雄

外来研究員: 林真一郎

研 究 生: 松本昇也

## III. 2021 年度の活動内容

### 1. 研究活動

#### (1) 肥満・糖尿病による認知症促進の因子の解明

これまでに肥満・糖尿病合併 AD モデルの脳の遺伝子発現解析により、特異的に発現増加する遺伝子群を同定したが(Shinohara, Sato, et al. FASEB BioAdvances, 2021)、そのうち発現変化の大きい 4 遺伝子のゲノム編集ノックアウト(KO)マウスの作出に成功し、解析中である。そのうち、Btg2 遺伝子 KO マウスは脳低還流モデルにおいて行動変容が起き、脳内ではグリア系細胞の増殖が亢進しており、Btg2 遺伝子はグリア系細胞の増殖抑制に関与していることが示唆され報告した(Suzuki, Shinohara, Sato, et al. J Neuroinflammation, 2021)。さらに当ノックアウトマウスと APP 過剰発現マウスを交配し、6か月齢で回収、解析したところ、行動実験では特に有意差はなかったが、脳内の A $\beta$ 40 が Btg2 ノックアウトマウスで有意差はなかったものの増加する傾向はあった。今後は、解析数を多くするとともに、より早期で解析できかつ死亡マウスの少ない 5XFAD に切り替えて、交配し、解析を進める準備を行っている。

また同肥満・糖尿病合併 AD モデルの解析により、アミロイド  $\beta$  (A $\beta$ ) は肥満・糖尿病マウスの寿命を短くすること、脳内におけるミクログリアおよびアストロサイトに変化が起きていること(Shinohara, Sato, et al. FASEB J, 2020)を確認しており、その作用についてさらに検討するべく、RNAシーケンスによる遺伝子発現解析を行い興味深い知見が得られたので論文化の準備を進めるとともに、さらに単一細胞レベルの遺伝子発現変

化の検討に着手している。

また、ヒトのデータベースを用いて、糖尿病の認知機能低下に与える影響が APOE 遺伝子型に依存すること (Shinohara, Sato, et al. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 2020) を;そして寿命についても同様のことが言えること (Shinohara, Sato, et al. *J Alzheimer's disease*, 2021) を報告した。本年度は肥満および高血圧についての検討も着手し興味深い結果を得つつある。

## (2) 加齢による認知症促進の因子の解明

数年をかけて独自に作成してきた時間・空間的 A $\beta$  発現マウスにおいて A $\beta$  を若年期と老年期に発現させることで A $\beta$  に対する生体防御反応の加齢による変化の検討を行っている。

凝集タウを播種することによる神経原線維変化進展モデルを導入し、若年マウスと老齢マウスの比較を進めている。まだパイロットスタディの段階であるが興味深い結果を得つつある。

また時間の必要な加齢の影響を早く評価するために、英国ケンブリッジ大学との共同研究により導入した加齢促進マウスを用いた解析を進めている。

## (3) APOE 遺伝子多型の作用機序についての研究、治療薬開発

最近我々が報告している APOE の寿命と活動量との関連性 (Shinohara et al., *eLife* 2020) についてさらに検討するために、APOE ノックインマウスを加齢させることでホームケージモニタリングでの測定による活動量にどのような変化がでるか、またそれが寿命とどのように関連するかを検討するために、解析を進めている。また長寿研独自の長期縦断疫学研究データでの解析を行うとともに、APOE と受容体との結合阻害作用を有する薬物の開発を進めており、興味深い知見が得られた。

## (4) A $\beta$ やタウ蓄積の剖検脳解析を基にした検討、および A $\beta$ 治療薬の開発

A $\beta$  やタウの蓄積の領域分布と相関する遺伝子、経路について、ELISA や real-time PCR による検証作業を進めるとともに、細胞モデルでの解析も進めた。

化合物ライブラリーのスクリーニングから家族性変異 PSEN1 にも有効な A $\beta$  産生阻害剤の検証作業を島津製作所の協力により進めたが、期待していた A $\beta$ 38 の増加をもたらす化合物がないことが判明した。スクリーニングの再検討を考えている。

## (5) 超高感度 ELISA システムも含めた新規測定系の開発や運用

アルツハイマー病患者脳内のタウの蓄積を評価するのに必要な ELISA を開発し論文化した (Shinohara, et al. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2021)。

APP669-711 の N 末端に対するモノクローナル特異抗体を使い、APP669-711 (A $\beta$ (-3)-40) のサンドイッチ ELISA を立ち上げるとともに、SIMOA を使い、超高感度化した。血液中での容量依存的なシグナルは得られたものの、APP ノックアウトマウスでもシグナルが得られたことから特異性は低いと考えられ、現在はさらに感度、特異度をあげるべく、抗体の再選定も含めた開発を行っている。

病態と関連するシナプスマーカーやグリアマーカータンパク質を評価する超高感度 ELISA を開発し、従来の ELISA に比べて 100 倍程度感度を上げることに成功した。

SIMOA 測定 SOP を確立し、当センターのバイオバンクの血液について約 600 検体の NfL および p-

Tau181 の測定を行い、結果を得た。またもの忘れセンターの血液サンプルの NfL を測定し、腸内細菌との関連がないことを報告した (Journal of Alzheimer's Disease, 2022, 86: 1323-1335)。

#### (6) 臨床試験

ライフスタイルについて調査可能な「運動頻度および文化活動頻度の質問票の日本語版」の validation 試験および認知ツールとして独自開発した「コグマップ」の有効性試験の倫理審査が通過し、臨床研究を行うべく準備中である。

## 2. 社会活動

- 1) 日本認知症学会 代議員(里 直行)
- 2) 日本老年医学会 幹事(里 直行)

## IV. 研究成果

### 1. 刊行物

#### (1) 原著

- 1) Saji N, Murotani K, Sato N, Tsuduki T, Hisada T, Shinohara M, Sugimoto T, Niida S, Toba K, Sakurai T. Relationship between plasma neurofilament light chain, gut Microbiota, and dementia: a cross-sectional study. J Alzheimer's Dis, 86:1323-1335, 2022.
- 2) Shinohara M, Hirokawa J, Shimodaira A, Tashiro Y, Suzuki K, Ghani G, Fukumori A, Matsubara T, Morishima M, Saito Y, Murayama S, Sato N. ELISA Evaluation of Tau Accumulation in the Brains of Patients with Alzheimer Disease. J Neuropathol Exp Neurol, 80:652-662, 2022.
- 3) Shinohara M, Suzuki K, Bu G, Sato N. Interaction Between APOE Genotype and Diabetes in Longevity. J Alzheimer's Dis, 82:719-726, 2021.
- 4) Suzuki K, Shinohara M, Uno Y, Tashiro Y, Ghani G, Yamamoto M, Fukumori A, Shindo A, Mashimo T, Tomimoto H, Sato N. Deletion of B-cell translocation gene 2 (BTG2) alters the responses of glial cells in white matter to chronic cerebral hypoperfusion. J Neuroinflammation, 18:86, 2021.

#### (2) 書籍・総説

#### (3) その他

#### (4) 特許

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 里 直行. タンパク質蓄積病態に影響するファクターとは. 第 40 回日本認知症学会学術集会. デイバー トセッション 2 座長・演者. 2021 年 11 月 28 日. 東京都(現地開催+LIVE 配信).
- 2) 里 直行. 糖尿病による認知機能障害の機序\_臨床データベースとモデル動物の解析から. 第 63 回日

本老年医学会学術集会 シンポジウム4 糖尿病と認知機能障害. 2021年6月11日. 名古屋市(WEB開催).

- 3) 篠原 充. 原因因子や危険因子に着目したアルツハイマー病の病態解明, 治療薬開発.  
第63回日本老年医学会学術集会 シンポジウム24 老化及び老年病基礎研究の進歩(座長 里 直行・近藤 祥司先生). 2021年6月11日. 名古屋市(WEB開催).

## (2) 国際学会

### (3) 一般発表

- 1) 篠原 充, 福森亮雄, 里 直行. 家族性変異 PSEN にも効果のある  $\gamma$  セクレターゼモジュレーターの研究. 第40回日本認知症学会学術集会. ポスター〈基礎系:A $\beta$ ,APP,presenilin「A $\beta$  関連(apoE 以外)」. 2021年11月26日~28日. 東京都(現地開催+LIVE 配信).
- 2) 篠原 充. アルツハイマー病理の脳領域分布に着目した研究. 第6回 拡大ワークショップ 名古屋大学 脳とこころの研究センター. 2021年9月29日. 名古屋市(ZOOM).
- 3) 鈴木 香, 篠原 充, 刈野善弘, 田代善崇, 武倉アブドグプル, 山本美帆, 福森亮雄, 新堂晃大, 真下知士, 富本秀和, 里 直行. B-cell translocation gene 2 (BTG2) 欠損による慢性脳低灌流および in vitro でのグリア細胞動態変化. 第44回日本神経科学大会 ポスター「4P」脳血管障害と虚血. 2021年7月31日. 神戸市(オンライン).
- 4) 篠原 充, 鈴木 香, Bu Guojun, 里 直行. APOE 多型と糖尿病の寿命への相互作用の検討. 第63回日本老年医学会学術集会 一般演題 A-8:老化マーカー. 2021年6月11日~13日. 名古屋市(WEB開催).

## (4) その他

## V. 研究班会議の発表

- 1) AMED. 『ヒト脳由来エクソソームを利用した認知症患者を層別化する手法の開発研究』班会議. 2021年6月18日 16:00~.
- 2) AMED. 『ヒト脳由来エクソソームを利用した認知症患者を層別化する手法の開発研究』班会議. 2021年11月11日 18:30~.
- 3) AMED. 『ヒト脳由来エクソソームを利用した認知症患者を層別化する手法の開発研究』班会. 2022年3月28日 19:00~.
- 4) AMED. 『血液バイオマーカーを用いた超早期アルツハイマー病コホートの構築』合同キックオフ会議. 2021年4月22日 13:00~.
- 5) AMED. 『血液バイオマーカーを用いた超早期アルツハイマー病コホートの構築』主催による令和3年度 認知症研究開発事業 進捗報告会. 2021年6月17日 13:00~.

## VI. メディア

## VII. 受賞

### VIII. 外部資金獲得状況

#### (1) 日本医療研究開発機構

- 1) 里 直行(分担). ヒト脳由来エクソソームを利用した認知症患者を層別化する手法の開発研究. 認知症研究開発事業. 209 万円
- 2) 里 直行(分担). 血液バイオマーカーを用いた超早期アルツハイマー病コホートの構築. 認知症研究開発事業. 718 万円

#### (2) 文部科学省

- 1) 里 直行(代表). 糖尿病や加齢が認知症の後天的危険因子である分子メカニズムの多角的解明. 日本学術振興会科学研究費科学研究費補助金(基盤 B). 448 万円 (総額 728 万円)
- 2) 篠原 充(代表). アルツハイマー病保護因子 APOE2 多型の作用機序の解明と治療薬開発の応用. 日本学術振興会科学研究費科学研究費補助金(基盤 B). 280 万円 (総額 442 万円)

#### (3) 財団, その他

- 1) 里 直行(代表). 糖尿病による認知症促進機構の分子・細胞生物学的解明. 三井住友海上福祉財団. 160 万円
- 2) 篠原 充(代表). 原因因子、危険因子を基にしたアルツハイマー病の病態解明、治療薬開発. 武田科学振興財団 2021 年度医学系研究助成(精神・神経・脳領域). 200 万円

# 神経遺伝学研究部

## I. 研究部概要

当研究部は、老年性認知症の最大の原因であるアルツハイマー病(AD)の発症の前・初期に、アミロイド  $\beta$  ペプチド(A $\beta$ )の蓄積がシナプス脱落、神経炎症、脳血管障害、タウ病理拡大、神経変性を引き起こすメカニズムの解明から、診断・予防・治療法開発へ展開する研究に取り組んでいる。

## II. 構成員

部 長: 飯島浩一

副 部 長: 関谷倫子

研究技術員: 榊原泰史

研 究 員: 商 敬偉(令和3年8~10月), 茨木京子(研究開発費研究員)

研究補助員: 竹井喜美, 近松幸枝(名古屋市立大学大学院薬学研究科博士後期課程),  
坪川陽子, 西島里咲, 村木尚子

客員研究員: 齊藤貴志

外来研究員: 廣田 湧(日本学術振興会 特別研究員 PD), 木村哲也, 権 秀明, 企業研究者(2名)

研 究 生: 山城梨沙(名古屋市立大学大学院薬学研究科博士後期課程・日本学術振興会 特別研究員 DC2)

## III. 2021年度の活動内容

### 1. 研究活動

#### 【概要】

2021年度に取り組んだ、4つの研究プロジェクトの概要と成果を以下に示す。

#### ① AD初期の病態形成にアストロサイト・神経血管ユニットの変化が果たす役割の解明

AD患者由来の統合データから構築した遺伝子共発現ネットワークに、ADの初期病態を再現するA $\beta$ 病理モデルマウスの脳から取得した遺伝子発現データを重ね合わせ、その集積度を指標にA $\beta$ 病理の増悪化を反映する遺伝子ネットワークを網羅的に同定した。本年度は、同定したネットワークの中から、アストロサイト・神経血管ユニット遺伝子ネットワークに着目し、モデル動物を用いた検証からAD初期の病態メカニズム解明、ならびに脳病態マーカーと治療薬標的の探索を行った。

#### ② 青斑核神経軸索変性の機序解明と保護法の探索

青斑核ノルアドレナリン神経細胞は、AD発症の前・初期からタウ病理形成と変性脱落が認められ、その後に起こる大脳皮質へのタウ病理の伝播や神経細胞脱落の起点となる可能性が指摘されている。本年度は、AD発症の前・初期を模すA $\beta$ 病理モデルマウスを用い、青斑核ノルアドレナリン神経変性の機序解明と抑止法の探索を行った(Sakakibara, Y. et al. *J Alzheimers Dis.* 2021, 82(4):1513-1530)。

#### ③ AD治療薬標的としてのイオンチャネル関連遺伝子の検討

これまでの研究結果から創薬標的としてイオンチャネル関連遺伝子に着目している。この遺伝子の一塩基多型は、ADと臨床症状が類似しTDP-43の蓄積を病理学的特徴とする加齢性海馬硬化症との関連が示唆されている。そこで、本年度は、標的とするイオンチャネルの発現低下が認知機能や脳病理に与える影響に

ついて、マウス、ショウジョウバエモデルを用いて検討を行った。

#### ④ AD 初期の中核病理を模す新規モデル動物開発

病態メカニズムの解明とトランスレーショナル研究を効率的に行うための、新規 AD モデル動物の開発を進めている。本年度は青斑核にタウ病理を呈する新規モデル動物の開発を進めた。また当研究部で確立した A $\beta$  毒性モデルショウジョウバエの表現型解析とスクリーニング方法について論文報告を行なった (Sekiya M, Iijima KM, *STAR Protocols*, 2021)。

#### 【詳細】

##### (1) 加重遺伝子共発現ネットワーク解析を利用したアルツハイマー病発症メカニズムの解明と脳病態マーカー・治療薬標的の探索 (飯島浩一)

アルツハイマー病 (AD) 治療薬開発の標的は、A $\beta$  そのものから、A $\beta$  蓄積が惹起する脳病態へと急速に展開している。抗 A $\beta$  医薬の保護効果を正確に判定するための病態マーカーや、シナプス変性、タウ病理の拡大、神経変性といった AD の進行過程に介入する治療法を開発するためには、A $\beta$  の蓄積が脳内恒常性を破綻させ、神経変性を引き起こす分子機序の理解が必須である。本年度は、以下 2 つの研究を進めた。

AD 患者の臨床・病理・ゲノム・脳由来遺伝子発現データを統合した遺伝子共発現ネットワークに、AD の初期病態を模す A $\beta$  病理モデルマウスの脳から取得した遺伝子発現データを重ね合わせ、A $\beta$  病理の増悪化を反映する遺伝子ネットワークを網羅的に同定した。本年度は、同定したアストロサイト・神経血管ユニット遺伝子ネットワークを構成する遺伝子群の中から、病態マーカーや創薬標的の候補として、遺伝子ネットワークの働きを制御すると推定される遺伝子群を選定し、A $\beta$  病理モデルマウス脳内における局在様式を調べた。その結果、A $\beta$  蓄積に伴うアストロサイト活性化により神経血管ユニット構成が乱れ、軸索変性が引き起こされる可能性を見いだした (論文準備中)。

青斑核ノルアドレナリン神経細胞は脳幹に位置し、長い神経軸索を広範な脳領域に投射して、情動や認知機能、睡眠の制御に関わっている。AD では、発症の前・初期から青斑核ノルアドレナリン神経でのタウ病理形成と変性脱落が始まり、大脳皮質へのタウ病理の伝播や神経細胞脱落の起点となる可能性がある。青斑核神経細胞の保護は AD の重要な治療標的と考えられるが、その変性機序は明らかではない。本年度は A $\beta$  病理マウスを用いて、大脳皮質や海馬における青斑核神経細胞の軸索変性が、タウ病理の蓄積や神経細胞死とは独立に引き起こされることを見出し論文発表した (参考文献 1)。タウを蓄積した青斑核神経細胞の軸索が A $\beta$  病理により傷害されることが、細胞死やタウ病理の放出に繋がる可能性が考えられ、そのメカニズム解明に取り組んでいる。

#### 参考文献

1. Sakakibara, Y. et al. *J Alzheimers Dis.* 2021, 82 (4):1513-1530.

##### (2) 認知症の創薬標的探索に向けた試み (関谷倫子)

これまでの研究結果から、治療薬標的としてイオンチャネル関連遺伝子に着目し研究を行なっている。この遺伝子産物は、アストロサイトや脳血管系細胞に発現し、ATP 感受性カリウムチャネルの活性を制御することで、細胞活性を調節し細胞傷害を軽減することが知られている。また、心血管疾患の原因遺伝子であるとともに、一塩基多型は、AD と臨床症状が類似し、TDP-43 の蓄積を病理学的特徴とする加齢性海馬硬化症との関連も示唆されている。本年度は、当該遺伝子のヘテロ欠損が認知機能や脳病理に与える影響につい



て、マウス、ショウジョウバエを用いて検討を行った。その結果、ヘテロ欠損マウスでは、24ヶ月齢まで加齢飼育したが、野生型マウスに比べ顕著な脳病理の変化(神経細胞数、神経炎症、脳血管構造、タウ病理、TDP-43 病理等)は検出されなかった。一方、モリス水迷路を用いた空間記憶学習試験では、ヘテロ欠損マウスで、空間記憶の保持・想起能力が向上していることを見出した。また、当該遺伝子の変異体ショウジョウバエを用いた検討から、この遺伝子産物の発現変動が、加齢性海馬硬化症をはじめとする加齢性神経変性疾患の特徴であるタンパク質の凝集や蓄積に関与することを見出した(論文投稿準備中)。

また、トランスレーショナル研究への利用や、ADの中核病変であるA $\beta$ やタウ病理形成を未然に抑止する修飾因子を効率的に探索するための、新規モデル動物を確立も行っている。本年度は、ADで最初にタウの蓄積を認める青斑核にヒタウを発現すモデル動物(マウス・ハエ)の開発を進めるとともに、ショウジョウバエモデルのトランスレーショナル研究への利用を促進するため、当研究部で確立したA $\beta$ 毒性モデルショウジョウバエの表現型解析とスクリーニング方法の標準プロトコルを論文として発表した(参考文献1)。

参考文献

1. Sekiya M, Iijima KM, *STAR Protocols*, 2021, 2(2).

## 2. 社会活動

- 1) 日本認知症学会評議員(飯島浩一)
- 2) 日本生化学会評議員(飯島浩一)
- 3) PLOS ONE Academic Editor(飯島浩一)
- 4) Journal of Alzheimer's Disease Associate Editor(飯島浩一)

## IV. 研究成果

### 1. 刊行物

#### (1) 原著

- 1) Sekiya M, Iijima KM. Phenotypic analysis of a transgenic *Drosophila* model of Alzheimer's amyloid- $\beta$  toxicity. *STAR Protoc*, 2(2):100501, 2021.
- 2) Sakakibara Y, Hirota Y, Ibaraki K, Takei K, Chikamatsu S, Tsubokawa Y, Saito T, Saido TC, Sekiya M, Iijima KM. Widespread Reduced Density of Noradrenergic Locus Coeruleus Axons in the *App* Knock-In Mouse Model of Amyloid- $\beta$  Amyloidosis. *J Alzheimers Dis*, 82(4):1513-1530, 2021.
- 3) Nozawa N, Noguchi M, Shinno K, Tajima M, Aizawa S, Saito T, Asada A, Ishii T, Ishizuka M, Iijima KM, Ando K. 5-aminolevulinic acid and sodium ferrous citrate ameliorate muscle aging and extend healthspan in *Drosophila*. *FEBS Open Bio*, 12(1):295-305, 2022.
- 4) Hirota Y, Otsuki C, Kamura E, Mitsui S. Intracerebral Delivery of an OTR Antagonist and Subsequent Behavioral Testing in Prairie Voles. *Methods Mol Biol*, 2384:257-269, 2022.

#### (2) 書籍・総説

- 1) 関谷倫子, 飯島浩一. 治療戦略から考えるアルツハイマー病の神経炎. *生体の化学*, 72(5): pp446-449, 2021.
- 2) 関谷倫子. アルツハイマー病の新たな遺伝子変異(実験医学ミニレビュー). *実験医学*, 40(1): pp61-62, 2022.

(3)その他

(4)特許

## 2. 学会発表

### (1)特別講演・シンポジウム

- 1) 山城梨沙, 関谷倫子, 飯島浩一. ショウジョウバエの食餌制限によるグリア貪食能低下と 貪食能への必須アミノ酸の役割. 第 85 回日本生化学会中部支部例会 シンポジウム. 2021 年 5 月 22 日. オンライン開催.
- 2) 関谷倫子, Wang Minghui, 権 秀明, Schadt Eric, Brennand Kristen, Zhang Bin, 飯島浩一. 遺伝子ネットワーク解析によるアルツハイマー病の治療薬探索. 第 94 回日本生化学会大会 シンポジウム: 認知症発症のリスクとメカニズムの多様性, アルツハイマー病の高精度診断法と治療法開発に向けて. 2021 年 11 月 3 日. WEB 開催.

### (2)国際学会

- 1) Sakakibara Y, Hirota Y, Chikamatsu S, Ibaraki K, Takei K, Zhou M, Abe H, Sekiya M, Iijima KM. Cognitive function and brain pathology in mice with a heterozygous deficiency in *ABCC9/SUR2*, a gene associated with hippocampal sclerosis of aging. Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2021). 2021 年 7 月 26-30 日. WEB 開催.
- 2) Hirota Y, Sakakibara Y, Ibaraki K, Takei K, Iijima KM, Sekiya M. Localization of AD biomarker phosphatase proteins in the brains of *App* knock-in mouse model of A $\beta$  amyloidosis. Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2021). 2021 年 7 月 26 日~30 日. WEB 開催.

### (3)一般発表

- 1) 山城梨沙, 関谷倫子, 飯島浩一. ショウジョウバエの食餌制限によるグリア貪食能低下に寄与する食餌因子の探索. 第 94 回日本生化学会大会. 2021 年 11 月 3 日~5 日. WEB 開催.
- 2) 榊原泰史, 廣田 湧, 近松幸枝, 茨木京子, 竹井喜美, 周 明, 阿部 寛, 関谷倫子, 飯島浩一. 加齢性海馬硬化症関連遺伝子 *ABCC9* のヘテロ欠損マウスにおける認知機能と脳病理の解析. 第 40 回日本認知症学会学術集会. 2021 年 11 月 26 日~28 日. ハイブリッド開催.
- 3) 廣田 湧, 榊原泰史, 茨木京子, 竹井喜美, 飯島浩一, 関谷倫子. *App* ノックインマウスにおける AD バイオマーカー関連リン酸化タウの脳内局在解析. 第 40 回日本認知症学会学術集会. 2021 年 11 月 26 日~28 日. ハイブリッド開催.
- 4) 近松幸枝, 坪川陽子, 西島里咲, 糸 和彦, 飯島浩一, 関谷倫子. ノルアドレナリン/オクトパミン神経細胞タウ毒性モデルショウジョウバエの作製と解析. 第 40 回日本認知症学会学術集会. 2021 年 11 月 26 日~28 日. ハイブリッド開催.

### (4)その他

- 1) 榊原泰史, 廣田 湧, 茨木京子, 竹井喜美, 関谷倫子, 飯島浩一. アルツハイマー病発症初期の病態

メカニズム解明と早期介入法確立に向けた治療標的探索(副題:アルツハイマー病発症初期における青斑核ノルアドレナリン神経変性モデルの開発と機序の解明). NCGG サマリーサーチセミナー. 2021 年 11 月 24 日. 大府市.

## V. 研究班会議の発表

## VI. メディア

## VII. 受賞

- 1) 山城梨沙, 第 85 回日本生化学会中部支部例会・シンポジウム, 学会奨励賞.
- 2) 山城梨沙, 第 94 回日本生化学会大会, 若手優秀発表賞.

## VIII. 外部資金獲得状況

- 1) 飯島浩一(分担). 日本人剖検脳を用いた脳細胞種別認知症マルチオミックス解析. 脳とこころの研究推進プログラム事業. 455 万円
- 2) 飯島浩一(代表). アルツハイマー病発症機序における反応性アストロサイトの制御機構と病態形成への役割. 科学研究費助成事業. 598 万円 (総額 1,781 万円)
- 3) 飯島浩一(代表). 老化に伴うグリア細胞貪食機能低下に食事制限が及ぼす影響と分子機序の解明. 科学研究費助成事業. 325 万円 (総額 650 万円)
- 4) 関谷倫子(分担). アルツハイマー病発症機序における反応性アストロサイトの制御機構と病態形成への役割. 科学研究費助成事業. 133 万円
- 5) 榊原泰史(代表). WFS1 欠損による糖尿病発症・タウ神経変性モデル開発と神経細胞死メカニズムの解明. 科学研究費助成事業. 182 万円 (総額 468 万円)
- 6) 廣田 湧(代表). アミロイド  $\beta$  の脳部位特異的な沈着に関わる脂質代謝遺伝子と脳内脂質の探索. 日本学術振興会 特別研究員奨励費. 169 万円 (総額 481 万円)
- 7) 山城梨沙(代表). グリア貪食能低下と神経変性を伴った新規モデルの作製と神経変性修飾グリア因子の探索. 日本学術振興会 特別研究員奨励費. 100 万円 (総額 210 万円)

財団, その他

- 1) 関谷倫子(代表). 寿命制御・エネルギー代謝におけるアミロイド前駆体タンパク質の役割. 武田科学振興財団・医学系研究助成. 200 万円 (総額 200 万円)

# バイオマーカー開発研究部

## I. 研究部概要

当研究部は、認知症や加齢性疾患の診断や病態解析に資するバイオマーカーを開発し、実用化していくことを目的として研究に取り組んでいる。今年度は主に認知症の血液バイオマーカーや機能的画像バイオマーカーの開発を目指して、以下のプロジェクトに取り組んだ。

## II. 構成員

部 長： 中村昭範  
副 部 長： 文堂昌彦, 二橋尚志  
研 究 員： 鈴 順子  
特任研究員： 野田信雄, 内田みなみ  
研究補助員： 岡本文美, 日高まゆみ, 杉浦優子, 神藤由香

## III. 2021 年度の活動内容

### 1. 研究活動

#### (1) BATON project (AMED 研究代表)

血液バイオマーカーを複数組み合わせ、認知症、及び認知症リスクを有する高齢者の統合的層別化システムを開発することを目的に、「血液バイオマーカーによる認知症の統合的層別化システムの開発」(BATON project)に取り組み、以下の3つの課題を推進した。

#### ① 血液アミロイド $\beta$ (A $\beta$ ) バイオマーカーの実用化に必要な前向き研究

GCP 準拠の特定臨床研究として3施設共同で実施し、Flutemetamol-PET、採血、神経心理検査等を行った。新型コロナウイルスの感染拡大の影響を大きく受けたが、今年度末までに目標登録数 200 例に対して約 75% の登録を達成した。

#### ② その他の認知症関連血液バイオマーカーシーズの検証

当センターバイオバンクに保存されている MULNIAD 研究検体から、PiB-PET (A $\beta$ )、THK5351-PET (tau + 神経変性)、FDG-PET (局所ブドウ糖代謝)、MRI (脳萎縮)の画像検査が行われている症例 161 例を抽出し、IP-MS による A $\beta$  バイオマーカー測定、Simoa による p-tau 181, NfL, GFAP の測定を行った。その結果、血漿 p-tau 181 は AD に伴う tau 蓄積のマーカーとして、NfL や GFAP は神経変性マーカーとして臨床的に有用であることが確認された。

また、血液バイオマーカーの検証に利用可能な複数の画像検査(A $\beta$ -PET に加え、第二世代の Tau imaging である MK-6240 PET や PM-PBB3 PET、FDG-PET、MRI 等)をおこなう前向き研究も実施し、今年度末までに約 110 例が登録された。

#### ③ 統合的層別化システムの開発

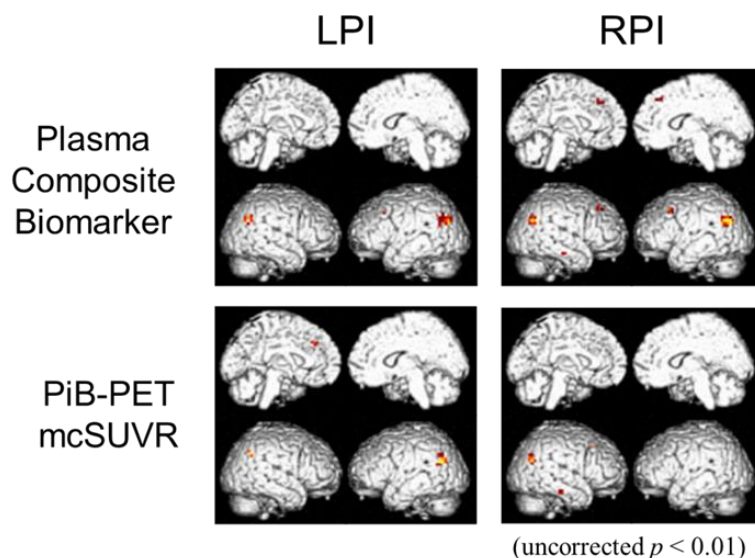
基本となる臨床データ、画像検査データ、バイオバンク検体情報を統合した DB を作成した。また、多次元的データを用いて層別化アルゴリズムを作成していくための IT 環境を整備し、プログラム設計を行った。

## (2) MULNIAD project (開発費研究代表)

本プロジェクトでは、PET、MRI/fMRI、MEG といった脳の画像検査を用いてアミロイド蓄積、タウ蓄積、神経変性等の病理変化や、それらに伴って生じる脳の機能的変化を捉える画像バイオマーカーの開発に取り組んでいる。今年度は、認知機能正常高齢者における Default mode network (DMN) の機能的連結 (FC) を fMRI で評価し、血液 A $\beta$  バイオマーカー、及びアミロイド PET との関係を検討した。対象は認知機能正常高齢者 (CN) 59 名 (年齢 71.3 $\pm$ 4.8 才, 男性 29 名)。脳 A $\beta$  蓄積は、PiB-PET の視覚読影、及び SUVR による半定量値で評価した。血液バイオマーカーは、免疫沈降-質量分析法を用いて血漿の APP669-711, A $\beta$ 1-40, A $\beta$ 1-42 を組み合わせた Composite biomarker 値を求めた。対象者に MRI 対応ゴーグルで表示した十字形の固視点を注視させ、5 分間の安静開眼時 fMRI 撮像 (EPI, TR=2000ms, TE=30ms,) を行った。DMN の FC は、安静開眼時 fMRI 画像を用い、左右の下頭頂小葉に置いた seed から全脳各 voxel への connectivity を計算した FC map を作成して評価に用いた。

FC map 画像に対して、血液 Composite biomarker 値、及び PiB-PET の皮質平均集積度 (mcSUVR) を covariate として、年齢と性別を調整した重回帰分析を行った結果、A $\beta$  関連のバイオマーカー値が高くなるほど DMN 内 FC が強くなるとの結果が得られ (図 1)、これは、preclinical の段階ではアミロイド蓄積に伴う代償性の upregulation により、FC が増強するフェーズがあることを捉えた我々のこれまでの報告と一致した。また、血液 A $\beta$  バイオマーカーと PiB-PET を比較すると、FC の変化とのリンクは血液バイオマーカーの方が PET よりも強いことを示唆する結果が得られた (図 1)。これは、血液バイオマーカーが早期の A $\beta$  蓄積を感度高く捉えていることを反映している可能性があり、今後検証が必要ではあるが興味深い結果と考えられた。

図 1: 血液 Biomarker 値 (上)、及び PiB-PET mcSUVR 値 (下) とネットワーク連結の強さが正相関を示す領域。Seed を左右下頭頂小葉 (LPI, RPI) に置いた場合の FC map を年齢、性別を調整して重回帰分析解析した結果



(3) アルツハイマー病前臨床期の血液および PET バイオマーカーの有用性に関する調査研究 (二橋尚志, 寺澤晃彦, 櫻井圭太, 加藤隆司, 伊藤健吾, 木村泰之, 中村昭範)

アルツハイマー病は、前臨床期 (preclinical stage)、MCI 期 (prodromal stage)、認知症期 (dementia stage) からなる一連の病態 (AD continuum) である。本研究では、AD continuum の特に、preclinical 期の診断に焦点を当て、血液バイオマーカーと PET 検査の有用性に関するシステマティックレビューを実施し、治療開発の対象集団を効率よく同定する臨床マネジメントに寄与する科学的根拠を纏めることを目指し、以下の研究課題を立ち上げた。

本研究の目的は、AD continuum preclinical 期の病態を検出する「単独検査」として血液バイオマーカーおよび PET 検査、さらに両者を組み合わせた「複合検査」について、重要な臨床マネジメントに寄与するバイオマーカー検査の有用性に関する科学的根拠をシステマティックレビューの方法により系統的に検討することである。さらに、重要なパラメータが算出可能であれば、各検査戦略のコストに関する検討も合わせて実施する。

本研究では、血液バイオマーカーと PET 検査を柱とした診断戦略に関して解析を行う。AD continuum を前臨床期 (preclinical stage)、MCI 期 (prodromal stage)、認知症期 (dementia stage) に分け、それぞれの段階において、各診断戦略の一次研究の研究フェーズを網羅的に調査する。

P (対象集団) : AD continuum の前臨床期に対し、I/C (評価あるいは比較する検査) : 血液バイオマーカーおよび PET 検査を実施し、O (アウトカム) : AD 病態の存在診断、あるいは AD の発症に関する発症予測能を検討した研究を採用する。P (対象集団) については、AD continuum の MCI 期に対して実施された研究も、連続する対象病期として検討する。

評価する検査の組み合わせは以下の4つの検査カテゴリーを想定する。A) 血液バイオマーカーのみ実施 (単独法) B) PET 検査のみ実施 (単独法) C) 血液バイオマーカーでスクリーニングし、スクリーニング陽性者のみに PET 検査を追加 (連続法) D) 血液バイオマーカーと PET 検査の両方を実施し、例えば一方でも陽性であれば検査陽性と判断する等、操作的に定義 (併用法)

本研究ではアミロイドとタウ関連バイオマーカーを中心に研究を進めるが、その他のバイオマーカーに関しても網羅的にエビデンスマップを作成し、研究の集中度から十分なエビデンスの集積が進んでいると判断できる場合には同様に評価する。各検査カテゴリー・バイオマーカーに関して、診断精度もしくは発症予測能のシステマティックレビューを実施する。研究の質評価は診断精度研究については QUADAS-2 ツールを使用し、予後予測研究については QUIPS-2 ツールを使用する。複数の研究で評価されているアウトカムに関しては臨床的および統計学的な異質性に問題がなければランダム効果メタ解析を実施する。特に診断戦略 C のシナリオで診断精度を報告した研究は数が少ないことが予想される。その場合は、A、B、D の結果から診断モデルを構築し、現段階の理論上の精度を算出する。

システマティックレビューの結果は国際学会にて報告後、英文論文化し、学術雑誌に投稿し結果報告とする。

#### 参考文献

Mishima A, Nihashi T et al. Biomarkers Differentiating Dementia with Lewy Bodies from Other Dementias: A Meta-Analysis. J Alzheimers Dis, 50:161-74, 2016.

Nihashi T, Ito K, Terasawa T. Diagnostic accuracy of DAT-SPECT and MIBG scintigraphy for dementia with Lewy bodies: an updated systematic review and Bayesian latent class model meta-analysis. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 47:1984-1997, 2020.

## 2. 社会活動

- 1) 名古屋大学大学院医学系研究科・医学部医学科 連携教授(中村昭範) 老化基礎科学・認知機能科学講座 学位審査・インタビュー等
- 2) 法人向けセミナー(中村昭範)Nomura スピーカーシリーズ:血液バイオマーカーによるアルツハイマー病診断最前線、2021年9月30日
- 3) 第16回長寿医療研究センター 国際シンポジウム実行委員(中村昭範)
- 4) 日本生体磁気学会 評議委員(中村昭範)
- 5) 日本認知症学会 代議員(中村昭範)

## IV. 研究成果

### 1. 刊行物

#### (1) 原著

- 1) Sexton CE, Anstey KJ, Baldacci F, Barnum CJ, Barron AM, Blennow K, Brodaty H, Burnham S, Elahi FM, Götz J, Jeon YH, Koronyo-Hamaoui M, Landau SM, Lautenschlager NT, Laws SM, Lipnicki DM, Lu H, Masters CL, Moyle W, Nakamura A, Pasinetti GM, Rao N, Rowe C, Sachdev PS, Schofield PR, Sigurdsson EM, Smith K, Srikanth V, Szoeki C, Tansey MG, Whitmer R, Wilcock D, Wong TY, Bain LJ, Carrillo MC. Alzheimer's disease research progress in Australia: The Alzheimer's Association International Conference Satellite Symposium in Sydney. *Alzheimers Dement*, 18(1):178-190, 2022.
- 2) Zhang S, Otsuka R, Nishita Y, Nakamura A, Kato T, Iwata K, Tange C, Tomida M, Ando F, Shimokata H, Arai H. Green tea consumption is associated with annual changes in hippocampal volumes: A longitudinal study in community-dwelling middle-aged and older Japanese individuals. *Arch Gerontol Geriatr*, 96:104454, 2021.
- 3) Janelidze S, Teunissen CE, Zetterberg H, Allué JA, Sarasa L, Eichelaub U, Bittner T, Ovod V, Verberk IMW, Toba K, Nakamura A, Bateman RJ, Blennow K, Hansson O. Head-to-head comparison of 8 plasma A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 assays in Alzheimer's disease. *JAMA Neurology*, 78(11):1375-1382, 2021.
- 4) Pannee J, Shaw LM, Korecka M, Waligorska T, Teunissen CE, Stoops E, Vanderstichele HM, Mauroo K, Verberk IMW, Keshavan A, Pesini P, Sarasa L, Pascual-Lucas M, Fandos N, Allué JA, Portelius E, Andreasson U, Yoda R, Nakamura A, Kaneko N, Yang SY, Liu HC, Palme S, Bittner T, Mawuenyega KG, Ovod V, Bollinger J, Bateman RJ, Li Y, Dage JL, Stomrud E, Hansson O, Schott JM, Blennow K, Zetterberg H. The Global Alzheimer's Association Round Robin Study on Plasma Amyloid  $\beta$  Methods. *Alzheimers Dement (Amst)*, 13(1):e12242, 2021.
- 5) Sakurai K, Iwase T, Kaneda D, Uchida Y, Inui S, Morimoto S, Kimura Y, Kato T, Nihashi T, Ito K, Hashizume Y. Sloping Shoulders Sign: A Practical Radiological Sign for the Differentiation of Alzheimer's Disease and Argyrophilic Grain Disease. *J Alzheimers Dis.*, 84(4):1719-1727, 2021.
- 6) Nihashi T, Sakurai K, Kato T, Iwata K, Kimura Y, Ikenuma H, Yamaoka A, Takeda A, Arahata Y, Washimi Y, Suzuki K, Bundo M, Sakurai T, Okamura N, Yanai K, Ito K, Nakamura A, MULNIAD Study Group. Patterns of Distribution of  $^{18}\text{F}$ -THK5351 Positron Emission Tomography in Alzheimer's Disease Continuum. *J Alzheimers Dis*, 85(1):223-234, 2022.

- 7) Uchida Y, Nishita Y, Otsuka R, Sugiura S, Sone M, Yamasoba T, Kato T, Iwata K, Nakamura A. Aging Brain and Hearing: A Mini-Review. *Front Aging Neurosci*, 13:791604, 2021.
- 8) Chen WL, Nishita Y, Nakamura A, Kato T, Nakagawa T, Zhang S, Shimokata H, Otsuka R, Su KP, Arai H. Hemoglobin concentration is associated with the hippocampal volume in community-dwelling adults. *Arch Gerontol Geriatr*, 101:104668, 2022.
- 9) Pedrini S, Chatterjee P, Nakamura A, Tegg M, Hone E, Rainey-Smith SR, Rowe CC, Dore V, Villemagne VL, Ames D, Kaneko N, Gardener SL, Taddei K, Fernando B, Martins I, Bharadwaj P, Sohrabi HR, Masters CL, Brown B, Martins RN on behalf of the AIBL Research Group. The Association Between Alzheimer's Disease-Related Markers and Physical Activity in Cognitively Normal Older Adults. *Front. Aging Neurosci*, 14:771214, 2022.
- 10) Yasuno F, Kimura Y, Ogata A, Ikenuma H, Abe J, Minami H, Nihashi T, Yokoi K, Hattori S, Shimoda N, Ichise M, Sakurai T, Ito K, Kato T. Kinetic modeling and non-invasive approach for translocator protein quantification with <sup>11</sup>C-DPA-713. *Nucl Med Biol*, 108-109:76-84, 2022.
- 11) Sakurai K, Iwase T, Kaneda D, Uchida Y, Inui S, Morimoto S, Kimura Y, Kato T, Nihashi T, Ito K, Hashizume Y. Sloping Shoulders Sign: A Practical Radiological Sign for the Differentiation of Alzheimer's Disease and Argyrophilic Grain Disease. *J Alzheimers Dis*, 84(4):1719-1727, 2021.
- 12) Sakurai K, Kaneda D, Uchida Y, Inui S, Bundo M, Akagi A, Nihashi T, Kimura Y, Kato T, Ito K, Ohashi W, Hashizume Y. Can Medial Temporal Impairment Be an Imaging Red Flag for Neurodegeneration in Disproportionately Enlarged Subarachnoid Space Hydrocephalus? *J Alzheimers Dis*, 83(3):1199-1209, 2021.
- 13) Sakurai K, Kaneda D, Inui S, Uchida Y, Morimoto S, Nihashi T, Kato T, Ito K, Hashizume Y. Simple Quantitative Indices for the Differentiation of Advanced-Stage Alzheimer's Disease and Other Limbic Tauopathies. *J Alzheimers Dis*, 81(3):1093-1102, 2021.
- 14) 中村昭範. アルツハイマー病の早期診断に資するバイオマーカーの開発. *日本認知症学会誌, Dementia Japan*, 35:435-447, 2021年9月15日.

## (2) 書籍・総説

- 1) 中村昭範. [Column] 期待される血液バイオマーカー. 第II章 実践! 認知症の包括的診療. 認知症サポート医・認知症初期集中支援チームのための認知症診療ハンドブック. 南江堂. pp76-77. 2021年4月15日.
- 2) 文堂昌彦. c) 正常圧水頭症の検査. 第II章 実践! 認知症の包括的診療. 認知症サポート医・認知症初期集中支援チームのための認知症診療ハンドブック. 南江堂. pp70-75. 2021年4月15日.
- 3) 中村昭範. 未来へのバトン. *島津製作所コミュニケーション誌ぶーめらん*. Vol.45 pp9-10. 2021年10月1日.
- 4) 中村昭範. 認知症のバイオマーカー -アルツハイマー病の血液バイオマーカーを中心に. *医学のあゆみ*. Vol.279 No.5 pp390-395. 2021年10月30日.
- 5) 中村昭範. アルツハイマー病のバイオマーカー. *SRL 宝函*. Vol.42 No.4 pp4-12. 2022年1月.



### (3)その他

- 1) 中村昭範. 日本経済新聞. 2021年5月18日朝刊. 血液検査で認知症を診断.

### (4)特許

- 1) 発明者: Kaneko N, Nakamura A. 発明の名称: Multiplex biomarker for use in evaluation of state of accumulation of amyloid in brain, and analysis method for said evaluation. 特許番号: ZL201680053338.0. 登録日: 2021年4月2日(中国特許). 出願人: 国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター.
- 2) 発明者: Kaneko N, Nakamura A. 発明の名称: 脳内のアミロイドβ蓄積状態を評価するマルチプレックスバイオマーカー及びその分析方法. 米国出願番号: 15/752,498. 米国登録番号: 11268965. 登録日: 2022年3月8日. 出願人: 国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター.

## 2. 学会発表

### (1)特別講演・シンポジウム

- 1) Nakamura A. Plasma Amyloid-β Biomarker using the Immunoprecipitation-Mass Spectrometry Assay Korean Association for Geriatric Psychiatry. Annual Meeting 2021. Symposium 1. Blood biomarkers for Alzheimer's disease. Nov 19, 2021. Seoul (Online).
- 2) Nakamura A. Plasma Amyloid β Biomarkers: Current status and future direction. The 16th International Symposium on Geriatrics and Gerontology. Dec 18, 2021. Online.
- 3) 中村昭範. 認知症の血液バイオマーカー: 現状及び今後の展望. 第80回日本医学放射線学会総会(ランチョンセミナー). 2021年4月18日. 横浜市.
- 4) 中村昭範. 脳『機能』ドックの可能性を探るーMEGを使った認知機能検査ー. MEGによる認知症早期のバイオマーカー探索. 第30回日本脳ドック学会総会. 2021年6月25日. 伊勢市(web参加).
- 5) 中村昭範. アルツハイマー病のバイオマーカー. 第68回全国国立大学法人病院検査部会議. 2021年6月25日. 鹿児島市(web参加).
- 6) 中村昭範. 認知症バイオマーカー: 血液による診断評価という新時代. 血液バイオマーカー開発の現状と認知症医療への貢献の可能性. 第117回日本精神神経学会学術総会. 2021年9月19日. 京都市(web参加).
- 7) 中村昭範. 血液バイオマーカーによるアルツハイマー病診断最前線. Nomura スピーカーシリーズ. 2021年9月30日. Online.
- 8) 中村昭範. 認知症のバイオマーカー: 血液バイオマーカー開発の現状と今後の展望を中心. 北海道脳神経外科認知症研究会. 2021年10月21日. Online.
- 9) 中村昭範. アルツハイマーにおける血液バイオマーカーの最先端. 日本脳神経外科学会第80回学術総会. 2021年10月29日. 横浜市.
- 10) 中村昭範. 質量分析による血液 Aβ の測定とその実用化への過程. シンポジウム: 体液バイオマーカーの進歩、臨床への実用化に向けて. 第40回日本認知症学会学術集会. 2021年11月26日. 東京.
- 11) 中村昭範. 認知症の血液バイオマーカー: 現状及び今後の展望. 認知症における血液バイオマーカーとPET画像診断の将来展望. 第40回日本認知症学会学術集会. アフタヌーンセミナー6. 2021年11月27日. 東京.

## (2) 国際学会

## (3) 一般発表

- 1) 櫻井圭太, 二橋尚志, 加藤隆司, 岩田香織, 池沼 宏, 木村泰之, 武田章敬, 新畑 豊, 中村昭範, 伊藤健吾, ADSAT Study Group. 認知症における<sup>18</sup>F-MK-6240の集積分布 - 視覚的評価を中心に-. 第61回日本核医学会学術総会. 2021年11月4日～6日. 名古屋市.
- 2) 二橋尚志, 櫻井圭太, 加藤隆司, 岩田香織, 池沼 宏, 木村泰之, 武田章敬, 新畑 豊, 中村昭範, 伊藤健吾, ADSAT Study GROUP. 認知症診断における[<sup>18</sup>F]MK-6240の使用初期経験. 第61回日本核医学会学術総会. 2021年11月4日～6日. 名古屋市.
- 3) 二橋尚志, 櫻井圭太, 加藤隆司, 岩田香織, 池沼 宏, 木村泰之, 武田章敬, 新畑 豊, 中村昭範, 伊藤健吾, ADSAT Study GROUP. AD continuum における <sup>18</sup>FMK6240 の集積分布 初期使用経験. 第40回日本認知症学会学術集会. 2021年11月26日～28日. 東京.
- 4) 岩田香織, 加藤隆司, 新畑 豊, 田中美香, 鈴木啓介, 櫻井 孝, 新飯田俊平, 伊藤健吾, 中村昭範, BATON Study Group. 認知機能正常者における脳の機能的連結変化と血液Aβバイオマーカーの関係. 第40回日本認知症学会学術集会. 2021年11月26日～28日. 東京.
- 5) 岩田香織, 加藤隆司, 鈴木啓介, 辻本昌史, 二橋尚志, 櫻井圭太, 木村泰之, 西尾正美, 小島明洋, 中村昭範, 井狩彌彦, 新美芳樹, 石井賢二, 千田道雄, 伊藤健吾, 岩坪 威, J-TRC Study Group. フルテメタモルPET 検査の撮像収集時間の違いがSUVR 値, Centiloid scale 値に与える影響. 第40回日本認知症学会学術集会. 2021年11月26日～28日. 東京.

## (4) その他

## V. 研究班会議の発表

- 1) AMED 合同キックオフ会議. 2021年4月22日13:00～.
- 2) AMED 主催による令和3年度 認知症研究開発事業 進捗報告会. 2021年6月17日13:00～.
- 3) 令和3年度進捗報告会開催. 2021年6月17日. 13:50～14:40(発表25分、質疑応答25分).
- 4) AMED 全体会議. 2021年7月6日.
- 5) AMED(中村班)AMED 主催による令和3年度 認知症研究開発事業 進捗報告会. 2021年7月6日.
- 6) AMED(中村班)班会議. 2021年10月18日.

## VI. メディア

## VII. 受賞

## VIII. 外部資金獲得状況

- 1) 中村昭範(代表). 患者層別化マーカー探索技術の開発/医療ニーズの高い特定疾患・薬剤に対する患者層別化基盤技術の開発. 日本医療研究開発機構. 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業. 総額 30,000 万円

- 2) 中村昭範(分担). 認知症予防を目指した多因子介入によるランダム化比較研究. 日本医療研究開発機構. 認知症対策官民イノベーション実証基盤整備事業. 455 万円
- 3) 中村昭範(分担). 血液バイオマーカーを用いた超早期アルツハイマー病コホートの構築. 日本医療研究開発機構. 長寿・障害総合研究事業. 代表一括
- 4) 中村昭範(分担). 脳の形態学的加齢変化に及ぼす生活習慣の影響: 地域在住中高年者の 10 年間の追跡. 日本学術振興会科学研究費. 科学研究費助成事業(科学研究費補助金 基盤研究 B). 10 万円
- 5) 二橋尚志(分担). 有症状者の病態診断目的に行うスクリーニングCTのがん検診に関する効果. 日本学術振興会科学研究費. 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). 65 万円

# 予防科学研究部

## I. 研究部概要

予防科学研究部は、2021年4月に設立された新しい研究部である。大きなテーマとして、1) 認知症リスクの解明と予防に関するエビデンスを創出すること、2) 認知症の長期的な予後を改善するケアを科学的に解析して進行抑制を目指すことを掲げ、臨床医と老年医学・疫学の研究者が、密に連携をして研究を推進している。本報告では、(1) 認知症発症を抑制する多因子介入研究である J-MIND Diabetes 研究および J-MINT 研究、(2) 認知症予防における低栄養・糖代謝異常の意義とメカニズムの解明、そして、(3) COVID-19 が認知症患者の行動・心理症状に与えた影響について述べる。

### 1. 認知症予防を目指した多因子介入によるランダム化比較試験 (J-MIND Diabetes 研究、J-MINT 研究)

当部では、高齢者糖尿病や、軽度認知障害 (MCI) を有する高齢者を対象として、多施設共同で認知症予防のための多因子介入によるランダム化比較試験 (J-MIND Diabetes 研究、J-MINT 研究) を実施している。当年度は、J-MIND Diabetes 研究においては、全施設における 18 ヶ月間の介入プログラムの提供を完了し、データ整備およびクリーニングを実施している。J-MINT 研究においては、18 ヶ月間の介入プログラムの提供を継続するとともに、6 ヶ月時や 12 ヶ月時の追跡調査を実施した。今後は、試験によって得られた成果をとりまとめ発表するとともに、エビデンスを社会実装するための取り組みを進めたい。

### 2. 認知症予防における低栄養・糖代謝異常の意義とメカニズムの解明

中年期における肥満は、認知症の危険因子であることが広く知られているが、その関係性は高齢期では弱くなり、高齢期では体重減少ややせを含む低栄養が認知症のリスクであるとされる。しかし、そのメカニズムは明らかにされていない。加えて、糖尿病は中年期だけではなく、高齢期においても一貫して認知症のリスクであることが報告されている。当部では、認知症予防における低栄養や糖代謝異常の意義を明らかにするための前向き観察研究の実施や、バイオマーカー測定や脳画像解析を駆使してそのメカニズムを明らかにする研究を実施している。

### 3. COVID-19 状況下における認知症患者の行動・心理症状とその影響要因に関する研究

パンデミック前後に認知症患者の行動・心理症状 (BPSD) が増加傾向にあることを示した上で、BPSD の関連要因について疫学的手法を用いて検討した。さらに、MCI を有する高齢者のライフスタイルに与える影響について、J-MINT の付随研究として質問紙調査を行った。一連の解析により、認知症患者や MCI の人は、パンデミックに伴う変化に脆弱であることを定量的に示し、従来保護的に働くケアサービスの制限などが BPSD の増悪とも関連する可能性が示された。今後はリアルワールドデータを用い、対策に資する分析を推進していきたい。

## II. 構成員

部 長： 櫻井 孝  
主任研究員： 黒田佑次郎  
研 究 員： 杉本大貴

### III. 2021 年度の活動内容

#### 1. 研究活動

(1) 認知症予防を目指した多因子介入によるランダム化比較試験 (J-MIND Diabetes 研究、J-MINT 研究)

当部では、認知症予防を目指した多施設共同による 18 ヶ月間のランダム化比較試験である J-MIND-Diabetes 研究<sub>1</sub>および J-MINT 研究<sub>2</sub>を推進している。

J-MIND-Diabetes 研究の対象は、高齢者糖尿病診療ガイドラインのカテゴリーII(MCI～軽度認知症)に該当する高齢者 2 型糖尿病 154 名である (70 歳から 85 歳)。主要アウトカムは、登録時点から 18 ヶ月後までの認知機能 (コンポジットスコア) の変化量である。また、副次アウトカムとして、認知機能 (認知ドメイン)、ADL 低下、フレイル・サルコペニア、併用薬の減少、血液・尿検査の変化量をあげている。多因子介入プログラムは、診療ガイドラインに基づいた糖尿病の治療に加え、月に 2 回以上の頻度の運動教室、身体活動量のセルフモニタリング、フレイル予防・多様性豊かな食事などの栄養指導 (ランチョンマット・食品・レシピの配布、食事日記によるセルフモニタリング)、社会参画の指導 (週 3 回以上の外出、運動教室後のミーティング) などで構成される。当年度は、全施設における多因子介入プログラムの提供を完了した。また、来年度の解析および成果の発表にむけて、データ整備およびクリーニングを実施した。

J-MINT 研究の対象者は、認知症のない高齢者で、National Center for Geriatrics and Gerontology-Functional Assessment Tool で評価した認知機能が同年代のレベルより少し低下している者 531 例である (65 歳から 85 歳)。主要アウトカムは、初回評価から 18 ヶ月時点までの認知機能のコンポジットスコアの変化とし、副次的アウトカムとしては、各神経心理検査の変化や、認知症の発症、血液バイオマーカーの変化、日常生活動作やフレイルの変化、頭部 MRI または CT の変化、薬剤の使用数を挙げている。18 ヶ月間にわたる多因子介入プログラムは、生活習慣病の管理、運動指導 (1 回 90 分、週に 1 回、全 78 回)、栄養指導 (面談および電話指導)、認知トレーニング (Brain HQ) で構成される。当年度は、新型コロナウイルス感染症の影響を受けながらも、クラウド型のビデオチャットサービス等を活用するなどして、多因子介入プログラムの提供を継続した。また、本試験によって得られた成果を社会実装するため、愛知県大府市や民間企業などのステークホルダーと連携を取りながら準備を進めている。

参考文献

- 1) [Sugimoto T.](#) et al. Front Aging Neurosci. 2021;13:680341.
- 2) [Sugimoto T.](#) et al. J Prev Alzheimers Dis. 2021;8 (4):465-476.

(2) 認知症予防における低栄養・糖代謝異常の意義とメカニズムの解明

高齢期の体重減少を含む低栄養は認知症リスクであるが、そのメカニズムは不明である。アルツハイマー型認知症発症の 10 年ほど前から体重が減少することや、軽度認知障害(MCI)・早期 AD における低栄養は局所脳糖代謝と関連するという報告から<sub>1</sub>、メカニズム解明には MCI より早期の段階からの検討および中枢性要因の検討が必要である。当部では、地域住民を対象とした NILS-LSA (老化に関する長期縦断疫学研究)、認知症に関連するバイオマーカー測定を行っている BATON (Blood-based Amyloid, Tau and Other Neuropathological Biomarkers Project)、MULNIAD (Multimodal Neuroimaging for AD diagnosis) ともの忘れセンターの外来で蓄積されたデータを結合したデータベースを作成し、①健常な状態から認知症発症までの栄養状態の変化とその関連因子、②認知症の低栄養に関連する中枢性要因、を明らかにする。当年度は、アルツハイマー病のリスク遺伝子である APOE 遺伝子と栄養状態との関連を横断的に検討し、APOE4 キャリ

アでは、ノンキャリアと比較して体重および脂肪が低値を示すことを明らかにした<sup>2)</sup>。

また、糖尿病も認知症のリスク因子であるが、HbA1c を指標とした血糖管理でこれらを抑制できるとする報告はない。高齢者糖尿病では、HbA1c が適正範囲でも血糖変動を生じやすいことから、持続血糖モニタリング (Continuous Glucose Monitoring: CGM) を用いた“質の高い血糖管理”が認知機能に及ぼす作用を明らかにする必要がある。当部では、高齢者糖尿病の 24 ヶ月間の前向き観察研究を実施しており、糖代謝異常が認知機能、脳構造変化に及ぼす影響を明らかにする。当年度は、106 名の 2 型糖尿病患者のリクルートおよび初回評価を完了し、横断的に CGM によって評価した糖代謝異常と認知機能との関連を検討した。結果として、%Time above range ( $\geq 180$  mg/dL) などの高血糖が遂行機能やワーキングメモリの成績と負に関連することが明らかになった。一方で、血糖変動や %Time below range ( $< 70$  mg/dL) と関連する認知機能はなかった。

#### 参考文献

- 1) Sugimoto T, et al. J Alzheimers Dis. 2017;60(1):225-233.
- 2) Ando T, et al. Nutrients. 2022 Jan 26;14(3):539.

### (3) COVID-19 状況下における認知症患者の行動・心理症状とその影響要因に関する研究

感染症対策として社会的距離を保つことは重要であるが、しばしば高齢者の精神的健康に負の影響をもたらす。認知症患者はこうした変化に脆弱であることが臨床的に報告されているが<sup>1)</sup>、定量的な評価は十分になされていない。

研究グループでは、1) パンデミック前後に認知症患者の行動・心理症状 (BPSD) が増加傾向にあることを示した上で<sup>2)</sup>、2) BPSD の関連要因を検討した。さらに、3) 軽度認知障害 (MCI) を持つ高齢者のライフスタイルに与える影響について質問紙調査を行った。以下、2) と 3) の結果を中心に報告する。

2) の研究に関して、2017 年 6 月から 2019 年 12 月まで (pre) と、2020 年 4 月から 2021 年 6 月まで (post) に、もの忘れ外来を受診した患者 2,375 名 (それぞれ、1,795 名と 580 名) を分析の対象とした。BPSD は Dementia Behavioral Disturbance Scale (DBD) を用いて評価し、MMSE、IADL、基本属性、医学的情報、ライフスタイル、ケアサービスの利用 (訪問・通所・入所サービス) の変数を用いた。また、Pre と Post の交互作用項を作成し、重回帰分析に投入することで、Covid-19 の影響を評価した。交絡因子の調整後、COVID-19 期間中にデイケアサービスを利用した人で BPSD が有意に悪化していることが示された。また、栄養状態の悪い人においても有意な BPSD の悪化が示された。COVID-19 パンデミック前後で BPSD が増悪する共通の因子がある一方で、ケアサービスの種類 (訪問または入所) によって、関連の方向が異なった。パンデミックに伴うサービスの制限が BPSD の増悪とも関連する可能性が示唆された。

3) の研究では、MCI 高齢者 297 名に対し質問紙調査を行った。主要評価項目であるレジリエンス (困難な問題に直面しても適応することができる能力) を Connor-Davidson Resilience Scale-10 (CD-RISC-10) を用いて測定した。関連因子として、基本属性、身体機能、精神機能、ライフスタイル、社会参加に関する情報を取得し、CD-RISK をアウトカムとした重回帰分析を行った。その結果、CD-RISC-10 と年齢 ( $\beta=0.12$ )、睡眠 ( $\beta=-0.13$ )、抑うつ ( $\beta=-0.15$ ) との有意な関連が示された。MCI 高齢者のレジリエンスは一般集団と比較して低い傾向が示された。そして、レジリエンスには年齢、睡眠の質、うつ症状が関連した。

#### 参考文献

- 1) Steinman MA, et al. JAMA Intern Med, 180:819-20, 2020.

2) Kuroda Y, et al. Front. Psychiatry 13, 2022

## 2. 社会活動

### IV. 研究成果

#### 1. 刊行物

##### (1) 原著

- 1) Omura T, Tamura Y, Sakurai T, Umegaki H, Iimuro S, Ohashi Y, Ito H, Araki A; the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Research Group. Functional categories based on cognition and activities of daily living predict all-cause mortality in older adults with diabetes mellitus: the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial. *Geriatr Gerontol Int*, 6:512-518, Jun 21 2021.
- 2) Mori S, Osawa A, Maeshima S, Sakurai T, Ozaki K, Kondo I, Saitoh E. Possibility of quantitative assessment with the Cube Copying Test for evaluation of the visuo-spatial function in patients with Alzheimer's disease. *Progress in Rehabilitation Medicine*, 6: 20210021, Apr 29 2021.
- 3) Seike A, Sumigaki C, Takeuchi S, Hagihara J, Takeda A, Becker C, Toba K, Sakurai T. Efficacy of group-based multi-component psycho-education for caregivers of people with dementia: A randomized controlled study. *Geriatr Gerontol Int*, 21 (7) : 561-567, Jul 2021.
- 4) Komiya H, Umegaki H, Ogama N, Sakurai T, Kuzuya M. Relationships between overactive bladder and cerebral white matter hyperintensity in outpatients at a memory clinic. *Geriatr Gerontol Int*, 21 (11) :996-1002, Nov 2021.
- 5) Ogama N, Endo H, Satake S, Niida S, Arai H, Sakurai T. Impact of Regional Cerebral Small Vessel Disease on Specific Gait Function in Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 12(6) :2045-2055, Dec 2021.
- 6) Tsujimoto M, Suzuki K, Takeda A, Saji N, Sakurai T, Washimi Y. Differentiating Dementia with Lewy Bodies from Alzheimer's Disease Using the Fall Risk Evaluation Questionnaire. *Intern Med*, 61 (11) :1687-1692, Jun 1 2022. Epub Oct 26 2021.
- 7) Maeshima S, Osawa A, Kondo I, Kamiya M, Ueda I, Sakurai T, Arai H. Differences in instrumental activities of daily living between mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a study using a detailed executive function assessment. *Geriatr Gerontol Int*, 21 (12) :1111-1117, Dec 2021.
- 8) Nihashi T, Sakurai K, Kato T, Iwata K, Kimura Y, Ikenuma H, Suzuki K, Yamaoka A, Takeda A, Arahata Y, Washimi Y, Bundo M, Sakurai T, Okamura N, Yanai K, Ito K, Nakamura A, MULNIAD STUDY GROUP. Patterns of distribution of 18F-THK5351 positron emission tomography in Alzheimer's Disease continuum. *J Alzheimers Dis*, 85 (1) :223-234, 2022, Epub Nov 11, 2021.
- 9) Umegaki H, Sakurai T, Arai H. Active life for brain health: A narrative review of the mechanism underlying the protective effects of physical activity on the brain. *Front Aging Neurosci*, 13:761674, Nov 30 2021.
- 10) Asanomi Y, Shigemizu D, Akiyama S, Sakurai T, Ozaki K, Ochiya T, Niida S. Dementia subtype prediction models constructed by penalized regression methods for multiclass classification using serum microRNA expression data. *Scientific Reports*, (1) : 20947 Oct 22 2021.

- 11) [Kuroda Y](#), [Sugimoto T](#), Matsumoto N, Uchida K, Kishino Y, Suetmoto CK, [Sakurai T](#). Prevalence of Behavioral and Psychological Symptoms in Patients With Cognitive Decline Before and During the COVID-19 Pandemic. *Frontiers in Psychiatry*, 13:839683, Mar 7 2022.
- 12) [Sugimoto T](#), [Kuroda Y](#), Matsumoto N, Uchida K, Kishino Y, Saji N, Niida S, [Sakurai T](#). Cross-sectional association of sarcopenia, muscle mass, hand grip strength, and gait performance with neuropsychological performance among memory clinic patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Journal of Frailty Aging*, 11 (2):182-189, 2022.
- 13) Sakoda A, Nomura N, [Kuroda Y](#), Kono T, Naito W, Yoshida H. Review of engagement activities to promote awareness of radiation and its associated risk amongst the Japanese public before and after the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant accident. *J Radiol Prot*, 41 (4), Nov 24 2021.
- 14) [Kuroda Y](#), Koyama Y. Long-term Follow-up of Affected Residents After Lifting Evacuation Orders in Fukushima Prefecture, Japan: Findings from an Interview-Based Psychological Survey. *Disaster Med Public Health Prep*, 1-7, Aug 16 2021.
- 15) [Kuroda Y](#), Orui M, Hori A. Trends in Suicide Mortality in 10 Years around the Great East Japan Earthquake: Analysis of Evacuation and Non-Evacuation Areas in Fukushima Prefecture. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18 (11): 6005, 2021.
- 16) Fujisawa C, Umegaki H, [Sugimoto T](#), Huang CH, Fujisawa H, Sugimura Y, Kuzuya M, Toba K, [Sakurai T](#). Older adults with a higher frailty index tend to have electrolyte imbalances. *Exp Gerontol*, 163:111778, Mar 26 2022.
- 17) Ando T, Uchida K, [Sugimoto T](#), Kimura A, Saji N, Niida S, [Sakurai T](#). ApoE4 Is Associated with Lower Body Mass, Particularly Fat Mass, in Older Women with Cognitive Impairment. *Nutrients*, 14 (3): 539, Jan 26 2022.
- 18) Saji N, Saito Y, Yamashita T, Murotani K, Tsuduki T, Hisada T, [Sugimoto T](#), Niida S, Toba K, [Sakurai T](#). Relationship Between Plasma Lipopolysaccharides, Gut Microbiota, and Dementia: A Cross-Sectional Study. *J Alzheimers, Dis.* 86 (4) : 1947-1957, Feb 22 2022.
- 19) Saji N, Murotani K, Sato N, Tsuduki T, Hisada T, Shinohara M, [Sugimoto T](#), Niida S, Toba K, [Sakurai T](#). Relationship Between Plasma Neurofilament Light Chain, Gut Microbiota, and Dementia: A Cross-Sectional Study. *J Alzheimers Dis*, 86 (3) : 1323-1335, 2022.
- 20) Hirashiki A, Shimizu A, Suzuki N, Nomoto K, Kokubo M, [Sugimoto T](#), Hashimoto K, Sato K, [Sakurai T](#), Murohara T, Washimi Y, Arai H. Exercise Capacity and Frailty Are Associated with Cerebral White Matter Hyperintensity in Older Adults with Cardiovascular Disease. *Int Heart J*, 63 (1) : 77-84, 2022.
- 21) Saji N, Tsuduki T, Murotani K, Hisada T, [Sugimoto T](#), Kimura A, Niida S, Toba K, [Sakurai T](#). Relationship between the Japanese-style diet, gut microbiota, and dementia: A cross-sectional study. *Nutrition*, 94: 111524, Feb 2022.
- 22) [Sugimoto T](#), Arai H, [Sakurai T](#). An update on cognitive frailty: Its definition, impact, associated factors and underlying mechanisms, and interventions. *Geriatr Gerontol Int*, 22 (2) : 99-109, Feb 2022.
- 23) Kawaharada R, [Sugimoto T](#), Uchida K, Murata S, Tsuboi Y, Isa T, Nakatsuka K, Horibe K, Ono R. Indirect effects of social activity on appetite via depressive symptoms in community-dwelling older adults: A cross-



sectional study. *Appetite*, 168: 105705, Jan 1 2022.

- 24) Sugimoto T, Araki A, Fujita H, Honda K, Inagaki N, Ishida T, Kato J, Kishi M, Kobayashi K, Kouyama K, Noma H, Ohishi M, Satoh-Asahara N, Shimada H, Sugimoto K, Suzuki S, Takeya Y, Tamura Y, Tokuda H, Umegaki H, Watada H, Yamada Y, Sakurai T. The Multi-Domain Intervention Trial in Older Adults With Diabetes Mellitus for Prevention of Dementia in Japan: Study Protocol for a Multi-Center, Randomized, 18-Month Controlled Trial. *Front Aging Neurosci*, 13:680341, Jul 12 2021.
- 25) Watanabe K, Umegaki H, Sugimoto T, Fujisawa C, Komiya H, Nagae M, Yamada Y, Kuzuya M, Sakurai T. Associations Between Polypharmacy and Gait Speed According to Cognitive Impairment Status: Cross-Sectional Study in a Japanese Memory Clinic. *J Alzheimers Dis*, 82 (3): 1115-1122, 2021.
- 26) Yamada Y, Umegaki H, Kinoshita F, Huang CH, Sugimoto T, Fujisawa C, Komiya H, Watanabe K, Nagae M, Kuzuya M, Sakurai T. Cross-Sectional Examination of Homocysteine Levels with Sarcopenia and Its Components in Memory Clinic Outpatients. *J Alzheimers Dis*. 82 (3): 975-984, 2021.
- 27) Sugimoto T, Sakurai T, Akatsu H, Doi T, Fujiwara Y, Hirakawa A, Kinoshita F, Kuzuya M, Lee S, Matsuo K, Michikawa M, Ogawa S, Otsuka R, Sato K, Shimada H, Suzuki H, Suzuki H, Takechi H, Takeda S, Umegaki H, Wakayama S, Arai H. The Japan-Multimodal Intervention Trial for Prevention of Dementia (J-MINT): The Study Protocol for an 18-Month, Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *J Prev Alzheimers Dis*, 8 (4): 465-476, 2021.
- 28) 神谷正樹, 大沢愛子, 村田璃聖, 植田郁恵, 前島伸一郎, 櫻井 孝, 近藤和泉. 軽度認知障害と認知症患者の介護負担感の 1 年の経過と変化の要因に関する探索的検討. *Dementia Japan*, 36, 142-151, 2022.
- 29) 林 浩靖, 杉本大貴, 櫻井 孝. 認知症カフェは高齢者に快刺激を与える. *日本認知症予防学会誌*, 11, 8-11, 2021.

## (2) 書籍・総説

- 1) 櫻井 孝. 高齢者糖尿病の運動療法の進め方特集: 高齢者糖尿病治療ガイド ―改訂のポイントを踏まえて―. *Geriatric Medicine (老年医学)*. 59(4): pp365-367, 2021
- 2) 松本奈々恵, 櫻井 孝. 多因子介入による認知症予防: J-MINT 研究. *CURRENT THERAPY*. 39 (7): pp50-54, 7 2021.
- 3) 来住稔, 櫻井 孝. 高齢者のへ依存症及び疾患に対する考え方・注意点: 認知機能障害・認知症. *Progress in Medicine*. 9月号, 2021.
- 4) 櫻井 孝. 特集 高齢者の肥満とやせ(低栄養)―予防と治療 高齢者の肥満とやせ(低栄養)の特徴. *老年内科*, 4(3): pp203-210, Sept 2021.
- 5) 内田一彰, 櫻井 孝. 「超高齢社会を支える医学・医療の提案\_\_認知症」認知症における修飾可能な危険因子と推奨される介入. *医学のあゆみ*. 279(5): pp384-389, 2021年10月30日.
- 6) 櫻井 孝. 特集 日本における高齢者コホート研究の成果と現状 オレンジレジストリと NCGG-認知症レジストリ. *老年内科*, 4(4): pp327-330, 2021年10月28日.
- 7) 杉本大貴, 櫻井 孝. サルコペニアと認知障害. *The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine*. 58 (6): pp633-638, 2021.

- 8) 杉本大貴, 櫻井 孝. 高齢者の肥満・やせ: 認知障害・認知症との関連. 老年内科, 4(3): pp228-234, 2021.
- 9) 杉本大貴, 櫻井 孝. わが国で行われている認知症に対する全国規模のレジストリ研究・多施設共同研究・調査 Up to Date J-MINT 研究. 老年精神医学雑誌. 33(2): pp136-143 2022.

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 櫻井 孝. 日本老年医学会・日本透析医学会合同企画 合同企画シンポジウム 5 透析患者における認知症の予防と対策. 第 66 回日本透析医学会学術集会. 2021 年 6 月 5 日. 横浜.
- 2) 櫻井 孝. 合同シンポジウム 4(第 32 回日本老年学会総会) 認知症の発症や予後に影響を及ぼす栄養・食事について考える 認知症と栄養. 第 63 回日本老年医学会学術集会. 2021 年 6 月 11 日. 名古屋.
- 3) 高村歩美, 徳田隆彦, 岡村信行, 井原涼子, 櫻井 孝. シンポジウム 12 バイオマーカーが拓く認知症医療の近未来. 第 10 回日本認知症予防学会学術集会. 2021 年 6 月 27 日. 東京.
- 4) 櫻井 孝. シンポジウム 9 我が国における認知症大規模レジストリとその成果 J-MINT 研究; 概要と進捗. 第 36 回日本老年精神医学会. 2021 年 9 月 17 日. Web.
- 5) 小田原俊成, 水嶋春朔, 齋藤京子, 鈴木裕子, 櫻井 孝, 千葉悠平, 阿部紀恵, 吉見明香, 井出恵子, 菱本明豊, 山中太郎, 柁晴美, 荒井秀典. 地域在住高齢者に対する多因子介入による認知症予防の取り組み. 第 40 回日本認知症学会. 2021 年 11 月 26 日. 東京.
- 6) 櫻井 孝. J-MINT 研究の概要: 多因子介入による認知症の病態に応じた予防戦略. 第 40 回日本認知症学会. 2021 年 11 月 26 日. 東京.
- 7) 杉本大貴. 認知症の予防からエンドオブライフまでを考える. 第 10 回日本認知症予防学会学術集会. 受賞講演. 2021 年 6 月 24 日. 横浜市.
- 8) 杉本大貴, 櫻井 孝. シンポジウム 4 糖尿病における認知機能障害の非薬物的な予防・治療法. 第 63 回日本老年医学会学術集会. 2021 年 6 月 11 日. Web.
- 9) 杉本大貴, 櫻井 孝. シンポジウム 9 認知症予防を目指した多因子介入研究. 第 63 回日本老年医学会学術集会. 2021 年 6 月 12 日. Web.
- 10) 杉本大貴, 櫻井 孝. シンポジウム 28 高齢者糖尿病における多因子介入の重要性. 第 64 回日本糖尿病学会年次学術集会. 2021 年 5 月 22 日. Web.

### (2) 国際学会発表

- 1) Shinozaki M, Yamamoto S, Tanimoto M, Tomita Y, Yamaoka A, Miura H, Sakurai T, Satake S, Kondo I, Arahata Y. Predictors of post-acute care recovery of physical function in older inpatients. 2021 Regional IPA / JPS Meeting. 2021 年 9 月 16-18 日. Poster. Web.
- 2) Shinozaki M, Yamamoto S, Tomita Y, Tanimoto M, Yamaoka A, Miura H, Satake S, Sakurai T, Kondo I, Arahata Y. Exploration of factors that reduce post-acute care depression in elderly hospitalized patients. 2021 Regional IPA / JPS Meeting. 2021 年 9 月 16-18 日. Poster. Web.
- 3) Sakurai T. Clinical characteristics and long-term outcomes of older persons visiting the memory clinic. International Conference for Dementia Care. 2021 年 10 月 23 日. Web.

- 4) Kuroda Y, Sugimoto T, Matsumoto N, Uchida K, Kishino Y, Suemoto CK, and Sakurai T. Association between COVID-19 and BPSD in patients with cognitive decline in a Japanese memory clinic. The 32nd Annual Scientific Meeting of the Japan Epidemiological Association. February 26<sup>th</sup>, 2022. Web.

(3) 一般発表

- 1) 辻本昌史, 鈴木啓介, 横井克典, 山岡朗子, 堀部賢太郎, 武田章敬, 新畑 豊, 櫻井 孝, 鷺見幸彦. 転倒スコア (Fall Risk Index 21) によるレビー小体型認知症とアルツハイマー型認知症の鑑別. 第 62 回日本神経学会学術集会. 2021 年 5 月 20 日. 京都.
- 2) 大村卓也, 田村嘉章, 櫻井 孝, 梅垣宏行, 井藤英喜, 荒木 厚. 高齢者糖尿病の血糖コントロール目標: カテゴリー分類法の提案と死亡リスクの検討 (J-EDIT 研究). 第 64 回日本糖尿病学会年次学術集会. 2021 年 5 月 20. 金沢.
- 3) 田部井賢一, 佐治直樹, 大釜典子, 細谷徹夫, 櫻井 孝, 富本秀和. 脳 MRI 画像解析ソフト FUSION を用いた白質病変の定量精度: 1.5T と 3T 画像の比較. 第 30 回日本脳ドック学会総会. 2021 年 6 月 25 日. 三重.
- 4) 清家 理, 竹内さやか, 猪口里永子, 萩原淳子, 伊藤真奈美, 天白宗和, 溝神文博, 斎藤 民, 鈴木宏和, 堀部賢太郎, 武田章敬, 櫻井 孝, 荒井秀典. MCI 及び認知症を有する人と家族介護者への心理社会的教育支援の RCT: Pilot Study. 第 40 回日本認知症学会. 2021 年 11 月 26 日～28 日. ポスター. 東京
- 5) 岩田香織, 加藤隆司, 新畑 豊, 田中美香, 鈴木啓介, 櫻井 孝, 新飯田俊平, 伊藤健吾, 中村昭範, BATON Study Group. 認知機能正常者における脳の機能的連結変化と血液 A $\beta$  バイオマーカーの関係. 第 40 回日本認知症学会. 2021 年 11 月 2 日～28 日. ポスター. 東京.
- 6) 大釜典子, 遠藤英俊, 佐竹昭介, 新飯田俊平, 荒井秀典, 櫻井 孝. 脳小血管病と筋力低下が歩行機能に与える影響. 第 40 回日本認知症学会. 2021 年 11 月 26 日～28 日. ポスター. 東京.
- 7) 二橋尚志, 櫻井圭太, 加藤隆司, 岩田香織, 池沼 宏, 木村泰之, 櫻井 孝, 武田章敬, 新畑豊, 中村昭範, 伊藤健吾. ADSAT Study Group. AD continuum における 18F-MK-6240 の集積分布 – 初期使用経験. 第 40 回日本認知症学会. 2021 年 11 月 26 日～28 日. ポスター. 東京.
- 8) 山田洋介, 梅垣宏行, 長永真明, 渡邊一久, 小宮 仁, 杉本大貴, 櫻井 孝. サルコペニアと血清クレアチニン/シスタチン C 比の関連. 第 32 回日本老年医学会東海地方会. 2021 年 10 月 30 日. Web.
- 9) 清家 理, 萩原淳子, 猪口里永子, 松田由紀子, 伊藤真奈美, 武田章敬, 櫻井 孝, 荒井秀典. ICT を活用した認知症の人の家族介護支援に関する実態調査. 第 75 回国立病院総合医学. 2021 年 10 月 23 日. Web.
- 10) 斎藤 民, 杉本大貴, 小野 玲, 中川 威, 野口泰司, 小松亜弥音, 内田一彰, 黒田佑次郎, 荒井秀典, 櫻井 孝. 家族の介護負担感と認知症者の死亡リスク: もの忘れ外来患者コホート (NCGG-STORIES). 第 32 回日本疫学会学術総会. 2022 年 1 月 26 日～28 日. WEB. 千葉.
- 11) 小野 玲, 櫻井 孝, 杉本大貴, 内田一彰, 小松亜弥音, 野口泰司, 中川 威, 荒井秀典, 斎藤 民. 病型別にみたもの忘れ外来受診者の生命予後と死亡原因. 第 40 回日本認知症学会. 2021 年 11 月 26 日. 奨励賞. 東京.
- 12) 杉本大貴, 櫻井 孝, 小松亜弥音, 野口泰司, 中川 威, 木村 藍, 小野 玲, 斎藤 民. 認知症患者の

希望する死亡場所と実際に関する実態調査. 第 10 回日本認知症予防学会学術集会. 2021 年 6 月 25 日. WEB.

- 13) 杉本大貴, 櫻井 孝, 野口泰司, 小松亜弥音, 中川 威, 植田郁恵, 大沢愛子, 李 相侖, 小野 玲, 齋藤 民. もの忘れ外来受診者における生命予後の予測モデルの作成. 第 63 回日本老年医学会学術集会. 2021 年 6 月 11 日～7 月 4 日. WEB.
- 14) 岸野義信, 木村 藍, 杉本大貴, 佐治直樹, 新飯田俊平, 樂木宏実, 櫻井 孝. 軽度認知障害及び早期アルツハイマー型認知症における栄養障害が行動・心理症状に及ぼす影響: 縦断研究. 第 63 回日本老年医学会学術集会. 2021 年 6 月 11 日～7 月 4 日. WEB.
- 15) 渡邊一久, 梅垣宏行, 山田洋介, 藤沢知里, 杉本大貴, 櫻井 孝. もの忘れ外来に通院する高齢患者のポリファーマシーと歩行速度の関連. 第 40 回日本認知症学会. 2021 年 11 月 26 日～28 日. ポスター. 東京.
- 16) 山田洋介, 梅垣宏行, 渡邊一久, 杉本大貴, 櫻井 孝. 血清ホモシステイン濃度が歩行速度の低下に及ぼす影響の検討. 第 40 回日本認知症学会. 2021 年 11 月 26 日～28 日. ポスター. 東京.
- 17) 松本奈々恵, 杉本大貴, 内田一彰, 岸野義信, 櫻井 孝, 荒井秀典. COVID-19 が認知障害を有する高齢者の心理, ライフスタイルへ及ぼす影響の調査. 第 40 回日本認知症学会. 2021 年 11 月 26 日～28 日. ポスター. 東京.
- 18) 野村直希, 河野恭彦, 迫田晃弘, 黒田佑次郎, 内藤 航, 廣田誠子, 工藤伸一, 恵谷玲央, 近元一彦, 平杉亜希, 中寫純也, 吉田浩子. 「IRPA Practical Guidance for Engagement with the Public on Radiation and Risk」翻訳 WG の活動報告. 第 3 回日本放射線安全管理学会・日本保健物理学会合同大会. 2021 年 12 月 2 日. ポスター. Web.

#### (4) その他

- 1) 櫻井 孝. 認知症の予防「本人・家族を中心とした認知症予防」. 第 37 回山陰認知症ケア研究会. 2021 年 5 月 15 日. 鳥取. WEB.
- 2) 櫻井 孝. 認知症とリハビリテーション. 第 7 回愛仁会グループリハビリテーション部門学術大会. 2021 年 7 月 3 日. 大阪.
- 3) 櫻井 孝. 認知症のリスク低減による進行予防. 第 69 回浜松リハビリテーションセミナー. 2021 年 9 月 30 日. WEB.

## V. 研究班会議の発表

## VI. メディア

## VII. 受賞

- 1) 杉本大貴, 櫻井 孝, 小松亜弥音, 野口泰司, 中川 威, 木村 藍, 小野 玲, 齋藤 民. 認知症患者の希望する死亡場所と実際に関する実態調査. 第 10 回日本認知症予防学会学術集会. 2021 年 6 月, WEB 発表. 浦上賞.
- 2) 杉本大貴. 認知症の予防からエンドオブライフまでを考える. 日本認知症予防学会賞 (優秀演題賞).

2021年6月.

### VIII. 外部資金獲得状況

- 1) 櫻井 孝(分担). 認知症予防を目指した多因子介入によるランダム化比較研究. 日本医療研究開発機構 認知症対策官 民イノベーション実証基盤整備事業. 9,932 万円
- 2) 櫻井 孝(分担). MCI 及び認知症を有する人とその家族介護者へのグループ型同時介入プログラムの実現可能性検証. 日本医療研究開発機構 認知症対策官 民イノベーション実証基盤整備事業. 20 万円
- 3) 櫻井 孝(分担). 患者層別化マーカー探索技術の開発/医療ニーズの高い特定疾患・薬剤に対する患者層別化基盤技術の開発. 日本医療研究開発機構 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業. 10 万円
- 4) 杉本大貴 (分担). 認知症予防を目指した多因子介入によるランダム化比較研究. 日本医療研究開発機構 認知症対策官民イノベーション実証基盤整備事業. 200 万円
- 5) 櫻井 孝(代表). 軽度認知障害の人における進行予防と精神心理的支援のための手引きと成と介入研究. 厚労科研費 認知症政策研究事業. 592 万円(1,505 万円)
- 6) 櫻井 孝(分担). 軽度認知症者の社会参加促進による予後の改善に向けた大規模疫学研究. 科学研究費補助金 基盤研究 B. 20 万円
- 7) 櫻井 孝(分担). 軽度認知症者と介護者のためのアート・プログラム開発と無作為化比較試験による検証. 科学研究費補助金 基盤研究 C. 5 万円
- 8) 櫻井 孝(分担). 急性期治療後の高齢のリハビリテーション効果促進のための心理的支援に関する研究. 科学研究費補助金 基盤研究 C. 3 万円
- 9) 黒田佑次郎(代表). 「他者との距離を保つ」状況下での共同体感覚の役割:文脈の解明と社会実装. 科学研究費助成事業 基盤研究 C. 0 万円(総額 80 万円)
- 10) 黒田佑次郎(代表). 現存被ばく状況における住民参加型リスクアセスメントのモデル構築と社会実装. 科学研究費助成事業 基盤研究 C. 100 万円(総額 100 万円)
- 11) 杉本大貴(代表). 高齢者糖尿病における血糖異常が、拡散尖度画像による脳微細構造に及ぼす影響 科学研究費助成事業. 若手研究 150 万円 (総額 360 万円)
- 12) 黒田佑次郎(代表). 放射線リスクコミュニケーションの実践事例:コミュニケーション手段およびソフトスキルの観点からの分析. 2021 年度放射線災害・医科学研究拠点 共同利用・共同研究. 20 万円
- 13) 黒田佑次郎(分担). 放射線リスク認知における一般公衆と専門家のギャップをどう埋めるか ~国際的な知見の整理と集約. 2021 年度放射線災害・医科学研究拠点 共同利用・共同研究. 0 万円
- 14) 黒田佑次郎(分担). 福島原発事故で専門家の社会に向けた活動はどのように変わったか? ~関連学会のアウトリーチの事例分析. 2021 年度放射線災害・医科学研究拠点 共同利用・共同研究. 0 万円

## CAMD センター長付き研究チーム

### I. 研究チーム概要

本研究チームのミッションは、ショウジョウバエを用いる新規研究戦略により、未だに発症機序が不明な部分の多い慢性疼痛の発症メカニズム解明および新規治療法開発のシーズ創出である。本研究チームは創薬モデル動物開発室の廃止に伴い、2021年度よりセンター長付き研究チームとして活動を行うこととなった。

### II. 構成員

研究員：本庄 賢

研究補助員：瀨嶋 恵

### III. 2021年度の活動内容

#### 1. 研究活動

##### (1) ショウジョウバエモデルを用いた下行性侵害受容制御系の研究

痛みは我々の社会生活に多大な影響を与え、フレイル、認知症、そしてうつ病のリスク因子ともなることから、その適切なコントロールは健康寿命延伸を目指す上で重要な課題である。しかし、現行の鎮痛治療法は効果と副作用の両面で全く十分とは言い難い。特に、線維筋痛症等の慢性疼痛疾患はその発症原因が未だ不明であり、有効な治療法が確立されていない。より良い鎮痛法確立に向けて、痛みが生じ、増強・持続するメカニズムの理解と新たな治療法開発標的発見が必要である。

生体内の疼痛制御で中心的役割を果たす脳からの下行性侵害受容制御機構は、慢性疼痛や高齢者における痛みの慢性化への関与が繰り返し指摘されている。しかし、ヒトやげっ歯類モデルを用いた研究において、下行性侵害受容制御系の動作に関わる分子・神経メカニズムはこれまでほとんど明らかになっておらず、下行性侵害受容制御系の動作原理を応用した新規疼痛治療法の開発は進んでいない。

我々は無脊椎の遺伝学モデル動物であるショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) に、哺乳類との間で進化的に保存された下行性侵害受容制御系を見出してきた。本年度はこれまで得ていたデータに加え、見出してきた下行性ニューロンの人為発火が実際に侵害受容制御を引き起こすことを直接示す実験データや、下行性ニューロンの下流標的ニューロンとの接続性を示すデータを新たに取得し、ショウジョウバエに下行性侵害受容制御系の存在を世界に先駆けて報告するために論文を作成した(現在投稿中)。さらに、ショウジョウバエをモデルとした下行性侵害受容制御系の動作原理解明を進めるため、ショウジョウバエの神経細胞レポーターライブラリと人為的神経発火ツールを用いたスクリーニングを実施し、ショウジョウバエの侵害受容を制御する新規下行性ニューロンを複数発見することに成功した。さらに、見出した下行性侵害受容制御ニューロンで機能する遺伝子の網羅的探索のため、シングルセル RNA-seq 解析の実施を計画し、必要な細胞分取プロトコルの作製に着手した。センター内の研究者との共同研究により、FACS を用いた GFP 発現細胞の分取に成功したことから、今後シングルセル RNA-seq 解析を実施していく予定である。また、下行性侵害受容制御ニューロンの活動を制御する生体内シグナル因子の解析のために、CAMPARI を用いた自由行動個体内での神経活動スナップショットに成功したことから、今後ショウジョウバエの遺伝学的実験リソースを組み合わせ、下行性侵害受容制御に関わる分子経路の生体内解析を進めていく予定である。

## 2. 社会活動

### IV. 研究成果

#### 1. 刊行物

- (1) 原著
- (2) 書籍・総説
- (3) その他
- (4) 特許

#### 2. 学会発表

- (1) 特別講演・シンポジウム
- (2) 国際学会

- (3) 一般発表

- 1) Honjo K, Oikawa I, Kondo S, Hashimoto K, Kashiwabara A, Tanimoto H, Furukubo-Tokunaga, K. Descending inhibition of nociception mediated by an evolutionarily conserved neuropeptide system in *Drosophila*. JDRC14. 2021年9月16日. オンライン開催.

- (4) その他

### V. 研究班会議の発表

### VI. メディア

### VII. 受賞

### VIII. 外部資金獲得状況

- 1) 本庄 賢 (代表). 進化的に保存された神経ペプチドによるショウジョウバエの中枢性侵害受容制御機構. 日本学術振興会. 科研費 基盤研究(C) 143 万円 (総額 429 万円)

# 老年学・社会科学研究センター(CGSS)

## I. センター概要

国立長寿医療研究センターの理念である「高齢者の心と体の自立を促進し、健康長寿社会の構築に貢献する」ために、さらには今日の多様な高齢社会の諸問題に対し、より一層の実証的研究を推進することを目的として、平成24年4月に「老年学・社会科学研究センター」(英語名称:Center for Gerontology and Social Science:CGSS)が設立された。CGSSは加齢に伴って生じる老年学および社会的課題に対し、保健、医療、福祉施策を立案する上での科学的根拠を明らかにする実証研究を行う組織として、5研究部、1プロジェクトチームで構成されている。当センターでは、高齢者が長年暮らした地域で自立して安心して暮らせる方策を構築することを目的に、「社会参加」、「自立支援」、「社会支援」、「社会福祉」、「在宅医療」、「介護保険」、「経済効果」そして「地域包括ケア」などを主要なキーワードとして、高齢者にかかわる施策や法制度、さらには経済的視点も含めて広汎な問題解決型の実証研究を推進している。研究から得られた科学的知見に基づく情報発信と普及活動を通じて、高齢者の心身の自立を促進し、満足した生活を送ることに貢献し、以って健康長寿社会の構築に寄与することを目指している。

## II. 組織

センター長：島田裕之(兼任)

予防老年学研究部長：島田裕之

老年社会科学特命研究部長：斎藤 民

老化疫学特命研究部長：大塚 礼

フレイル研究部長：佐竹昭介(併任)

老年学評価研究部長：近藤克則(併任)

データシェアリング促進プロジェクトリーダー：堤本広大



# 予防老年学研究部

## I. 研究部概要

予防老年学研究部では、運動、栄養、知的活動などの非薬物療法が、認知症や身体の虚弱化の予防に効果的であるかどうかを科学的に検証し、介護予防のためのプログラムを開発し、社会実装することを目的として研究を行っている。

## II. 構成員

部 長：島田裕之

副 部 長：李 相侖，土井剛彦

プロジェクトリーダー：堤本廣大

研 究 員：裴 成琬，中窪 翔

特任研究員：千葉一平，原田健次，富田浩輝，森川将徳，栗田智史，木内悠人，  
西本和平

研究補助員：長谷川みち代，川崎美香，太田加那，中根潤子，藤原美恵，鈴木香里，  
細井あゆみ，奥田かなる，遠藤弥稀，山本希糸子，柳谷智子，古田順子，  
上山美穂，村上亜由子，境田明子，田村育子，関なほ佳，東明日香，  
平井聡子

客員研究員：内山 靖，金 憲経，朴 眩泰，牧迫飛雄馬，小野 玲

外来研究員：牧野圭太郎，片山 脩，阿南祐也，井平 光，今岡真和，上村一貴，  
大沼 剛，澤 龍一，鈴木芽久美，富山直輝，橋立博幸，原田和弘，  
堀田 亮，吉田大輔，吉松竜貴，松本 実，森本健資，新海陽平，石井秀明

研 究 生：巖后顯範，百武悦子，石田いつ子

## III. 2021 年度の活動内容

### 1. 研究活動

(1) 地域におけるフレイルと認知症予防の総合的対策方法の確立に関する研究

要介護認定発生の主要因であるフレイルと認知症を予防するために、地域における一次予防の方法確立とその利用のためのマニュアル化、そして、その方法を広く発信することは重要な課題であり、高齢者の健康寿命延伸にむけて国立長寿医療研究センターが担う重要なミッションである。そのため、対象者の選定、アセスメント、介入方法、普及の方法などを検討しマニュアル化して、情報を発信していくことを目的とする。2021 年度は対象者選定にむけた情報集積の実施、アセスメント検討のため National Center for Geriatrics and Gerontology–Study of Geriatric Syndrome (NCGG–SGS) に基づく追跡調査を実施しフレイルや認知機能の状態について検討、そして、効果的な介入手法の検討のため、自宅でおこなえる運動プログラムの効果検証、および、セルフモニタリングによる自己管理活動促進プログラムの効果検証のための基盤整備を実施した。先行研究から対象者選定のためフレイル・認知症発症に関連する因子を整理した結果、基本属性、日常活動、身体および認知機能、心理機能など多次元の因子が関与し、総合的に評価する必要があることが示された。そして、NCGG-SGS の 10 年後追跡調査に基づくアセスメント検討では、加齢に伴いフレイル・認知機能低下

者の割合は増加するものの、身体的・社会的フレイルであったものがノンフレイル・プレフレイル、認知機能低下であった者が認知機能低下なしの状態へ移行しているパターンも確認された。今後、フレイルや認知症・認知機能低下に関連する因子、また、正常な機能側へ移行した者に特徴的な因子を整理し、要介護認定の発生につながるフレイルや認知症・認知機能低下に関連する因子・アセスメントの方法についてまとめ、地域における一次予防の実践に使用できるようマニュアル化を図っていく。

効果的な介入手法の検討では、下肢のペダリングと認知課題を同時に実施する二重課題を 20 分以上/日、1 年間の期間で実施し、その効果を検証した。その結果、対照群と比較して介入群で介入前後の歩行速度の向上がみられた。今後、他の身体機能指標についても検討をすすめる。また、このような介入による効果を維持するためには参加者の生活内で行動の習慣化を図る必要があり、現在、スマートフォンを利用したセルフモニタリングによる自己管理活動促進プログラムが身体機能や認知機能に対する効果検証を進めている。2021 年度は予定症例数 3,498 名中 1,640 名の組込みを完了した。引き続き、介入の継続や結果の整理を実施し、フレイルや認知機能低下・認知症発症を予防あるいは改善するためのエビデンスに基づく手法を検討するとともに、その手法を地域での一次予防に利用できるようにマニュアル化に向けた情報整理をおこなう。

## 2. 社会活動

- 1) 日本予防理学療法学会 理事長(島田裕之)
- 2) 日本老年療法学会 理事長(島田裕之)
- 3) 日本理学療法学会連合編集委員会 委員長(島田裕之)
- 4) 日本理学療法士学会 分科学会・部門 総合連絡調整委員会 委員(島田裕之)
- 5) 独立行政法人日本学術振興会科学研究費委員会 専門委員(島田裕之)
- 6) 日本老年医学会 代議員(島田裕之)
- 7) 日本老年医学会 学術プログラム委員会 委員(島田裕之)
- 8) BioMed Research International 編集委員(島田裕之)
- 9) J Clinical Medicine 編集委員(島田裕之)
- 10) BioMed Research International 編集委員(島田裕之)
- 11) 日本サルコペニア・フレイル研究会 理事(島田裕之)
- 12) 日本転倒予防学会 代議員(島田裕之)
- 13) Geriatrics and Gerontology International 編集委員(島田裕之)
- 14) 日本認知症予防学会 代議員(島田裕之)
- 15) 日本介護予防・健康づくり学会 理事(島田裕之)
- 16) 特定非営利活動法人 健康な脳づくり(島田裕之)
- 17) コグニダンス協会 顧問(島田裕之)
- 18) なごや介護予防・認知症予防プログラム推進検討会 委員(島田裕之)
- 19) 名古屋市認知症の人と家族が安心して暮らせるまちづくりに関する懇談会 委員(島田裕之)
- 20) 愛知県健康長寿新ビジネスモデル創出 SC 委員 (島田裕之)
- 21) 株式会社野村総合研究所 インターネットやスマートフォン等の ICT を活用した修正自立に関する検討会 委員(島田裕之)
- 22) 株式会社野村総合研究所 エビデンスを踏まえた介護予防マニュアル改訂委員会 委員 (島田裕之)

#### IV. 研究成果

##### 1. 刊行物

###### (1) 原著

- 1) Kume Y, Kodama A, Takahashi T, Lee S, Makizako H, Ono T, Shimada H, Ota H. Social frailty is independently associated with geriatric depression among older adults living in northern Japan: A cross-sectional study of ORANGE registry. *Geriatr Gerontol Int*, 22 (2): 145-151, 2022.
- 2) Fujita K, Umegaki H, Makino T, Uemura K, Hayashi T, Inoue A, Uno C, Kitada T, Huang CH, Shimada H, Kuzuya M. Short- and long-term effects of different exercise programs on the gait performance of older adults with subjective cognitive decline: A randomized controlled trial. *Exp Gerontol*, 156: 111590, 2021.
- 3) Makino K, Lee S, Bae S, Chiba I, Harada K, Katayama O, Shinkai Y, Shimada H. Absolute Cardiovascular Disease Risk Assessed in Old Age Predicts Disability and Mortality: A Retrospective Cohort Study of Community-Dwelling Older Adults. *J Am Heart Assoc*, 10 (24): e022004, 2021.
- 4) Chiba I, Lee S, Bae S, Makino K, Shinkai Y, Katayama O, Harada K, Takayanagi N, Shimada H. Difference in sarcopenia characteristics associated with physical activity and disability incidences in older adults. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 12 (6): 1983-1994, 2021.
- 5) Hayashi Y, Hato S, Shimada H. Correlates of improvement in the care need levels of older adults with disabilities: a two-year follow-up study. *J Phys Ther Sci*, 33 (6): 466-471, 2021.
- 6) Kume Y, Bae S, Lee S, Makizako H, Matsuzaki-Kihara Y, Miyano I, Kim H, Shimada H, Ota H. Association between Kihon check list score and geriatric depression among older adults from ORANGE registry. *PLoS One*, 16 (6): e0252723, 2021.
- 7) Nakakubo S, Doi T, Tsutsumimoto K, Kurita S, Ishii H, Suzuki T, Shimada H. The Association of Sleep Habits and Advancing Age in Japanese Older Adults: Results from the National Center for Geriatrics and Gerontology Study of Geriatric Syndromes. *Gerontology*, 68 (2): 209-213, 2022.
- 8) Katayama O, Lee S, Bae S, Makino K, Chiba I, Harada K, Morikawa M, Tomida K, Shimada H. Association between Non-Face-to-Face Interactions and Incident Disability in Older Adults. *J Nutr Health Aging*, 26 (2): 147-152, 2022.
- 9) Wada A, Makizako H, Nakai Y, Tomioka K, Taniguchi Y, Sato N, Kiuchi Y, Kiyama R, Kubozono T, Takenaka T, Ohishi M. Association between cognitive frailty and higher-level competence among community-dwelling older adults. *Arch Gerontol Geriatr*, 99: 104589, 2022.
- 10) Doi T, Tsutsumimoto K, Ishii H, Nakakubo S, Kurita S, Kiuchi Y, Nishimoto K, Shimada H. Impact of social frailty on the association between driving status and disability in older adults. *Arch Gerontol Geriatr*, 99: 104597, 2022.
- 11) Kodama A, Kume Y, Lee S, Makizako H, Shimada H, Takahashi T, Ono T, Ota H. Impact of COVID-19 Pandemic Exacerbation of Depressive Symptoms for Social Frailty from the ORANGE Registry. *Int J Environ Res Public Health*, 19 (2): 986, 2022.
- 12) Katayama O, Lee S, Bae S, Makino K, Chiba I, Harada K, Morikawa M, Tomida K, Shimada H. Are non-

face-to-face interactions an effective strategy for maintaining mental and physical health? Arch Gerontol Geriatr, 98: 104560, 2022.

- 13) Chung CP, Lee WJ, Peng LN, Shimada H, Tsai TF, Lin CP, Arai H, Chen LK. Physio-Cognitive Decline Syndrome as the Phenotype and Treatment Target of Unhealthy Aging. J Nutr Health Aging, 25 (10) : 1179-1189, 2021.
- 14) Makino K, Lee S, Bae S, Chiba I, Harada K, Katayama O, Tomida K, Morikawa M, Shimada H. Simplified Decision-Tree Algorithm to Predict Falls for Community-Dwelling Older Adults. J Clin Med, 10 (21) : 5184, 2021.
- 15) Kurita S, Doi T, Tsutsumimoto K, Nakakubo S, Ishii H, Kiuchi Y, Shimada H. Predictivity of International Physical Activity Questionnaire Short Form for 5-Year Incident Disability Among Japanese Older Adults. J Phys Act Health, 18 (10) : 1231-1235, 2021.
- 16) Ishii H, Doi T, Tsutsumimoto K, Nakakubo S, Kurita S, Shimada H. Driving cessation and physical frailty in community-dwelling older adults: A longitudinal study. Geriatr Gerontol Int, 21 (11) : 1047-1052, 2021.
- 17) Makino K, Lee S, Bae S, Chiba I, Harada K, Katayama O, Shinkai Y, Shimada H. Development and validation of new screening tool for predicting dementia risk in community-dwelling older Japanese adults. J Transl Med, 19 (1) : 448, 2021.
- 18) Kurita S, Doi T, Tsutsumimoto K, Nakakubo S, Ishii H, Shimada H. Computer use and cognitive decline among Japanese older adults: A prospective cohort study. Arch Gerontol Geriatr, 97: 104488, 2021.
- 19) Kiuchi Y, Makizako H, Nakai Y, Taniguchi Y, Tomioka K, Sato N, Wada A, Doi T, Kiyama R, Takenaka T. Associations of alpha-actinin-3 genotype with thigh muscle volume and physical performance in older adults with sarcopenia or pre-sarcopenia. Exp Gerontol, 154: 111525, 2021.
- 20) Sugimoto T, Sakurai T, Akatsu H, Doi T, Fujiwara Y, Hirakawa A, Kinoshita F, Kuzuya M, Lee S, Matsuo K, Michikawa M, Ogawa S, Otsuka R, Sato K, Shimada H, Suzuki H, Suzuki H, Takechi H, Takeda S, Umegaki H, Wakayama S, Arai H. The Japan-Multimodal Intervention Trial for Prevention of Dementia (J-MINT) : The Study Protocol for an 18-Month, Multicenter, Randomized, Controlled Trial. J Prev Alzheimers Dis, 8 (4) : 465-476, 2021.
- 21) Makino K, Lee S, Bae S, Chiba I, Harada K, Katayama O, Shinkai Y, Makizako H, Shimada H. Diabetes and Prediabetes Inhibit Reversion from Mild Cognitive Impairment to Normal Cognition. J Am Med Dir Assoc, 22 (9) : 1912-1918.e2, 2021.
- 22) Doi T, Nakakubo S, Tsutsumimoto K, Kurita S, Ishii H, Shimada H. Spatiotemporal gait characteristics and risk of mortality in community-dwelling older adults. Maturitas, 151: 31-35, 2021.
- 23) Nakakubo S, Doi T, Tsutsumimoto K, Kurita S, Ishii H, Shimada H. Sleep duration and progression to sarcopenia in Japanese community-dwelling older adults: a 4 year longitudinal study. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 12 (4) : 1034-1041, 2021.
- 24) Makizako H, Shimada H, Tsutsumimoto K, Makino K, Nakakubo S, Ishii H, Suzuki T, Doi T. Physical Frailty and Future Costs of Long-Term Care in Older Adults: Results from the NCGG-SGS. Gerontology, 67 (6) : 695-704, 2021.
- 25) Makino K, Lee S, Bae S, Chiba I, Harada K, Katayama O, Shinkai Y, Makizako H, Shimada H. Prospective

- Associations of Physical Frailty With Future Falls and Fear of Falling: A 48-Month Cohort Study. *Phys Ther*, 101 (6) : pzab059, 2021.
- 26) Sugimoto T, Araki A, Fujita H, Honda K, Inagaki N, Ishida T, Kato J, Kishi M, Kobayashi K, Kouyama K, Noma H, Ohishi M, Satoh-Asahara N, [Shimada H](#), Sugimoto K, Suzuki S, Takeya Y, Tamura Y, Tokuda H, Umegaki H, Watada H, Yamada Y, Sakurai T. The Multi-Domain Intervention Trial in Older Adults With Diabetes Mellitus for Prevention of Dementia in Japan: Study Protocol for a Multi-Center, Randomized, 18-Month Controlled Trial. *Front Aging Neurosci*, 13: 680341, 2021.
  - 27) Makino T, Umegaki H, Ando M, Cheng XW, Ishida K, Akima H, Oshida Y, Yoshida Y, Uemura K, [Shimada H](#), Kuzuya M. Effects of Aerobic, Resistance, or Combined Exercise Training Among Older Adults with Subjective Memory Complaints: A Randomized Controlled Trial. *J Alzheimers Dis*, 82 (2) : 701-717, 2021.
  - 28) [Katayama O](#), [Lee S](#), [Bae S](#), [Makino K](#), [Chiba I](#), [Harada K](#), Shinkai Y, [Shimada H](#). Life Satisfaction and the Relationship between Mild Cognitive Impairment and Disability Incidence: An Observational Prospective Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*, 18 (12) : 6595, 2021.
  - 29) [Makino K](#), [Lee S](#), [Bae S](#), [Chiba I](#), [Harada K](#), [Katayama O](#), Shinkai Y, [Shimada H](#). Absolute Cardiovascular Disease Risk Is Associated With the Incidence of Non-amnestic Cognitive Impairment in Japanese Older Adults. *Front Aging Neurosci*, 13: 685683, 2021.
  - 30) Makizako H, Nishita Y, Jeong S, Otsuka R, [Shimada H](#), Iijima K, Obuchi S, Kim H, Kitamura A, Ohara Y, Awata S, Yoshimura N, Yamada M, Toba K, Suzuki T. TRENDS IN THE PREVALENCE OF FRAILITY IN JAPAN: A META-ANALYSIS FROM THE ILSA-J. *J Frailty Aging*, 10(3) : 211-218, 2021.
  - 31) Blumen HM, Schwartz E, Allali G, Beauchet O, Callisaya M, [Doi T](#), [Shimada H](#), Srikanth V, Verghese J. Cortical Thickness, Volume, and Surface Area in the Motoric Cognitive Risk Syndrome. *J Alzheimers Dis*, 81 (2) : 651-665, 2021.
  - 32) [Katayama O](#), [Lee S](#), [Bae S](#), [Makino K](#), [Chiba I](#), [Harada K](#), Shinkai Y, [Shimada H](#). Participation in Social Activities and Relationship between Walking Habits and Disability Incidence. *J Clin Med*, 10 (9) : 1895, 2021.
  - 33) [Kurita S](#), [Doi T](#), [Tsutsumimoto K](#), [Nakakubo S](#), Ishii H, [Shimada H](#). Development of a Questionnaire to Evaluate Older Adults' Total Sedentary Time and Sedentary Time With Cognitive Activity. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 35 (3) :392-399, 2021.
  - 34) [Doi T](#), [Tsutsumimoto K](#), Ishii H, [Nakakubo S](#), [Kurita S](#), [Shimada H](#). Frailty and driving status associated with disability: a 24-month follow-up longitudinal study. *BMJ Open*, 11 (4) : e042468, 2021.
  - 35) [Katayama O](#), [Lee S](#), [Bae S](#), [Makino K](#), Shinkai Y, [Chiba I](#), [Harada K](#), [Shimada H](#). Lifestyle changes and outcomes of older adults with mild cognitive impairment: A 4-year longitudinal study. *Arch Gerontol Geriatr*, 94: 104376, 2021.
  - 36) Kume Y, Takahashi T, Itakura Y, [Lee S](#), Makizako H, Ono T, [Shimada H](#), Ota H. Polypharmacy and Lack of Joy Are Related to Physical Frailty among Northern Japanese Community-Dwellers from the ORANGE Cohort Study. *Gerontology*, 67 (2) : 184-193, 2021.
  - 37) Kondo R, Miyano I, [Lee S](#), [Shimada H](#), Kitaoka H. Association between self-reported night sleep duration and cognitive function among older adults with intact global cognition. *Int J Geriatr Psychiatry*, 36 (5) : 766-774, 2021.

- 38) Huang CH, Umegaki H, Makino T, Uemura K, Hayashi T, Kitada T, Inoue A, Shimada H, Kuzuya M. Effect of Various Exercises on Intrinsic Capacity in Older Adults With Subjective Cognitive Concerns. J Am Med Dir Assoc, 22(4): 780-786.e2, 2021.
- 39) Doi T, Tsutsumimoto K, Ishii H, Nakakubo S, Kurita S, Shimada H. Association between Sarcopenia, Its Defining Indices, and Driving Cessation in Older Adults. J Nutr Health Aging, 25(4): 462-466, 2021.
- 40) Shimada H, Tsutsumimoto K, Doi T, Lee S, Bae S, Nakakubo S, Makino K, Arai H. Effect of Sarcopenia Status on Disability Incidence Among Japanese Older Adults. J Am Med Dir Assoc, 22(4): 846-852, 2021.
- 41) 佐藤菜々, 牧迫飛雄馬, 中井雄貴, 富岡一俊, 谷口善昭, 和田あゆみ, 木山良二, 堤本広大, 窪菌琢郎, 竹中俊宏, 大石 充. 地域在住高齢者における社会参加とサルコペニアとの関連. 日本サルコペニア・フレイル学会誌, 5(1): 73-80, 2021.

## (2) 書籍・総説

- 1) 原田健次. I.認知症について 習慣化にはどのような工夫がありますか?. 島田裕之, 李 相侖(編). 国立長寿医療研究センター開発 コグニサイズ入門 楽しく取り組む認知症予防. 医歯薬出版株式会社. pp9, 2022年3月25日.
- 2) 冨田浩輝. I.認知症について 認知症予防のためにはどんな活動がよいですか?(知的・社会活動). 島田裕之, 李 相侖(編). 国立長寿医療研究センター開発 コグニサイズ入門 楽しく取り組む認知症予防. 医歯薬出版株式会社. pp8, 2022年3月25日.
- 3) 千葉一平. I.認知症について 認知症予防のためにはどんな活動がよいですか?(身体活動). 島田裕之, 李 相侖(編). 国立長寿医療研究センター開発 コグニサイズ入門 楽しく取り組む認知症予防. 医歯薬出版株式会社. pp7, 2022年3月25日.
- 4) 片山 脩. I.認知症について コロナ禍の活動制限による健康への影響はありますか?. 島田裕之, 李 相侖(編). 国立長寿医療研究センター開発 コグニサイズ入門 楽しく取り組む認知症予防. 医歯薬出版株式会社. pp6, 2022年3月25日.
- 5) 森川将徳. I.認知症について 認知症をどのように予防することができますか?. 島田裕之, 李 相侖(編). 国立長寿医療研究センター開発 コグニサイズ入門 楽しく取り組む認知症予防. 医歯薬出版株式会社. pp5, 2022年3月25日.
- 6) 斐 成琉. I.認知症について 認知症の危険因子と保護因子. 島田裕之, 李 相侖(編). 国立長寿医療研究センター開発 コグニサイズ入門 楽しく取り組む認知症予防. 医歯薬出版株式会社. pp4, 2022年3月25日.
- 7) 牧野圭太郎. I.認知症について 認知症になりやすいのはどんなタイプですか?. 島田裕之, 李 相侖(編). 国立長寿医療研究センター開発 コグニサイズ入門 楽しく取り組む認知症予防. 医歯薬出版株式会社. pp3, 2022年3月25日.
- 8) 李 相侖. I.認知症について 認知症とは何ですか?どれくらいの割合で発症しますか?. 島田裕之, 李 相侖(編). 国立長寿医療研究センター開発 コグニサイズ入門 楽しく取り組む認知症予防. 医歯薬出版株式会社. pp2, 2022年3月25日.
- 9) 島田裕之. はじめに. 島田裕之, 李 相侖(編). 国立長寿医療研究センター開発 コグニサイズ入門 楽しく取り組む認知症予防. 医歯薬出版株式会社. pp iii, 2022年3月25日.

- 10) 島田裕之, 李 相倫. 国立長寿医療研究センター開発 コグニサイズ入門 楽しく取り組む認知症予防. 島田裕之, 李 相倫(編). 医歯薬出版株式会社. 2022年3月25日.
- 11) 島田裕之. 参考資料「オンライン通いの場アプリ」. 荒井秀典(監), 佐竹昭介(編). フレイルハンドブック2022年版. 株式会社ライフ・サイエンス. pp136-138, 2022年1月20日.
- 12) 島田裕之. フレイルの概念「精神・心理的フレイル」. 荒井秀典(監), 佐竹昭介(編). フレイルハンドブック2022年版. 株式会社ライフ・サイエンス. pp6-7, 2022年1月20日.
- 13) 島田裕之. 8章 健康増進への対策 1 コグニサイズ. 荒井秀典, 佐竹昭介(編著). 老年医療グリーンノート. 株式会社中外医学社. pp140-142, 2022年1月5日.
- 14) 土井剛彦. 2章 高齢者の診察方法【B】高齢者の各種評価法 7社会的活動評価. 荒井秀典, 佐竹昭介(編著). 老年医療グリーンノート. 株式会社中外医学社. pp32-34, 2022年1月5日.
- 15) 堤本広大. 5章 病態別のサルコペニア対策の実践 10 認知症とサルコペニア. 吉村芳弘(編著). サルコペニア虎の巻～診療のコツをとことん理解する～. 株式会社中外医学社. pp344-354, 2021年12月5日.
- 16) 島田裕之. Part5 認知症をもつ人と一緒に楽しめることと予防について「運動」. 鈴木みずえ(監). 認知症の介護・看護に役立つハンドセラピー. 株式会社池田書店. pp117-121, 2021年11月25日.
- 17) 島田裕之. Column 認知症と運動:コグニサイズ. 鳥羽研二(監). 櫻井 孝, 服部英幸, 武田章敬, 佐治直樹(編). 認知症サポート医・認知症初期集中支援チームのための認知症診療ハンドブック. 株式会社南江堂. pp106-107, 2021年4月15日.
- 18) 島田裕之, 裴 成琉. コロナ禍における介護予防「オンライン通いの場アプリ」. 総合リハビリテーション. 49(12): pp1169-1174, 2021.
- 19) 島田裕之. 生命予後、機能予後〈フレイル/サルコペニアは機能予後の体温計〉. WOC Nursing. 9(7): pp19-23, 2021.
- 20) 島田裕之. 【日本における高齢者コホート研究の成果と現状】NCGG-SGS. 老年内科. 4(4): pp321-326, 2021.
- 21) 島田裕之. 中窪 翔. Seminar4. 認知機能低下を予防するための運動. Geriatric Medicine. 59(10): pp971-974, 2021.
- 22) 島田裕之. コロナ禍におけるフレイル・認知症予防-「オンライン通いの場アプリ」開発の経緯と効果検証-. 月刊地域医学. 35(8): pp41-45, 2021.
- 23) 島田裕之. 認知症に対する運動療法の効果. Medical Practice. 38(8): pp1255-1258, 2021.

### (3)その他

- 1) 島田裕之. ニューライフ 2022年3月号. 2022年2月20日. 高齢者のQOLを高める工夫.
- 2) 島田裕之. 埼玉県比企地区 住民向け普及啓発リーフレット. 2022年1月. コグニサイズについて(監修).
- 3) 島田裕之. 脳活道場 42号. 2021年12月26日. 鏡を見て作り笑いするだけで脳の衰えを招くストレスが消え、認知症を退ける効果大.
- 4) 島田裕之. ゆうゆう 11月号増刊 ボケない生き方、暮らし方. 2021年9月27日. 生活の中で手軽に脳トレ 1. ボケたくないなら歩きなさい!.
- 5) 島田裕之. 東京新聞, 中日新聞. 2021年9月15日朝刊. 介護施設 子連れ出勤 OK～職員、利用者

ともに笑顔～.

- 6) 島田裕之. 脳活道場 40 号. 2021 年 8 月 26 日. 【巻頭特集】掃除中テレビ視聴中に脳を刺激し運動不足の解消にもなる習慣ながら脳トレ(監修).
- 7) 島田裕之. PHP からだスマイル 2021 年 8 月号. 2021 年 7 月 9 日. 体と頭を同時に使う 認知症は二刀流で予防する!.
- 8) 厚生労働省. 【コラム】通いの場アプリ. 令和 3 年版厚生労働白書ー新型コロナウイルス感染症と社会保障ー. 2021 年 7 月.
- 9) 島田裕之. Newton 別冊. 老いの取扱説明書(編集協力). 2021 年 6 月 5 日.
- 10) 島田裕之. 東京新聞. 2021 年 5 月 13 日朝刊. 筋トレで「運転寿命」ノ 技能向上に効果.

#### (4)特許

## 2. 学会発表

### (1)特別講演・シンポジウム

- 1) 浦辺幸夫, 森川将徳. シンポジウム 3(日本介護予防・健康づくり学会企画シンポジウム)「Successful aging 獲得のための SDGs」Successful aging 獲得のための SDGs. 第 23 回日本健康支援学会年次学術大会、第 9 回日本介護予防・健康づくり学会大会、京都滋賀体育学会第 151 回大会. 2022 年 3 月 6 日. Web 開催.
- 2) 島田裕之. 共催セミナー 特別講演 3『活動促進による認知症予防』. 第 48 回日本赤十字リハビリテーション協会学術集会. 2022 年 2 月 27 日. 名古屋. ハイブリッド開催.
- 3) 堤本広大. シンポジウム「フレイル、ロコモ、骨粗鬆症の 1 次・2 次予防の最前線」高齢期におけるフレイル予防の重要性. 第 8 回日本予防理学療法学会学術大会. 2021 年 11 月 13 日. Web 開催.
- 4) 土井剛彦. 教育講演I(予防)「地域におけるフレイル対策」. 第 8 回日本予防理学療法学会学術大会. 2021 年 11 月 13 日. Web 開催.
- 5) 堤本広大. エキスパートセミナー 高齢期におけるロコモティブシンドロームの重要性ー介護予防の観点からー. 第 5 回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会. 2021 年 11 月 12 日. 名古屋市(ハイブリッド開催).
- 6) 土井剛彦. エキスパートセミナー サルコペニアの理解と対策. 第 5 回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会. 2021 年 11 月 12 日. 名古屋市(ハイブリッド開催).
- 7) 島田裕之. 教育講演 地域における ICT デバイスの活用と介護予防. 第 5 回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会. 2021 年 11 月 12 日. 名古屋市(ハイブリッド開催).
- 8) 島田裕之. 教育講演 Meet the Expert3 「転倒とフレイル、サルコペニア、ロコモ」転倒の危険因子と予防のエビデンス. 第 8 回日本サルコペニア・フレイル学会. 2021 年 11 月 6 日～7 日. 豊中市. ハイブリッド開催.
- 9) 土井剛彦. シンポジウム「健康寿命延伸と療法士」理学療法士の立場から. 日本老年療法学会 設立記念会.シンポジウム. 2021 年 9 月 18 日. Web 開催.
- 10) 島田裕之. 【座長】特別講演 1 老年学領域における療法士への期待. 日本老年療法学会 設立記念会 . シンポジウム. 2021 年 9 月 18 日. Web 開催.



- 11) 島田裕之. 大会長講演 日本老年療法学会設立趣旨と今後の目標. 日本老年療法学会 設立記念会.シンポジウム. 2021年9月18日. Web開催.
- 12) 島田裕之. 【座長】共催セミナー1 高齢者医療における多職種連携の重要性. 日本老年療法学会 設立記念会.シンポジウム. 2021年9月18日. Web開催.
- 13) 島田裕之. 特別講演 地域をつなぐ、世代をつなぐ、健康づくり～認知症・フレイル予防のためのエビデンスと実際～. 第15回信州公衆衛生学会総会. 2021年8月28日. Web開催
- 14) 島田裕之. ナイトセミナー「Stay at home は予防理学療法に何を問いかけたか」1.健康長寿社会の構築のために. 日本予防理学療法学会 第6回サテライト集会. 2021年7月3日. Web開催.
- 15) 島田裕之. シンポジウム「デジタル予防介入とD&I科学」4 介護予防を目的としたスマートフォンの活用 . D&I 科学研究会(保健医療福祉における普及と実装科学研究会)第6回学術集会. 2021年7月3日 . Web開催.
- 16) 島田裕之. 教育講演 1「認知症予防のためのポピュレーションアプローチ」. 第10回日本認知症予防学会学術集会. 2021年6月25日. 横浜市. ハイブリッド開催.
- 17) 島田裕之. ランチョンセミナー4 運動と脳の健康:認知症予防最前線. 第10回日本認知症予防学会学術集会. 2021年6月24日. 横浜市. ハイブリッド開催.
- 18) 堤本広大. 第3回日本老年医学会 YIA 受賞者講演 高齢者を取り巻くフレイルの現状と健康問題との関連. 第63回日本老年医学会学術集会. 2021年6月13日. Web開催.
- 19) 島田裕之. 合同シンポジウム 15「高齢者と運転-ハンドルの重みと自立のはざままで」-3.高齢者の運転技能におけるトレーナビリティ:メタ解析からの考察. 第63回日本老年医学会学術集会、第32回日本老年学会総会. 2021年6月13日. Web開催.
- 20) 島田裕之. シンポジウム 19「セラピストの老年医学への参画」 4.老年学・老年医学領域におけるセラピストの役割分担. 第63回日本老年医学会学術集会. 2021年6月13日. Web開催.
- 21) 島田裕之. 【座長】シンポジウム 19「セラピストの老年医学への参画」. 第63回日本老年医学会学術集会. 2021年6月13日. Web開催.
- 22) 島田裕之. シンポジウム 9「老年医学的アプローチによる認知症予防」4.CGAに基づく認知症発症リスクの把握と削減. 第63回日本老年医学会学術集会. 2021年6月12日. Web開催.
- 23) 島田裕之. シンポジウム 2「日本における高齢者コホート研究の成果」6. 国立長寿医療研究センターにおける高齢者コホート:NCGG-SGS. 第63回日本老年医学会学術集会. 2021年6月11日. Web開催.
- 24) 島田裕之. 専門職教育講演「認知症リスクの低い地域づくり」. 第58回日本リハビリテーション医学会学術集会. 2021年6月10日. 京都. ハイブリッド開催.

## (2) 国際学会

- 1) Shimada H. Symposium3 「Cohort Studies for Frailty and Sarcopenia」 Impact of Physical, Cognitive, Psychological and Social Frailty on Disability Incidence in the Older Adults: From NCGG-SGS as a Japanese National Cohort Study. The 7th Asian Conference For Frailty And Sarcopenia (ACFS 2021). Nov 5, 2021. Suwon, Korea (Hybrid Conference).
- 2) Lee S. Does combined participation in physical, cognitive, and social activities reduce the risk of disability among community-dwelling older adults?: NCGG- SGS study. The 7th Asian Conference For Frailty And

Sarcopenia (ACFS 2021). Nov 5, 2021. Suwon, Korea (Hybrid Conference).

- 3) Tomida K, Lee S, Bae S, Makino K, Harada K, Chiba I, Katayama O, Morikawa M, Shimada H. Sensorial frailty: association between audiovisual impairment and mild cognitive impairment in Japanese older adults. The 7th Asian Conference For Frailty And Sarcopenia (ACFS 2021). Nov 5, 2021. Suwon, Korea (Hybrid Conference).
- 4) Katayama O, Lee S, Bae S, Makino K, Chiba I, Harada K, Shinkai Y, Shimada H. Life satisfaction is associated with the relationship between mild cognitive impairment and the incidence of disability. Alzheimer's Association International Conference. July 26~30. 2021. Denver, the United States of America (Virtual conference).

### (3)一般発表

- 1) 牧野圭太郎, 李 相倫. 高齢期の心血管リスクレベルと要介護認定および死亡との関連: NCGG-SGS 研究. 第 80 回日本公衆衛生学会総会. 2021 年 12 月 21 日. 東京 (ハイブリッド開催)
- 2) 牧野圭太郎, 李 相倫, 裴 成琉, 千葉一平, 片山 脩, 原田健次, 富田浩輝, 森川将徳, 島田裕之. 地域高齢者の転倒予測モデルの構築: 決定木分析を用いた検討. 第 8 回日本予防理学療法学会学術大会. 2021 年 11 月 13 日. Web 開催.
- 3) 片山 脩, 李 相倫, 裴 成琉, 牧野圭太郎, 千葉一平, 原田健次, 新海陽平, 森川将徳, 富田浩輝, 島田裕之. 社会活動が少ない高齢者でもウォーキング習慣により要介護発生リスクは抑えられる. 第 8 回日本予防理学療法学会学術大会. 2021 年 11 月 13 日. Web 開催.
- 4) 中窪 翔, 土井剛彦, 堤本広大, 栗田智史, 木内悠人, 西本和平, 島田裕之. 高齢期における睡眠と身体活動低下の新規要介護発生との関連性. 第 8 回日本予防理学療法学会学術大会. 2021 年 11 月 13 日. Web 開催.
- 5) 堤本広大, 土井剛彦, 中窪 翔, 栗田智史, 木内悠人, 西本和平, 島田裕之. MCI 高齢者の体重減少と食欲低下との関連性. 第 8 回日本予防理学療法学会学術大会. 2021 年 11 月 13 日. Web 開催.
- 6) 土井剛彦, 堤本広大, 中窪 翔, 栗田智史, 木内悠人, 西本和平, 島田裕之. Active Mobility Index による予測妥当性の検討: 5 年間の前向き調査. 第 8 回日本予防理学療法学会学術大会. 2021 年 11 月 13 日. Web 開催.
- 7) 島田裕之, 裴 成琉, 原田健次, 李 相倫, 牧野圭太郎, 千葉一平, 片山 脩, 石井秀明, 堤本広大, 中窪 翔, 栗田智史, 土井剛彦. 高齢者の自動車運転と脳容量との関係. 第 10 回日本認知症予防学会学術集会. 2021 年 6 月 25 日. 横浜市(ハイブリッド開催).
- 8) 栗田智史, 土井剛彦, 堤本広大, 中窪 翔, 石井秀明, 木内悠人, 島田裕之. 高齢者における知的活動を考慮した座位行動質問票の開発と妥当性の検討. 第 10 回日本認知症予防学会学術集会. 2021 年 6 月 25 日. 横浜市(ハイブリッド開催).
- 9) 裴 成琉, 李 相倫, 牧野圭太郎, 千葉一平, 片山 脩, 新海陽平, 原田健次, 島田裕之. フレイル及び主観的認知機能低下の変化の軌跡とその関連要因の検討—オレンジレジストリ研究から—. 第 10 回日本認知症予防学会学術集会. 2021 年 6 月 24 日. 横浜市(ハイブリッド開催)
- 10) 李 相倫, 裴 成琉, 牧野圭太郎, 原田健次, 千葉一平, 片山 脩, 新海陽平, 島田裕之. 独居高齢者の健康状態とフレイルとの関連: 大規模地域コホートをを用いた検討. 第 10 回日本認知症予防学会学術

集会. 2021年6月24日. 横浜市(ハイブリッド開催).

- 11) 牧野圭太郎, 李相倫, 裴成琄, 千葉一平, 片山脩, 原田健次, 新海陽平, 島田裕之. 認知症リスク予測を目的とした電話インタビュースケール開発と機械学習を用いた予測精度の検証. 第10回日本認知症予防学会学術集会. 2021年6月24日. 横浜市(ハイブリッド開催).
- 12) 片山脩, 李相倫, 裴成琄, 牧野圭太郎, 千葉一平, 原田健次, 新海陽平, 島田裕之. 認知機能低下と要介護発生との関連の強さは生活満足度により異なる—地域在住高齢者による縦断的検討—. 第10回日本認知症予防学会学術集会. 2021年6月24日. 横浜市(ハイブリッド開催).
- 13) 堤本広大, 土井剛彦, 中窪翔, 栗田智史, 石井秀明, 木内悠人, 島田裕之. コグニティブフレイルと新規要介護認定との関連—24か月追跡調査結果—. 第10回日本認知症予防学会学術集会. 2021年6月24日. 横浜市(ハイブリッド開催).
- 14) 千葉一平, 李相倫, 裴成琄, 原田健次, 牧野圭太郎, 新海陽平, 片山脩, 島田裕之. 地域在住高齢者における認知的フレイルと低栄養との関連. 第10回日本認知症予防学会学術集会. 2021年6月24日. 横浜市(ハイブリッド開催).
- 15) 原田健次, 李相倫, 裴成琄, 牧野圭太郎, 千葉一平, 片山脩, 新海陽平, 島田裕之. 認知機能評価ツール(NCGG-FAT)の成績に関連する脳部位の同定. 第10回日本認知症予防学会学術集会. 2021年6月24日. 横浜市(ハイブリッド開催).
- 16) 宮野伊知郎, 裴成琄, 李相倫, 島田裕之, 北岡裕章. 手指の巧緻動作と認知機能との関連. 第63回日本老年医学会学術集会. 2021年6月11日～6月13日. Web開催.
- 17) 栗田智史, 土井剛彦, 堤本広大, 中窪翔, 石井秀明, 島田裕之. 地域在住高齢者における質問票で評価した身体活動と新規要介護発生の関連. 第63回日本老年医学会学術集会. 2021年6月11日～6月13日. Web開催.
- 18) 原田健次, 裴成琄, 李相倫, 牧野圭太郎, 千葉一平, 片山脩, 新海陽平, 島田裕之. 手指の両側性協調運動制御に関わる神経基盤の加齢変化. 第63回日本老年医学会学術集会. 2021年6月11日～6月13日. Web開催.
- 19) 杉本大貴, 櫻井孝, 野口泰司, 小松亜弥音, 中川威, 植田郁恵, 大沢愛子, 李相倫, 小野玲, 斎藤民. もの忘れ外来受診者における生命予後の予測モデルの作成. 第63回日本老年医学会学術集会. 2021年6月11日～6月13日. Web開催.
- 20) 石井秀明, 土井剛彦, 堤本広大, 中窪翔, 栗田智史, 島田裕之. 運転の中止と社会的フレイルへの移行との関連. 第63回日本老年医学会学術集会. 2021年6月11日～6月13日. Web開催.
- 21) 千葉一平, 李相倫, 裴成琄, 牧野圭太郎, 原田健次, 片山脩, 新海陽平, 島田裕之. 地域在住高齢者における Geriatric Nutritional Risk Index により評価した低栄養リスクと要介護発生との関連. 第63回日本老年医学会学術集会. 2021年6月11日～6月13日. Web開催.
- 22) 中窪翔, 土井剛彦, 堤本広大, 栗田智史, 石井秀明, 島田裕之. 地域高齢者における睡眠時間とサルコペニアの関連性における縦断的検討. 第63回日本老年医学会学術集会. 2021年6月11日～6月13日. Web開催.
- 23) 堤本広大, 土井剛彦, 中窪翔, 栗田智史, 石井秀明, 島田裕之. 高齢期における独居および孤食と栄養状態との関連. 第63回日本老年医学会学術集会. 2021年6月11日～6月13日. Web開催.
- 24) 土井剛彦, 堤本広大, 中窪翔, 栗田智史, 石井秀明, 島田裕之. Active Mobility Index の妥当性検討.

第 63 回日本老年医学会学術集会. 2021 年 6 月 11 日～6 月 13 日. Web 開催.

- 25) 島田裕之, 堤本広大, 土井剛彦, 李 相倫, 裴 成琉, 中窪 翔, 牧野圭太郎, 荒井秀典. EWGSOP2 基準におけるサルコペニアと新規要介護認定発生との関連. 第 63 回日本老年医学会学術集会. 2021 年 6 月 11 日～6 月 13 日. Web 開催.
- 26) 片山 脩, 李 相倫, 裴 成琉, 牧野圭太郎, 千葉一平, 原田健次, 新海陽平, 島田裕之. 身体的フレイルに関連する社会活動レベルの検証. 第 63 回日本老年医学会学術集会. 2021 年 6 月 11 日～6 月 13 日. Web 開催.
- 27) 牧野圭太郎, 李 相倫, 裴 成琉, 千葉一平, 片山 脩, 原田健次, 新海陽平, 島田裕之. 心血管リスクレベルと認知機能低下の関連: 認知ドメイン別の検討. 第 63 回日本老年医学会学術集会. 2021 年 6 月 11 日～6 月 13 日. Web 開催.
- 28) 李 相倫, 裴 成琉, 牧野圭太郎, 千葉一平, 片山 脩, 原田健次, 新海陽平, 島田裕之. 大規模地域コホートをを用いた一人暮らしとフレイル: 健康状態と外出による検討. 第 63 回日本老年医学会学術集会. 2021 年 6 月 11 日～6 月 13 日. Web 開催.
- 29) 裴 成琉, 李 相倫, 牧野圭太郎, 千葉一平, 片山 脩, 原田健次, 新海陽平, 島田裕之. 対面・非対面の社会的ネットワークの新しいスケールは高齢者の抑うつ傾向を予測しうるか. 第 63 回日本老年医学会学術集会. 2021 年 6 月 11 日～6 月 13 日. Web 開催.
- 30) 堤本広大. 地域を支える理学療法ー認知症とフレイルの病態理解と理学療法戦略ー. 第 55 回日本理学療法学術研修大会 2020in おおいた. 2021 年 5 月 30 日. Web 開催.

#### (4) その他

- 1) 土井剛彦. 2022 最新版! コグニサイズ実践のすすめ. コグニサイズ地域ミーティング全県版. 2022 年 3 月 23 日. Web 開催.
- 2) 土井剛彦. 高齢者の予防理学療法学ーフレイルの理解ー「ディスカッション」. リハテックリンクス(株)主催 リモート講習会. 2022 年 3 月 18 日. Web 開催.
- 3) 土井剛彦. 認知機能評価結果について、認知機能評価の活用事例報告. 認知機能評価フォロー研修. 2022 年 3 月 18 日. Web 開催.
- 4) 土井剛彦. 「日々の研究活動から社会実装までの道のり」～高齢者の認知機能低下に関する研究を通じて～. 2021 年度大阪医科薬科大学看護研究会. 2022 年 3 月 5 日. Web 開催.
- 5) 土井剛彦. 健康寿命延伸のためのサルコペニア・フレイル対策. 令和 3 年度健康運動指導士更新必修講座. 2022 年 2 月 27 日. 熊本市.
- 6) 島田裕之. 認知症予防について、脳賦活運動について. なごや介護予防・認知症予防プログラム事業者研修会. 2022 年 2 月 22 日. 名古屋市.
- 7) 土井剛彦. 高齢者の予防理学療法学ーフレイルの理解ー「認知的フレイル②」. リハテックリンクス(株)主催 リモート講習会. 2022 年 2 月 22 日. Web 開催.
- 8) 土井剛彦. 高齢者の予防理学療法学ーフレイルの理解ー「認知的フレイル①」. リハテックリンクス(株)主催 リモート講習会. 2022 年 2 月 15 日. Web 開催.
- 9) 島田裕之. 認知症の危険因子の特定と対処スキーム. 令和 3 年度認知症専門研修会. 2022 年 2 月 12 日. Web 開催.

- 10) 島田裕之. 地域における認知症予防. 第10回区中央部高次脳機能障害合同研修会. 2022年1月19日. Web開催.
- 11) 牧野圭太郎. コグニサイズ実技の理解を深める. 豊田市スポーツ推進委員研修会. 2022年1月15日. 豊田市.
- 12) 土井剛彦. 運動による認知症予防を目指して. 介護予防普及啓発事業「おたっしや大学 公開講座 ピンシヤン講座」. 2022年1月14日. 碧南市.
- 13) 土井剛彦. 高齢者の予防理学療法学—フレイルの理解—「フレイル概論」. リハテックリンクス(株)主催 リモート講習会. 2022年1月11日. Web開催.
- 14) 土井剛彦. 特別講演① サルコペニアの最前線. 第2回日本物理療法研究会 SIG カンファレンス. 2022年1月10日. Web開催.
- 15) 土井剛彦. 認知症予防運動指導者の養成研修の実践編として、健康教室等で指導するコグニサイズの応用的また実践的な内容、新型コロナウイルス禍における実践の工夫等. 令和3年度認知症予防運動指導者養成事業. 2021年12月3日. Web開催.
- 16) 土井剛彦. 認知機能低下、認知症について. 北出病院 研修会. 2021年11月28日. Web開催.
- 17) 堤本広大. ロコモ度の結果に基づいた運動について. 令和3年度健康づくり推進員・食育推進員学習会. 2021年11月17日. 大府市.
- 18) 堤本広大. 認知症予防の理論と実践. 日本健康運動指導士会岐阜県支部研修会. 2021年11月7日. 岐阜市.
- 19) 土井剛彦. 健康寿命延伸のためのサルコペニア・フレイル対策. 令和3年度健康運動指導士更新必修講座. 2021年11月7日. 福岡市.
- 20) 島田裕之. 認知症予防運動指導者の養成研修として、認知症における社会背景やコロナ禍における影響などの最新知見、コグニサイズの基礎的な内容. 令和3年度認知症予防運動指導者養成事業. 2021年11月5日. Web開催.
- 21) 土井剛彦. 認知機能は歩行異常に関連するのか? -認知機能研究の最前線から-. 甲南女子大学 講演会. 2021年10月26日. Web開催.
- 22) 土井剛彦. 健康寿命延伸のためのサルコペニア・フレイル対策. 令和3年度健康運動指導士更新必修講座. 2021年10月10日. 札幌市.
- 23) 島田裕之. 認知症予防の最前線～認知症の一次、二次、三次予防の重要性～. 医療科学研究所 医シンポジウム2021. 2021年10月8日. 東京都.
- 24) 島田裕之. 老化を恐れず、穏やかな老後を楽しむ. 第5回2021年幸せな老後フォーラム. 2021年10月7日. Web開催.
- 25) 島田裕之. 認知症予防について～運動と認知症～. 自治体共催 Web セミナー(認知症予防セミナー). 2021年9月21日. オンデマンド配信.
- 26) 島田裕之. 認知症予防について、脳賦活運動について. なごや介護予防・認知症予防プログラム事業者研修会. 2021年9月15日. 名古屋市.
- 27) 島田裕之. 介護予防の実際. 日本理学療法士協会 認定必須研修会オンラインセミナー. 2021年9月4日. Web開催.
- 28) 土井剛彦. フレイルについて. 北出病院 研修会. 2021年8月29日. Web開催.

- 29) 土井剛彦. 正しく知ろう。「認知症」と、ともに生きる時代へ. 認知症県民フォーラム. 2021年8月28日. Web開催.
- 30) 土井剛彦. フレイルと理学療法. 群馬県理学療法士協会 第34回臨床講習会. 2021年8月22日. Web開催.
- 31) 土井剛彦. 高齢者の予防理学療法学-フレイル、サルコペニア、認知症について-『ディスカッション』. リハテックリンクス(株)主催 リモート講習会. 2021年7月29日. Web開催.
- 32) 土井剛彦. 転倒リスクとしての認知機能低下②. オンラインセミナー「高齢者の転倒」. 2021年7月16日. Web開催.
- 33) 土井剛彦. 高齢者の予防理学療法学-フレイル、サルコペニア、認知症について-『認知的フレイル②』. リハテックリンクス(株)主催リモート講習会. 2021年7月15日. Web開催.
- 34) 島田裕之. デュアルタスク・マルチタスクを取り入れた運動介入について. Zoom講演会. 2021年7月15日. Web開催.
- 35) 土井剛彦. 高齢者の予防理学療法学-フレイル、サルコペニア、認知症について-『認知的フレイル①』. リハテックリンクス(株)主催リモート講習会. 2021年7月8日. Web開催.
- 36) 土井剛彦. 堤本広大, 中窪 翔, 木内悠人. 認知症予防とコグニサイズの概要、認知機能評価の概要、認知機能評価の演習・ロールプレイ、検査データの扱い方等. 令和3年度認知機能評価研修会. 2021年7月2日. 小田原市.
- 37) 土井剛彦. オンライン通いの場. オンラインセミナー「『オンライン×リハビリ』のポテンシャルを語るシンポジウム2021」. 2021年6月26日. Web開催.
- 38) 土井剛彦. 転倒リスクとしての認知機能低下①. オンラインセミナー「高齢者の転倒」. 2021年6月18日. Web開催.
- 39) 土井剛彦. 高齢者の予防理学療法学-フレイル、サルコペニア、認知症について-『フレイル概論』. リハテックリンクス(株)主催 リモート講習会. 2021年6月17日. Web開催.

## V. 研究班会議の発表

## VI. メディア

- 1) 島田裕之. 相談 e-65net「よりそい、つながる 認知症情報サイト」. 2022年3月24日. 脳を活性化する運動“ブレパサイズ®”のこだわりとは？.
- 2) 島田裕之. Web サイト 介護のみらいラボ. 2022年3月15日. 【医師が教える】認知症予防プログラム「コグニサイズ」の効果と実施のポイント.

## VII. 受賞

- 1) 牧野圭太郎, 李 相侖. 高齢期の心血管リスクレベルと要介護認定および死亡との関連:NCGG-SGS 研究. 最優秀演題賞. 第80回日本公衆衛生学会総会. 2021年12月21日.
- 2) 中窪 翔, 土井剛彦, 堤本広大, 栗田智史, 木内悠人, 西本和平, 島田裕之. 高齢期における睡眠と身体活動低下の新規要介護発生との関連性. 優秀賞. 第8回日本予防理学療法学会学術大会. 2021年11月13日.

- 3) 栗田智史, 土井剛彦, 堤本広大, 中窪 翔, 石井秀明, 木内悠人, 島田裕之. 高齢者における知的活動を考慮した座位行動質問票の開発と妥当性の検討. 浦上賞. 第 10 回日本認知症予防学会学術集会. 2021 年 6 月 25 日.
- 4) 牧野圭太郎, 李 相侖, 裴 成琉, 千葉一平, 片山 脩, 原田健次, 新海陽平, 島田裕之. 認知症リスク予測を目的とした電話インタビュースケール開発と機械学習を用いた予測精度の検証. 浦上賞. 第 10 回日本認知症予防学会学術集会. 2021 年 6 月 24 日.
- 5) 千葉一平, 李 相侖, 裴 成琉, 原田健次, 牧野圭太郎, 新海陽平, 片山 脩, 島田裕之. 地域在住高齢者における認知的フレイルと低栄養との関連. 浦上賞. 第 10 回日本認知症予防学会学術集会. 2021 年 6 月 24 日.
- 6) 堤本広大. 高齢者を取り巻くフレイルの現状と健康問題との関連. 第 3 回日本老年医学会 YIA (Young Investigator Award). 第 63 回日本老年医学会学術集会. 2021 年 6 月 13 日.

## VIII. 外部資金獲得状況

- 1) 島田裕之(分担). 認知症予防を目指した多因子介入によるランダム化比較研究. 認知症等対策官民イノベーション実証基盤整備事業. 100 万円
- 2) 李 相侖(分担). 認知症予防を目指した多因子介入によるランダム化比較研究. 認知症等対策官民イノベーション実証基盤整備事業. 100 万円
- 3) 土井剛彦(分担). 認知症予防を目指した多因子介入によるランダム化比較研究. 認知症等対策官民イノベーション実証基盤整備事業. 100 万円
- 4) 島田裕之(分担). 血液バイオマーカーを用いた超早期アルツハイマー病コホートの構築. 認知症研究開発事業. 927 万円
- 5) 島田裕之(分担). 健康・医療・介護分野の分野横断的なデータ収集・利活用・解析基盤の構築による介護予防に資する AI 等開発についての研究. 厚生労働科学研究費補助金(長寿科学政策研究事業). 16,537 万円
- 6) 島田裕之(分担). 介護保険事業費補助金(大規模実証事業). 12,000 万円
- 7) 島田裕之(分担). 軽度認知障害の人における進行予防と精神心理的支援のための手引き作成と介入研究. 厚生労働科学研究費補助金(認知症政策研究事業). 100 万円
- 8) 島田裕之(代表). 脳 MRI による超早期認知症発症リスク特定と高齢者の脳 MRI データバンクの構築. 科学研究費助成事業 科学研究費補助金 基盤研究(A). 550 万円(総額 3,500 万円)
- 9) 李 相侖(分担). 脳 MRI による超早期認知症発症リスク特定と高齢者の脳 MRI データバンクの構築. 科学研究費助成事業 科学研究費補助金 基盤研究(A). 150 万円
- 10) 土井剛彦(分担). 脳 MRI による超早期認知症発症リスク特定と高齢者の脳 MRI データバンクの構築. 科学研究費助成事業 科学研究費補助金 基盤研究(A). 150 万円
- 11) 裴 成琉(分担). 脳 MRI による超早期認知症発症リスク特定と高齢者の脳 MRI データバンクの構築. 科学研究費助成事業 科学研究費補助金 基盤研究(A). 150 万円
- 12) 土井剛彦(分担). レセプトデータを基軸としたデータ駆動型臨床疫学研究の基盤開発. 科学研究費助成事業 科学研究費補助金 基盤研究(A). 25 万円
- 13) 李 相侖(代表). 高齢者のライフイベントとフレイル:認知機能の変化および脳萎縮との関連. 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). 80 万円(総額 340 万円)
- 14) 堤本広大(代表). 高齢期の生活範囲質問紙票作成-付随する身体的・社会活動に着目して-. 科学研究費助成事業 学術研究助成基金助成金(若手研究). 170 万円(総額 330 万円)
  - 15) 中窪 翔(代表). 高齢期における睡眠習慣の変化とフレイルおよび炎症マーカーの関連性の検証. 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). 130 万円(総額 310 万円)
  - 16) 栗田智史(代表). 身体・知的・社会的活動のセルフモニタリングと新規要介護発生の関連. 科学研究費助成事業 学術研究助成基金助成金(若手研究). 60 万円(総額 320 万円)
  - 17) 裏 成琉(代表). 通いの場の参加による社会的フレイルと要介護及び認知症の発症抑制の効果に関する研究. 科学研究費助成事業 学術研究助成基金助成金(若手研究). 170 万円(総額 320 万円)
  - 18) 牧野圭太郎(代表). 身体活動の抗炎症作用による神経保護メカニズムに脳内 A $\beta$  蓄積が及ぼす影響の検討. 科学研究費助成事業 学術研究助成基金助成金(若手研究). 140 万円(総額 320 万円)
  - 19) 千葉一平(代表). 軽度認知障害高齢者における身体活動の縦断的 変化パターンと認知症発症との関連の解明. 科学研究費助成事業 学術研究助成基金助成金(若手研究). 90 万円(総額 310 万円)
  - 20) 原田健次(代表). tES が投動作パフォーマンスへ与える影響の個人差につながる生理的要因の解明. 科学研究費助成事業 学術研究助成基金助成金(若手研究). 0 万円(総額 320 万円)
  - 21) 牧野圭太郎(代表). 軽度認知障害(MCI)改善のエピゲノム制御解明と介入標的の探索.  
科学研究費助成事業 科学研究費補助金(特別研究員奨励金). 100 万円(総額 310 万円)
  - 22) 片山 修(代表). 軽度認知障害(MCI)を判明するEEGバイオマーカーの機械学習による解明. 科学研究費助成事業 科学研究費補助金(特別研究員奨励金). 90 万円(総額 280 万円)
  - 23) 富田浩輝(代表). 感覚器が日常生活活動に及ぼす影響—視覚、聴覚と軽度認知障害との関係性—. 科学研究費助成事業 学術研究助成基金助成金(研究活動スタート支援). 120 万円(総額 230 万円)
  - 24) 認知機能評価研修会委託(神奈川県). 417 万円
  - 25) 認知症共同研究推進事業委託(愛知県). 2,132 万円
  - 26) 認知症不安ゼロ作戦委託(大府市). 2,026 万円
  - 27) コグニートシステム現地出力機器設定委託(大府市). 82 万円
  - 28) 名古屋市福祉会館認知症予防事業リーダー養成講座における認知症予防運動プログラムの実施委託事業(名古屋市). 270 万円
  - 29) 認知症予防体制構築業務委託(高浜市). 100 万円
  - 30) 島田裕之(分担), 土井剛彦(分担). The Biological Underpinnings of Motoric Cognitive Risk Syndrome: A Multi-Center Study. Research Project Grant(R01) (National Institutes of Health). \$392,600
  - 31) 仮想現実運転シミュレーションを用いた運転寿命延伸プログラムの構築. 自賠責運用益拠出事業(一般社団法人日本損害保険協会). 1,400 万円



# 老年社会科学研究部

## I. 研究部概要

老年社会科学研究部は、認知症者・要介護者とその家族の重度化予防・QOL 向上など、今日の高齢者の課題解決に資する観察研究および介入研究を実施し、理想的な地域包括ケアシステムの実現に寄与することを目標としている。

## II. 構成員

部 長：斎藤 民

主任研究員：中川 威, 岡橋さやか

研 究 員：進藤由美(併任), 野口泰司, 小松亜弥音, 石原真澄

研究補助員：江本 愛, 土井美津子, 渡邊賀世, 森中裕子, 富田かおり, 中井千紘,  
本田美佐緒

客員研究員：村田千代栄

外来研究員：鄭 丞媛, 金 雪瑩, 安元佐織

研 究 生：中村廣隆

## III. 2021 年度の活動内容

### 1. 研究活動

#### (1) 認知症の人や地域在住高齢者における縦断データの解析

当研究部では、認知症者や要介護者とその家族の予後改善や QOL 向上を図るためのエビデンスを得ることを目標とし、新規データや公開データ等さまざまな縦断データを用いた観察研究を実施している。

2021 年度は、要介護認定軽度認定者(要支援～要介護 1 程度)とその家族を対象とするデータ取得を目指し、調査対象地域の基礎資料を収集するとともに、重度化に関連する要因に関する文献レビュー、公開データを用いた 2 次データ解析、新規データを用いた測定尺度の開発を行った。

地域在住高齢者を対象にした研究として、社会参加や社会関係が認知機能低下や抑うつ発症などに関連することを、複数の学術論文で報告した。(Saito et al. 2021 Journal of Psychosomatic Research; Noguchi et al. 2021 JAMDA, Journal of Epidemiology & Community Health, Journal of Nutrition, Health, & Aging; Noguchi et al. 2022 International Journal of Geriatric Psychiatry) また、高齢者の療養場所希望と施設入所の関連を報告した。(Nakagawa et al. 2022 BMC Geriatrics)

要介護者や認知症者を対象とした研究として、友人関係と死亡や施設入所などの予後の関連を報告し(Noguchi et al. 2022 Archives of Gerontology & Geriatrics)、本人の意思決定関与度と認知機能低下の関連を検討する解析を行った。さらに、当センターもの忘れセンターや神戸大学との共同研究では、もの忘れセンター受診者の死亡の関連要因を検討する解析を継続した。また、認知症者の予後に関連する可能性のある要因として、インターネット調査と質問紙調査を実施し、認知症への差別と偏見を測定する尺度を開発した。

#### (2) 軽度認知障害および認知症の本人と家族へのケアプログラムの開発

当研究部では、軽度認知障害および認知症の本人と家族介護者のペアを対象とする社会参加型プログ

ラム開発とその実装化を目標とし、介入研究を実施している。

2021年度は、当センターリハビリテーション科やもの忘れセンター、京都大学、名古屋大学との共同研究において、当センターリハビリテーション科を利用する人とその家族を対象とするアート鑑賞・自己表現プログラムのパイロット無作為化比較試験を実施した。また当センター患者を対象とする写真鑑賞・自己表現プログラムのパイロット無作為化比較試験も別途実施した。今後も、非薬物療法による精神的健康の向上を目的として、アート・プログラムの開発・実施を継続する。

## 2. 社会活動

### (1) 理事、評議員、委員

- 1) 日本老年社会科学会 常任理事(斎藤 民)
- 2) 日本応用老年学会 理事(斎藤 民)
- 3) 日本老年学会あり方委員会 委員(斎藤 民)
- 4) 日本老年社会科学会 評議員(中川 威)
- 5) ヒューマンインタフェース学会 評議員(岡橋さやか)
- 6) 東海公衆衛生学会 評議員(野口泰司)
- 7) 西尾市地域包括支援センター運営協議会兼  
認知症初期集中支援チーム検討委員会(小松亜弥音)

### (2) 編集委員

- 1) Geriatrics and Gerontology International Associate Editor(斎藤 民)
- 2) Acta Psychologica Editorial Board Member(中川 威)
- 3) 感情心理学研究 編集委員(中川 威)
- 4) 発達心理学研究 編集委員(中川 威)
- 5) ヒューマンインタフェース学会論文誌 編集委員(岡橋さやか)
- 6) 東海公衆衛生雑誌 編集員(野口泰司)

## IV. 研究成果

### 1. 刊行物

#### (1) 原著

- 1) Yasuoka M, Kojima T, Waguri-Nagaya Y, Saito T, Takahashi N, Asai S, Sobue Y, Nishiume T, Suzuki M, Mitsui H, Kawaguchi Y, Kuroyanagi G, Kamiji K, Watanabe M, Suzuki S, Kondo K, Ojima T, Kojima M. Impact of social support on severity of depressive symptoms by remission status in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*, 528-533, 2022.
- 2) Saito T, Nishita Y, Tange C, Nakagawa T, Tomida M, Otsuka R, Ando F, Shimokata H, Arai H. Association between intra-individual changes in social network diversity and global cognition in older adults: Does closeness to network members make a difference? *J Psychosom Res*, 151:110658, 2021.
- 3) 小林江理香, 原田 謙, 斎藤 民. 都市部の中高年就労者における地域活動への参加: 仕事特性および主観的ウェルビーイングとの関連. *老年社会科学*, 43: 36-48, 2021.
- 4) Ishihara M, Saito T, Sakurai T, Arai H. Sustained mood improvement by the positive photo appreciation

- program in older adults. *Intl J Geriatr Psychiatry*, 36: 970-971, 2021.
- 5) Tomida M, Nishita Y, Tange C, Nakagawa T, Otsuka R, Ando F, Shimokata H. Typology of Work–Family Balance Among Middle–Aged and Older Japanese Adults. *Front. Psychol*, 13: 751879, 2022.
  - 6) Nakagawa T, Noguchi T, Komatsu A, Ishihara M, Saito T. Aging-in-place preferences and institutionalization among Japanese older adults: a 7-year longitudinal study. *BMC Geriatrics*, 22 (66), 2022.
  - 7) Nakagawa T, Nishita Y, Tange C, Tomida M, Otsuka R, Ando F, Shimokata H. Does positive affect predict mortality and morbidity? A 19-year longitudinal study of middle-aged and older Japanese adults. *J Res Pers*, 97: 104204, 2022.
  - 8) Wei-Ling C, Nishita Y, Akinori Nakamura A, Kato T, Nakagawa T, Shu Z, Shimokata H, Otsuka R, Kuan-Pin S, Arai H. Hemoglobin Concentration is Associated with the Hippocampal Volume in Community-Dwelling Adults. *Arch Gerontol Geriatr*. 101: 104668, 2022.
  - 9) 崔 煌, 権藤恭之, 増井幸恵, 中川 威, 安元佐織, 小野口航, 池邊一典, 神出 計, 樺山 舞, 石崎達郎. 高齢者における社会参加, ソーシャル・キャピタル, 主観的健康感の関連. *老年社会科学*, 43: 5-14, 2021.
  - 10) Nakagawa T, Cho J, Yeung Y D. Successful aging in East Asia: Comparison among China, Korea, and Japan. *The Journals of Gerontology: Series B*, 76: S17-S26, 2021.
  - 11) Shimoda M, Kaneko K, Nakagawa T, Kawano N, Otsuka R, Ota A, Naito H, Matsunaga M, Ichino N, Yamada H, Chiang C, Hirakawa Y, Tamakoshi K, Aoyama A, Yatsuya H. Relationship between fasting blood glucose levels in middle age and cognitive function in later life: The Aichi Workers' Cohort Study. *J Epidemiol*, 2021.
  - 12) Nakagawa T, Hülür G. Life Satisfaction during the Transition to Widowhood among Japanese Older Adults. *Gerontology*, 67: 338-349, 2021.
  - 13) Noguchi T, Kondo F, Nishiyama T, Otani T, Nakagawa-Senda H, Watanabe M, Imaeda N, Goto C, Hosono A, Shibata K, Kamishima H, Nogimura A, Nagaya K, Yamada T, Suzuki S. The Impact of Marital Transitions on Vegetable Intake in Middle-aged and Older Japanese Adults: A 5-year Longitudinal Study. *J Epidemiol*, 32: 89-95, 2022.
  - 14) Noguchi T, Nakagawa T, Komatsu A, Ishihara M, Shindo Y, Otani T, Saito T. Social functions and adverse outcome onset in older adults with mild long-term care needs: A two-year longitudinal study. *Arch Gerontol Geriatr*, 100: 104631, 2022.
  - 15) Noguchi T, Ishihara M, Murata C, Nakagawa T, Komatsu A, Kondo K, Saito T. Art and cultural activity engagement and depressive symptom onset among older adults: A longitudinal study from the Japanese Gerontological Evaluation Study. *Int J Geriatr Psychiatry*, 37 (3), 2022.
  - 16) Ikeda T, Cable N, Saito M, Koyama S, Tsuji T, Noguchi T, Kondo K, Osaka K, Aida J. Association Between Social Isolation and Smoking in Japan and England. *J Epidemiol*, 31: 523-529, 2021.
  - 17) Hayashi T, Noguchi T, Kubo Y, Tomiyama N, Ochi A, Hayashi H. Social frailty and Depressive Symptoms during the COVID-19 Pandemic among Older Adults in Japan: Role of Home Exercise Habits. *Arch Gerontol Geriatr*, 98: 104555, 2021.
  - 18) Kubo Y, Noguchi T, Hayashi T, Tomiyama N, Ochi A, Hayashi H. Changes in psychosocial factors among

community-dwelling older adults before and after Japan's declaration of a state of emergency over coronavirus disease 2019. *Psychogeriatrics*, 22: 3-10, Oct 27 2021.

- 19) Noguchi T, Hayashi T, Kubo Y, Tomiyama N, Ochi A, Hayashi H. Association between Decreased Social Participation and Depressive Symptom Onset among Community-Dwelling Older Adults: A Longitudinal Study during the COVID-19 Pandemic. *J Nutr Health Aging*, 25: 1070-1075, 2021.
- 20) Iguchi S, Inoue-Hirakawa T, Nojima I, Noguchi T, Sugiura H. Relationships between stress urinary incontinence and trunk muscle mass or spinal alignment in older women. *Low Urin Tract Symptoms* 14: 10-16, 2021.
- 21) Noguchi T, Murata C, Hayashi T, Watanabe R, Saito M, Kojima M, Kondo K, Saito T. Association between community-level social capital and frailty onset among older adults: a multilevel longitudinal study from the Japan Gerontological Evaluation Study. *J. Epidemiology Community Health*, 76: 182-189, 2021.
- 22) Noguchi T, Hayashi T, Kubo Y, Tomiyama N, Ochi A, Hayashi H. Association between Family Caregivers and Depressive Symptoms among Community-Dwelling Older Adults in Japan: A Cross-Sectional Study during the COVID-19 Pandemic. *Arch Gerontol Geriatr*, 96: 104468, 2021.
- 23) Noguchi T, Kubo Y, Hayashi T, Tomiyama N, Ochi A, Hayashi H. Social isolation and self-reported cognitive decline among older adults in Japan: A longitudinal study in the COVID-19 pandemic. *J Am Med Dir Assoc*, 22: 1352-1356.e2, 2021.
- 24) Koyama S, Saito M, Cable N, Ikeda T, Tsuji T, Noguchi T, Abbas H, Miyashiro I, Osaka K, Kondo K, Watt RG, Aida J. Examining the associations between oral health and social isolation: A cross-national comparative study between Japan and England. *Soc. Sci. Med*, 277: 113895, 2021.
- 25) Noguchi T, Nojima I, Inoue-Hirakawa T, Sugiura H. Role of non-face-to-face social contacts in moderating the association between living alone and mental health among community-dwelling older adults: a cross-sectional study. *Public Health*, 194: 25-28, 2021.
- 26) Noguchi T, Nojima I, Inoue-Hirakawa T, Sugiura H. Association between Social Frailty and Sleep Quality among Community-Dwelling Older Adults: A Cross-Sectional Study. *Phys Ther* 24: 153-162, 2021.
- 27) Jeong S, Inoue Y, Arai Y, Ohta H, Suzuki T. What should be considered when evaluating quality of home care?: A survey of expert opinions on the evaluation of the quality of home care in Japan. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 19: 2361, 2022.

## (2) 書籍・総説

### 【書籍】

- 1) 中川 威. (分担執筆) 書籍「非認知能力ー概念・測定と教育の可能性」(9章執筆)感情調整, 2021.
- 2) 中川 威. (分担執筆) 書籍「情動制御の発達心理学」(第1部第7章執筆) 老年期の情動制御, 2021.
- 3) 中川 威. (分担執筆) 書籍「感情制御ハンドブック」(V部発達15章執筆) 老年期の感情制御, 2021.
- 4) 中川 威. (分担執筆) 書籍「心理老年学と臨床死生学」(第1部第4章執筆) 老いの先にある幸福とは?ー高齢期の「生きたい」という心理, 2021.
- 5) 小松亜弥音. (分担執筆)「介護福祉用語集」インフォーマルサービス、外国人介護労働者、後期高齢者、高齢者、セルフヘルプグループ、前期高齢者、富山型デイサービス、フォーマルケア, 2021.

## 【総説】

1) 中川 威. 量的研究と質的研究における問い, 認識論, 方法, 評価基準の違い. 老年社会科学, 2022.

### (3) その他

1) 野口泰司. ケアマネジメントオンライン. 2021年8月24日. 「孤立のうつ, 日英で確認 子と交流, 社会参加を『医療新世紀』」

2) 野口泰司. 主婦と生活社 CHANTO WEB. 2021年11月11日. 「コロナ禍で急増 離れて暮らす親が認知症? 介護作家が語る対処法」

### (4) 特許

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演・シンポジウム

1) 斎藤 民. 独居高齢者の健康と生活像: 社会老年学における知見から. 第32回日本老年学会総会 合同シンポジウム7 一人暮らし高齢者の生活を支える. 2021年6月12日. Web開催.

2) Nakagawa T, Noguchi T, Saito T. Prejudice and discrimination against people with dementia. The 15th International Congress of the Asian Society Against Dementia. Nov 10, 2021. 仙台市. ハイブリッド開催.

### (2) 国際学会

1) Saito T, Arai H, Seike A, Kondo I, Osawa A, Sakutai T, Kinoshita F. Group-based dyadic support programs for persons with mild cognitive impairment or dementia and their family caregivers. The National Academy of Medicine (NAM)'s inaugural Healthy Longevity Global Innovator Summit. 2021年9月13-14, 22日. オンライン開催.

2) Nakagawa T, Noguchi T, Komatsu A, Ishihara M, Saito T. Trajectories of Functional Health Following Stroke: The Role of Social Resources. GSA 2021 Annual Scientific Meeting. Nov 13-15, 2021. オンライン開催.

3) Cho J, Nakagawa T, Dannii Y. Y. Influence of Social Determinants on Self-Rated Health in Three Countries of East Asia. GSA 2021 Annual Scientific Meeting. Nov 13-15, 2021. オンライン開催.

4) Baldock J, Cha Y, Chung E K H, Goel V, Huang B S-T, Nakagawa T, Okamoto S, Senevirathne S, Rini S, Irving J, Meyer C. Pause, pivot and proceed! Undertaking Study and Research in Times of Uncertainty. IAGG 2021 E-Conference. Jun 23, 2021. オンライン開催.

5) Noguchi T, Hayashi T, Kubo Y, Tomiyama N, Ochi A, Hayashi H. Family Caregiving and Depression among Older Adults in Japan: A Cross-Sectional Study during the COVID-19 Pandemic. GSA 2021 Annual Scientific Meeting. Nov 13-15, 2021. オンライン開催.

6) Koyama S, Saito M, Cable N, Ikeda T, Tsuji T, Noguchi T, Abbas H, Miyashiro I, Osaka K, Kondo K, G Watt R, Aida J. Examining the associations between oral health and social isolation: A cross-national comparative study between Japan and England. Society for Social Medicine & Population Health 65th Annual Scientific Meeting. Sep 15-17, 2021. オンライン開催.

- 7) Noguchi T, Kakizaki M, Wakabayashi R, Nakagawa H, Nishiyama T, Watanabe M, Hosono A, Shibata K, Ichikawa M, Kamishima H, Watanabe H, Ema K, Nagaya K, Yamada T, Suzuki S. Social inequalities in second-hand smoking among Japanese adults: A repeated cross-sectional study. World Congress of Epidemiology 2021. Sep 3-6, 2021. オンライン開催.
- 8) Koyama S, Saito M, Cable N, Ikeda T, Tsuji T, Noguchi T, Abbas H, Miyashiro I, Osaka K, Kondo K, G Watt R, Aida J. Examining the associations between oral health and social isolation: A cross-national comparative study between Japan and England. International Association for Dental Research 2021. July 21, 2021. オンライン開催.
- 9) Komatsu A, Nakagawa T, Noguchi T, Saito T. Involvement in Decision-Making for Daily Care and Cognitive Decline among Older Adults Who Need Care in Japan. GSA 2021 Annual Scientific Meeting. Nov 13-15, 2021. オンライン開催.

(3)一般発表

- 1) 齋藤 民, 杉本大貴, 小野 玲, 中川 威, 野口泰司, 小松亜弥音, 内田一彰, 黒田佑次郎, 荒井秀典, 櫻井 孝. 家族の介護負担感と認知症者の死亡リスク: もの忘れ外来患者コホート(NCGG-STORIES). 第 32 回日本疫学会学術総会. 2022 年 1 月 26 日~28 日. オンライン開催.
- 2) 齋藤 民, 中川 威, 野口泰司, 小松亜弥音, 石原真澄, 小野 玲. 認知症者の社会参加と死亡リスク: もの忘れ外来患者コホート(NCGG-STORIES). 第 80 回日本公衆衛生学会総会. 2021 年 12 月 21 日. 東京. ハイブリッド開催.
- 3) 伊藤大介, 齋藤 民, 近藤克則. 地域在住高齢者における地域包括支援センター等の相談機関への援助要請と抑うつとの関連:地域生活課題の重篤化予防の観点から:JAGES 横断研究. 日本老年社会科学会第 63 回大会. 2021 年 6 月 12 日. オンライン開催.
- 4) 福定正城, 齋藤雅茂, 近藤克則, 齋藤 民. 高齢者の被対面交流と精神的健康との関連:JAGES2019 横断研究. 日本老年社会科学会第 63 回大会. 2021 年 6 月 12 日. オンライン開催.
- 5) 小嶋雅代, 渡邊良太, 安岡実佳子, 竹内研時, 齋藤 民, 寺部健哉, 小嶋俊久, 尾島俊之, 近藤克則. 地域在住高齢者における関節リウマチの診断とフレイル,社会的背景に関する検討:JAGES 横断研究. 第 32 回日本疫学会学術総会. 2022 年 1 月 26 日~28 日. オンライン開催.
- 6) 清家 理, 竹内さやか, 萩原淳子, 猪口里永子, 伊藤真奈美, 天白宗和, 溝神文博, 鈴木宏和, 堀部賢太郎, 齋藤 民, 武田章敬, 櫻井 孝, 荒井秀典. MCI または認知症を有する人と家族介護者への心理社会的教育支援プログラムの RCT-Pilot study-. 第 40 回日本認知症学会 学術集会. 2021 年 11 月 26 日~28 日. オンライン開催.
- 7) 中川 威, 安元佐織, 樺山 舞, 松田謙一, 権藤恭之, 神出 計, 池邊 一典. 高齢者における日々の社会的交流と感情の関連日誌調査による検討. 日本発達心理学会第 33 回大会. 2022 年 3 月 5 日~7 日. オンライン開催.
- 8) 中川 威, 安元佐織, 樺山 舞, 松 謙一, 権藤恭之, 神出 計, 池邊一典. 今夜の睡眠が翌日の疲労感と関連する:高齢者を対象とする日誌調査. 日本心理学会第 85 回大会. 2021 年 9 月 1 日~8 日. オンライン開催.

- 9) 中川 威, 野口泰司, 小松亜弥音, 石原眞澄, 斎藤 民. 心疾患罹患に伴う人生満足度の変化. 日本老年社会科学会第 63 回大会. 2021 年 6 月 12 日. オンライン開催.
- 10) 黒澤 泰, 三橋翔太, 松平 泉, 中川 威, 増井幸恵. Hard-to-Survey 概念を再考する開けられる扉/開けづらい扉/鍵のない扉. 日本発達心理学会第 33 回大会. 2022 年 3 月 5 日～7 日. オンライン開催.
- 11) 秋田喜代美, 成田健一, 伊藤大幸, 江尻桂子, 奥村優子, 中川 威, 畑野 快, 林 創, 武藤世良, 氏家達夫. 誰もが無理なく楽しく活躍できる面白い学会とは? 日本発達心理学会の将来を展望した研究活性化に向けて. 日本発達心理学会第 33 回大会. 2022 年 3 月 5 日～7 日. オンライン開催.
- 12) 増井幸恵, 権藤恭之, 中川 威, 春日彩花, 小川まどか, 稲垣宏樹, 吉田祐子, 堀 紀子, 小野口航, 蔡羽 淳, 松本清明, 菊地亜華里, 程 雨田, 武藤拓之, 石岡良子. 後期高齢者・超高齢者における老年的超越がその後精神的健康に及ぼす影響の年齢差の検討:SONIC 研究データを用いた縦断的検討. 日本心理学会第 85 回大会. 2021 年 9 月 1 日～8 日. オンライン開催.
- 13) 西田裕紀子, 増井幸恵, 中川 威, 権藤恭之. 高齢者のパーソナリティと健康. 日本老年社会科学会第 63 回大会. 2021 年 6 月 12 日. オンライン開催.
- 14) 精山明敏, 小西奈美, 岡橋さやか, モンテ カセム. 視覚情報が触覚に与える影響の NIRS による検討. 第 99 回日本生理学会大会. 2022 年 3 月 17 日. 仙台. ハイブリッド開催.
- 15) 鈴木賢人, Luciano H O Santos, 劉 暢, 植嶋大晃, 山本豪志朗, 杉山 治, 岡橋さやか, 黒田知宏. リハビリテーション支援のための動作推定を用いた上肢機能評価及び可視化. 第 196 回 ヒューマンコンピュータインタラクション研究会. 2022 年 1 月 12 日. 沖縄. ハイブリッド開催.
- 16) 野口泰司, 藤原聡子, 鄭 丞媛, 井手一茂, 斎藤 民, 近藤克則, 尾島俊之. 高齢者・認知症にやさしいまち指標と健康・幸福の関連:JAGES 横断研究. 第 32 回日本疫学会学術総会. 2022 年 1 月 26 日～28 日. オンライン開催.
- 17) 野口泰司, 小野 玲, 中川 威, 石原眞澄, 小松亜弥音, 斎藤 民. 認知症者における行動心理症状と予後の関連:NCGG-STORIES. 第 80 回日本公衆衛生学会総会. 2021 年 12 月 21 日. 東京. ハイブリッド開催.
- 18) 野口泰司, 中川 威, 小松亜弥音, 石原眞澄, 進藤由美, 斎藤 民. 軽度要介護認定高齢者における社会的機能と重度化の関連:2 年間の縦断研究. 第 8 回日本地域理学療法学会学術大会. 2021 年 12 月 4-5 日. オンライン開催.
- 19) 野口泰司, 林 尊弘, 窪 優太, 富山直輝, 越智 亮, 林 浩之. 地域在住高齢者における社会参加状況の変化と抑うつ発生の関連:COVID-19 流行期間中の縦断研究. 第 8 回日本予防理学療法学会学術大会. 2021 年 11 月 13 日. オンライン開催.
- 20) 野口泰司, 窪 優太, 林 尊弘, 富山直輝, 越智 亮, 林 浩之. 社会的孤立の変化と認知機能低下の関連—COVID-19 流行期間における縦断研究—. 日本老年社会科学会第 63 回大会. 2021 年 6 月 12 日. オンライン開催.
- 21) 林 尊弘, 野口泰司, 渡邊良太, 阿部紀之, 辻 大士, 斎藤雅茂, 近藤克則. フレイルの社会的側面の構成要素と要介護認定発生との関係:JAGES2016 コホート研究. 第 32 回日本疫学会学術総会. 2022 年 1 月 26 日～28 日. オンライン開催.

- 22) 尚 爾華, 野口泰司, 北澤一利, 中野匡隆, 肥田幸子, 渡辺弥生, 森 満. 介護予防施策としての「通いの場」が参加者の心身に及ぼす影響:アクションリサーチによる事例報告.第 32 回日本疫学会学術総会. 2022 年 1 月 26 日~28 日. オンライン開催.
- 23) 砂山真琴, 西山 毅, 渡邊美貴, 大谷隆浩, 野口泰司, 野木村茜, 柴田 清, 中川弘子, 山田珠樹, 鈴木貞夫. 壮年期および高齢期における、HbA1c と転倒に基づく骨折との関連の縦断研究: J-MICC Study 岡崎研究. 第 32 回日本疫学会学術総会. 2022 年 1 月 26 日~28 日. オンライン開催.
- 24) 渡邊良太, 辻 大士, 井手一茂, 野口泰司, 安岡実佳子, 上地香杜, 佐竹昭介, 近藤克則, 小嶋雅代. 介護予防・日常生活圏域ニーズ調査の基本チェックリストは要介護認定発生を予測するか - JAGES コホート研究 -. 第 32 回日本疫学会学術総会. 2022 年 1 月 26 日~28 日. オンライン開催.
- 25) 窪 優太, 野口泰司, 林 尊弘. COVID-19 禍における地域在住高齢者の孤食と体重変動に関する縦断研究. 第 80 回日本公衆衛生学会総会. 2021 年 12 月 21 日. 東京. ハイブリッド開催.
- 26) 林 尊弘, 野口泰司, 窪 優太. COVID-19 流行下における社会的フレイルと抑うつとの関連および運動習慣による緩衝影響. 第 80 回日本公衆衛生学会総会. 2021 年 12 月 21 日. 東京. ハイブリッド開催.
- 27) 窪 優太, 野口泰司, 林 尊弘, 富山直輝, 林 浩之. Coronavirus disease 2019 感染症緊急事態宣言が地域在住高齢者の抑うつに与える影響. 第 55 回日本作業療法学会. 2021 年 9 月 11 日~12 日. オンライン開催.
- 28) 野 篤一平, 山本周平, 佐藤正彬, 塚越大智, 竹田周平, 野口泰司, 和田有子, 瀬戸達一郎, 堀内博志. せん妄患者に対する早期リハ介入の在院日数抑制効果—心血管術後 ICU における介入—. 第 5 回日本循環器理学療法学会学術大会. 2021 年 8 月 28 日. オンライン開催.
- 29) 杉本大貴, 櫻井 孝, 野口泰司, 小松亜弥音, 中川 威, 植田郁恵, 大沢愛子, 李 相侖, 小野 玲, 斎藤 民. もの忘れ外来受診者における生命予後の予測モデルの作成. 第 63 回日本老年医学会学術集会. 2021 年 6 月 11 日. オンライン開催.
- 30) 白井裕也, 松永直道, 立松典篤, 行徳真波, 小林達也, 井上倫恵, 竹中裕人, 野口泰司, 野 篤一平, 杉浦英志. 高齢者における生体電気インピーダンス法による位相角とプレフレイルの関連. 第 58 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 2021 年 6 月 11 日. ハイブリッド開催. 京都市.
- 31) 小野玲, 櫻井 孝, 杉本大貴, 内田一彰, 小松亜弥音, 野口泰司, 中川 威, 荒井秀典, 斎藤 民. 病型別にみたもの忘れ外来受診者の生命予後と死亡原因. 第 40 回日本認知症学会学術集会. 2021 年 11 月 26 日~28 日. オンライン開催.
- 32) 小松亜弥音, 中川 威, 野口泰司, 石原真澄, 斎藤 民. 在宅要介護高齢者における介護への意思決定関与に関連する要因の検討. 日本老年社会科学会第 63 回大会. 2021 年 6 月 12 日. オンライン開催.
- 33) 杉本大貴, 櫻井 孝, 小松亜弥音, 野口泰司, 中川 威, 木村 藍, 小野 玲, 斎藤 民. 認知症患者の希望する死亡場所と実際に関する実態調査. 第 10 回日本認知症予防学会学術集会. 2021 年 6 月 25 日. ハイブリッド開催. 横浜市.

#### (4)その他



## V. 研究会議の発表

- 1) 齋藤 民, 鈴木隆雄. 健診情報および予後情報を突合した地域在住後期高齢者データセットの構築. 厚生労働行政推進調査事業費補助金(政策科学総合研究事業(政策科学推進研究事業)) 津下班 2021年度第三回班会議. 2022年2月28日.
- 2) 齋藤 民. 研究実施状況概要報告「MCI及び認知症を有する人とその家族介護者へのグループ型同時介入プログラムの実現可能性検証」. 日本医療研究開発機構(AMED) 認知症対策官民イノベーション実証基盤整備事業 齋藤班 2021年度第二回班会議. 2022年1月17日.
- 3) 齋藤 民, 岡橋さやか. 各介入プログラム実施状況報告「アート鑑賞・自己表現プログラム」. 日本医療研究開発機構(AMED) 認知症対策官民イノベーション実証基盤整備事業 齋藤班 2021年度第二回班会議. 2022年1月17日.
- 4) 齋藤 民. 認知症者等コホート構築に向けた測定ツールの開発: 概要報告. 長寿医療研究開発費(21-45)第一回パネル会議. 2021年8月30日.
- 5) 齋藤 民. 研究実施状況概要報告「MCI及び認知症を有する人とその家族介護者へのグループ型同時介入プログラムの実現可能性検証」. 日本医療研究開発機構(AMED) 認知症対策官民イノベーション実証基盤整備事業 齋藤班 2021年度第一回班会議. 2021年6月23日.
- 6) 齋藤 民, 石原眞澄. 各介入プログラム実施状況報告「アート鑑賞・自己表現プログラム」. 日本医療研究開発機構(AMED) 認知症対策官民イノベーション実証基盤整備事業 齋藤班 2021年度第一回班会議. 2021年6月23日.
- 7) 齋藤 民. 既存データを用いた疾患とフレイルの要介護等リスクの検証. 厚生労働行政推進調査事業費補助金(政策科学総合研究事業(政策科学推進研究事業)) 津下班2021年度第一回班会議. 2021年5月14日.
- 8) 齋藤 民. 認知症者等コホート構築に向けた測定ツールの開発. 長寿医療研究開発費(21-45)第一回班会議. 2021年4月13日.
- 9) 齋藤 民. 要介護者・認知症者と家族の重度化予防・予後改善に資するコホート構築のための学際的基盤研究: 研究計画. 長寿医療研究開発費(21-17)第一回班会議. 2021年4月28日.
- 10) 中川 威. Changes in Cognitive Function and Mortality in People with Dementia. 長寿医療研究開発費(21-45)CGA 予後プロジェクト(現・NCGG-STORIES)班会議. 2021年7月21日.
- 11) 中川 威. Changes in Cognitive Function and Mortality in People with Dementia. 長寿医療研究開発費(21-45)CGA 予後プロジェクト(現・NCGG-STORIES)班会議. 2021年4月20日.
- 12) 小松亜弥音. 進捗報告:意思決定関与と認知機能の関連. SOMPO 福祉財団 2020年度ジェロントロジー研究助成課題班会議(第9回). 2021年12月21日.
- 13) 小松亜弥音. 進捗報告:意思決定関与と認知機能の関連. SOMPO 福祉財団 2020年度ジェロントロジー研究助成課題班会議(第8回). 2021年11月9日.
- 14) 小松亜弥音. 進捗報告:意思決定関与と認知機能の関連. SOMPO 福祉財団 2020年度ジェロントロジー研究助成課題班会議(第7回). 2021年9月28日.
- 15) 小松亜弥音. 進捗報告:意思決定関与と認知機能の関連. SOMPO 福祉財団 2020年度ジェロントロジー研究助成課題班会議(第6回). 2021年8月31日.
- 16) 小松亜弥音. 最期の場所の意向に関する本人と家族の一致・不一致に関する検討. 長寿医療研究開

発費(21-45) NCGG-STORIES 班会議. 2021年7月21日.

- 17) 小松亜弥音. 進捗報告:意思決定関与に関連する要因. SOMPO 福祉財団 2020 年度ジェロントロジー研究助成課題班会議 (第5回). 2021年6月29日.
- 18) 小松亜弥音. 進捗報告:意思決定関与に関連する要因. SOMPO 福祉財団 2020 年度ジェロントロジー研究助成課題班会議 (第4回). 2021年5月25日.
- 19) 小松亜弥音. 最期の場所の意向の家族・本人との一致・不一致について. 長寿医療研究開発費(21-45) CGA 予後プロジェクト(現・NCGG-STORIES)班会議. 2021年4月20日.

## VI. メディア

- 1) 斎藤 民. 日本経済新聞. 2021年7月15日夕刊. 多様な交流,認知機能に効果.
- 2) 野口泰司. 47NEWS. 2021年9月21日. 孤立のうつ,日英で確認 子と交流,社会参加を.
- 3) 野口泰司. 室蘭民報. 2021年9月3日. 孤立のうつ,日英で確認 子と交流,社会参加を.
- 4) 野口泰司. 福井新聞. 2021年8月24日. 孤立でうつ日英共通 国立長寿医療研究センター発表 高齢者 子と交流,社会参加を.
- 5) 野口泰司. 京都新聞. 2021年8月14日. 社会的孤立で高齢者の抑うつリスク 日英データ分析で現れた傾向とは.
- 6) 野口泰司. 朝日新聞. 2021年7月2日. コロナで孤立した高齢者 認知機能の低下,2.7倍に.

## VII. 受賞

- 1) 野口泰司, 窪 優太, 林 尊弘, 富山直輝, 越智 亮, 林 浩之. 社会的孤立の変化と認知機能低下の関連—COVID-19 流行期間における縦断研究—. 優秀演題賞. 日本老年社会科学会第63回大会.
- 2) 野口泰司. Social inequalities in second-hand smoking among Japanese adults: A repeated cross-sectional study. 22th IEA World Congress of Epidemiology Travel Award. World Congress of Epidemiology 2021.
- 3) 小野 玲, 櫻井 孝, 杉本大貴, 内田一彰, 小松亜弥音, 野口泰司, 中川 威, 荒井秀典, 斎藤 民. 病型別にみたもの忘れ外来受診者の生命予後と死亡原因. 日本認知症学会奨励賞. 第40回日本認知症学会 学術集会.
- 4) 杉本大貴, 櫻井 孝, 小松亜弥音, 野口泰司, 中川 威, 木村 藍, 小野 玲, 斎藤 民. 認知症患者の希望する死亡場所と実際に関する実態調査. 日本認知症予防学会浦上賞. 第10回日本認知症予防学会 学術集会.
- 5) 大塚日花里, 岡橋さやか, 精山明敏. シミュレーション実験による災害体験時の生体反応に関する研究. ヒューマンインタフェース学会第22回学術奨励賞(2021年度)ヒューマンインタフェースシンポジウム2021.

## VIII. 外部資金獲得状況

- 1) 斎藤 民(代表). 軽度認知症者の社会参加促進による予後改善に向けた大規模疫学研究. JSPS 科研費 基盤 B. 260 万円(総額 300 万円)
- 2) 斎藤 民(代表). MCI 及び認知症を有する人とその家族介護者へのグループ型同時介入プログラムの実現可能性検証. AMED. 900 万円(総額 970 万円)

- 3) 斎藤 民(分担). 関節リウマチ患者の Successful Aging に向けたフレイル予防対策の構築. JSPS 科研費 基盤 B. 10 万円
- 4) 斎藤 民(分担). 統合データに基づく高齢者への社会的孤立軽減に向けた地域福祉実践のプログラム評価. JSPS 科研費 基盤 B. 30 万円
- 5) 斎藤 民(分担). Social Determinants of Dementia, Healthy Aging and Well-being: Examining positive Health Assets and Resilience of the Society. JSPS 科研費 国際共同研究強化 B. 10 万円
- 6) 斎藤 民(分担). 療養場所の違いに応じた認知症者のエンドオブライフケア充実に向けての調査研究－ COVID-19 流行の影響も踏まえて－. 厚労科研費補助金 疾病・障害対策研究分野 認知症対策研究. 70 万円
- 7) 中川 威(代表). 加齢に伴う喪失前後の変化を捉える測定法の基盤確立. JSPS 科研費 基盤 B. 95 万円 (総額 310 万円)
- 8) 中川 威(分担). 介護支援技術の評価法の開発及び技術開発・導入上の要件整理. JSPS 科研費 基盤 B. 50 万円
- 9) 中川威(分担). インフォーマルケアにおける介護者の生活実態の解明と在宅介護支援方策の検討. JSPS 科研費 基盤 B. 20 万円
- 10) 岡橋さやか(分担). 実証実験に基づく神経科学と芸術の融合によるバーチャル・アートの創成. JSPS 科研費 基盤 C. 18.5 万円
- 11) 石原眞澄(代表). 軽度認知症者と介護者のためのアート・プログラム開発と無作為化比較試験による検証. JSPS 科研費基盤 C. 90 万円(総額 90 万円)
- 12) 野口泰司(代表). 在宅介護高齢者の要介護の重度化予防に対する社会的関係性の役割の解明. JSPS 科研費 若手研究. 70 万円(総額 70 万円)
- 13) 野口泰司(代表). 新型コロナウイルス感染症流行下における地域高齢者の社会参加機会の減少による健康影響. 公益財団法人 在宅医療助成 勇美記念財団 2021 年度(前期)一般公募「在宅医療研究への助成」. 20 万円
- 14) 野口泰司(代表). 認知症者における行動心理症状の予後への影響の解明-大規模患者コホートデータによる検証-. 一般社団法人 愛知県健康増進財団 2021 年度「医学研究・健康増進活動」等助成. 50 万円
- 15) 小松亜弥音(代表). 軽度・中等度要介護高齢者の日々のケアへの意向尊重に専門職が抱える困難とその要因. JSPS 科研費 若手研究. 110 万円(総額 110 万円)
- 16) 小松亜弥音(代表). 在宅要介護高齢者の介護における意思決定がその後の心身機能や在宅介護継続に及ぼす影響. SOMPO 福祉財団 ジェロントロジー研究助成. 25 万円

# 老化疫学研究部

## I. 研究部概要

老化疫学研究部では「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究 (National Institute for Longevity Sciences - Longitudinal Study of Aging: NILS-LSA)」を実施するとともに、国内外の研究機関と連携し、老化の進行過程、老化要因、老年病の発症要因などを疫学的手法により明らかにし、高齢者の心と体の自立を促進するため研究を行う。

## II. 構成員

部 長：大塚 礼  
副 部 長：西田裕紀子  
研 究 員：丹下智香子，張 姝  
特任研究員：富田真紀子, Sala Giovanni, 古屋かな恵  
研究補助員：小笠原仁美，百瀬知奈，長森由紀子，水野和佳子，水野俊恵，藤井志保  
客員研究員：下方浩史，安藤富士子，新野直明，福川康之，今井具子，甲田道子，  
大蔵倫博，内田育恵，小坂井留美，北村伊都子，金 興烈，加藤友紀，  
周 明岳  
外来研究員：堀川千賀，得田久敬，黄 世宗，楽 冠好  
研 究 生：坪井さとみ，幸 篤武，中本真理子，小川高生

## III. 2021 年度の活動内容

### 1. 研究活動

#### (1) NILS-LSA 第 9 次調査の実施

2018 年 10 月より開始した NILS-LSA 第 9 次調査「脳とこころの健康調査II」は、2020 年 2 月以降は新型コロナウイルス感染症拡大の影響を受けたが、2022 年 2 月に 1,689 人(うち男性 50.1%)の追跡調査を完了した。内訳は 50 歳代 481 人(49 歳 1 人を含む)、60 歳代 510 人、70 歳代 440 人、80 歳代 233 人、90 歳代 25 人である。記述統計量(モノグラフ)の HP 公開に向けて、データクリーニングを実施した。

#### (2) NILS-LSA 既存試料(情報・検体)を用いた研究

長寿コホートの総合的研究(ILSA-J: The Integrated Longitudinal Studies on Aging in Japan)において、当部は事務局機能を担うとともに、NILS-LSA コホートとして参画した。ILSA-J では 2021 年度、高齢者の歩行速度や握力の時代的推移を報告し、この 10 年間で高齢者が若返りしている可能性や、フレイルの発症頻度の低下を発表した。

民間企業との NILS-LSA データを活用した共同/受託研究では、地域住民におけるアミノ酸摂取と認知機能の関連、多価不飽和脂肪酸の高摂取と余暇活動(芸術鑑賞)の認知機能保護効果、フレイルの戻りには乳製品の高摂取が関連していたこと、中高年女性におけるホットフラッシュの有症率および不眠症状との関連等を報告した。この他、6NC 事業として電子化医療情報を活用した 6NC 疾患横断的コホート研究基盤整備に関する研究、東北メディカル・メガバンク機構とのメタボローム解析を用いた認知機能低下予測ツールの開発、大阪大学との Arterial stiffness・Arterial sclerosis と認知機能低下に関する研究、台湾 National

Yang Ming University との Physio-cognitive decline syndrome の脳内神経基盤に関する研究、Kaohsiung Veterans General Hospital との身体機能と認知機能、抑うつと脳局所容積に関する研究等も進行しており、研究成果の投稿等を進めた。

更なるデータのオープン化および新規共同研究の開拓につなげる目的で、学会等を通して共同研究等の応募も呼びかけ、NCGG 所属員に対しても 2021 年 10 月からはオンデマンドで随時「NILS-LSA データを利用した共同研究への参加に関するご案内(音声付スライド)」を視聴できるようセンターポータルサイトに掲載した。またセンターHP を介して、一般向けに「すこやかな高齢期をめざしてワンポイントアドバイス」を 2 件発信し、研究成果の積極的還元にも努めた。

## 2. 社会活動

- 1) 日本公衆衛生雑誌・編集委員(大塚 礼)
- 2) 日本老年社会科学会・監事(西田裕紀子)

## IV. 研究成果

### 1. 刊行物

#### (1) 原著

- 1) [Uchida Y](#), [Mise K](#), [Suzuki D](#), [Fukunaga Y](#), [Hakuba N](#), [Oishi N](#), [Ogawa T](#), [Takahashi M](#), [Takumi Y](#), [Fujimoto S](#), [Maeda Y](#), [Nishizaki K](#), [Noda T](#), [Komune N](#), [Matsumoto N](#), [Nakagawa T](#), [Nishita Y](#), [Otsuka R](#), [Maegawa A](#), [Kimizuka T](#), [Miyata A](#), [Gonda A](#), [Ishikawa K](#), [Higashino Y](#), [Murakami S](#). A multi-institutional study of older hearing aids beginners – A prospective single-arm observation on executive function and social interaction. *JAMDA*, 22: 1168-1174, 2021.
- 2) [Makizako H](#), [Nishita Y](#), [Jeong S](#), [Otsuka R](#), [Shimada H](#), [Iijima K](#), [Obuchi S](#), [Kim H](#), [Kitamura A](#), [Ohara Y](#), [Awata S](#), [Yoshimura N](#), [Yamada M](#), [Toba K](#), [Suzuki T](#). Trends in the prevalence of frailty in Japan: A meta-analysis from the ILSA-J. *J Frailty Aging*, 10: 211-218, 2021.
- 3) [Kinoshita K](#), [Otsuka R](#), [Tange C](#), [Nishita Y](#), [Tomida M](#), [Ando F](#), [Shimokata H](#), [Arai H](#). Relationship between serum fatty acids and physical frailty in community-dwelling older Japanese adults. *J Frailty Aging*, 10: 237-240, 2021.
- 4) [Otsuka R](#), [Nishita Y](#), [Nakamura A](#), [Kato T](#), [Iwata K](#), [Tange C](#), [Tomida M](#), [Kinoshita K](#), [Nakagawa T](#), [Ando E](#), [Shimokata H](#), [Arai H](#). Dietary diversity is associated with longitudinal changes in hippocampal volume among Japanese community dwellers. *Eur J Clin Nutr*, 75: 946-953, 2021.
- 5) [Horikawa C](#), [Otsuka R](#), [Nishita Y](#), [Tange C](#), [Kato Y](#), [Tanaka T](#), [Rogi T](#), [Shibata H](#), [Ando F](#), [Shimokata H](#). Interaction between cognitive leisure activity and long-chain polyunsaturated fatty acid intake on global cognitive decline in a Japanese longitudinal cohort study: National Institute for Longevity Sciences-Longitudinal Study of Aging. *BMC Geriatr*, 21: 443 (12pages), 2021.
- 6) [Mizuno T](#), [Matsui Y](#), [Tomida M](#), [Suzuki Y](#), [Nishita Y](#), [Tange C](#), [Shimokata H](#), [Imagama S](#), [Otsuka R](#), [Arai H](#). Differences in the mass and quality of the quadriceps with age and sex and their relationships with knee extension strength. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 12: 900-912, 2021.
- 7) [Zhang S](#), [Otsuka R](#), [Nishita Y](#), [Nakamura A](#), [Kato T](#), [Iwata K](#), [Tange C](#), [Tomida M](#), [Ando F](#), [Shimokata H](#),

- Arai H. Green tea consumption is associated with annual changes in hippocampal volumes: A longitudinal study in community-dwelling middle-aged and older Japanese individuals. *Arch Gerontol Geriatr*, 96: 104454 (8pages), 2021.
- 8) Sugimoto T, Sakurai T, Akatsu H, Doi T, Fujiwara Y, Hirakawa A, Kinoshita F, Kuzuya M, Lee S, Matsuo K, Michikawa M, Ogawa S, Otsuka R, Sato K, Shimada H, Suzuki H, Suzuki H, Takechi H, Takeda S, Umegaki H, Wakayama S, Arai H. The Japan-multimodal intervention trial for prevention of dementia (J-MINT): The study protocol for an 18-month, multicenter, randomized, controlled trial. *J Prev Alz Dis*, 8: 465-476, 2021.
  - 9) Tomida M, Otsuka R, Tange C, Nishita Y, Kimura T, Stoelzel M, Tanaka-Amino K, Shimokata H, Terauchi M. Vasomotor symptoms, sleep problems, and depressive symptoms in community-dwelling Japanese women. *J Obstet Gynaecol Res*, 47: 3677-3690, 2021.
  - 10) Sugiura S, Nishita Y, Uchida Y, Shimono M, Suzuki H, Teranishi M, Nakashima T, Tange C, Otsuka R, Ando F, Shimokata H. Longitudinal associations between hearing aid usage and cognition in community-dwelling Japanese older adults with moderate hearing loss. *PLoS One*, 16: e0258520 (13pages), 2021.
  - 11) Saito T, Nishita Y, Tange C, Nakagawa T, Tomida M, Otsuka R, Ando F, Shimokata H, Arai H. Association between intra-individual changes in social network diversity and global cognition in older adults: Does closeness to network members make a difference? *J Psychosom Res*, 151: 110658 (6pages), 2021.
  - 12) Nakamoto M, Otsuka R, Tange C, Nishita Y, Tomida M, Imai T, Sakai T, Ando F, Shimokata H. Intake of isoflavones reduces the risk of all-cause mortality in middle-aged Japanese. *Eur J Clin Nutr*, 75: 1781-1791, 2021.
  - 13) Kinoshita K, Otsuka R, Takada M, Tsukamoto-Yasui M, Nishita Y, Tange C, Tomida M, Jinzu H, Shimokata H, Kuzuya M, Imaizumi A, Arai H. Low amino acid score of breakfast is associated with the incidence of cognitive impairment in older Japanese adults: A community-based longitudinal study. *J Prev Alz Dis*, 9: 151-157, 2022.
  - 14) Sugiura S, Uchida Y, Nishita Y, Teranishi M, Shimono M, Suzuki H, Nakashima T, Tange C, Otsuka R, Ando F, Shimokata H. Prevalence of usage of hearing aids and its association with cognitive impairment in Japanese community-dwelling elders with hearing loss. *Auris Nasus Larynx*, 49: 18-25, 2022.
  - 15) Otsuka R, Zhang S, Tange C, Nishita Y, Tomida M, Kinoshita K, Kato Y, Ando F, Shimokata H, Arai H. Association of dietary intake with the transitions of frailty among Japanese community-dwelling older adults. *J Frailty Aging*, 11: 26-32, 2022.
  - 16) Zhang S, Otsuka R, Nishita Y, Shimokata H, Arai H. Twenty-year prospective cohort study of the association between gait speed and incident disability: The NILS-LSA project. *Geriatr Gerontol Int*, 22: 251-253, 2022.
  - 17) Tomida M, Nishita Y, Tange C, Nakagawa T, Otsuka R, Ando F, Shimokata H. Typology of work–family balance among middle–aged and older Japanese adults. *Front Psychol*, 13: 751879 (12pages), 2022.
  - 18) 木下かほり, 大塚 礼, 高田理浩, 安居昌子, 西田裕紀子, 丹下智香子, 富田真紀子, 下方浩史, 今泉明, 荒井秀典. 地域在住中高年者におけるアミノ酸摂取量とエピソード記憶の横断的関連. *日老医誌*, 58: 579-590, 2021.

## (2) 書籍・総説

- 1) Uchida Y, Nishita Y, Otsuka R, Sugiura S, Sone M, Yamasoba T, Kato T, Iwata K, Nakamura A. Aging brain and hearing: A Mini-Review. *Front Aging Neurosci*, 13: 791604 (8pages), 2022.
- 2) 下方浩史. 高齢者に起こりやすい急変. 九訂 介護支援専門員基本テキスト 下巻 高齢者保健医療・福祉の基礎知識. 長寿社会開発センター. pp174-186, 2021.
- 3) 大塚 礼. 高齢者の健康と食事. *臨床栄養*. 139: pp201-208, 2021.
- 4) 大塚 礼. 新型コロナウイルス感染症に負けない食生活. *愛知の国保*. 651: pp14-15, 2021.
- 5) 下方浩史, 大塚 礼. 疫学調査からみた高齢者の運動. *Geriatr Med*. 59: pp957-961, 2021.
- 6) 大塚 礼, 西田裕紀子. 国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA). *老年内科*. 4: pp315-320, 2021.
- 7) 大塚 礼. 日々の食事と認知機能: 日本人を対象とした栄養疫学研究の成果. *認知症ケア事例ジャーナル*. 14: pp255-262, 2021.
- 8) 大塚 礼. 新型コロナウイルス感染症拡大による生活上の変化と留意点. *愛知の国保*. 653: pp14-15, 2022.
- 9) 大塚 礼. 食品摂取の多様性: 色々な食品を食べること. *Biophilia*. 10: pp39-46, 2022.
- 10) 加藤友紀, 大塚 礼. 牛乳・乳製品の摂取は高齢者のアルツハイマー病を含む認知症や認知機能低下の予防要因か? コホート研究の質的レビュー. *Nutrition Reviews*. 国際生命科学研究機構 (ILSI Japan). pp130-149, 2022.
- 11) 大塚 礼. コロナ下での心と体の健康を守るための食事. *日本臨床栄養協会誌*. 37: pp 19-25, 2022.
- 12) 大塚 礼. 性・年代別の死因と要介護原因疾患. *愛知の国保*, 649: pp20-21, 2021.
- 13) 西田裕紀子, 下方浩史. 心理的・社会的変化. 九訂 介護支援専門員基本テキスト 下巻 高齢者保健医療・福祉の基礎知識. 長寿社会開発センター. pp17-22, 2021.

## (3) その他

- 1) 小坂井留美. 健康づくり No.519. 2021 年 5 月. 握力は筋力のバロメーターになる?
- 2) 大塚 礼. 食事の多様性と認知症. 老いの取扱説明書 人生 100 年時代を生き抜くための、老化の最新知識. ニュートンプレス. pp66-67, 2021.
- 3) 大塚 礼. 毎日新聞. 2021 年 7 月 19 日朝刊. 人生 100 年クラブ 食 認知機能サポートうたう食品活用 法 栄養バランス補う.

## (4) 特許

- 1) 【特許出願中】発明者: 伊藤 礼(大塚 礼), 木下かほり, 荒井秀典 (国立長寿医療研究センター), 高田理浩, 安居昌子, 近藤寛子, 今泉 明 (味の素株式会社). 発明の名称: 認知機能に関する食物の評価方法. 出願年月日: 2019 年 10 月 18 日 (基礎出願年月日: 2019 年 6 月 18 日). 出願番号: 2019-191495 (基礎出願番号: 2019-113231). 出願人: 国立長寿医療研究センター, 味の素株式会社.

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Zhang S, Nishita Y, Otsuka R, Arai H. Symposium: Epidemiology of PCDS in participants of NILS-LSA project. International Symposium for Physio-Cognitive Decline Syndrome. Nov 28th 2021. Taipei (Hybrid Conference).
- 2) 大塚 礼. シンポジウム 地域在住中高年者におけるたんぱく質/アミノ酸摂取と認知機能・身体機能の関連:老化に関する長期縦断疫学研究. 日本アミノ酸学会 第6回産官学連携シンポジウム. 2021年5月31日. Web開催.
- 3) 大塚 礼. シンポジウム2「日本における高齢者コホート研究の成果」「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)」の目的と成果, 今後の展開. 第63回日本老年医学会学術集会. 2021年6月11日. Web開催.
- 4) 大塚 礼. 教育講演 17 高齢者の栄養疫学. 第63回日本老年医学会学術集会. 2021年6月11日～27日. Web開催.
- 5) 幸 篤武. シンポジウム 3「これからの健康づくり支援の在り方～コロナ禍における健康づくりから考える～」 コロナ禍と身体不活動. 第86回日本体力医学会中国・四国地方会. 2021年6月12日. Web開催.
- 6) 西田裕紀子. 自主企画フォーラム 高齢者のパーソナリティと健康—SONIC & NILS-LSA 共同研究の展開—. 日本老年社会学会第63回大会. 2021年6月12日～27日. Web開催.
- 7) 大塚 礼. スポンサーシップシンポジウム2 食による認知機能改善を考える～認知機能改善につながる食品成分の基礎、臨床研究の重要性～. 第10回日本認知症予防学会学術集会. 2021年6月26日. 横浜市(ハイブリッド開催).
- 8) 大塚 礼, 西田裕紀子. シンポジウム 10「精神疾患の栄養学的問題と栄養指導」 地域住民における認知機能・海馬容積の加齢変化と食事との関連. 第43回日本臨床栄養学会総会・第42回日本臨床栄養協会総会・第19回大連合大会. 2021年10月3日. Web開催.
- 9) 西田裕紀子. シンポジウム 1「社会的フレイル研究の最前線」 日本の老化研究データからみたフレイルの社会的側面と健康指標. 第8回日本サルコペニア・フレイル学会大会. 2021年11月6日. 豊中市(ハイブリッド開催).
- 10) 大塚 礼. ランチョンセミナー5 認知機能・海馬容積の加齢変化とその栄養学的緩衝要因を探る地域住民コホート研究. 第40回日本認知症学会学術集会. 2021年11月26日. 東京都(ハイブリッド開催).
- 11) 西田裕紀子. シンポジウム「認知の予備力について考える—疫学調査の知見から—」 認知の予備力と認知機能の加齢変化:NILS-LSAより. 日本認知心理学会第19回大会. 2022年2月28日. Web開催.
- 12) 西田裕紀子. シンポジウム『生涯発達における発達の最適化とWell-being』成人期・老年期の適応的な発達と支援」 Psychological well-being:「よく生きる」の構成要素. 日本発達心理学会第33回大会. 2022年3月6日. Web開催.

## (2) 国際学会

- 1) Otsuka R, Zhang S, Tomata Y, Tange C, Tomida M, Nishita Y, Ando F, Shimokata H, Tsuji I. Japanese diet and serum fatty acid composition among Japanese community dwellers. The 14th Congress of the International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids. May 10-14th 2021. Virtual Conference.
- 2) Horikawa C, Otsuka R, Nishita Y, Tange C, Kato Y, Tanaka T, Rogi T, Shibata H, Ando F, Shimokata H. Interaction between art appreciation and polyunsaturated fatty acid on global cognitive function in older



Japanese individuals: A longitudinal analysis. The 14th Congress of the International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids. May 10-14th 2021. Virtual Conference.

- 3) Zhang S, Otsuka R, Nishita Y, Nakamura A, Kato T, Uchida Y, Iwata K, Ando F, Shimokata H, Arai H. Positive effects of Japanese diet index score on annual change of transverse temporal gyrus in middle-aged and older Japanese community dwellers. 2021 Society for Epidemiologic Research Conference. Jun 22-25th 2021. Virtual Conference.
- 4) Tomida M, Nishita Y, Tange C, Otsuka R. Effects of work-family balance on hypertension among community-dwellers: A 3-year longitudinal study. The 32nd International Congress of Psychology. Jul 20th 2021. Virtual Conference.
- 5) Nishiya Y, Tange C, Tomida M, Otsuka R. Higher 'Purpose in life' predicts longevity among community-dwellers: An eight-year follow-up study. The 32nd International Congress of Psychology. Jul 20th 2021. Virtual Conference.
- 6) Zhang S, Otsuka R, Nishita Y, Nakamura A, Kato T, Iwata K, Tange C, Tomida M, Ando F, Shimokata H, Arai H. Green tea consumption is associated with annual changes in hippocampal volumes: A longitudinal study. World congress of epidemiology 2021. Sep 3-6th 2021. Virtual Conference.
- 7) Mizuno T, Matsui Y, Tomida M, Suzuki Y, Nishita Y, Tange C, Shimokata H, Imagama S, Otsuka R, Arai H. Is quadriceps assessment associated with a loss of muscle mass and declines in muscle strength and motor function? International Conference on Frailty and Sarcopenia Research 2021. Sep 29th-Oct 2nd 2021. Virtual Conference.

### (3) 一般発表

- 1) 水野隆文, 松井康素, 鈴木康雄, 富田真紀子, 西田裕紀子, 丹下智香子, 平岩秀樹, 下方浩史, 大塚 礼, 今釜史郎, 荒井秀典. 地域住民における大腿四頭筋の加齢性変化と筋力との関係—横断研究—. 第94回日本整形外科学会学術総会. 2021年5月22日. 東京都(ハイブリッド開催).
- 2) 大塚 礼, 張 姝, 西田裕紀子, 丹下智香子, 富田真紀子, 安藤富士子, 下方浩史. 中高年住民における性年代別のNa摂取源:3時点、4年間の検討. 第57回日本循環器病予防学会学術集会. 2021年6月6日. Web開催.
- 3) 木下かほり, 大塚 礼, 西田裕紀子, 丹下智香子, 富田真紀子, 張 姝, 安藤富士子, 下方浩史, 荒井秀典. 地域在住高齢者の朝食たんぱく質摂取量の多寡からみたアミノ酸スコアと筋力低下の縦断的関連. 第63回日本老年医学会学術集会. 2021年6月11日~27日. Web開催.
- 4) 安藤富士子, 西田裕紀子, 大塚 礼, 下方浩史. 中高年地域住民における降圧薬服用と頭部MRI3次元解析での脳容積との関連—ACE阻害薬・Ca拮抗薬の比較. 第63回日本老年医学会学術集会. 2021年6月11日~27日. Web開催.
- 5) 西田裕紀子, 大塚 礼, 中村昭範, 丹下智香子, 富田真紀子, 木下かほり, 張 姝, 安藤富士子, 下方浩史, 荒井秀典. 地域在住中高年者の身体活動は海馬容積の減少を抑制する:10年間の追跡. 第63回日本老年医学会学術集会. 2021年6月11日~27日. Web開催.
- 6) 西田裕紀子, 牧迫飛雄馬, 鄭 丞媛, 大塚 礼, 藤原佳典, 北村明彦, 鈴木宏幸, 渡辺修一郎, 近藤克則, 島田裕之, 鈴木隆雄. 地域在住高齢者の認知機能の時代的推移—長寿コホートの総合的研究

(ILSA-J)よりー。日本老年社会科学会第 63 回大会。2021 年 6 月 12 日～27 日。Web 開催。

- 7) 富田真紀子, 丹下智香子, 西田裕紀子, 大塚 礼, 安藤富士子, 下方浩史. 中年期女性の更年期症状とソーシャルサポートの関連ーNILS-LSA データを用いた横断研究ー。日本老年社会科学会第 63 回大会。2021 年 6 月 12 日～27 日。Web 開催。
- 8) 丹下智香子, 西田裕紀子, 富田真紀子, 大塚 礼, 安藤富士子, 下方浩史, 荒井秀典. 地域在住高齢者の身体的フレイルレベルと総死亡リスクに対する余暇活動の影響。日本老年社会科学会第 63 回大会。2021 年 6 月 12 日～27 日。Web 開催。
- 9) 大塚 礼, 木下かほり, 張 姝, 西田裕紀子, 丹下智香子, 富田真紀子, 加藤友紀, 安藤富士子, 下方浩史, 荒井秀典. 朝・昼・夕・間食における主なたんぱく質摂取源食品の摂取多様性とサルコペニア発症との関連。第 8 回日本サルコペニア・フレイル学会大会。2021 年 11 月 6 日～7 日。豊中市(ハイブリッド開催)。
- 10) 安岡実佳子, 丹下智香子, 西田裕紀子, 富田真紀子, 渡邊良太, 下方浩史, 大塚 礼, 小嶋雅代. 関節リウマチ既往者の身体機能、認知機能の経年変化。第 32 回日本疫学会学術総会。2022 年 1 月 26 日～3 月 13 日。Web 開催。
- 11) 大塚 礼, 佐藤亜希子, 後藤三緒, 壁谷恵子, 丹下智香子, 張 姝, 富田真紀子, 安藤富士子, 下方浩史, 西田裕紀子, 荒井秀典. 地域在住高齢者の睡眠時間と総死亡の関連: Biomarker Project 予備解析。第 32 回日本疫学会学術総会。2022 年 1 月 26 日～3 月 13 日。Web 開催。
- 12) Zhang S, Otsuka R, Nishita Y, Tange C, Tomida M, Ando F, Shimokata H, Arai H. A weighted Japanese diet index and incident dementia: A 20-year follow-up of the NILS-LSA project. 第 32 回日本疫学会学術総会。2022 年 1 月 27 日。Web 開催。

#### (4) その他

- 1) 大塚 礼. 食および食品成分と認知機能の関連。様々な「食」の観点から認知機能を考える～with コロナ時代の認知症予防の課題とともに～。第 1 回メディアセミナー 食から認知機能について考える会&日本認知症予防学会共催。2021 年 5 月 7 日。Web 開催。
- 2) 大塚 礼. 在宅栄養管理各論～認知症～。第 4 回在宅栄養専門管理栄養士専門研修。2021 年 7 月 1 日～31 日。Web 開催。
- 3) 大塚 礼. 脂肪酸摂取と身体的フレイルの関連性に関する研究。2021 年度糧食研究会 研究報告会。2021 年 7 月 6 日～12 日。Web 開催。
- 4) 大塚 礼. 高齢者の健康と栄養～コロナ禍において高齢者が食事で気を付けたいこと～。高齢者の健康と栄養を考える研修会。2021 年 7 月 14 日。大垣市。
- 5) 富田真紀子, 大塚 礼, 丹下智香子, 西田裕紀子, 木村友美, Stoelzel Matthias, 田中敬子, 下方浩史, 寺内公一. 地域在住中高年女性のホットフラッシュと不眠症状および抑うつ傾向の関連: 老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)から。Social Science Seminar。2021 年 7 月 15 日。大府市。
- 6) 堀川千賀, 大塚 礼, 加藤友紀, 西田裕紀子, 丹下智香子, 富田真紀子, 安藤富士子, 下方浩史. 認知機能に対する必須脂肪酸摂取と知的活動の組合せについてー大規模地域住民での縦断解析ー。第 17 回「必須脂肪酸と健康」研究会。2021 年 8 月 2 日。京都市。
- 7) 大塚 礼. 認知機能・海馬容積の加齢変化と個人差に関わる要因: 老化に関する長期縦断疫学研究

(NILS-LSA)の成果と展望. 第13回横浜市青葉区認知症勉強会. 2021年9月15日. Web開催.

- 8) 松井康素, 水野隆文, 大羽宏樹, 大塚 礼. 大腿中央部 CT 画像による大腿四頭筋評価の有用性. 第6回 NCGG サマーリサーチセミナー. 2021年11月24日. 大府市.
- 9) 大塚 礼. 高齢者の健康と栄養: コロナ禍において高齢者が食事で気を付けたいこと. 高齢者の栄養対策研修会. 2021年12月17日. Web開催.
- 10) 大塚 礼. 免疫力を高める食事とこれからの栄養・食生活のあり方. 食育健康サミット 2021「ポストコロナ時代に向けた新しい生活様式の提言～日本型食生活と運動を中心に～」. 2022年1月20日～4月30日. Web開催.
- 11) Zhang S, Nishita Y, Otsuka R, Arai H. Epidemiology of PCDS in NILS-LSA participants. 第7回老年医学イノベーションフォーラム(ファカルティの会). 2022年1月22日. Web開催.
- 12) 大塚 礼. 地域在住中高年者における栄養摂取と身体機能に関する研究. 高齢者栄養分野 研究進捗報告会. 2022年2月17日. Web開催.
- 13) 西田裕紀子. 健康長寿社会における幸せな老いとは—高齢者心理学からのメッセージ—. 放送大学愛知学習センター主催 第56回オンライン講演会. 2022年2月19日. Web開催.
- 14) 大塚 礼. コロナ禍における食事と健康. ILSI Japan ライフサイエンス・シンポジウム. 2022年3月3日. Web開催.

## V. 研究班会議の発表

- 1) 西田裕紀子. 脳局所容積の加齢変化と認知機能、幸福感の経時的相互関係: 10年の長期縦断疫学研究. 科学研究費助成事業 学術変革領域研究(A)「生涯学」第2回領域会議. 2021年10月10日. Web開催.
- 2) 西田裕紀子. 脳局所容積の加齢変化と認知機能、幸福感の経時的相互関係: 研究の進捗とNILS-LSAの紹介. 科学研究費助成事業 学術変革領域研究(A)「生涯学」第3回領域会議. 2022年3月5日. Web開催.
- 3) Zhang S, Nishita Y, Otsuka R. Green tea consumption is associated with annual changes in hippocampal volumes: A longitudinal study in community-dwelling middle-aged and older Japanese individuals. 科学研究費助成事業 学術変革領域研究(A)「生涯学」第3回領域会議. 2022年3月5日. Web開催.

## VI. メディア

- 1) 大塚 礼. 味の素認知機能レター. 2021年4月2日. 認知機能低下を食い止めるカギは「運動」「睡眠」「食事(たんぱく質摂取)」.
- 2) 大塚 礼. 月刊ケアマネジメント5月号. 2021年4月30日. バランスの良い、楽しい食事を心がけよう.
- 3) 堀川千賀, 大塚 礼, 西田裕紀子, 丹下智香子, 加藤友紀, 田中高生, 櫛木智裕, 柴田浩志, 安藤富士子, 下方浩史. サントリー ニュースリリース, 時事ドットコム, とれまがニュース, excite.ニュース. 2021年5月10日. 「運動・芸術鑑賞」と「長鎖高度不飽和脂肪酸(DHA・EPA・ARA)摂取」の組み合わせによる認知機能維持の可能性を確認.
- 4) 大塚 礼. マイライフニュース, livedoor News, Kirei Style. 2021年5月10日. 食から認知機能について考える会、日本 認知症予防学会と共催でメディアセミナーを開催、認知機能に対する「食」の影響やコロナ禍における認知症予防の課題などを説明.

- 5) 大塚 礼. 医療タイムス WEB 版. 2021 年 5 月 17 日. 「食」の観点から見た認知機能.
- 6) 大塚 礼. 高齢者住宅新聞. 2021 年 5 月 19 日. 認知機能の長期コホート 国立長寿医療研究センター食との関係調査.
- 7) 大塚 礼. 千葉日報. 2021 年 5 月 30 日朝刊. 多いおかずで認知症予防 長期追跡調査で裏付け 米穀中心の日本食でも.
- 8) 大塚 礼. W LIFE. 2021 年 5 月 30 日. 飲酒が脳の萎縮や認知症リスクを高める! ?
- 9) 大塚 礼. 十勝毎日新聞. 2021 年 5 月 31 日朝刊. コロナで認知機能低下の危険.
- 10) 大塚 礼. 神戸新聞. 2021 年 5 月 31 日朝刊. 豊富なおかずで認知症予防 長期追跡調査で裏付け DHA やイソフラボン多いとリスク軽減 食品摂取の多様性が鍵.
- 11) 大塚 礼. 大分合同新聞. 2021 年 5 月 31 日朝刊. 多いおかずで認知症予防 長寿研が長期追跡、一定の効果 海馬の萎縮度合いも小さく.
- 12) 大塚 礼. 日刊ゲンダイ, 日刊ゲンダイヘルスケア+, Yahoo! ニュース, Rakuten Infoseek News, goo ニュース. 2021 年 6 月 2 日. 具材たっぷり食事 認知機能を維持し脳の萎縮を抑制する.
- 13) 大塚 礼. 茨城新聞. 2021 年 6 月 3 日朝刊. 多いおかずが認知症防ぐ 長寿研追跡調査で裏付け.
- 14) 大塚 礼. 沖縄タイムス. 2021 年 6 月 3 日朝刊. 多様なおかず 認知症予防 長寿研追跡調査 魚介・豆類摂取がカギ.
- 15) 大塚 礼. 徳島新聞. 2021 年 6 月 3 日朝刊. 国立長寿研調査 多いおかずで認知症予防 さまざまな栄養摂取 効果か.
- 16) 大塚 礼. 大阪日日新聞, 日本海新聞. 2021 年 6 月 3 日朝刊. 多いおかずで認知症予防 長期の追跡調査で裏付け 米穀中心の日本食でも.
- 17) 大塚 礼. 沖縄タイムス+. 2021 年 6 月 3 日. 多様なおかず 認知症予防 長寿研追跡調査 魚介・豆類摂取がカギ 米穀中心の日本食でも.
- 18) 大塚 礼. 宮崎日日新聞. 2021 年 6 月 4 日朝刊. 多いおかず 認知症予防 / 「健康への配慮も関連」 / 長寿研が長期追跡調査.
- 19) 大塚 礼. 山陽新聞. 2021 年 6 月 5 日朝刊. おかず多いと認知症抑制 長寿研 長期追跡調査 栄養バランス「予防に一定効果」裏付け.
- 20) 大塚 礼. 愛媛新聞. 2021 年 6 月 6 日朝刊. おかず多め 認知症予防 長寿研 長期追跡調査で裏付け 「食多様性」点数化 日本食でも一定効果.
- 21) 大塚 礼. 京都新聞. 2021 年 6 月 7 日朝刊. 多いおかずで認知症予防 長寿研の追跡調査で裏付け さまざまな栄養素摂取「海馬の萎縮度小さく」.
- 22) 大塚 礼. 福島民報. 2021 年 6 月 7 日朝刊. 多いおかずで認知症予防 国立長寿研長期追跡調査 米穀中心の日本食でも.
- 23) 大塚 礼. 新潟日報. 2021 年 6 月 7 日朝刊. 多いおかずで認知症予防 長寿研が長期追跡調査 多様な食品摂取 機能低下抑制を裏付け.
- 24) 大塚 礼. 静岡新聞. 2021 年 6 月 8 日夕刊. 多様なおかず 認知症を予防 長寿研長期追跡で裏付け 海馬の萎縮度合いも小さく.
- 25) 大塚 礼. 南日本新聞. 2021 年 6 月 8 日朝刊. おかず多いほど認知症予防 国立長寿研が追跡調査 米穀中心の日本食でも証明.

- 26) 名古屋大学, 国立長寿医療研究センター, 名古屋大学 プレスリリース, 2021年6月8日, 日本人の年齢・性別による大腿四頭筋の筋肉量と質の違いが明らかに.
- 27) 大塚 礼, 佐賀新聞, 2021年6月9日朝刊, 長期追跡調査で裏付け 多いおかげで認知症予防.
- 28) 名古屋大学, 国立長寿医療研究センター, Qlife Pro 医療 NEWS, 2021年6月10日, 加齢に伴う筋肉の量・質の低下、男性は女性より急激に起こると判明ー長寿研ほか.
- 29) 大塚 礼, 山陰中央新報, 山陰中央新報デジタル, 2021年6月10日朝刊, 多様なおかげで 認知症予防 長寿研長期追跡調査で裏付け 海馬の萎縮度合い小さく.
- 30) 国立長寿医療研究センター, 名古屋大学, 国立長寿医療研究センター プレスリリース, 2021年6月18日, 日本人の年齢・性別による大腿四頭筋の筋肉量と質の違いが明らかに.
- 31) 大塚 礼, 岩手日報, 2021年6月18日朝刊, 豊富なおかげで認知症予防 長寿研の長期追跡調査 米穀中心の日本食も効果.
- 32) 大塚 礼, 山梨日日新聞, 2021年6月24日朝刊, 認知症予防 多様な食材で 国立長寿研が長期追跡調査.
- 33) 大塚 礼, 高知新聞, 2021年6月25日朝刊, 多様なおかげで認知症予防 栄養のバランス 脳萎縮抑制 国立長寿研長期追跡調査で裏付け.
- 34) 大塚 礼, 福島民友, 2021年6月28日朝刊, 多様なおかげで認知症予防 国立長寿研長期追跡調査 海馬の萎縮度も小さく.
- 35) 大塚 礼, 秋田さきがけ, 2021年6月28日朝刊, 食による認知症予防 多様な食材、効果的 長寿研が長期追跡調査.
- 36) 大塚 礼, 毎日が発見 7月号, 2021年6月28日, 食の多様性と認知機能.
- 37) 大塚 礼, 毎日が発見ネット, 2021年7月14日, 彩り豊かな食卓が「認知症リスク」を抑える!? 「食」の多様性と「認知機能」の関係.
- 38) 国立長寿医療研究センター, 東京医科歯科大学, アステラス製薬, 国立長寿医療研究センター プレスリリース, 2021年9月1日, 中高年女性におけるホットフラッシュの有症率および不眠症状との関連.
- 39) 大塚 礼, 食から認知機能を考える会, 2021年9月5日, 食と認知機能のお役立ち情報・コラム 食と認知機能の維持・改善の関係について 国内外の「疫学研究」から見えること①.
- 40) 大塚 礼, 食から認知機能を考える会, 2021年9月5日, 食と認知機能のお役立ち情報・コラム 食と認知機能の維持・改善の関係について 国内の「疫学研究」から見えること②.
- 41) 大塚 礼, 毎日新聞, 2021年9月20日朝刊, 日々の食事における注意点 たんぱく質を意識し食事の「ギアチェンジ」を.
- 42) 大塚 礼, 読売新聞, 2021年10月7日夕刊, いろいろ摂取 認知機能低下防ぐ.
- 43) 国立長寿医療研究センター, 名古屋大学, 中日新聞, 2021年10月17日朝刊, 長寿研と名大 性別や年代で太もも研究 加齢で筋肉量減少 質も低下.
- 44) 国立長寿医療研究センター, 名古屋大学, 中日新聞 Web, 2021年10月17日, 加齢で筋肉減少、質も低下 長寿研と名大、「サルコペニア」の的確な診断に期待.
- 45) 大塚 礼, SOMPO 笑顔倶楽部, 2021年10月21日, 認知機能低下予防と食べ物との関係とは? 免疫力が上がるバランスのいい食事はコロナ等の感染症予防にも効果的!
- 46) 大塚 礼, 富田真紀子, 山口新聞, 2021年11月4日朝刊, 女性のほてり、のぼせ 40歳以上4人に1

人経験 高齢でも症状、不眠と関係。

- 47) 大塚 礼, 富田真紀子. 高知新聞. 2021年11月5日朝刊. 中高年女性の「ほてり」「のぼせ」4人に1人が症状経験 不眠と関係 高齢まで継続症例も.
- 48) 大塚 礼, 富田真紀子. 京都新聞電子版. 2021年11月6日. 中高年女性に起きる「ホットフラッシュ」疫学調査で不眠と強い関係.
- 49) 大塚 礼, 富田真紀子. デーリー東北. 2021年11月8日朝刊. 4人に1人 ほてり、のぼせ 閉経後の中高年女性 不眠との関係も明らかに.
- 50) 大塚 礼, 富田真紀子. 熊本日日新聞. 2021年11月8日朝刊. 40歳以上女性 ほてり25%が経験 「ホットフラッシュ」閉経挟みピーク 高齢まで継続も 不眠とも密接に関係.
- 51) 大塚 礼, 富田真紀子. 静岡新聞. 2021年11月9日夕刊. ほてり、のぼせ 中高年女性4人に1人 高齢まで継続、不眠とも関係.
- 52) 大塚 礼, 富田真紀子. 宮崎日日新聞. 2021年11月9日朝刊. ほてり、のぼせ 4人に1人経験 閉経に伴うホルモンの変化原因 疫学調査で不眠と関係 50代がピーク 長期化も.
- 53) 大塚 礼, 富田真紀子. 埼玉新聞. 2021年11月10日朝刊. 4人に1人 症状経験 女性のほてり、のぼせ 高齢でも継続 不眠と関係.
- 54) 大塚 礼, 富田真紀子. 信濃毎日新聞. 2021年11月11日朝刊. 中高年女性のほてり・のぼせ「ホットフラッシュ」4人に1人経験 不眠と関係 研究チーム「我慢せず受診を」.
- 55) 大塚 礼, 富田真紀子. 茨城新聞. 2021年11月11日朝刊. 女性の4人に1人経験 「ホットフラッシュ」ほてり のぼせ 高齢でも、不眠と強い関係.
- 56) 大塚 礼, 富田真紀子. 神戸新聞. 2021年11月11日朝刊. 国立長寿医療研など解明 顔や体のほてり、のぼせ ホットフラッシュ 中高年女性 25%が経験 高齢で症状継続も／不眠にも関係.
- 57) 大塚 礼, 富田真紀子. 山陰中央新報. 2021年11月11日朝刊. 女性のほてり、のぼせ 4人に1人症状経験 高齢でも、不眠と関係.
- 58) 大塚 礼, 富田真紀子. 山陽新聞. 2021年11月13日朝刊. 国立長寿医療研究センターなどのチーム 40歳以上女性調査 ホットフラッシュ 4人に1人経験 症状続く高齢者も 我慢せず受診を.
- 59) 大塚 礼, 富田真紀子. 愛媛新聞. 2021年11月14日朝刊. ほてりやのぼせ「ホットフラッシュ」一般住民大規模調査 40歳以上の女性 4人に1人経験 高齢まで継続 不眠と関係.
- 60) 大塚 礼, 富田真紀子. 下野新聞. 2021年11月16日朝刊. 中高年女性のほてり、のぼせ 4人に1人が症状経験 高齢でも、不眠と関係.
- 61) 大塚 礼, 富田真紀子. 沖縄タイムス. 2021年11月16日朝刊. ホットフラッシュ ほてりやのぼせ 女性の25%経験 閉経に伴う症状 高齢でも.
- 62) 大塚 礼, 富田真紀子. 東奥日報. 2021年11月22日朝刊. 女性のほてり、のぼせ 40歳以上4人に1人経験 高齢まで続く症状・不眠と強い関係.
- 63) 大塚 礼, 富田真紀子. 山形新聞. 2021年11月22日朝刊. 中高年女性の「ホットフラッシュ」4人に1人 症状経験 ほてりや発汗 高齢でも持続、不眠と関係.
- 64) 大塚 礼, 富田真紀子. 毎日新聞, 毎日新聞電子版. 2021年11月25日. 閉経に伴うほてり、のぼせ 4人に1人経験、我慢禁物.
- 65) 大塚 礼, 富田真紀子. 徳島新聞. 2021年11月26日朝刊. 中高年女性のほてり・のぼせ 4人に1人

経験 不眠と関係.

- 66) 大塚 礼, 富田真紀子. 秋田さきがけ. 2021 年 11 月 27 日朝刊. 中高年女性のほてり、のぼせ 症状経験 4 人に 1 人 長寿研など研究チーム 不眠と強い関係も.
- 67) 大塚 礼, 富田真紀子. 琉球新報. 2021 年 12 月 1 日朝刊. 女性 4 人に 1 人 ほてり経験 閉経時期の変化「ホットフラッシュ」 不眠と関係、リスク 2 倍に.
- 68) 大塚 礼, 富田真紀子. 西日本新聞. 2021 年 12 月 6 日朝刊. ホットフラッシュ 4 人に 1 人 女性ホルモンの揺らぎ 不眠リスクも ピーク 50 代「我慢せず受診を」.
- 69) 大塚 礼, 富田真紀子. 大分合同新聞. 2021 年 12 月 6 日朝刊. 40 歳以上の 4 人に 1 人が経験 女性に多いほてり、のぼせ 高齢まで続く、不眠と関係も.
- 70) 国立長寿医療研究センター. 日本経済新聞電子版. 2021 年 12 月 8 日. 認知症予防の食事法 主食・主菜・副菜のバランスが効く.
- 71) 国立長寿医療研究センター. 日本経済新聞. 2021 年 12 月 8 日夕刊. 生活習慣病の予防意識して 認知機能が低下しにくい食事や食べ方は 種類多く摂り、栄養偏りなく.
- 72) 大塚 礼, 富田真紀子. 47NEWS. 2021 年 12 月 16 日. 4 人に 1 人が症状経験 女性のほてり、のぼせ 高齢でも、不眠と関係.
- 73) 大塚 礼. ラジオ NIKKEI 第一放送 医学講座. 2021 年 12 月 21 日. 認知症予防に有効と考えられる食事ー内外のエビデンスを基にー.
- 74) 杉浦彩子. Care Net. 2021 年 12 月 24 日. 補聴器で難聴の人の認知機能低下が緩やかにー日本人での縦断的検討.
- 75) 大塚 礼, 富田真紀子. 岐阜新聞 Web. 2021 年 12 月 27 日. 中高年女性のほてり、のぼせ 4 人に 1 人、症状を経験 「不眠」とも関係 ホルモンに揺らぎ.
- 76) 大塚 礼, 富田真紀子. 岐阜新聞. 2021 年 12 月 27 日朝刊. 中高年女性のほてり、のぼせ 4 人に 1 人、症状を経験 「不眠」とも関係 ホルモンに揺らぎ.
- 77) 国立長寿医療研究センター, 味の素株式会社. Health Day News. 2022 年 3 月 14 日. 朝食のタンパク質の質が認知機能と関連ー国立長寿医療研究センター.
- 78) 国立長寿医療研究センター, 味の素株式会社. MSD マニュアル家庭版. 2022 年 3 月 14 日. 朝食のタンパク質の質が認知機能と関連ー国立長寿医療研究センター.
- 79) 国立長寿医療研究センター, 味の素株式会社. 日経 BP Beyond Health. 2022 年 3 月 15 日. 認知機能と関連する朝食の“質”とは.
- 80) 国立長寿医療研究センター, 味の素株式会社. ナース専科. 2022 年 3 月 16 日. 朝食のタンパク質の質が認知機能と関連ー国立長寿医療研究センター.
- 81) 国立長寿医療研究センター, 味の素株式会社. @DIME. 2022 年 3 月 17 日. 朝食で良質なタンパク質を摂ると認知機能の低下予防につながる可能性、国立長寿医療研究センター報告.
- 82) 国立長寿医療研究センター, 味の素株式会社. m3.com. 2022 年 3 月 21 日. 朝食のタンパク質の質が認知機能と関連ー国立長寿医療研究センター PDCAAS で 3 群に分け 4 年追跡.
- 83) 国立長寿医療研究センター, 味の素株式会社. 毎日新聞「医療プレミア」ヘルスデーニュース. 2022 年 3 月 22 日. 朝食の「良質なたんぱく質」が認知機能低下を防ぐ？

## VII. 受賞

- 1) 西田裕紀子, 大塚 礼, 中村昭範, 丹下智香子, 富田真紀子, 木下かほり, 張 姝, 安藤富士子, 下方浩史, 荒井秀典. 地域在住中高年者の身体活動は海馬容積の減少を抑制する:10 年間の追跡. 優秀演題賞. 第 63 回日本老年医学会学術集会. 2021 年 6 月 11-27 日.
- 2) 西田裕紀子, 牧迫飛雄馬, 鄭 丞媛, 大塚 礼, 藤原佳典, 北村明彦, 鈴木宏幸, 渡辺修一郎, 近藤克則, 島田裕之, 鈴木隆雄. 地域在住高齢者の認知機能の時代的推移—長寿コホートの総合的研究 (ILSA-J) より— . 優秀演題賞. 日本老年社会科学会第 63 回大会. 2021 年 6 月 12 日~27 日.

## VIII. 外部資金獲得状況

- 1) 大塚 礼 (分担). 認知症予防を目指した多因子介入によるランダム化比較研究. 認知症対策官民イノベーション実証基盤整備事業. 200 万円
- 2) 大塚 礼 (分担). 地域住民を対象とした生活習慣病予防等健康づくりの推進のための栄養・運動・休養複合型プログラム (対面・オンラインハイブリット型) の開発に向けた基盤研究. 厚生労働科学研究費補助金 (循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業). 100 万円
- 3) 大塚 礼 (分担). 軽度認知障害の人における進行予防と精神心理的支援のための手引き作成と介入研究. 厚生労働科学研究費補助金 (認知症政策研究事業). 100 万円
- 4) 富田真紀子 (代表). 中高年者のワーク・ライフ・バランスと就業中および退職後の心の健康に関する縦断研究. 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). 74 万円 (総額 74 万円)
- 5) 丹下智香子 (代表). 健康寿命の延伸を目指す心理的・社会的戦略の構築. 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). 99 万円 (総額 99 万円)
- 6) 西田裕紀子 (代表). 「人生における目的」が心身の健康に及ぼす影響とメカニズムに関する学際的縦断研究. 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). 60 万円 (総額 60 万円)
- 7) 大塚 礼 (分担). 大腿中央部の筋肉・脂肪形態と運動機能や転倒、骨粗鬆症その他疾患との関連. 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). 20 万円
- 8) 大塚 礼 (分担). 単剤・多剤の処方薬長期連用が認知機能関連の脳局所容積に及ぼす影響—探索的縦断研究. 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). 50 万円
- 9) 西田裕紀子 (分担). 単剤・多剤の処方薬長期連用が認知機能関連の脳局所容積に及ぼす影響—探索的縦断研究. 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). 50 万円
- 10) 大塚 礼 (分担). 大豆摂取の記憶関連脳容積への影響—エストロゲン受容体遺伝子型を考慮した縦断研究. 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). 12.5 万円
- 11) 西田裕紀子 (分担). 大豆摂取の記憶関連脳容積への影響—エストロゲン受容体遺伝子型を考慮した縦断研究. 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). 12.5 万円
- 12) 丹下智香子 (代表). アドバンス・ケア・プランニングの普及・推進に向けた死生観の解明: 長期縦断研究. 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). 60 万円 (総額 78 万円)
- 13) 張 姝 (代表). Does Japanese diet prevent brain atrophy in cognitively normal individuals: a 10-years cohort study of middle-aged and elderly dwelling Japanese. 科学研究費助成事業 学術研究助成基金助成金 研究活動スタート支援. 110 万円 (総額 143 万円)
- 14) 大塚 礼 (代表). 脳の形態学的加齢変化に及ぼす生活習慣の影響: 地域在住中高年者の 10 年間の追



- 跡. 科学研究費助成事業 科学研究費補助金 基盤研究(B). 90 万円 (総額 117 万円)
- 15) 西田裕紀子(分担). 脳の形態学的加齢変化に及ぼす生活習慣の影響:地域在住中高年者の 10 年間の追跡. 科学研究費助成事業 科学研究費補助金 基盤研究(B). 10 万円
- 16) 大塚 礼(分担). 多価不飽和脂肪酸はサルコペニア・フレイルを改善するか:地域住民コホート研究. 科学研究費助成事業 科学研究費補助金 基盤研究(B). 25 万円
- 17) 丹下智香子(分担). 多価不飽和脂肪酸はサルコペニア・フレイルを改善するか:地域住民コホート研究. 科学研究費助成事業 科学研究費補助金 基盤研究(B). 25 万円
- 18) 大塚 礼(分担). 関節リウマチの Successful Aging に向けたフレイル予防対策の構築. 科学研究費助成事業 科学研究費補助金 基盤研究(B). 10 万円
- 19) 富田真紀子(分担). 理系女性研究者の出産・育児と多様なキャリアの形成に関する縦断研究. 科学研究費助成事業 科学研究費補助金 基盤研究(B). 8 万円
- 20) 大塚 礼(分担). アルツハイマー病保護因子 APOE2 多型の作用機序の解明と治療薬開発への応用. 科学研究費助成事業 科学研究費補助金 基盤研究(B). 10 万円
- 21) 西田裕紀子(分担). アルツハイマー病保護因子 APOE2 多型の作用機序の解明と治療薬開発への応用. 科学研究費助成事業 科学研究費補助金 基盤研究(B). 10 万円
- 22) 西田裕紀子(代表). 脳局所容積の加齢変化と認知機能、幸福感の経済的相互関係:10 年の長期縦断疫学研究. 科学研究費助成事業 科学研究費補助金 学術変革領域研究(A) 公募研究. 490 万円 (総額 637 万円)
- 23) 張 姝(代表). New dietary approach to prevent brain atrophy in non-demented Japanese community dwellers: a 10-year longitudinal MRI study. 三島海雲記念財団 2021 年度学術研究奨励金(個人研究奨励金). 100 万円 (総額 100 万)

## フレイル研究部

### I. 研究部概要

フレイル研究部は、フレイルの適切な評価、予防、治療、ケアに関する研究・開発を推進している。また、地域や医療機関におけるフレイル予防・啓発支援、広く利用可能な教材の作成・提供にも力を入れている。

### II. 構成員

部 長：小嶋雅代

副 部 長：佐竹昭介

研 究 員：木下かほり、安岡実佳子

特任研究員：渡邊良太、李 嘉琦

研究補助員：船津恵子、吉永京子、木戸ゆかり、横山しのぶ、神谷真由美、伊藤理恵

外来研究員：辻村尚子、藤田ひとみ、大谷隆浩、上地香杜

研 究 生：野木村茜、大関紗依

### III. 2021 年度の活動内容

#### 1. 研究活動

##### (1) 関節リウマチ患者および地域在住高齢者のフレイルに関する研究

###### 1) 高齢発症関節リウマチのレジストリ研究

代表的な慢性炎症性疾患である関節リウマチ患者を対象として、全国 19 施設と共同し、高齢発症例のレジストリ研究を開始した。今年度は既存の大規模 RA コホートデータを用いて、高齢発症 RA の治療実態の把握を行い、その分析結果を基に、RA 診療のエキスパート、老年医学の専門家、患者代表によるコンセンサス会議で情報収集項目を決定した。本研究の成果は次の関節リウマチ診療ガイドラインのアップデートに反映されることが期待される。

###### 2) 国立長寿医療研究センター病院での関節リウマチ (RA) 患者調査 (RA) は1)

50 歳以上の外来 RA 患者 50 名を対象とし、歩行速度、握力、体組成 (BIA) 計測を行った。フレイルとサルコペニアとの関連について、学会発表を行った。

###### 3) 名古屋大学・名古屋市立大学病院での RA 患者調査

外来通院中の 40～79 歳の RA 患者を対象に、2019 年 2-5 月に行った調査の 1 年後の再調査を実施し、全体で 293 人の調査データを収集した。現在、データの集計・分析中である。

###### 4) 名古屋市在住高齢者を対象としたフレイルアンケート調査

令和元年度に 65 歳以上、かつ令和元年度と 2 年度の特定健康診査・後期高齢者医療健康診査健診を連続して受診し、1 年間で体重が 3 kg 以上減少した者を、フレイルのハイリスク集団として調査した。研究同意の得られた 1,615 人 (女性 42.2%) のデータについて集計分析し、年齢とフレイルに伴う QOL 低下に関する知見を学会発表した。

###### 5) 半田市の通いの場参加者を対象とした在宅フレイル予防介入

愛知県半田市において、4 カ所の通いの場 (一般介護予防事業・通所型サービス B) に参加する地域在住高齢者 73 名 (平均年齢 78.3±4.1 歳) を対象に、在宅でできる運動の介入を 3 カ月間行った。

対象者の約9割が完遂し、介入プログラムの実施可能性が確認された。また、運動頻度増加や健康指標である5回立ち座りや要支援・要介護リスク得点の改善傾向が認められ、一定以上の有効性も認められた。以上の結果を学術論文にまとめ投稿中である。

(2) 東浦町フレイル予防事業(アンケート調査)

昨年度実施した COVID-19 調査の結果をもとに、要介護認定のない75歳以上住民を対象に、生活状況と栄養摂取状況に関するアンケート調査を行い、3月末時点でデータ回収が終了した。来年度には回答者への栄養摂取状況結果の返送およびデータクリーニングを進める予定である。また、昨年度の COVID-19 調査からコロナ禍の外出制限時の食生活とフレイルに関する解析を行い、英文誌に発表した。

(3) 名古屋市フレイル予防リーダー養成事業

名古屋市ボランティアを対象にフレイル予防リーダーを養成するためのテキスト作成および講座の開催を行った。約200名の市民ボランティアがフレイル予防リーダーに認定された。

(4) フレイルハンドブックの改定

2016年に公開した、医療従事者向けのガイドブックであるフレイルハンドブックの改定を行った。1)フレイルの概念、2)フレイルの評価方法と使用例、3)フレイルの予防と介入、4)フレイルと併存症、5)フレイル高齢者のマネジメント、の5章および参考資料で構成した。

(5) 6NCの横断的研究推進事業

フレイルのバイオマーカー探索に関する研究を開始した。

(6) NCGG ロコモフレイル外来の患者を対象として、Intrinsic Capacity の簡易評価法の開発と妥当性を検証する研究に着手した。

## 2. 社会活動

(1) 半田市介護保険運営協議会委員(小嶋雅代)

(2) 愛知県医師会地域医療政策研究機構委員会委員(小嶋雅代)

(3) 愛知県がん登録情報利用等審議会委員(小嶋雅代)

(4) 一般社団法人日本疫学会代議員(小嶋雅代)

(5) 一般社団法人日本公衆衛生学会代議員(小嶋雅代)

(6) 東浦町高齢者・障がい者虐待防止ネットワーク運営委員会(佐竹昭介:副委員長)

(7) 大府市高齢者・障がい者虐待防止等連絡協議会(佐竹昭介)

(8) 一般社団法人日本サルコペニア・フレイル学会監事(佐竹昭介)

(9) 一般社団法人日本老年医学会代議員(佐竹昭介)

(10) 一般社団法人日本サルコペニア・フレイル学会評議員(木下かほり)

## IV. 研究成果

### 1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Otsuka R, Zhang S, Tange C, Nishita Y, Tomida M, Kinoshita K, Kato Y, Ando F, Shimokata H, Arai H. Association of Dietary Intake with the Transitions of Frailty among Japanese Community-Dwelling Older Adults. *Journal of Frailty & Aging*. in press. DOI:org/10.14283/jfa.2021.42.
- 2) Inoue T, Maeda K, Satake S, Matsui Y, Arai H. Osteosarcopenia, the co-existence of osteoporosis and sarcopenia, is associated with social frailty in older adults. *Aging Clin Exp Res*. in press. DOI: 10.1007/s40520-021-01968-y.
- 3) Kinoshita K, Otsuka R, Nishita Y, Tange C, Tomida M, Zhang S, Ando F, Shimokata H, Arai H. Breakfast Protein Quality and Muscle Strength in Japanese Older Adults: A Community-Based Longitudinal Study. *Journal of the American Medical Directors Association*. in press. DOI: org/10.1016/j.jamda.2021.11.037.
- 4) Yasuoka M, Kojima T, Waguri-Nagaya Y, Saito T, Takahashi N, Asai S, Sobue Y, Nishiume T, Suzuki M, Mitsui H, Kawaguchi Y, Kuroyanagi G, Kamiji K, Watanabe M, Suzuki S, Kondo K, Ojima T, Kojima M. Impact of social support on severity of depressive symptoms by remission status in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*, Apr 18;32(3): 528-533, 2022.
- 5) Kawahito Y, Morinobu A, Kaneko Y, Kohno M, Hirata S, Kishimoto M, Seto Y, Sugihara T, Tanaka E, Ito H, Kojima T, Matsushita I, Nishida K, Mori M, Murashima A, Yamanaka H, Nakayama T, Kojima M, Harigai M. Drug Treatment Algorithm and Recommendations from the 2020 update of the Japan College of Rheumatology Clinical Practice Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis-Secondary Publication. *Mod Rheumatol*, Mar 16: roac017, 2022.
- 6) Ito H, Nishida K, Kojima T, Matsushita I, Kojima M, Hirata S, Kaneko Y, Kishimoto M, Kohno M, Mori M, Morinobu A, Murashima A, Seto Y, Sugihara T, Tanaka E, Nakayama T, Yamanaka H, Kawahito Y, Harigai M. Non-Drug and Surgical Treatment Algorithm and Recommendations for the 2020 Update of the Japan College of Rheumatology Clinical Practice Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis - Secondary Publication. *Mod Rheumatol*, Mar 16: roac019, 2022.
- 7) Kinoshita K, Satake S, Arai H. Impact of Frailty on Dietary Habits among the Community-Dwelling Older Persons during the COVID-19 Pandemic. *Journal of Frailty & Aging*. Feb, 11(1): 109-114, 2022.
- 8) Inoue T, Shimizu A, Satake S, Matsui Y, Ueshima J, Murotani K, Arai H, Maeda K. Association between osteosarcopenia and cognitive frailty in older outpatients visiting a frailty clinic *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 98:104530, 2022.
- 9) Kinoshita K, Otsuka R, Takada M, Tsukamoto-Yasui M, Nishita Y, Tange C, Tomida M, Jinzu H, Shimokata H, Kuzuya M, Imaizumi A, Arai H. Low Amino Acid Score at Breakfast is Associated with Cognitive Decline in Older Japanese Adults in a Community-Based Longitudinal Study. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 1(9):151-157, 2022.
- 10) Yoshida M, Satake S, Ishida K, Tanaka Y, Ukai M. A non-interventional cross-sectional re-contact study investigating the relationship between overactive bladder and frailty in older adults in Japan. *BMC Geriatr*, 22(1): 68, 2022.
- 11) Nishikimi A, Kojima M, Watanabe K, Watanabe A, Yasuoka M, Oshima H, Tokuda H, Niida S. Seroprevalence of antibodies against SARS-CoV-2 among workers in a national research institute and hospital in Central Japan. *Global Health & Medicine Open*, Aug 1(1): 40-42, 2021.

- 12) Ozeki S, Takeuchi K, Yasuoka M, Kamiji K, Kojima T, Waguri-Nagaya Y, Ojima T, Kondo K, Wakai K, Kojima M. Comparison of frailty associated factors between older adult patients with rheumatoid arthritis and community dwellers. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, Sep-Oct;96: 104455, 2021.
- 13) Tsuji T, Kanamori S, Watanabe R, Yokoyama M, Miyaguni Y, Saito M, Kondo K. Watching sports and depressive symptoms among older adults: A cross-sectional study from the JAGES 2019 survey. *Sci Rep*, May 10612, 2021.
- 14) Kojima M, Hasegawa M, Hirata S, Ito H, Kaneko Y, Kishimoto M, Kohno M, Kojima T, Matsushita I, Mori M, Morinobu A, Murashima A, Nishida K, Seto Y, Sobue Y, Sugihara T, Tanaka E, Nakayama T, Kawahito Y, Harigai M. Patients' perspectives of rheumatoid arthritis treatment: a questionnaire survey for the 2020 update of the Japan college of rheumatology clinical practice guidelines. *Mod Rheumatol*, May 19: 1-6, 2021.
- 15) Sugihara T, Kawahito Y, Morinobu A, Kaneko Y, Seto Y, Kojima T, Ito H, Kohno M, Nakayama T, Sobue Y, Nishida K, Matsushita I, Murashima A, Mori M, Tanaka E, Hirata S, Kishimoto M, Yamanaka H, Kojima M, Harigai M. Systematic review for the treatment of older rheumatoid arthritis patients informing the 2020 update of the Japan College of Rheumatology clinical practice guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*, May 19: 1-15, 2021.
- 16) Ito H, Murata K, Sobue Y, Kojima T, Nishida K, Matsushita I, Kawahito Y, Kojima M, Hirata S, Kaneko Y, Kishimoto M, Kohno M, Mori M, Morinobu A, Murashima A, Seto Y, Sugihara T, Tanaka E, Nakayama T, Harigai M. Comprehensive risk analysis of postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis for the 2020 update of the Japan college of rheumatology clinical practice guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*, Apr 15: 1-25, 2021.
- 17) Tanaka E, Kawahito Y, Kohno M, Hirata S, Kishimoto M, Kaneko Y, Tamai H, Seto Y, Morinobu A, Sugihara T, Murashima A, Kojima M, Mori M, Ito H, Kojima T, Sobue Y, Nishida K, Matsushita I, Nakayama T, Yamanaka H, Harigai M. Systematic review and meta-analysis of biosimilar for the treatment of rheumatoid arthritis informing the 2020 update of the Japan College of Rheumatology clinical practice guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*, Apr 6: 1-13, 2021.
- 18) Ogama N, Endo H, Satake S, Niida S, Arai H, Sakurai T. Impact of Regional White Matter Hyperintensities on Specific Gait Function in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 12 (6) : 2045-2055, 2021.
- 19) Huang CH, Okada K, Matsushita E, Uno C, Satake S, Martins BA, Kuzuya M. The association of social frailty with intrinsic capacity in community-dwelling older adults: a prospective cohort study. *BMC Geriatr*, 21 (1) : 515, 2021.
- 20) Ueshima J, Maeda K, Shimizu A, Inoue T, Murotani K, Mori N, Satake S, Matsui Y, Arai H. Diagnostic accuracy of sarcopenia by "possible sarcopenia" premiered by the Asian Working Group for Sarcopenia 2019 definition. *Arch Gerontol Geriatr*, 97: 104484, 2021.
- 21) Kinoshita K, Satake S, Matsui Y, Arai H. Association between sarcopenia and fall risk according to the muscle mass adjustment method in Japanese older outpatients. *Journal of Nutrition, Health and Aging*, 25 (6) : 762-766, 2021.

- 22) Uno C, Okada K, Matsushita E, Satake S, Kuzuya M. Friendship-related social isolation is a potential risk factor for the transition from robust to prefrailty among healthy older adults: a 1-year follow-up study. *Eur Geriatr Med. Apr*, 12 (2): 285-293, 2021.
- 23) Kinoshita K, Otsuka R, Tange C, Nishita Y, Tomida M, Ando F, Shimokata H, Arai H. Relationship between Serum Fatty Acids and Physical Frailty in Community-Dwelling Older Japanese Adults. *Journal of Frailty & Aging*, 10 (3): 237-240, 2021.
- 24) Satake S, Kinoshita K, Arai H. More Active Participation in Voluntary Exercise of Older Users of Information and Communicative Technology even during the COVID-19 Pandemic, Independent of Frailty Status. *Journal of Nutrition, Health and Aging*, 25 (4): 516-519, 2021.
- 25) Kinoshita K, Satake S, Matsui Y, Arai H. Quantifying muscle mass by adjusting for body mass index is the best for discriminating low strength and function in Japanese older outpatients. *Journal of Nutrition, Health and Aging*, 25 (4): 501-506, 2021.
- 26) 井手一茂, 辻 大士, 渡邊良太, 横山芽衣子, 飯塚玄明, 近藤克則. 高齢者における通いの場参加と社会経済階層 JAGES 横断研究. *老年社会科学*. 43 (3): 239-251, 2021.
- 27) 宮澤拓人, 井手一茂, 渡邊良太, 飯塚玄明, 横山芽衣子, 辻 大士, 近藤克則. 高齢者が参加する地域組織の種類・頻度・数とうつ発症の関連—JAGES2013-2016 縦断研究. *総合リハビリテーション*. 49 (8): 789-798, 2021.
- 28) 東馬場要, 井手一茂, 渡邊良太, 飯塚玄明, 近藤克則. 高齢者の社会参加の種類・数と要介護認定発生の関連—JAGES2013 2016 縦断研究—. *総合リハビリテーション*. 49 (9): 897-904, 2021.
- 29) 木下かほり, 大塚 礼, 高田理浩, 安居昌子, 西田裕紀子, 丹下智香子, 富田真紀子, 下方浩史, 今泉 明, 荒井秀典. 地域在住中高年者におけるアミノ酸摂取量とエピソード記憶の横断的関連. *日本老年医学会雑誌*. 58 (4): 579-590, 2021.

## (2) 書籍・総説

- 1) 小嶋雅代, 渡邊良太. 「通いの場」の概念整理. 近藤克則 (編), ポストコロナ時代の「通いの場」. 日本看護協会出版会. 東京都. 2022年1月. pp1-2, ISBN: 9784818023857.
- 2) 佐竹昭介, 荒井秀典. 総合的な評価. *内科学第12版*. pp99-100, 2022.
- 3) 木下かほり. 参考資料. 健康長寿教室テキスト. 2022年版フレイルハンドブック *Frailty Hand Book*. pp133-135, 2022.
- 4) 木下かほり. フレイルの予防と介入. 1) 栄養療法. フレイル発症の予防. 2022年版フレイルハンドブック *Frailty Hand Book*. pp52-54, 2022.
- 5) 佐竹昭介. 参考資料SARC-F&SARC-CalF. 2022年版フレイルハンドブック *Frailty Hand Book*. pp118-120, 2022.
- 6) 佐竹昭介. フレイルの評価方法と使用例. 3) 包括的フレイル評価方法 *Frailty Index*. 2022年版フレイルハンドブック *Frailty Hand Book*. pp44-46, 2022.
- 7) 佐竹昭介. フレイルの評価方法と使用例. 2) 身体的フレイルの評価方法. 2022年版フレイルハンドブック *Frailty Hand Book*. pp42-43, 2022.
- 8) 佐竹昭介. フレイルの評価方法と使用例. 1) 地域診療所におけるフレイル評価方法 基本チェックリスト.

- 2022年版フレイルハンドブック Frailty Hand Book. pp36-38, 2022.
- 9) 木下かほり. 健康増進への対策 3. 健康長寿教室. 老年医療グリーンノート. pp148-149, 2022.
  - 10) 木下かほり. 健康増進への対策 2. 食生活への助言と栄養療法. 老年医療グリーンノート. pp143-146, 2022.
  - 11) 木下かほり. 老年症候群 6. 低栄養. 老年医療グリーンノート. pp59-61, 2022.
  - 12) 木下かほり. 高齢者の各種評価法 5. 栄養評価. 老年医療グリーンノート. pp27-29, 2022.
  - 13) 佐竹昭介. 高齢者の栄養療法. 老年医療グリーンノート. pp110-116, 2022.
  - 14) 佐竹昭介. 入院診療における高齢者診療のアプローチ 9.フレイル・サルコペニア. 老年 医療グリーンノート. pp105-107, 2022.
  - 15) 佐竹昭介. 入院診療における高齢者診療のアプローチ 1.多職種カンファレンスと老年科医の役割. 老年医療グリーンノート. pp82-84, 2022.
  - 16) 佐竹昭介. 老年症候群 4.フレイル. 老年医療グリーンノート. pp52-55, 2022.
  - 17) 佐竹昭介. 情報収集の仕方 1. 収集すべき情報と整理. 老年医療グリーンノート. pp5-7, 2022.
  - 18) 木下かほり. サルコペニア肥満の対策:予防と治療:病院 サルコペニア 虎の巻 診療のコツをとことん理解する. 中外医学社, pp156-165, 2021.
  - 19) 佐竹昭介. サルコペニア・フレイル. 診療ガイドラインUP-TO-DATE 2022-2023. pp1034-1039, 2022.
  - 20) 佐竹昭介. "ナショナルセンターにおける高齢者医療の課題と展望". Geriatric Medicine (老年医学). pp27-30, 2022.
  - 21) 佐竹昭介. フレイル対策. かがやき-Medical Owner's-. pp44-45, 2021.
  - 22) 佐竹昭介. "フレイルの概念・診断UPDATE on Frailty Concept and Diagnosis". 医学のあゆみ. 279(5): pp426-429, 2021.
  - 23) 木下かほり, 佐竹昭介. 特集:高齢者の肥満とやせ(低栄養)ー予防と治療「高齢者の肥満・やせ:サルコペニア・フレイルとの関連」. 老年内科. pp253- 560, 2021.
  - 24) 佐竹昭介. 薬剤起因性老年症候群とポリファーマシーへの対応. Geriatric Medicine (老年医学). 59(8): pp822-827, 2021.
  - 25) 佐竹昭介. サルコペニア・フレイル. 最新ガイドラインに基づく代謝・内分泌疾患 診療指針2021-' 22, 2021.
  - 26) 佐竹昭介. サルコペニア・フレイル指導士の報告. 日本サルコペニア・フレイル学会誌. 5(1), : pp176, 2021.
  - 27) 佐竹昭介, 荒井秀典. サルコペニア・廃用症候群の予防とケア. 日本医事新報. 5063: pp 32-34, 2021.
  - 28) 井手一茂, 渡邊良太, 近藤克則. 通いの場づくりー日本老年学的評価研究機構(JAGES)の知見から. 総合リハビリテーション. 49(12): pp1163-1168, 2021.
  - 29) 小嶋雅代. ガイドラインの成り立ち. LocoCure. 7(4): pp14-17, 2021.
  - 30) 小嶋雅代. 患者による治療 薬及び医療の評価. 月刊薬事. 63(13): pp49-54, 2021.
  - 31) 安岡実佳子, 小嶋雅代. EQ-5Dについて教えて下さい. リウマチクリニック. 33: p11, 2021.
  - 32) Kojima M, Satake S, Osawa A, Arai H. Managment of Frailty under COVID-19 pandemic in Japan. Global Health & Medicine. May 16, 3(4): pp196-202, 2021.

(3) その他

- 1) 国立長寿医療研究センター(木下かほり, 大塚 礼, 荒井秀典), 味の素株式会社. 毎日新聞 (WEB サイト掲載). 2022 年 3 月 22 日. 朝食の「良質なたんぱく質」が認知機能低下を防ぐ?.
- 2) 国立長寿医療研究センター(木下かほり, 大塚 礼, 荒井秀典), 味の素株式会社. m3 (WEB サイト掲載). 2022 年 3 月 21 日. 朝食のタンパク質の質が認知機能と関連.
- 3) 国立長寿医療研究センター(木下かほり, 大塚 礼, 荒井秀典), 味の素株式会社. ナース専科 (WEB サイト掲載). 2022 年 3 月 16 日. 朝食のタンパク質の質が認知機能と関連—国立長寿医療研究センター.
- 4) 国立長寿医療研究センター(木下かほり, 大塚 礼, 荒井秀典), 味の素株式会社. マイナビ薬学生 Switch (WEB サイト掲載). 2022 年 3 月 14 日. 朝食のタンパク質の質が認知機能と関連—国立長寿医療研究センター.
- 5) 国立長寿医療研究センター(木下かほり, 大塚 礼, 荒井秀典), 味の素株式会社. 日経 BP Beyond Health 健康・医療 Disruptive Innovation (WEB サイト掲載). 2022 年 3 月 14 日. 認知機能と関連する朝食の“質”とは.
- 6) 国立長寿医療研究センター(木下かほり, 大塚 礼, 荒井秀典), 味の素株式会社. MSD マニュアル家庭版 (WEB サイト掲載). 2022 年 3 月 14 日. 朝食のタンパク質の質が認知機能と関連.
- 7) 佐竹昭介, 平藪安希. BAYER Medical News 地域と繋がる医療の架け橋. 2022 年 2 月. 「診療科を超えてフレイル予防を考える～高齢者心血管疾患患者が健やかな日常生活を送るために～」.
- 8) 木下かほり. Care Net (WEB サイト掲載). 2021 年 12 月 20 日. 「フレイル予防のための食事スライド. 第 16 回 心不全のフレイル予防の体重管理と塩分制限、どう管理する?」.
- 9) 小嶋雅代. 2021 年 12 月 1 日. メディカルスタッフのためのライフステージに応じた関節リウマチ患者支援ガイド(編集・執筆).
- 10) 佐竹昭介. Club Media かがやき-Medical Owner's-11 月号. 2021 年 10 月. 「フレイル対策, スクリーニング指標」.
- 11) 木下かほり. Care Net t (WEB サイト掲載). 2021 年 10 月 12 日. 「フレイル予防のための食事スライド. 第 15 回肝疾患とフレイル—疾患別フレイル予防」.
- 12) 木下かほり. Care Net (WEB サイト掲載). 2021 年 8 月 31 日. 「フレイル予防のための食事スライド. 第 14 回がん悪液質とフレイルの関係、その予防策は?—疾患別フレイル予防」.
- 13) 荒井秀典, 木下かほり. 第一三共株式会社 e ヘルシーレシピ (WEB サイト掲載). 2021 年 8 月 30 日. 60 代・70 代からはじめるフレイル予防・対策講座 Lesson06 ビタミン D をもっと知ろう!.
- 14) 荒井秀典, 木下かほり. 第一三共株式会社 e ヘルシーレシピ (WEB サイト掲載). 2021 年 8 月 30 日. 60 代・70 代からはじめるフレイル予防・対策講座 Lesson05 野菜と果物は足りていますか?.
- 15) 荒井秀典, 木下かほり. 第一三共株式会社 e ヘルシーレシピ (WEB サイト掲載). 2021 年 8 月 30 日. 60 代・70 代からはじめるフレイル予防・対策講座 Lesson04 毎日のタンパク質摂取が健康長寿のカギ!.
- 16) 荒井秀典, 木下かほり. 第一三共株式会社 e ヘルシーレシピ (WEB サイト掲載). 2021 年 8 月 30 日. 60 代・70 代からはじめるフレイル予防・対策講座 Lesson03 噛む力を鍛えよう! オーラルフレイルの予防と対策.
- 17) 荒井秀典, 木下かほり. 第一三共株式会社 e ヘルシーレシピ (WEB サイト掲載). 2021 年 8 月 30 日. 60



代・70代からはじめるフレイル予防・対策講座 Lesson02 脱・低栄養ワンプレートで彩りよく。

- 18) 荒井秀典, 木下かほり. 第一三共株式会社 e ヘルシーレシピ (WEB サイト掲載). 2021 年 8 月 30 日. 60 代・70 代からはじめるフレイル予防・対策講座 Lesson01 筋力 UP! 間食のすすめ".
  - 19) 木下かほり. Care Net (WEB サイト掲載), 2021 年 7 月 5 日. 「フレイル予防のための食事スライド. 第 13 回多様な食品摂取—おかずを増やすだけでは塩分過剰の可能性も」.
  - 20) 木下かほり. Care Net (WEB サイト掲載). 2021 年 5 月 31 日. 「フレイル予防のための食事スライド. 第 12 回バランスよく食べよう—料理に不慣れでも—」.
  - 21) 小嶋雅代. 2021 年 4 月 27 日. 「見て学ぶ! フレイル予防ムービー」(出演、監修)DVD.
  - 22) 小嶋雅代. 2021 年 4 月 27 日. なごやフレイル予防パンフレット(監修).
  - 23) 佐竹昭介. 2021 年. フレイル高齢者・認知機能低下高齢者の下部尿路機能傷害に対する診療ガイドライン.
  - 24) 木下かほり. 2021 年. 非がん疾患のエンドオブライフ・ケア (EOLC) に関するガイドライン.
- (4) 特許

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 佐竹昭介. "サルコペニア・フレイル・リハ栄養ガイドライン フレイル診療ガイド 2018 年版". 第 11 回日本リハビリテーション栄養学会学術集会. 2022 年 1 月 16 日. WEB 開催.
- 2) 佐竹昭介. 老年医学とリハビリテーションの進歩. 第 5 回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会. 2021 年 11 月 14 日. WEB 開催.
- 3) 佐竹昭介. 幸福長寿のためのフレイル対策. 第 8 回日本サルコペニア・フレイル学会. 2021 年 11 月 7 日. WEB 開催.
- 4) 佐竹昭介, 飯島勝矢. サルコペニア・フレイル指導士. 第 8 回日本サルコペニア・フレイル学会. 2021 年 11 月 7 日. WEB 開催.
- 5) 小嶋雅代. フレイルと後期高齢者健診. 第 63 回日本老年医学会学術集会. 2021 年 6 月 11 日~27 日. Web 開催.
- 6) 小嶋雅代. フレイルの社会的側面—その概念および研究と社会実装—. 第 63 回日本老年医学会学術集会. 2021 年 6 月 11 日~27 日. Web 開催.
- 7) 佐竹昭介. 生活習慣病とフレイル. 第 63 回日本老年医学会学術集会. 2021 年 6 月 11 日. WEB 開催.

### (2) 国際学会

- 1) Kinoshita K, Satake S, Arai H. SY1. Pharmacologic & Nonpharmacologic Treatment of Frailty and Sarcopenia: How to optimize nutrition for community-dwelling frail older people during and after the COVID-19 pandemic. The 7th Asian Conference for Frailty and Sarcopenia. Nov5-6, 2021. WEB.
- 2) Satake S. SY2. Health-related problems of frail older people living in the community. The 7th Asian Conference for Frailty and Sarcopenia. Nov5-6, 2021. WEB.
- 3) Kinoshita K, Satake S, Arai H. Impact of Frailty Status on Dietary Change in Japanese Community-Dwelling Older Adults During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. The 17th European Geriatric

Medicine Society. Oct11-13, 2021. WEB.

- 4) Satake S, Kinoshita K, Matsui Y, Arai H. Development of checklist for assessing intrinsic capacity from the Kihon Checklist and the Fall Risk Index questionnaires. International Conference on Frailty and Sarcopenia Research 2021. Sep29-Oct2, 2021. WEB.

(3) 一般発表

- 1) 佐竹昭介. 第 101 回中部地区老年医学談話会. 2022 年 2 月 19 日. 名古屋市.
- 2) 渡邊良太, 辻 大士, 井手一茂, 野口泰司, 安岡実佳子, 上地香杜, 佐竹昭介, 近藤克則, 小嶋雅代. 介護予防・日常生活圏域ニーズ調査の基本チェックリストは要介護認定発生を予測するか—JAGES コホート研究—. 第 32 回日本疫学会学術総会. 2022 年1月 26 日～28 日. WEB 開催.
- 3) 安岡実佳子, 丹下智香子, 西田裕紀子, 富田真紀子, 渡邊良太, 下方浩史, 大塚 礼, 小嶋雅代. 関節リウマチ既往者の身体機能、認知機能の経年変化. 第 32 回日本疫学会学術総会. 2022 年 1 月 26 日～28 日. Web 開催.
- 4) 玉田雄大, 竹内研時, 斎藤雅茂, 山口知香枝, 白井こころ, 大平哲也, 小嶋雅代, 若井建志, 近藤克則. 高齢者の日常生活における笑いとフレイル発生リスクとの関連: JAGES 縦断研究. 第 32 回日本疫学会学術総会. 2022 年1月 26 日～28 日. WEB 開催.
- 5) 小嶋雅代, 渡邊良太, 安岡実佳子, 竹内研時, 斎藤 民, 寺部健哉, 小嶋俊久, 尾島俊之, 武藤 剛, 大関沙依, 近藤克則. 自立高齢者における関節リウマチの診断とフレイル、社会的背景に関する検討: JAGES 横断研究. 第 32 回日本疫学会学術総会. 2022 年1月 26 日～28 日. WEB 開催.
- 6) 渡邊良太, 辻 大士, 井手一茂, 野口泰司, 安岡実佳子, 上地香杜, 佐竹昭介, 近藤克則, 小嶋雅代. 介護予防・日常生活圏域ニーズ調査の基本チェックリストは要介護認定発生を予測するか—JAGES コホート研究—. 第 32 回日本疫学会学術総会. 2022 年 1 月 26～28 日. WEB 開催.
- 7) 小嶋雅代, 安岡実佳子, 渡邊良太, 平光良充. 高齢者の保健事業と介護予防の一体的実施に向けたフレイル予防の取り組み. 第 80 回日本公衆衛生学会総会. 2021 年 12 月 21 日～23 日. 東京都.
- 8) 安岡実佳子, 上地香杜, 渡邊美貴, 鈴木貞夫, 渡邊良太, 小嶋雅代. COVID-19 流行拡大前後の関節リウマチ患者のフレイル該当者割合の変化. 第 80 回日本公衆衛生学会総会. 2021 年 12 月 21 日～3 日. 東京都.
- 9) 渡邊良太, 安岡実佳子, 小嶋雅代. コロナ禍での通いの場参加者に対するフレイル進行予防プログラム: 実施可能性試験. 第 80 回日本公衆衛生学会総会. 2021 年 12 月 21 日～23 日. 東京都.
- 10) 竹内寛貴, 井手一茂, 渡邊良太, 宮國康弘, 近藤克則. 地域レベルのソーシャル・キャピタルと喫煙率変化: JAGES6 年間の繰り返し横断研究. 第 80 回日本公衆衛生学会総会. 2021 年 12 月 21 日～23 日. 東京都.
- 11) 森 優太, 辻 大士, 渡邊良太, 花里真道, 宮澤拓人, 近藤克則. 個人・地域レベルの建造環境とフレイル発症の関連: 3 年間の JAGES 縦断研究. 第 80 回日本公衆衛生学会総会. 2021 年 12 月 21 日～23 日. 東京都.
- 12) 金森 悟, 甲斐裕子, 山口大輔, 辻 大士, 渡邊良太, 近藤克則. 高齢者における運動行動の変容ステージ別の歩行時間の関連要因: JAGES2019 横断研究. 第 80 回日本公衆衛生学会総会. 2021 年 12 月 21 日～23 日. 東京都.

- 13) 小嶋雅代, 花林雅裕, 齊藤 究, 金山康秀, 小口 武, 伊藤隆安, 渡部達生, 渡邊 剛, 渡邊良太, 安岡実佳子, 小嶋俊久, 津下一代. 関節リウマチ患者における身体機能評価とフレイル・サルコペニアとの関連. 第 36 回日本臨床リウマチ学会. 2021 年 12 月 18 日～19 日. 富山県.
- 14) 渡邊良太, 安岡実佳子, 渡邊 剛, 伊藤直樹, 谷本正智, 川村皓生, 太田隆二, 岩瀬 拓, 酒井義人, 近藤和泉, 小嶋雅代. 関節リウマチ患者における身体機能評価とフレイル・サルコペニアとの関連 (2). 第 36 回日本臨床リウマチ学会. 2021 年 12 月 18 日～19 日. 富山県.
- 15) 安岡実佳子, 小嶋雅代, 錦見昭彦, 渡邊 研, 渡邊 淳, 渡邊良太, 大島浩徳, 北川雄一, 徳田治彦, 新飯田俊平. NCGG 職員における新型コロナウイルス感染症の実態と要因に関する観察研究(アンケート調査結果). 第 6 回サマリーサーチセミナー. 2021 年 11 月 24 日. 研修センター.
- 16) 渡邊良太. 新型コロナウイルス感染症流行下における地域在住高齢者に対する NCGG-HEPOP を用いたフレイル有効性評価: クラスターランダム化比較試験(プロトコル). 第 6 回サマリーサーチセミナー. 2021 年 11 月 24 日. 研修センター.
- 17) 渡邊良太, 安岡実佳子, 小嶋雅代. 新型コロナウイルス感染症流行下における地域在住高齢者に対する NCGG-HEPOP を用いたフレイル進行予防: クラスターランダム化比較試験(プロトコル). D&I 科学研究会第 7 回学術集会. 2021 年 11 月 20 日. Web 開催.
- 18) 木下かほり. リハビリテーションにおける栄養評価と管理. 第 5 回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会. 2021 年 11 月 14 日. WEB 開催.
- 19) 安岡実佳子, 村木 功, 陣内裕成, 今野弘規, 羽山実奈, 山岸良匡, 大平哲也, 北村明彦, 木山昌彦, 磯 博康. 中年期の BMI・体重変化と低筋肉量との関連: CIRCS 研究. 第 8 回日本予防理学療法学会学術大会. 2021 年 11 月 13 日. Web 開催.
- 20) 宇野千晴, 岡田希和子, 松下英二, 下末祥代, 矢須田侑兵, 鶴飼千啓, 佐竹昭介, 葛谷雅文. 骨格筋量の減少ならびに低栄養リスクを判別し得る上腕周囲長のカットオフ値の検討. 第 8 回日本サルコペニア・フレイル学会. 2021 年 11 月 6 日～7 日. WEB 開催.
- 21) 上島順子, 前田圭介, 清水昭雄, 井上達朗, 室谷健太, 森 直治, 佐竹昭介, 松井康素, 荒井秀典. Asian Working Group for Sarcopenia 2019 の定義による「サルコペニアの可能性」がサルコペニアを診断する精度. 第 8 回日本サルコペニア・フレイル学会. 2021 年 11 月 6 日～7 日. WEB 開催.
- 22) 大塚 礼, 木下かほり, 張 姝, 西田裕紀子, 丹下智香子, 富田真紀子, 加藤友紀, 安藤富士子, 下方浩史, 荒井秀典. 朝・昼・夕・間食における主なタンパク質摂取源食品の摂取多様性とサルコペニア発症との関連. 第 8 回日本サルコペニア・フレイル学会. 2021 年 11 月 6 日～7 日. WEB 開催.
- 23) 井上達朗, 前田圭介, 佐竹昭介, 松井康素, 荒井秀典. オステオサルサルコペニアと社会的フレイルは横断的に関連する. 第 8 回日本サルコペニア・フレイル学会. 2021 年 11 月 6 日～7 日. WEB 開催.
- 24) 平野裕滋, 松井康素, 近藤和泉, 竹村真里枝, 佐竹昭介, 伊藤直樹, 谷本正智, 荒井秀典. 歩行速度と下肢筋質および生体インピーダンス法による Phase angle との関係. 第 8 回日本サルコペニア・フレイル学会. 2021 年 11 月 6 日～7 日. WEB 開催.
- 25) 木下かほり, 佐竹昭介, 荒井秀典. 地域在住後期高齢者におけるフレイル状態と緊急事態宣言下の食生活変化. 第 8 回日本サルコペニア・フレイル学会. 2021 年 11 月 6 日～7 日. WEB 開催.
- 26) 安田晃之, 川嶋修司, 佐竹昭介. 食事摂取量低下評価のための外来紹介にて胆嚢炎を診断し入院加療を行った 1 例. 第 32 回日本老年医学会東海地方会. 2021 年 10 月 30 日. WEB 開催.

- 27) 大仲將美, 佐竹昭介, 前田圭介, 西原恵司, 安田晃之, 宮原周三, 加納 優, 西川満則, 川嶋修司, 荒井秀典. 老年内科におけるレジストリ患者の実態(中間報告)第 1 報. 第 32 回日本老年医学会東海地方会. 2021 年 10 月 30 日. WEB 開催.
- 28) 渡邊良太, 辻 大士, 井手一茂, 小嶋雅代, 齊藤雅茂, 宮國康弘, 近藤克則. 高齢者のスポーツグループ参加が増えた地域でうつは減ったかー9 年間の JAGES 縦断マルチレベル研究ー. 第 63 回日本老年社会科学会. 2021 年 6 月 12 日~13 日. Web 開催.
- 29) 小嶋雅代, 上地香杜, 安岡実佳子, 渡邊良太, 野木村茜, 野口泰司, 尾島俊之, 近藤克則. 地域在住高齢者大規模コホートデータに基づく COPD 関連項目とフレイルの死亡・要介護リスクに関する検討. 第 63 回日本老年医学会学術集会. 2021 年 6 月 11 日~27 日. Web 開催.
- 30) 西田裕紀子, 大塚 礼, 中村昭範, 丹下智香子, 富田真紀子, 木下かほり, 張 姝, 安藤富士子, 下方浩史, 荒井秀典. 地域在住中高年者の身体活動は海馬容積の減少を抑制する:10 年間の追跡. 第 63 回日本老年医学会. 2021 年 6 月 11 日~13 日. WEB 開催.
- 31) 松井康素, 渡邊 剛, 竹村真里枝, 平野裕滋, 佐竹昭介, 原田 敦, 前田圭介, 近藤和泉, 荒井秀典. 大腿中央部 CT 画像での大腿四頭筋評価を用いたサルコペニア分類間の比較ーロコモフレイル外来よりー. 第 63 回日本老年医学会. 2021 年 6 月 11 日~13 日. WEB 開催.
- 32) 松井康素, 平野裕滋, 竹村真里枝, 佐竹昭介, 渡邊 剛, 伊藤直樹, 近藤和泉, 荒井秀典. 生体インピーダンス法による位相角とフレイルの程度、転倒経験との関連ーロコモフレイル外来より. 第 63 回日本老年医学会. 2021 年 6 月 11 日~13 日. WEB 開催.
- 33) 宇野千晴, 岡田希和子, 松下英二, 矢須田侑兵, 佐竹昭介, 葛谷雅文. 地域在住高齢者における嗅覚の低下と認知機能、身体機能および食事接種状況との関連. 第 63 回日本老年医学会. 2021 年 6 月 11 日~13 日. WEB 開催.
- 34) 松下英二, 宇野千晴, 矢須田侑兵, 岡田希和子, 佐竹昭介, 葛谷雅文. 低栄養関連の体格指標とおにぎりの咀嚼との関連. 第 63 回日本老年医学会. 2021 年 6 月 11 日~13 日. WEB 開催.
- 35) 平野裕滋, 松井康素, 竹村真里枝, 近藤和泉, 佐竹昭介, 伊藤直樹, 谷本正智, 川村皓生, 荒井秀典. 生体インピーダンス法による位相角の性差ー1 年間の経時変化についてー. 第 63 回日本老年医学会. 2021 年 6 月 11 日~13 日. WEB 開催.
- 36) 吉田正貴, 佐竹昭介, 石田航太, 田中勇輔, 鶴飼政志. 高齢者における過活動膀胱とフレイルの関連性に関する横断研究. 第 63 回日本老年医学会. 2021 年 6 月 11 日~13 日. WEB 開催.
- 37) 松井康素, 竹村真里枝, 佐竹昭介, 渡邊 剛, 酒井義人, 原田 敦, 近藤和泉, 荒井秀典. 新設されたロコモ度3を含むロコモ度とフレイル評価の相互関係ーロコモフレイル外来より. 第 63 回日本老年医学会. 2021 年 6 月 11 日~13 日. WEB 開催.
- 38) 佐竹昭介, 木下かほり, 荒井秀典. 緊急事態宣言下の自発的運動の実施と ICT 利用、フレイル、食欲低下との関連. 第 63 回日本老年医学会. 2021 年 6 月 11 日~13 日. WEB 開催.
- 39) 木下かほり, 佐竹昭介, 松井康素, 荒井秀典. サルコペニア診断における筋量補正法の違いと転倒リスクとの関連. 第 63 回日本老年医学会. 2021 年 6 月 11 日~13 日. WEB 開催.
- 40) 木下かほり, 大塚 礼, 西田裕紀子, 丹下智香子, 富田真紀子, 張 姝, 安藤富士子, 下方浩史, 荒井秀典, 地域在住高齢者の朝食たんぱく質摂取量の多寡からみたアミノ酸スコアと筋力低下の縦断的関連. 第 63 回日本老年医学会. 2021 年 6 月 11 日~13 日. WEB 開催.

- 41) 松井利浩, 浦田幸朋, 川畑仁人, 川人 豊, 小嶋雅代, 佐浦隆一, 杉原毅彦, 島原範芳, 辻村美保, 中原英子, 橋本 淳, 橋本 求, 房間美恵, 宮前多佳子, 村島温子, 森 雅亮, 矢嶋宣幸. メディカルスタッフによる関節リウマチ患者支援の実態に関するアンケート調査 – ライフステージに応じた関節リウマチ患者支援ガイド作成に向けて –. 第 65 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2021 年 4 月 26 日～28 日. Web 開催.
- 42) 武藤 剛, 黒沢美智子, 小嶋俊久, 永谷祐子, 小嶋雅代. 高齢の関節リウマチ患者の健康寿命延伸をめざした, 社会参加の実態と, 認知機能低下の傾向との関連分析. 第 65 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2021 年 4 月 26 日～28 日. Web 開催.
- 43) 小嶋俊久, 小嶋雅代, 石川 肇, 田中 栄, 芳賀信彦, 西田圭一郎, 行岡正雄, 橋本 淳, 宮原寿明, 二木康夫, 木村友厚, 織田弘美, 舟橋康治, 浅井秀司, 石黒直樹. 期罹病関節リウマチ患者における上肢関節手術の身体機能改善による, 抑うつ, 生活の質に対する効果 – 多施設前向きコホート研究より –. 第 65 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2021 年 4 月 26 日～28 日. Web 開催.
- 44) 小嶋俊久, 高橋伸典, 浅井秀司, 寺部健哉, 鈴木望人, 横田 裕, 大橋禎史, 岸本賢治, 今釜史郎, 小嶋雅代. 長期罹病関節リウマチ患者のフレイルの状況と関節手術との関連. 第 65 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2021 年 4 月 26 日～28 日. Web 開催.
- 45) 小嶋雅代, 高橋伸典, 浅井秀司, 寺部健哉, 鈴木望人, 横田 裕, 大橋禎史, 岸本賢治, 小嶋俊久. 関節リウマチ患者の抑うつと痛み, 炎症との関連は生物学的製剤の登場により変化したか. 第 65 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2021 年 4 月 26 日～28 日. Web 開催.

#### (4) その他

- 1) 木下かほり. 栄養とフレイル予防. 名古屋市フレイル予防リーダー養成講座. 2022 年 3 月 24 日. 名古屋市.
- 2) 佐竹昭介. 総括. 名古屋市フレイル予防リーダー養成講座. 2022 年 3 月 24 日. 名古屋市.
- 3) 佐竹昭介. フレイル・サルコペニア. 日本老年医学会東海支部 高齢者医療研修会. 日本老年医学会東海支部. 2022 年 3 月 19 日. WEB 開催.
- 4) 小嶋雅代. ライフステージに応じた関節リウマチ患者支援について. メディカルスタッフのための RA 診療 Internet Live Seminar in 東海. 2022 年 3 月 16 日. Web 開催.
- 5) 小嶋雅代. 高齢者の保健事業と介護予防の一体的実施～フレイル予防対策～について. 令和 3 年度保健師の現任 Web 研修. 2022 年 3 月 15 日～17 日. Web 開催.
- 6) 佐竹昭介. 高齢者の栄養問題と対策～サルコペニア・フレイルの視点～. 女性薬剤師の会. 2022 年 3 月 13 日. アボットジャパン.
- 7) 佐竹昭介. 高齢者総合的機能評価の実際 1. 2021 年度老人保健施設管理医師総合診療研修会. 一般社団法人日本老年医学会. 2022 年 1 月 29 日. WEB 開催.
- 8) 佐竹昭介. 高齢者総合的機能評価と診療計画の作成. 2021 年度老人保健施設管理医師総合診療研修会. 日本老年医学会. 2022 年 1 月 29 日. WEB 開催.
- 9) 木下かほり. フレイル予防のための栄養. 認知症予防・介護予防 合同セミナー. 2021 年 12 月 14 日. 香川県, WEB 開催.
- 10) 佐竹昭介. フレイルとは. 認知症予防・介護予防 合同セミナー. 2021 年 12 月 14 日. 香川県, WEB 開催.

催.

- 11) 佐竹昭介. 各疾患における栄養の課題および介入. 第 10 回高齢者栄養療法研修会. 日本老年医学会. 2021 年 12 月 11 日. WEB 開催.
- 12) 佐竹昭介. 栄養障害の病因学的診断へのアプローチ. 第 10 回高齢者栄養療法研修会. 日本老年医学会. 2021 年 12 月 11 日. WEB 開催.
- 13) 佐竹昭介. 栄養スクリーニングとアセスメント. 第 10 回高齢者栄養療法研修会. 日本老年医学会. 2021 年 12 月 11 日. WEB 開催.
- 14) 佐竹昭介. 栄養、フレイル、要介護状態. 第 10 回高齢者栄養療法研修会. 日本老年医学会. 2021 年 12 月 11 日.
- 15) 佐竹昭介. 高齢者の健康課題と認知症・介護予防の役割. 令和 3 年度あいちオレンジリーダー養成研修. 愛知県公益財団法人愛知県健康づくり振興事業団. 2021 年 12 月 8 日～2022 年 1 月 12 日. 知多郡東浦町 (動画配信).
- 16) 小嶋雅代. 北海道内若手内科医・整形外科に対するリウマチの最新知識の提供. 第 3 回 HASH TAG セミナー. 2021 年 11 月 26 日. Web 開催.
- 17) 佐竹昭介. 総括. 名古屋市フレイル予防リーダー養成講座. 2022 年 3 月 24 日. 名古屋市.
- 18) 木下かほり. 栄養とフレイル予防. 名古屋市フレイル予防リーダー養成講座. 2021 年 11 月 4 日. 名古屋市.
- 19) 小嶋雅代. いきいき笑顔で健康長寿—こころの健康とフレイル—. Bio Japan セミナー. 2021 年 10 月 15 日. 横浜市.
- 20) 小嶋雅代. 関節リウマチ患者とフレイル・サルコペニアについて. 第 6 回 SUMMIT FOR ALL RA PATIENTS. 2021 年 9 月 25 日. Web 開催.
- 21) 佐竹昭介. 高齢者の医療とケア 1 高齢者の多病と多様性. 高齢者医療・在宅医療総合看護研修. 2021 年 9 月 29 日. 国立長寿医療研究センター.
- 22) 佐竹昭介. 「フレイル」. NACS 西日本部・基礎学習分科会 2021 年度第 1 回勉強会. 日本消費者生活アドバイザー・コンサルタント・相談員協会西日本部. 2021 年 6 月 26 日. WEB 開催.
- 23) 佐竹昭介. 「II. 認知症患者の行動・心理症状 (BPSD)、せん妄の予防と対応、III. 入院中の認知症患者の看護の実際」. 認知症ケア研修. 国立病院機構東海北陸グループ. 2021 年 6 月 22 日.
- 24) 佐竹昭介. 「フレイル・サルコペニア」. 2021 年度高齢者医療研修会. 日本老年医学会. 2021 年度 6 月 19 日. WEB 開催.
- 25) 佐竹昭介. フレイル・サルコペニアでの栄養管理. 第 8 回日本サルコペニア・悪液質・消耗性疾患研究会. 2021 年 4 月 24 日. 大塚製薬工場名古屋支店, WEB 開催.
- 26) 佐竹昭介. 「フレイルの視点と日常診療」. 第 46 回知多半島医療圏臨床セミナー. 2021 年 4 月 10 日. 第一三共株式会社.
- 27) 小嶋雅代. リウマチ診療ガイドラインの患者調査について. 中外 e セミナー on Rheumatology③. 2021 年 4 月 5 日. Web 開催.
- 28) 佐竹昭介. 高齢者医療の特性. 令和 3 年度新採用オリエンテーション. 2021 年 4 月 2 日. 国立長寿医療研究センター.

## V. 研究班会議の発表

## VI. メディア

## VII. 受賞

- 1) 木下かほり, 佐竹昭介, 荒井秀典. 第8回日本サルコペニア・フレイル学会 優秀演題賞. 2021年11月6日.

## VIII. 外部資金獲得状況

- 1) 小嶋雅代(代表). 高齢発症関節リウマチ患者の健康寿命延伸を目指した治療戦略の確立. 免疫アレルギー疾患実用化研究事業. 1,000 万円 (総額 1,300 万円)
- 2) 小嶋雅代(分担). 松井利浩(代表). ライフステージに応じた関節リウマチ患者支援に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金(免疫・アレルギー疾患政策研究事業). 0 万円
- 3) 小嶋雅代(分担). 津下一代(代表). 高齢者の保健事業と介護予防の一体的実施推進に係る検証のための研究. 厚生労働行政推進調査事業費補助金(政策科学総合研究事業(政策科学推進研究事業)). 70 万円
- 4) 木下かほり(分担). 山田 宏(代表). 地域住民を対象とした生活習慣病予防等健康づくりの推進のための栄養・運動・休養複合型プログラム(対面・オンラインハイブリット型)の開発に向けた基盤研究. 厚生労働科学研究費補助金. 0 万円
- 5) 小嶋雅代(代表). 安岡実佳子(分担). 渡邊良太(分担). 関節リウマチ患者の Successful Aging に向けたフレイル予防対策の構築. 科学研究費助成事業 科学研究費補助金 基盤研究 B(一般). 320 万円 (総額 416 万円)
- 6) 小嶋雅代(分担). 窪田泰江(代表). 高齢者の排泄自立度とフレイル・認知機能の関連—健康寿命延伸にむけた予防法の構築—. 科学研究費助成事業 科学研究費補助金 基盤研究 B(一般). 15 万円
- 7) 佐竹昭介(分担). 木下かほり(分担). サルコペニアの摂食嚥下障害の評価と介入法確立に関する老年栄養学的臨床. 研究科学研究費助成事業 科学研究費補助金 基盤研究 B(一般) . 10 万円
- 8) 佐竹昭介(分担). サルコペニアをターゲットとした包括的観察研究. 科学研究費助成事業 科学研究費補助金 基盤研究 B(一般). 10 万円
- 9) 佐竹昭介(分担). フレイルインデックス開発のためのコホート研究. 科学研究費助成事業 科学研究費補助金 基盤研究 B(一般). 40 万円
- 10) 佐竹昭介(分担). 急性期治療後の高齢患者のリハビリテーション効果促進のための心理的 支援に関する研究. 科学研究費助成事業 科学研究費補助金 基盤研究 C(一般). 3 万円
- 11) 安岡実佳子(代表). エビデンスに基づく関節リウマチ患者のためのフレイル予防プログラム の開発. 科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成金). 110 万円 (総額 286 万円)
- 12) 木下かほり(代表). 地域在住後期高齢者における COVID-19 感染拡大にともなう生活様式の変化とフレイルの関連に関する研究. 中京長寿医療研究推進財団(医学研究助成金).30 万円 (総額 30 万円)
- 13) 小嶋雅代(代表). 令和 3 年度国民健康保険と後期高齢者医療の一体的な KDB 等分析とプレフレイル等対策監修業務委託. 90 万円 (総額 99 万円)
- 14) 佐竹昭介(代表). フレイル予防事業. 東浦町委託. 12 万円 (総額 12 万円)

15) 佐竹昭介(代表) . フレイル予防リーダー養成講座. 140 万円 (総額 154 万円)



# 老年学評価研究部

## I. 研究部概要

地域の実情に応じた地域包括ケアシステムの構築に向け、25万人規模の高齢者のビックデータ等を用いた実証分析を進める。特に介護予防に資する社会的処方箋の研究を進める。

## II. 構成員

部 長：近藤克則

研 究 員：宮國康弘

特任研究員：田中あき子

研究補助員：塩岡沙織，藤田欽也

客員研究員：後藤 励

外来研究員：斉藤雅茂，奥野琢也，中込敦士，安福祐一，高橋 聡，加藤大祐，川崎洋平，

藤原聡子，平井 寛，姉崎久敬，加藤弘陸，前田知美

## III. 2021年度の活動内容

### 1. 研究活動

#### (1) JAGES (日本老年学的評価研究)

老年学評価研究部では健康長寿社会を目指した介護予防の科学的な基盤づくり、地域共生社会づくりに向けて、学際的な老年学の視点から、

- ・健康格差を生み出す健康の社会的決定要因の解明
- ・地域の健康課題や資源に関わる地域診断指標と「見える化」システムを開発し、市町村とともに健康な地域づくり
- ・社会参加しやすい地域づくりによる介護予防活動の効果評価

の取り組みを進めた。

そのため、3年毎に30～64の介護保険者(市町村／広域連合)と共同して10～25万人規模の「健康とくらしの調査」を実施し、そのデータを用いた実証研究と、得られた知見を社会に実装するための研究や社会への情報発信をしている。

2021年度は調査参加保険者との共同研究会を開催し、これまでの調査から明らかになってきた結果や効果評価の共有、地域診断指標と「見える化」システム(地域マネジメント支援システム)の活用事例などを共有し、協力頂いている自治体との意見交換を行った。この共同研究会では、一方的な調査報告にとどまらず、保険者(市町村)の課題意識を聞かせていただき、答えを探す共同研究の場としている。

また、調査を毎年実施する保険者も一部あるため、該当自治体の追跡調査を実施した。

なお、2022年度は大規模調査実施年であるため、その前年である2021年度は大規模調査準備も進めた。

#### (2) 介護予防事業等の効果評価法に関する研究

社会参加や社会関係を処方する社会的諸方への関心は高まっているが、その評価方法は確立されていない。厚生労働省「一般介護予防事業等の推進方策に関する検討会」(2019)において必要性が指摘された

一般介護予防事業等のプロセス・アウトカム指標などを用いた評価デザインや方法を開発することを目的とし、研究を推進している。

2021年度は評価ロジックモデルの検討、データベースの構築、効果評価例の蓄積、保険者との共同研究、の4点に取り組んだ。

- ・評価ロジックモデルは、これまでに作成してきた素案について、ワーキンググループで2回の検討を重ね、ver.2を作成した。
- ・データベース構築では、JAGES2013、2016、2019年調査データと認定情報等の追跡データを結合し、パネルデータセット、コホートデータを完成した。
- ・効果評価の蓄積については、社会参加の種類・頻度や数とうつ、通いの場合参加と要支援・要介護リスク評価尺度、社会参加の種類・数とフレイル、社会参加の種類・数と要支援・要介護認定、といった内容の論文報告があった。
- ・保険者との共同研究では、一般介護予防事業の評価における政策動向などについては概ね満足を得られた。ロジックモデルに関しては理解が得られた一方で、膨大なデータを整理・分析したりすることに対し、自治体職員は時間的・技術的に困難を感じているため、わかりやすさを主眼として評価方法や、評価を受託し実施してくれる期間を求める声が聞かれた。

## 2. 社会活動

- 1) 厚労省 厚生科学審議会  
健康日本21(第二次)推進専門委員会専門委員(近藤克則)
- 2) スポーツ庁 スポーツ審議会健康スポーツ部会臨時委員(近藤克則)
- 3) 公益財団法人長寿科学振興財団
  - ・新規事業プロジェクト検討会委員(近藤克則)
  - ・審査評価委員会委員(近藤克則)
- 4) 公益財団法人医療科学研究所
  - ・理事(近藤克則)
  - ・理審査委員会委員(近藤克則)
  - ・自主研究委員会委員(近藤克則)
  - ・研究員育成委員会委員(近藤克則)
  - ・新規事業プロジェクト検討委員会委員(近藤克則)
- 5) 武豊町 地域福祉推進協議会委員(近藤克則)
- 6) 第32回日本疫学会学術総会会長(近藤克則)
- 7) 第63回日本老年社会科学大会大会長(近藤克則)

## IV. 研究成果

### 1. 刊行物

#### (1) 原著

- 1) Okuzono S, Shiba K, Lee H.H, Shirai K, Koga H, Kondo N, Fujiwara T, Kondo K, Grodstein F, Kubzansky L, Fitzgerald C.T. Optimism and Longevity Among Japanese Older Adults. J Happiness Stud, 23: 2581-

2595, 2022.

- 2) Nakazawa N, Kusama T, Cooray U, Yamamoto T, Kiuchi S, Abbas H, Yamamoto T, Kondo K, Osaka K, Aida J. Large contribution of oral status for death among modifiable risk factors in older adults: the JAGES prospective cohort study. *J Gerontol: Series A*. glac052, 2022.
- 3) Kusama T, Kiuchi S, Tani Y, Aida J, Kondo K, Osaka K. The lack of opportunity to eat together is associated with an increased risk of weight loss among independent older adults: a prospective cohort study based on the JAGES. *Age Ageing*, 51 (3) : afac022, 2022.
- 4) Noguchi T, Ishihara M, Murata C, Nakagawa T, Komatsu A, Kondo K, Saito T. Art and cultural activity engagement and depressive symptom onset among older adults: A longitudinal study from the Japanese Gerontological Evaluation Study. *Int J Geriatr Psychiatry*, 37 (3) , 2022.
- 5) Haseda M, Takagi D, Stickley A, Kondo K, Kondo N. Effectiveness of a community organizing intervention on mortality and its equity among older residents in Japan: A JAGES quasi-experimental study. *Health & Place*, 74:102764, 2022.
- 6) Fuji Y, Sakaniwa R, Shirai K, Saito T, Ukawa S, Iso H, Kondo K. The number of leisure-time activities and risk of functional disability among Japanese older population: the JAGES cohort. *Prev Med Rep*, 26: 101741, 2022.
- 7) Koga C, Tsuji T, Hanazato M, Takasugi T, Kondo K. Types of Elder Abuse and Dementia Onset among Older Adults in Japan: A 6-year Longitudinal Study from the Japan Gerontological Evaluation Study. *Arch Gerontol Geriatr*, 100: 104656, 2022.
- 8) Okuzono S, Shiba K, Kim E, Shirai K, Kondo N, Fujiwara T, Kondo K, Lomas T, Trudel-Fitzgerald C, Kawachi I, Tyler J VanderWeele. Ikigai and subsequent health and wellbeing among Japanese older adults: Longitudinal outcome-wide analysis. *Lancet Reg Health West Pac*, 21: 100391, 2022.
- 9) Gero K, Yazawa A, Kondo N, Hanazato M, Kondo K, Kawachi I. Comparison of three indices of relative income deprivation in predicting health status. *Soc Sci Med*, 294: 114722, 2022.
- 10) Noguchi T, Murata C, Hayashi T, Watanabe R, Saito M, Kojima M, Kondo K, Saito T. Association between community-level social capital and frailty onset among older adults: a multilevel longitudinal study from the Japan Gerontological Evaluation Study (JAGES). *J Epidemiol Community Health*, 76 (2) : 182-189, 2022.
- 11) Yazawa A, Aida J, Kondo K, Kawachi I. Gender differences in risk of posttraumatic stress symptoms after disaster among older people: Differential exposure or differential vulnerability?. *J Affect Disord*, 297: 447-454, 2022.
- 12) Kinugawa A, Kusama T, Yamamoto T, Kiuchi S, Nakazawa N, Kondo K, Osaka K, Aida J. Association of poor dental status with eating alone: A cross-sectional Japan gerontological evaluation study among independent older adults. *Appetite*, 168: 105732, 2022.
- 13) Takasugi T, Tsuji T, Hanazato M, Miyaguni Y, Ojima T, Kondo K. Community-level educational attainment and dementia: a 6-year longitudinal multilevel study in Japan. *BMC Geriatr*, 21 (1) : 709, 2021.
- 14) Nakagomi A, Shiba K, Ueno T, Kondo K, Kawachi I. General health checks and incident dementia: A six-year follow-up study of community-dwelling older adults in Japan. *Prev Med*, 153: 106757, 2021.

- 15) Shiba K, Torres JM, Daoud A, Inoue K, Kanamori S, Tsuji T, Kamada M, [Kondo K](#), Kawachi I. Estimating the impact of sustained social participation on depressive symptoms in older adults. *Epidemiology*, 32 (6): 886-895, 2021.
- 16) Sato K, Kondo N, Hanazato M, Tsuji T, [Kondo K](#). Potential causal effect of physical activity on reducing the risk of dementia: a 6-year cohort study from the Japan Gerontological Evaluation Study. *Int J Behav Nutr Phys Act*, 18 (1): 140, 2021.
- 17) Takesue A, Hiratsuka Y, Inoue A, [Kondo K](#), Murakami A, Aida J. Is social participation associated with good self-rated health among visually impaired older adults? : the JAGES cross-sectional study. *BMC Geriatr*, 21 (1): 592, 2021.
- 18) Shiba K, Adel Daoud, Hikichi H, Yazawa A, Aida J, [Kondo K](#), Kawachi I. Heterogeneity in cognitive disability after a major disaster: A natural experiment study. *Sci Adv*, 7 (40): eabj2610, 2021.
- 19) Ozeki S, Takeuchi K, Yasuoka M, Kamiji K, Kojima T, YukoWaguri-Nagaya, Ojima T, [Kondo K](#), Wakai K, Kojima M. Comparison of frailty associated factors between older adult patients with rheumatoid arthritis and community dwellers. *Arch Gerontol Geriatr*, 96:104455, 2021.
- 20) Kusama T, Nakazawa N, Kiuchi S, [Kondo K](#), Osaka K, Aida J. Dental prosthetic treatment reduced the risk of weight loss among older adults with tooth loss. *J Am Geriatr Soc*, 69 (9): 2498-2506, 2021.
- 21) Tani Y, Fujiwara T, [Kondo K](#). Adverse Childhood Experiences and Dementia: Interactions With Social Capital in the Japan Gerontological Evaluation Study Cohort. *Am J Prev Med*, 61 (2): 225-234, 2021.
- 22) Sekiguchi T, Otake M, [Kondo K](#). Types of social networks and starting leisure activities in later life: A longitudinal Japan Gerontological Evaluation Study (JAGES). *PLoS One*, 16 (7): e0254828, 2021.
- 23) Arafa A, Eshak E S, Shirai K, Cadar D, Iso H, Tsuji T, Kanamori S, [Kondo K](#). Impact of various intensities and frequencies of non-occupational physical activity on the risk of dementia among physically independent older adults: the Japan Gerontological Evaluation Study. *Public Health*, 196: 204-210, 2021.
- 24) Tamura M, Hattori S, Tsuji T, [Kondo K](#), Hanazato M, Tsuno K, Sakamaki H. Community-Level Participation in Volunteer Groups and Individual Depressive Symptoms in Japanese Older People: A Three-Year Longitudinal Multilevel Analysis Using JAGES Data. *Int J Environ Res Public Health*, 18 (14): 7502, 2021.
- 25) Iwai-Saito K, Shobugawa Y, [Kondo K](#). Social capital and pneumococcal vaccination (PPSV23) in community-dwelling older Japanese: a JAGES multilevel cross-sectional study. *BMJ Open*, 11 (6): e043723, 2021.
- 26) [Miyaguni Y](#), Tabuchi T, Aida J, Saito M, Tsuji T, Sasaki Y, [Kondo K](#). Community social support and onset of dementia in older Japanese individuals: a multilevel analysis using the JAGES cohort data. *BMJ Open*, 11 (6): e044631, 2021.
- 27) Ahmed A, Ehab S Eshak, Shirai K, Iso H, [Kondo K](#). Engaging in musical activities and the risk of dementia in older adults: A longitudinal study from the Japan Gerontological Evaluation Study. *Geriatr Gerontol Int*, 21 (6): 451-457, 2021.
- 28) Hirai H, Saito M, Kondo N, [Kondo K](#), Ojima T. Physical Activity and Cumulative Long-Term Care Cost among Older Japanese Adults: A Prospective Study in JAGES. *Int J Environ Res Public Health*, 18 (9): 5004, 2021.

- 29) Saito M, Kondo N, Aida J, Saito J, Anezaki H, Ojima T, Kondo K. Differences in Cumulative Long-Term Care Costs by Community Activities and Employment: A Prospective Follow-Up Study of Older Japanese Adults. *Int J Environ Res Public Health*, 18(10): 5414, 2021.
- 30) Tsuji T, Kanamori S, Watanabe R, Yokoyama M, Miyaguni Y, Saito M, Kondo K. Watching sports and depressive symptoms among older adults: a cross-sectional study from the JAGES 2019 survey. *Sci Rep*, 11(1): 10612, 2021.
- 31) Koyama S, Saito M, Cable N, Ikeda T, Tsuji T, Noguchi T, Abbas H, Miyashiro I, Osaka K, Kondo K, Watt G R, Aida J. Examining the associations between oral health and social isolation: A cross-national comparative study between Japan and England. *Soc Sci & Medicine*, 277: 113895, 2021.
- 32) Saito K, Shobugawa Y, Aida J, Kondo K. Frailty is associated with susceptibility and severity of pneumonia in older adults: A JAGES multilevel cross-sectional study. *Scientific Reports*, 11(1): 7966, 2021.
- 33) 河口謙二郎, 横山芽衣子, 井手一茂, 近藤克則. スポーツクラブを利用する地域在住高齢者におけるグループ運動と運動継続との関連:リソルの森ウェルネスエイジクラブ縦断研究. *日本老年医学会雑誌*, 59(1): 79-89, 2022.
- 34) 小牧靖典, 平塚義宗, 池田登顕, 柳奈津代, 近藤克則. 高齢者の就労状況と QOL の関連性—QALY 試算による経済学的評価も含めて—. *厚生指標*, 69(2): 9-17, 2022.
- 35) 田近敦子, 井手一茂, 飯塚玄明, 辻 大士, 横山芽衣子, 尾島俊之, 近藤克則. 「通いの場」への参加は要支援・要介護リスクの悪化を抑制するか:JAGES2013-2016 縦断研究. *日本公衆衛生雑誌*, 69(2): 136-145, 2022.
- 36) 阿部紀之, 井手一茂, 辻 大士, 宮國康弘, 櫻庭唱子, 近藤克則. 狭義の通いの場への1年間の参加による介護予防効果:JAGES 松戸プロジェクト縦断研究. *総合リハビリテーション*, 50(1): 61-67, 2022.
- 37) 田村元樹, 服部真治, 辻 大士, 近藤克則, 花里真道, 坂巻弘之. 高齢者のボランティアグループ参加と個人のうつ傾向との関連:傾向スコアマッチング法を用いた3年間の JAGES 縦断研究. *日本公衆衛生雑誌*, 68(12): 899-913, 2021.
- 38) 斎藤雅茂, 辻 大士, 藤田欽也, 近藤尚己, 相田潤, 尾島俊之, 近藤克則. 要支援・要介護リスク評価尺度点数別の累積介護サービス給付費:介護保険給付実績の6年間の追跡調査より. *日本公衆衛生雑誌*, 68(11): 743-752, 2021.
- 39) 井手一茂, 辻 大士, 渡邊良太, 横山芽衣子, 飯塚玄明, 近藤克則. 高齢者における通いの場参加と社会経済階層 JAGES 横断研究. *老年社会科学*, 43(3): 239-251, 2021.
- 40) 東馬場要, 井手一茂, 渡邊良太, 飯塚玄明, 近藤克則. 高齢者の社会参加の種類・数と要介護認定発生の関連—JAGES2013 2016 縦断研究. *総合リハビリテーション*, 49(9): 897-904, 2021.
- 41) 宮澤拓人, 井手一茂, 渡邊良太, 飯塚玄明, 横山芽衣子, 辻 大士, 近藤克則. 高齢者が参加する地域組織の種類・頻度・数とうつ発症の関連—JAGES2013-2016 縦断研究. *総合リハビリテーション*, 49(8): 789-798, 2021.

## (2) 書籍・総説

- 1) 井手一茂, 上野貴之, 近藤克則. 高齢者の保健事業と介護予防の一体的実施におけるデータ活用の課題と可能性. *群馬の国保*. (36): pp14-15, 2021.

- 2) 井手一茂, 渡邊良太, 近藤克則. 通いの場づくりー日本老年学的評価研究機構 (JAGES) の知見から. 総合リハビリテーション 49(12): pp1163-1168, 2021.
- 3) 近藤克則. デジタル庁時代の EBPM デザインーJAGES22 年の経験からー. 新情報(50 周年記念特集号). pp109: 43-51, 2021.
- 4) 阿部紀之, 井手一茂, 近藤克則. データヘルス時代に求められる保健・医療・介護データの利活用. KOKUHO HYOGO 2021. AUTUMN 649: pp6-9, 2021.
- 5) 近藤克則. ポストコロナ時代の「通いの場」(編集). 日本看護協会出版会. 2021.
- 6) 古賀千絵, 近藤克則, 近藤尚己. 高齢者のインターネット利用と健康ーJAGES 縦断研究の結果より. 社会保険旬報. 2836: pp14-22, 2021.
- 7) 上野貴之, 井手一茂, 近藤克則. 第 3 回高齢者の保健事業と介護予防のデータの一体的分析について. 群馬の国保(35): pp8-9, 2021.
- 8) 近藤克則. 新・健康格差社会 どこまで解明・対策は進んだか 第 5 回 仕事と健康 職業性ストレスから健康経営まで. 保健師ジャーナル. 77(9): pp768-772, 2021.
- 9) 近藤克則. 身体的距離は保ちながらも人とのつながりを切らさない. 危機の時代を生きる. pp32-39, 2021.
- 10) 近藤克則. 新・健康格差社会 どこまで解明・対策は進んだか 第 4 回 今後必要となる取り組みと研究 ②エビデンスのレベルと実践研究. 保健師ジャーナル. 77(8): pp704-708, 2021.
- 11) 近藤克則. 新・健康格差社会 どこまで解明・対策は進んだか 第 3 回 今後必要となる取り組みと研究 ①ゼロ次予防への取り組み. 保健師ジャーナル. 77(7): pp618-623, 2021.
- 12) 井手一茂, 上野貴之, 近藤克則. 第 2 回高齢者の保健事業と介護予防の一体的実施における通いの場. 群馬の国保. (34): pp8-9, 2021.
- 13) 近藤克則. 新・健康格差社会 どこまで解明・対策は進んだか 第 2 回 何が心と健康を蝕むのか②健康格差縮小のための残された課題. 保健師ジャーナル. 77(6): pp526-531, 2021.
- 14) 上野貴之, 井手一茂, 近藤克則. 高齢者の保健事業と介護予防の一体的実施の導入背景と取組について. 群馬の国保. (33): pp8-9, 2021.
- 15) 近藤克則. 何が心と健康を蝕むのか① 健康格差の発見から現在まで. 保健師ジャーナル. 77(5): pp414-419, 2021.
- 16) 近藤克則. 健康格差の縮小に向けたゼロ次予防. 生活協同組合研究(544): pp5-16, 2021.
- 17) 宮國康弘, 近藤克則. 日本老年学的評価研究等から見る健康格差の現状と課題. 格差時代の医療と社会的処方(武田裕子編集). 日本看護協会出版会. pp29-36, 2021.

### (3) その他

- 1) 近藤克則. 日経 BP 総合研究所 新・公民連携最前線. 2022 年 3 月 3 日. データから見る「健康になれる街」第 1 回 暮らしているだけで認知症になりにくい街.
- 2) 近藤克則 他. 当直医マニュアル 2022 第 25 版. 医歯薬出版株式会社, 2022 年 1 月
- 3) 近藤克則. 自治体通信 Vol.33, 2021 年 10 月号. 介護予防事業の改善サイクル、実現の手がかりは「通いの場」にあり.
- 4) 近藤克則. 「PRESIDENT(プレジデント). 2021 年 7 月 16 号. 59(1) pp54-55, 電車を降りた瞬間にわか

る！認知症になる街、ならない街」.

- 5) 近藤克則. Wedge. 2021年5月号 pp42-43. column:高齢者活躍, お金だけが支えじゃない 高齢者はもっと活躍できる.
- 6) 近藤克則. 毎日新聞. 2021年4月22日東京版朝刊. 「私の社会保障論 「暮らすと健康」なまち」.

(4)特許

## 2. 学会発表

(1)特別講演・シンポジウム

- 1) 近藤克則. 会長講演. 社会と疫学. 第32回日本疫学会学術総会. 2022年1月27日. Web開催.
- 2) 近藤克則. 大会長講演. 高齢者の well-being (幸福・健康)と社会—JAGES22年の歩み—. 第63回日本老年社会科学会. 2021年6月12日. Web開催.

(2)国際学会

- 1) Kanamori M, Oka M, Takemura K, Kobayashi Y, Kondo K, Kondo N. 【ポスター発表】Gender norms and mental health among older adults in Japan: A JAGES cross-sectional study. P741. Society for Epidemiologic Research 2021 Meeting. Jun 22-25, 2021. online.

(3)一般発表

- 1) 竹内寛貴, 井手一茂, 林 尊弘, 阿部紀之, 近藤克則. 高齢者の社会参加とフレイル発症リスク: JAGES2016-2019 縦断研究. 日本社会関係学会第2回大会. 2022年3月20日. Web開催.
- 2) 山元絹美, 草間太郎, 木内 桜, 近藤克則, 小坂 健, 相田 潤. 子どもの頃の経済状況は高齢期の口腔の健康に関連するか:因果媒介分析による検討. 第32回日本疫学会学術総会. 2022年1月26日~28日. Web開催.
- 3) 芳我ちより, 鄭 丞媛, 井上祐介, 近藤克則. 岡山市における SIB を活用した健康ポイント事業;参加群と対照群のベースライン時の健康状態. 第32回日本疫学会学術総会. 2022年1月26日~28日. Web開催.
- 4) 高杉 友, 辻 大士, 大塚理加, 宮國康弘, 近藤克則, 尾島俊之. 個人・地域レベルのソーシャル・キャピタルと防災備蓄の関連:JAGES 2019 横断研究. 第32回日本疫学会学術総会. 2022年1月26日~28日. Web開催.
- 5) 林 尊弘, 野口泰司, 渡邊良太, 阿部紀之, 辻 大士, 斎藤雅茂, 近藤克則. フレイルの社会的側面の構成要素と要介護認定発生との関係:JAGES2016 コホート研究. 第32回日本疫学会学術総会. 2022年1月26日~28日. Web開催.
- 6) 横山芽衣子, 井手一茂, 近藤克則. 調査または名簿による通いの場参加者把握の手法の違いがフレイルに異なる影響を及ぼす:JAGES 縦断研究. 第32回日本疫学会学術総会. 2022年1月26日~28日. Web開催.
- 7) 小嶋雅代, 渡邊良太, 安岡実佳子, 竹内研時, 斎藤 民, 寺部健哉, 小嶋俊久, 尾島俊之, 武藤 剛, 大関沙依, 近藤克則. 自立高齢者における関節リウマチの診断とフレイル、社会的背景に関する検討:

JAGES 横断研究. 第 32 回日本疫学会学術総会. 2022 年 1 月 26 日～28 日. Web 開催.

- 8) 尾島俊之, 平井 寛, 中川雅貴, 相田 潤, 斎藤雅茂, 近藤克則. 近隣環境が良好な場所への転居と抑うつ度の関連. 第 32 回日本疫学会学術総会. 2022 年 1 月 26 日～28 日. Web 開催.
- 9) 阿部紀之, 井手一茂, 渡邊良太, 林 尊弘, 飯塚玄明, 近藤克則. フレイル高齢者の社会参加と要介護認定との関連: JAGES2010-2016 コホート研究. 第 32 回日本疫学会学術総会. 2022 年 1 月 26 日～28 日. Web 開催.
- 10) LINGLING, 井手一茂, 辻 大士, 花里真道, 王 鶴群, 陳 昱儒, 吉田紘明, 近藤克則. 高齢者の図書館または本屋書店の利用頻度と認知症リスク. 第 32 回日本疫学会学術総会. 2022 年 1 月 26 日～28 日. Web 開催.
- 11) 坂本和則, 河口謙二郎, 井手一茂, 池田登頭, 近藤克則. 膝痛有訴者の社会的サポートと要支援・要介護認定・死亡との関連: JAGES 6 年間のコホート研究. 第 32 回日本疫学会学術総会. 2022 年 1 月 26 日～28 日. Web 開催.
- 12) 野口泰司, 藤原聡子, 鄭 丞媛, 井手一茂, 斎藤 民, 近藤克則, 尾島俊之. 高齢者・認知症にやさしいまち指標と健康・幸福の関連: JAGES 横断研究. 第 32 回日本疫学会学術総会. 2022 年 1 月 26 日～28 日. Web 開催.
- 13) 小林周平, 井手一茂, 陳 昱儒, 中込敦士, 花里真道, 近藤克則. 高齢者における生鮮食料品店の認知と幸福感: JAGES2013-2016-2019 縦断研究. 第 32 回日本疫学会学術総会. 2022 年 1 月 26 日～28 日. Web 開催.
- 14) 玉田雄大, 竹内研時, 斎藤雅茂, 山口知香枝, 白井こころ, 大平哲也, 小嶋雅代, 若井建志, 近藤克則. 高齢者の日常生活における笑いとフレイル発生リスクとの関連: JAGES 縦断研究. 第 32 回日本疫学会学術総会. 2022 年 1 月 26 日～28 日. Web 開催.
- 15) 古賀千絵, 辻 大士, 花里真道, 近藤克則. 新型コロナ流行期の緊急事態宣言下における高齢者の虐待、社会的孤立と孤独感の関連: JAGES2020 年横断研究. 第 32 回日本疫学会学術総会. 2022 年 1 月 26 日～28 日. Web 開催.
- 16) 陳 昱儒, 井手一茂, 花里真道, 古賀千絵, 吉田紘明, 近藤克則. 高齢者における主観的な近隣環境と要支援・要介護認定の関連: JAGES2010-2019 コホート研究. 第 32 回日本疫学会学術総会. 2022 年 1 月 26 日～28 日. Web 開催.
- 17) 香田将英, 原田奈穂子, 篠崎智大, 近藤克則, 石田 康. 階層ベイズモデルを用いた貧困・社会経済水準の地理的剥奪指標と自殺の関連分析. 第 32 回日本疫学会学術総会. 2022 年 1 月 26 日～28 日. Web 開催.
- 18) 王 鶴群, 辻 大士, 井手一茂, 中込敦士, 奥園桜子, 芦田登代, LINGLING, 近藤克則. 子ども期の逆境体験と高齢期の主観的幸福感との関連: JAGES2016 横断研究. 第 32 回日本疫学会学術総会. 2022 年 1 月 26 日～28 日. Web 開催.
- 19) 塩谷竜之介, 中込敦士, 井手一茂, 近藤克則. コロナ流行下でビデオ通話による交流がある高齢者では、うつ評価尺度の合計得点が低い: JAGES 縦断研究. 第 32 回日本疫学会学術総会. 2022 年 1 月 26 日～28 日. Web 開催.
- 20) 鄭 丞媛, 井上祐介, 芳我ちより, 近藤克則. 岡山市における SIB を活用した健康ポイント事業—参加者の歩数と歩行日数の変化の分析. 第 32 回日本疫学会学術総会. 2022 年 1 月 26 日～28 日. Web 開催.



- 21) 竹内寛貴, 井手一茂, 塩谷竜之介, 阿部紀之, 中込敦士, 前田梨沙, 近藤克則. 要支援・要介護リスク点数は短期の介護予防効果評価指標として有用か: JAGES2016-19 縦断研究. 第 32 回日本疫学会学術総会. 2022 年 1 月 26 日～28 日. Web 開催.
- 22) 朱 祐珍, 吉田都美, 近藤克則, 川崎洋平, 川上浩司. 逆境の小児期体験と成人期における身体的、精神的健康状態との関連. 第 32 回日本疫学会学術総会. 2022 年 1 月 26 日～28 日. Web 開催.
- 23) 田村元樹, 高杉 友, 中村美詠子, 柳奈津代, 坂巻弘之, 中込敦士, 佐藤豪竜, 近藤克則, 尾島俊之. かかりつけ薬局と移動手手段の関連: JAGES2019 横断研究. 第 32 回日本疫学会学術総会. 2022 年 1 月 26 日～28 日. Web 開催.
- 24) 松岡角英, 吉田紘明, 井手一茂, 平井 寛, 花里真道, 近藤克則. (公共交通) 敬老パスを利用する高齢者は、閉じこもりが少ないか: JAGES (日本老年学的評価研究) 3 年縦断研究. 第 32 回日本疫学会学術総会. 2022 年 1 月 26 日～28 日. Web 開催.
- 25) 方 恩知, 井手一茂, 佐藤豪竜, 近藤克則. 新型コロナウイルス感染症の流行期における自粛生活と健康二次被害の関連. 第 32 回日本疫学会学術総会. 2022 年 1 月 28 日. Web 開催.
- 26) 佐藤正司, 辻 大士, 上野貴之, 井手一茂, 渡邊良太, 近藤克則. 高齢者における社会経済的状況とうつ発症との関連 - JAGES 縦断研究. 第 32 回日本疫学会学術総会. 2022 年 1 月 28 日. Web 開催.
- 27) 辻 大士, 金森 悟, 渡邊良太, 横山芽衣子, 宮國康弘, 斎藤雅茂, 近藤克則. 高齢者がグループに参加して実践する運動・スポーツ種目とうつ症状の変化: 3 年間の JAGES 縦断研究. 第 32 回日本疫学会学術総会. 2022 年 1 月 27 日. Web 開催.
- 28) 井手一茂, 中込敦士, 辻 大士, 山本貴文, 渡邊良太, 芝孝一郎, 横山芽衣子, 白井こころ, 近藤克則. 高齢者における通いの場参加と健康・well-being<sup>34</sup> 指標の変化: JAGES 2013-2016-2019 アウトカムワイド分析. 第 32 回日本疫学会学術総会. 2022 年 1 月 27 日. Web 開催.
- 29) 長嶺由衣子, 藤原武男, 近藤尚己, 古賀千絵, 中込敦士, 井手一茂, 近藤克則. 傾向スコアマッチング法による地域在住高齢者の ICT 利用頻度と IADL の変化の関連～JAGES2016-2019 パネルデータ分析. 第 32 回日本疫学会学術総会. 2022 年 1 月 27 日. Web 開催.
- 30) 千嶋 巖, 塩谷竜之介, 井手一茂, 中込敦士, 斎藤雅茂, 近藤克則. 高齢者のインターネット利用目的と対面交流頻度 JAGES2016-2019 縦断研究. 第 32 回日本疫学会学術総会. 2022 年 1 月 27 日. Web 開催.
- 31) 渡邊良太, 辻 大士, 井手一茂, 野口泰司, 安岡実佳子, 上地香杜, 佐竹昭介, 近藤克則, 小嶋雅代. 介護予防・日常生活圏域ニーズ調査の基本チェックリストは要介護認定発生を予測するかーJAGES コホート研究ー. 第 32 回日本疫学会学術総会. 2022 年 1 月 27 日. Web 開催.
- 32) 近藤克則. ゼロ次予防による健康長寿社会ー可能性と課題. 第 82 回応用物理学会秋季学術講演会. 2021 年 9 月 11 日. Web 開催.
- 33) 横山芽衣子, 方 恩知, 飯塚玄明, 福島洋一, 原田大輔, 近藤克則. 社会参加はコーヒーや緑茶の摂取量を増やすのか JAGES 横断研究. 第 75 回日本栄養・食糧学会大会. 2021 年 7 月 4 日. Web 開催.
- 34) 辻 大士, 金森 悟, 山北満哉, 佐藤文音, 横山芽衣子, 宮國康弘, 近藤克則. 「ささえる」スポーツに参画する高齢者の要因探索: JAGES2019 横断研究. 第 23 回日本運動疫学会学術総会. 2021 年 6 月 27 日. 武庫川女子大学中央キャンパス公江記念館他.
- 35) 西田裕紀子, 牧迫飛雄馬, 鄭 丞媛, 大塚 礼, 藤原佳典, 北村明彦, 鈴木宏幸, 渡辺修一郎, 近藤克

則, 島田裕之, 鈴木隆雄. 地域在住高齢者の認知機能の時代的推移ー長寿コホートの総合的研究 (ILSA-J)よりー. 第 63 回日本老年社会学会. 2021 年 6 月 12 日~13 日. Web 開催.

- 36) 福定正城, 斎藤雅茂, 近藤克則. 高齢者の非対面交流と精神的健康との関連ーJAGES2019 横断研究ー. 第 63 回日本老年社会学会. 2021 年 6 月 12 日~13 日. Web 開催.
- 37) 村中峯子, 藤並祐馬, 伊藤大介, 斎藤雅茂, 近藤尚己, 近藤克則. 地域共生社会の実現に向けた成果指標に関する調査研究ー包括的支援事業のための 7 つのプロセスチェックリストの開発ー. 第 63 回日本老年社会学会. 2021 年 6 月 12 日~13 日. Web 開催.
- 38) 伊藤大介, 斎藤 民, 近藤克則. 地域在住高齢者における地域包括支援センター等の相談機関への援助要請と抑うつとの関連ー地域生活課題の重篤化予防の観点から: JAGES 横断研究ー. 第 63 回日本老年社会学会. 2021 年 6 月 12 日~13 日. Web 開催.
- 39) 井手一茂, 鄭 丞媛, 辻 大士, 渡邊良太, 宮國康弘, 中村廣隆, 近藤克則. 市町村レベルの社会参加と幸福感の関連ーJAGES2013・16・19 プールデータを用いた横断分析ー. 第 63 回日本老年社会学会. 2021 年 6 月 12 日~13 日. Web 開催.
- 40) 塩谷竜之介, 井手一茂, 近藤克則. With/After コロナ社会におけるオンライン通いの場は可能かーJAGES 松戸プロジェクトー. 第 63 回日本老年社会学会. 2021 年 6 月 12 日~13 日. Web 開催.
- 41) 渡邊良太, 辻 大士, 井手一茂, 小嶋雅代, 斎藤雅茂, 宮國康弘, 近藤克則. 高齢者のスポーツグループ参加が増えた地域でうつは減ったかー9 年間の JAGES 縦断マルチレベル研究ー. 第 63 回日本老年社会学会. 2021 年 6 月 12 日~13 日. Web 開催.
- 42) 大塚理加, 永松伸吾, 尾島俊之, 宮國康弘, 高杉 友, 島崎 敢, 池田真幸, 李 泰榮, 高橋 聡, 近藤克則. 地域高齢者の防災対策実施に関連する要因についてー日本老年学的評価研究 (JAGES) 2019 調査による検討ー. 第 63 回日本老年社会学会. 2021 年 6 月 12 日~13 日. Web 開催.
- 43) LING, 辻 大士, 井手一茂, 王 鶴群, 近藤克則. 趣味をグループで行う人は, 一人で行う人より認知症発症リスクは低いのか?ーJAGES2010-2016 6 年間の縦断研究ー. 第 63 回日本老年社会学会. 2021 年 6 月 12 日~13 日. Web 開催.
- 44) 山元絹美, 相田 潤, 木内 桜, 近藤克則, 小坂健. 地域在住高齢者の軽度認知障害による歯科受診の低下の分析. 第 63 回日本老年社会学会. 2021 年 6 月 12 日~13 日. Web 開催.

#### (4) その他

- 1) JAGES(日本老年学的評価研究)研究会:月 1 回開催

## V. 研究班会議の発表

## VI. メディア

- 1) 近藤克則. NHK 名古屋放送局. 2021 年 6 月 28 日. 朝のニュース「おはよう東海」/夕方のニュース「まるっと」番組内,「新型コロナウイルスによる自粛が及ぼす高齢者への様々なリスクについて、調査からみえてきたこととその対応策について」

## VII. 受賞

### VIII. 外部資金獲得状況

- 1) 近藤克則(分担). PDCA サイクルに沿った介護予防の取組推進のための通いの場等の効果検証と評価の枠組み構築に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金(長寿科学政策研究事業). 100 万円
- 2) 近藤克則(分担). 軽度認知症者の社会参加促進による予後改善に向けた大規模疫学研究. 科学研究費助成事業 科学研究費補助金 基盤研究(B). 20 万円
- 3) 近藤克則(分担). 関節リウマチ患者の Successful Aging に向けたフレイル予防対策の構築. 科学研究費助成事業 科学研究費補助金 基盤研究(B). 55 万円
- 4) 近藤克則(分担). 人口減少社会におけるコンパクトシティの健康への影響に関する疫学研究. 科学研究費助成事業 科学研究費補助金 基盤研究(B). 10 万円
- 5) 近藤克則(分担). Age Friendly Cities 指標を用いた介護予防政策評価と社会実装研究. 科学研究費助成事業 科学研究費補助金 基盤研究(B). 40 万円

# 健康長寿支援ロボットセンター(ARC)

## I. センター概要

高齢化社会の急速な伸展により、日常生活や介護における支援ロボット導入の必要性が高まっている。高齢者の生活を支え、地域での「いきいきとした活動」を実現するための技術が求められるなか、健康長寿支援ロボットセンター(Assistive Robot Center)は 2014 年に設立された。その後、高齢者の生活に役立つ様々なロボットならびにテクノロジーの開発に携わってきた。ロボットが見守り、手伝ってくれることで、年を重ねても安心して暮らせる毎日、そして会話を通じてパートナーともなってくれる日々、そんな未来の実現に向けて当センターは日々研究活動に取り組んでいる。

ロボットの開発、実証さらに普及を図るためには、開発のシーズと地域における高齢者の生活上のニーズを結びつけること、ロボット技術の完成度・適合度を高めるため実証の場を設けること、高齢者の心と体の自立促進のための長寿医療工学研究を推進すること、諸制度の整備や国民のコンセンサス形成に向けた政策提言を行うことなどが必要であり、これらがセンターの主要な業務となっている。また健康長寿支援ロボットセンターには、愛知県の「あいちサービスロボット実用化支援センター」が併設されており、両センターの機能の相乗により一層の活動の強化を図ることを目指している。

## II. 組織

センター長： 近藤和泉

ロボット臨床評価研究室長： 加藤健治

健康長寿テクノロジー応用研究室長： 大高恵莉

生活支援ロボット・人工知能開発研究室長： 根本哲也

認知症支援・ロボット応用研究室長： 大沢愛子

介護ロボット応用研究室長： 尾崎健一

# ロボット臨床評価研究室

## I. 研究室概要

ロボット臨床評価研究室では、主に高齢者や介護者を対象にした生活支援ロボットの開発/実証研究に取り組んでいる。移動・移乗・排泄・入浴・コミュニケーション分野における支援ロボットの使用効果を実証するため、生体信号や動作解析、更には、機能的核磁気共鳴法を用いた脳機能解析を駆使して、ロボットの活用による脳身体の変容過程について、多角的に検討することを目的としている。

## II. 構成員

室 長：加藤健治

研 究 員：吉見立也

研究補助員：中村寛子

外来研究員：水口暢章(立命館大学), 土元翔平(生理学研究所),  
武見充晃(東京大学)

## III. 2021 年度の活動内容

### 1. 研究活動

#### (1) 介護施設におけるロボット介護機器の効果検証に関する研究

超高齢化にともなう介護人材の不足に対応して、ロボット介護機器の活用による介護者の負担軽減やケアの質の向上が望まれている。特に、介護者の移乗・排泄・入浴介助にともなう動作は腰痛リスクとの関連が指摘されており、ロボット介護機器の活用が喫緊の課題である。2021 年度において、移乗支援 (Hug、リショナー Plus、マッスルスーツ、HAL)、排泄支援 (水洗式および自動ラップ式ポータブルトイレ)、入浴支援 (バスアシスト) について、以前の研究結果より、導入・運用法とその導入効果を記載した 6 種の「ロボット介護機器導入・運用マニュアル」を介護現場向けに改訂し、当センターホームページ上に公表した。また、関連する刊行物として 3 件の原著論文を発表し、1 件の特許申請を行った。

#### (2) 各種ロボット介護機器の協調制御と介護者・被介護者における身体的・心理的負担度検証に関する研究

本研究は、特定の状況において人の監督の下で自律的に動作する AI ロボット群を開発することにより、単体のロボット介護機器 (介護ロボット) ではなしえないような協調効果について抽出することを目的とする。2021 年度においては、そのための実証空間の整備と評価手法の開発を行った。

実証空間として、高齢者の在宅/施設環境を模擬した「生活支援実証室」の設計と施工を行い、年度末に完成した。本実証室は、使用者が住空間に近い環境で生活活動を再現しながら、介護ロボットの有効性を検証するため、日常生活活動とそれを実践するための室内空間 (玄関、リビング、キッチン、寝室、拡張可能な浴室・トイレ等)、及び室外空間 (スロープ、階段、悪路等) を装備している。さらに実証室全面に、実証中の危険因子を最小にするため、転倒速度を検知してブレーキをかけ、緩やかに床に倒れる天吊りリフト型の転倒衝撃緩和システムを導入した。

評価手法に関しては、日常生活動作のうち特に、1) ベッド上での体位変換 (臥位から端座位への動作)、2) ベッドからの立ち上がり動作、3) ベッドから車椅子への移乗動作、4) 歩行、5) 着衣動作に関して、マ

一カーレスモーションキャプチャリング技術により、動作分析ができることを確認した。また、着衣・脱衣動作においても、透明な衣類を使用することで、上衣・下衣ともに当該関節部分の動作分析が可能であった。また、上記実証空間において的確に検証を行うための10種程度の支援シナリオ(朝の支度場面、調理作業、食事・服薬管理、洗濯と物干し、入浴、長距離の移動等)を作成し、療法士と妥当性の検証を行った。

## 2. 社会活動

- 1) 経済産業省事業「Healthcare Innovation Hub (InnoHub)」サポーター団体
- 2) 健康長寿支援ロボットセンター監修 介護ロボット導入・運用マニュアルの掲載  
<https://www.ncgg.go.jp/ri/topics/pamph.html>
  - ① 移乗支援機器選定マニュアル(施設長を含む介護主任者、フロアマネージャー向け)
  - ② 前面支持型移乗支援機器導入運用マニュアル(介護者向け)
  - ③ 離床アシストロボット導入運用マニュアル(介護者向け)
  - ④ 装着型介護支援機器(1)導入運用マニュアル(介護者向け)
  - ⑤ 装着型介護支援機器(2)導入運用マニュアル(介護者向け)
  - ⑥ 排泄支援機器導入運用マニュアル(介護施設向け)
- 3) あいちロボット産業クラスター推進協議会 第18回医療・介護等分野ロボット実用化WG, 副座長  
2022年2月15日。(加藤健治)

## IV. 研究成果

### 1. 刊行物

#### (1) 原著

- 1) Kato K, Yoshimi T, Tsuchimoto S, Mizuguchi N, Aimoto K, Itoh N and Kondo I. Identification of Care Tasks for the Use of Wearable Transfer Support Robots – An Observational Study at Nursing Facilities Using Robots on A Daily Basis. BMC Health Serv. Res, 21 (1): 652, 2021.
- 2) Yoshimi T, Kato K, Aimoto K, Sato K, Itoh N, Kondo I. Utilization of transfer support equipment for meeting with family members in a nursing home during the COVID-19 pandemic: A case report. Geriatr Gerontol Int, 21 (8): 741-742, 2021.
- 3) Sasada S, Kadowaki S, Tazoe T, Murayama T, Kato K, Nakao Y, Matsumoto H, Nishimura Y, Ugawa Y. Assessment of safety of self-controlled repetitive trans-vertebral magnetic stimulation Clin Neurophysiol, 132(12): 3166-3176, 2021.
- 4) Kato K, Yoshimi T, Aimoto K, Sato K, Itoh N & Kondo I. Reduction of multiple-caregiver assistance through the long-term use of a transfer support robot in a nursing facility. Assist Technol, 23: 1-8, 2022.

#### (2) 書籍・総説

- 1) 加藤健治. 高齢者のための在宅活動ガイド HEPOP(第8章 新しい福祉の形:ロボット技術の活用). ライフサイエンス出版. 国立長寿医療研究センター・在宅活動ガイド(NCGG-HEPOP)作成委員会. 2021.

#### (3) その他

#### (4) 特許

- 1) 発明者: 加藤健治, 土元翔平, 近藤和泉, 水口暢章, 吉見立也. 発明の名称: 業務分析システムおよび業務分析用プログラム. 出願年月日: 2021年7月13日. 出願番号: 特願 2021-115522. 出願人: 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Kato K., Nursing Care Support with Assistive Robotic Technology. <sup>†</sup> NCGG-ITRI Joint Symposium 2022. 2022年2月14日. WEB.
- 2) 加藤健治, 相本啓太. ロボット技術・AIを活用した介護支援とリハビリテーションへの展開. 第5回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会 ランチョンセミナー. 2021年11月1日. 名古屋市.

### (2) 国際学会

- 1) Aoyama T, Asai Y, Kato K., Hasegawa Y. Teleoperation System that Transcends Inherent Athletic Ability of Human Using Vision-based Prediction. The 2021 IEEE International Conference on Advanced Robotics and Its Social Impacts. 2021年7月8日. online.

### (3) 一般発表

- 1) 伊藤直樹, 加藤健治, 吉田正貴, 近藤和泉. 排泄に起因する転倒要因の AI 分析と排泄支援機器を用いた転倒予防対策. 第34回日本老年泌尿器科学会. 2021年5月14日. 大分市(ハイブリッド).
- 2) 御苗眞己, 福田敏男, 相本啓太, 加藤健治, 近藤和泉. ドローンを用いたライトタッチ効果による歩行支援の研究. 日本機械学会ロボティクス・メカトロニクス講演会 2021. 2021年6月6日. online.
- 3) 相本啓太, 伊藤直樹, 加藤健治, 吉見立也, 近藤和泉. 看護師・介護士における起き上がり・移乗介助動作の類型化. 第58回日本リハビリテーション医学会学術集会. 2021年6月10日. 京都市(ハイブリッド).
- 4) 加藤健治, 相本啓太, 川村皓生, 吉見立也, 伊藤直樹, 近藤和泉. Effect of Using a Bathing Assist Device on the Physical Burden on Caregivers Assessed Using Surface Electromyography. 生体医工学シンポジウム 2021. 2022年9月18日. online.

### (4) その他

- 1) 加藤健治. 脳を再配線する技術とその臨床応用. ヒトの適応を促すヒト-機械システム研究ユニットワークショップ. 2022年3月22日. 名古屋市.

## VIII. 外部資金獲得状況

- 1) 加藤健治(分担). 活力ある社会を創る適応自在 AI ロボット群. ムーンショット型研究開発事業(ムーンショット目標 3)「2050年までに AI とロボットの共進化により,自ら学習・行動し人と共生するロボットを実現」科学技術振興機構科学研究費. 21-201033136. 2000万円
- 2) 加藤健治(代表). 高齢者が乳幼児によって惹起される心理脳神経基盤の検証と生活支援ロボットへの

- 展開(19K19899). 日本学術振興会科学研究費. 117 万円(総額 429 万円)
- 3) 加藤健治(分担). ブレイン・マシン・インターフェース型ベットサイド下肢運動訓練システムの臨床応用(21K11308). 日本学術振興会科学研究費. 13 万円
  - 4) 加藤健治(分担). 未来視により非接触で人の潜在的運動能力を引き出す人-機械システムの創成(21K19706). 日本学術振興会科学研究費. 26 万円
  - 5) 加藤健治(分担). 脳卒中患者の潜在的運動イメージを顕在化させる評価・訓練手法の開発(19H03990). 日本学術振興会科学研究費. 52 万円



# 健康長寿テクノロジー応用研究室

## I. 研究室概要

当研究室では、種々のテクノロジーを健康増進および健康寿命延伸のために活かす研究活動を行う。具体的には、主にテクノロジーを用いた活動評価手法の確立および医療・介護関連テクノロジーの社会実装に関わる研究、ならびにこれらを地域に還元する社会活動を中心に取り組んできた。

## II. 構成員

室長：大高恵莉  
特任研究員：高野映子  
研究補助員：地宗美智子

## III. 2021年度の活動内容

### 1. 研究活動

#### (1) テクノロジーを用いた活動評価手法の確立

##### A. 入院から在宅まで実践可能な活動量計測システムの開発：

高齢者において身体機能や生活機能の維持をはかるためには、日常生活において十分な活動量を維持していることが必要である。そこで、ロボット・ICT 技術を活用して、入院中から在宅まで実践可能な活動量計測システムを開発し、活動量や身体機能の維持向上に寄与する有効な利用方法を検討することを目的とした。今年度は、1) 活動量計測および介入プロトコルの文献的調査、2) 回復期リハビリテーション病棟における活動量計測方法の確立、3) 在宅高齢者における活動量計測の実施可能性の検討を行った。

1) について、システムティックレビューを実施した結果、活動量を計測するとともにその結果をフィードバックすることで、活動量計の機種や使用方法に関わらず活動量増大の効果が見込まれる可能性が示唆された。計測後の介入を念頭におくと、単に活動量を計測するのみならず、結果のフィードバックを行うのに有用なモニタリングシステムを確立する必要があると考えられた。

また 2) 3) について、通所および訪問リハビリテーションならびに高齢者介護施設においてヒアリング調査を実施するとともに、ウェアラブルデバイスと環境センシングの試験的運用を通じて、入院および在宅高齢者における活動量計測システムに求められる条件について検討を行った。その結果、社会実装の観点から、必ずしも高精度・高価格な活動量計を使用する必要性は高くなく、むしろ安価でも通信方法等の観点から実用性の高い市販品を選択して活用していくことが必要と考えられた。

上記をふまえて今後、入院中および在宅の高齢者において実際に活動量計測を実施し、活動量や身体機能の維持向上における有用性を立証していく予定である。

##### B. 非接触型センサーマットによる心拍関連指標の医学的有用性の検証：

心臓病、脳卒中その他の循環器病は我が国の主要な死亡原因であり、かつ加齢とともに増加するため、今後の高齢者人口の増大に伴ってより一層の対策が求められている。循環器病の適切な管理を行ううえで、関連する諸検査を定期的実施することが推奨されているが、そのためには非接触のモニタリング技術を用いてより少ない身体的負担でこれらの生体情報を取得することが望まれている。そこで本研究では、非接触センサーを用いて呼吸・心拍関連指標を測定し、従来の測定法との比較および臨床指標との関連性

の検証を行うことを目的とした。

テクノライズ社との共同研究にて、当院循環器科・リハビリテーション科に入院中の患者 23 名を対象に、マット型の非接触センサーを設置して呼吸数、脈拍数および自動算出される関連指標の記録を行った。しかしながらセンサーの納品遅延等の影響で、予定症例数(60 例)に満たないため、次年度も対象者リクルートの継続を予定している。

## (2) 医療・介護関連テクノロジーの社会実装

### A. 認知情動支援テクノロジーの社会実装に関わる検証:

認知症有病者数が増加の一途を辿るなか、認知症者における興奮・易怒性・暴力・抑うつ・不安焦燥・介護抵抗などの行動・心理症状は日常生活やケアの妨げとなりやすく、これを軽減することは生活維持や介護負担軽減の観点から重要な課題である。こうした現状を背景として近年、認知や情動を支援するロボットテクノロジーが実用化されているが、医療・介護における有用性の観点からまだ十分に吟味されていないことが社会実装に向けた課題となっている。そこで今年度は、こうした認知情動支援テクノロジーに関わる検証として、1) 認知症者における感覚刺激への心理・情動反応評価、2) 情動支援ロボット導入効果に関する質的検証を行った。

1) について、ロボットを用いて異なる感覚刺激パターン(視覚のみ、視覚+聴覚、視覚+聴覚+触覚)を認知症者に与え、直後の反応として 6 種類の基本感情を主観的評価および表情・発語の定量的解析により評価した。高齢者介護施設の入居者 29 例から上記データ収集を実施し、次年度にはこれらの反応性の指標と、対象者の臨床評価指標との関連を検討する予定としている。

また 2) では、高齢者介護施設においてコミュニケーションロボット PARLO 導入により被介護者と介護者に生じる効果について、3 施設を対象に Focus Group Interview を実施した。次年度にはこれらのインタビューデータを国際生活機能分類(International Classification of Functioning, Disability and Health; 以下、ICF)の枠組みに沿って質的に分析し、複数の事象の因果関係を抽出するとともに、本結果をもとに定量的効果測定的设计を立案予定としている。

## 2. 社会活動

### 1) 市民・患者向け活動(大高恵莉)

厚生労働省「介護ロボットの開発・実証・普及のプラットフォーム事業」:ロボットセンターとして受託した上記事業の実務として、相談窓口業務(介護施設や開発企業からの介護ロボットに関する相談対応、研修会の開催)およびリビングラボ業務(介護ロボット機器にまつわる企業からの実証依頼への対応)を担当し、相談対応 34 件、介護施設等における実証支援 9 件を実施した。

## IV. 研究成果

### 1. 刊行物

#### (1) 原著

- 1) Otaka E, Oguchi K, Kondo I and Otaka Y. Effectiveness of Self-Monitoring Approach Using Fitness Trackers to Improve Walking Ability in Rehabilitation Settings: A Systematic Review. *Front Rehabil. Sci*, 2, 2021.

(2) 書籍・総説

(3) その他

## 2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 大高恵莉, リハビリテーション臨床研究におけるチーム連携についての一考察. 第 5 回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会. 2021 年 11 月 14 日. 名古屋市.

(2) 国際学会

(3) 一般発表

- 1) 大高恵莉, 小口和代, 近藤和泉, 大高洋平. 歩数計を用いたモニタリング介入が歩行能力に及ぼす効果: システムティックレビュー. 第 58 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 2021 年 6 月 10 日. 京都市.
- 2) 高野映子, 尾崎健一, 佐藤健二, 川村皓生, 近藤和泉. 高齢大腿骨近位部骨折患者に対するバランス練習アシストロボットの効果: 予備研究. 第 5 回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会. 2022 年 11 月 14 日. 名古屋市.

(4) その他

- 1) Web セミナー主催: 令和 3 年度厚生労働省介護ロボットの開発・実証・普及のプラットフォーム事業「在宅介護ロボットに期待するもの」. 2022 年 1 月 18 日. オンライン開催.

## V. 研究班会議の発表

## VI. メディア

- 1) 「リハビリテーション地域医療におけるコミュニケーションロボット活用の可能性」note (オンライン情報サイト), ユカイ工学株式会社. (2021 年 8 月 31 日掲載)
- 2) 「介護の日特集」Youtube, CBC ラジオ. (2021 年 11 月 6 日放送)

## VII. 受賞

## VIII. 外部資金獲得状況

- 1) 大高恵莉 (主任). 「認知症者における感覚刺激への心理・情動反応の評価および臨床指標との関連性の検証」(2021-若手-11). 国立高度専門医療研究センター横断的研究推進費若手研究助成. 80 万円 (総額 100 万円)
- 2) 大高恵莉 (分担). 認知症者に対する最適な医療・ケアのあり方を支援する神経心理学的検査等の評価法の幅広い利用に向けた指針策定に関する研究 (21GB1004). 厚生労働科学研究費補助金認知症

政策研究事業. 主任一括計上.

# 生活支援ロボット・人工知能開発研究室

## I. 研究室概要

健康長寿社会の実現のために、安全かつ機能的な生活支援ロボットの開発を行うとともに、人工知能を用いた疾患の診断技術を開発する。

## II. 構成員

室 長：根本哲也

研 究 員：小井手一晴

研究補助員：富村敦子

客員研究員：来栖宏二，伊藤安海，坂井建宣，大村 廉，小島徳子

外来研究員：桜井 亨，中平等穰

研 究 生：福岡達也

## III. 2021 年度の活動内容

### 1. 研究活動

(1) ロボットと人体の接触面に介在し、組織損傷性と不快な感覚の発生を低減化する素材の開発に関する研究

#### 1. 研究要旨

従来のロボット安全技術は人体との接触がない環境下、あるいは低速・低負荷下での作業に限定されていた。しかしながら、介護ロボットなどの生活支援機器は人体と接触した作業を前提としているものが多く、体重と釣合する力のほかに姿勢を制御するために高外力下となりやすい。このようなことから介護ロボットの設計においては許容される外力の評価が必要となるが、痛みからの推定や内出血による観察を指標とする試みが行われている。また、皮膚などの材料特性については時間依存性を考慮せず単純化した評価のものも見受けられる。例えば、皮膚に外力が負荷された場合、時間とともに変形する皮膚形状に対して外力の大きさや方向は一定ではない。さらに、外力は皮膚に係留されることが必要であるが、継続されることは少なく特に皮膚と外力発生因子の表面性状との摩擦性が問題となる。そこで本研究では、抱きかかえ動作における胸部まわりの外力と、これに伴う骨へ伝播する荷重分布の評価、また、皮膚の変形の基礎モデルによる表面摩擦への影響について検討を行い、皮膚組織への損傷性と不快な感覚の発生を低減化する素材の開発に資すると考えられる項目の特性について調査した。

#### 2. 研究目的

介護時や転倒時において人体の最外層である皮膚は機器などの接触によって力学的負荷がかかるが、力学的負荷による皮膚変形についてはあまり知られていない。このことが接触型のロボット開発の阻害要因になっていることや、外力褥瘡予防やフットケアなどの皮膚に関する医療技術の発展を阻害させている一因となっている。そこで本研究では、抱きかかえ動作における胸部まわりの外力と、これに伴う骨へ伝播する荷重分布の評価、また、皮膚の変形の基礎モデルによる表面摩擦への影響を求めた。

#### 3. 研究方法

皮膚表面が外力によって損傷するときの弁状創について、創傷形状から外力と皮膚の弾性や固定との関

係を求めた。解析は皮膚表面の変形と二次元格子状モデルで表現し、数理および単純要素モデルによる解析を行った。数理モデルでは皮膚を二次元の有限な平面とみなし変形は粘弾性挙動とし、皮膚表面のみの挙動解析であることから皮下組織の構造変化は無視することにした。ここで皮膚には変形の限界があり限界以上の過剰な引張荷重などの外力下において破壊することから、この破壊が連続的に進行することにより弁状創に進展するものと考えた。また単純要素を用いたモデル実験では、有限な一方向に変形する弾性体を格子状にとり任意の格子点にかかる外力によって粘弾性要素の変形限界を定義し数理モデルと比較検証した。

#### 4. 研究結果

##### 1) 抱きかかえ動作における胸部周りの外力と骨へ伝搬する荷重分布のコンピュータシミュレーション

コンピュータシミュレーション(CS)を行う際に使用するモデルは、解析開発用に製作されたDICOMデータを用いた。DICOMデータ再構成した胸部CT画像を図に示す。CSはCT画像を元に作成した3次元骨モデルに、定量的CT法(Quantitated Computed Tomography:QCT)により測定した骨密度を反映させ、有限要素解析を行うことで骨の強度を計算した。この方法を用いることで、3次元的な骨密度分布を持った骨構造の力学的な強度評価を行うことが可能である。解析には骨強度評価ソフトウェア(MF、MECHANICAL FINDER、株式会社計算力学研究センター)を用いた。解析にはH29年度まで先進医療として医療機関などで骨強度評価解析に用いられていた「定量的CTを用いた有限要素法による骨強度予測評価」に倣った。3次元骨モデルの密度は、モデルのCT条件と同一条件下で撮像した骨塩量ファントム(MHA-83)のCT値を参照して、ハイドロキシアパタイト相当量の検量線を求めた。3次元骨モデルの海綿骨を骨密度に変換し、非均質な等方性材料として近似した。外力の負荷の際、歯牙等を除いて外力が直接骨に伝わることはなく、筋肉、脂肪、皮膚や緩衝材を伝播する。そのため骨折リスクを評価するには軟組織を含めた骨折強度予測を行う必要があり、骨に伝播する軟部組織をゴム弾性体条件で作成して解析を行った。モデルに弾性体を被覆したものを図2に示す。ベッドで端坐位の方を後方から抱きかかえる際に介助者は前腕部がろっ骨をささえた際のシミュレーションを行った。シミュレーションにより最大値の見られた肋骨における荷重分布の一例を図3に示す。抱きかかえ動作における荷重分布は骨折に至るような過度な応力集中は見られず、徐々に荷重が増すような結果を得た。

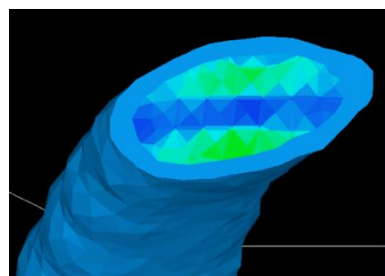
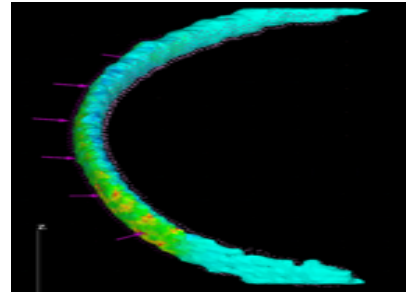
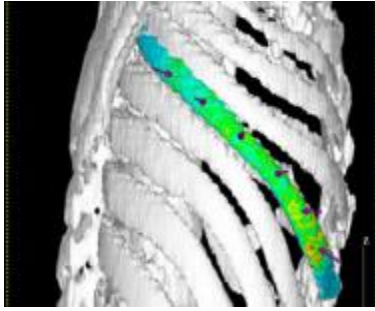


図1 胸部シミュレーションモデル 図2 モデルに弾性体を被覆した状態



抱きかかえ動作時の荷重分布における応力分布

抱きかかえ動作時の100倍外力でのシミュレーションにおける応力分布

図3 シミュレーション結果

2) 二次元格子状モデルによる数理モデル

二次元格子状モデルによる数理モデルは、皮膚表面を平面としてとらえ、図4に示すような方向依存性のない均質な弾性を持つ理想的なモデルとしたときの構造およびベクトルを示す。変位を $x$ とした場合、縮む力は $kx$ 、伸びる力は $kx$ 、横からの力は左右方向の力が相殺し残りを合わせて、 $2k$

$(\sqrt{a^2 + x^2} - a) \frac{x}{\sqrt{a^2 + x^2}} = 2kx \left(1 - \frac{a}{\sqrt{a^2 + x^2}}\right)$ となり、すべての力の合力は

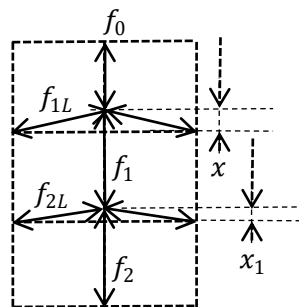


図4 二次元格子状モデル

$$f_0 + f_1 + f_{1R} + f_{1L} = 2kx + 2kx \left(1 - \frac{a}{\sqrt{a^2 + x^2}}\right) = 2kx \left(2 - \frac{a}{\sqrt{a^2 + x^2}}\right)$$

となる。座標は  $O'(0)=O(0)$ ,  $P_0'(a-x), P_1'(2a)=P_1(2a)$  となり  $OP_0'$  と  $P_0'P_1'$  に弾性力が自然長 ( $a$ ) からの変位 ( $x$ ) に比して働くことがわかる。ここで、 $n=j$  とした場合には

$$f_0 = kx, \quad f_1 = k(x - x_1), \quad f_2 = k(x_1 - x_2), \dots, \quad f_{j-1} = k(x_{j-1} - x_j), \quad f_j = kx_j$$

両サイドからの力の合力もそれぞれ、

$$f_{1S} = 2kx \left(1 - \frac{a}{\sqrt{a^2+x^2}}\right) \quad f_{2S} = 2kx_1 \left(1 - \frac{a}{\sqrt{a^2+x_1^2}}\right) \quad \dots, \quad f_{jS} = 2kx_j \left(1 - \frac{a}{\sqrt{a^2+x_j^2}}\right)$$

となり、釣り合いの式から、

$$f_{j-1} = f_j + f_{jS} \rightarrow k(x_{j-1} - x_j) = kx_j \left(3 - \frac{2a}{\sqrt{a^2+x_j^2}}\right)$$

を得る。最初の変位 $x$ を引き起こす力は外力 $F_0$ と釣り合い、 $n=1$ の時と同じ式で表せる。

$$F_0 = 2kx \left(2 - \frac{a}{\sqrt{a^2+x^2}}\right)$$

平面上に力を加える点とその引っ張る方向と逆側にある固定点との間を  $n$  等分にし、引張りによって伸びた量を力点側から  $\Delta x_1, \Delta x_2, \dots, \Delta x_n$  とすることで、

$$\Delta x_1 > \Delta x_2 > \dots > \Delta x_n$$

の関係式が得られる。弾性を持った平面で接線方向に外力を加えるとき、その力は外力を加えた点に近いほど大きく離れるに従い小さくなる。

この式から皮膚の弾性挙動を単純物理要素で構成した物理モデルを製作した。この要素は引っ張りに対しては変形限界を持った弾性体であり、圧縮に対しては平面をたわませてしわを作ることで弱い反発力を与える。本来変位が等しければ引張も圧縮も同じ大きさになるのがフックの法則であるが、たわんでしわを作る平面である皮膚については引張に対して圧縮力を無視して考えられる。しわと作るときにたわむ方向の圧縮力とは別にその垂直方向に発生している引張力は重要な要素である。

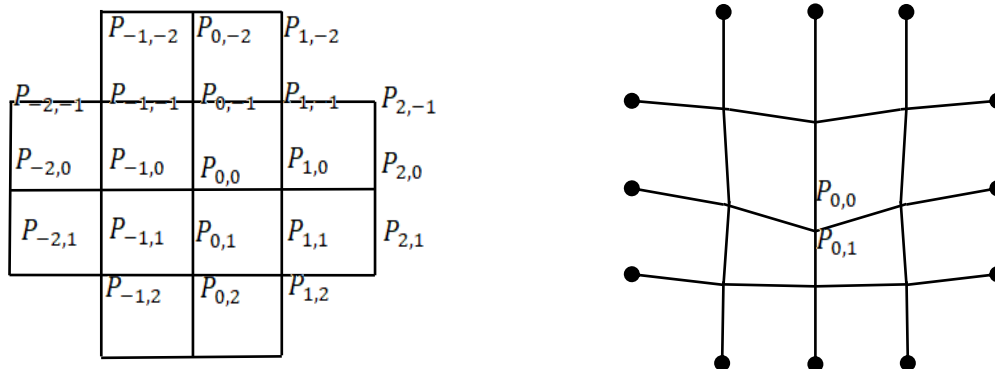


図 5 皮膚数理モデルによる変形の一例



右図の黒丸●が固定点になり、そのほかの交点(格子点)が変位できる点とすると、P0,0 の格子点に外力を与えて P0,1 方向に移動させる場合 $P_{0,-1}$ と P0,0 の間の格子が最大の伸びを示し最初の破断が発生する個所となる。検証では最大伸び率を設定し、外力を加える点を移動させつつ、伸び率が最大値を超えたところで破綻と定義し格子破壊面形状を観察すると、高齢者によくみられるスキんテアが再現できた。

### 3) 接触面の状態が影響をおよぼす摩擦への影響

抱きかかえ動作時に働く摩擦は、外力の変化や皮膚の変形を受けるため、基準となる静止摩擦係数と動摩擦係数からその関係性を調べることにした。

最大摩擦係数は、摩擦面に対し垂直に加わる垂直抗力と平行に加わる摩擦力の比を滑り出す直前で求められる。実験では、床面に傾斜を与え垂直抗力と摩擦力の比を傾斜角の正接として求める。

$$f_{\max} = \mu N = \mu mg \cos \theta$$

$$f_{\max} = mg \sin \theta$$

$$\mu = \frac{\sin \theta}{\cos \theta} = \tan \theta$$

ただし、最大摩擦力 $f_{\max}$ 、垂直抗力 $N$ 、滑り出す直前の傾斜角 $\theta$ 、重力加速度 $g$ 、シューズの質量 $m$ とする。動摩擦係数は、摩擦面に平行な運動方程式の加速度を測定することで求められる。実験では、高速度カメラの映像から時間と移動距離を求め算出する。滑る傾斜角 $\theta'$ での加速度 $a$ の運動方程式は以下ようになる。

$$ma = mg \cos \theta' - \mu' mg \sin \theta'$$

ここで、 $\mu'$  は動摩擦係数である。

また、実験には衣服と軟部組織を想定して弾性ゴムとした。また、変形の影響も考慮するためにゴムの厚さを変化させた。実験の結果、本実験では静止摩擦と動摩擦にほとんど違いは見られなかった。また、軟部組織に変形に相当するところでのゴムの変形量が少ない場合には、摩擦係数は低くなる傾向がみられ、変形量が大きくなるに従い、一定の値を示すようになった。変形が少ない場合の摩擦係数は $\mu=0.25\sim0.45$ 程度であり、変形が大きくなると $\mu=0.6\sim0.7$ となった。

## 5. 考察と結論

抱きかかえ動作における胸部まわりの外力と、これに伴う骨へ伝播する荷重分布の評価を行った結果、端坐位から車いすなどへの移乗のための抱きかかえ作業では、局在化した荷重の集中は見られず、また、骨折に至る荷重よりも相当低い領域での作業であることが分かった。また、皮膚の変形は、荷重点で最大となり距離とともに減少する傾向を得られた。さらにこの変形による表面摩擦は変形が大きいほど摩擦係数は維持され

ることが明らかとなった。これらのことから、皮膚組織への損傷性の低減化という視点で見た場合には、一般に求められる荷重分散性を期待する必要はないが、摩擦を維持することを目的とした場合に変形性の大きな材料が求められることがわかった。他方で不快な感覚の発生を低減化については、痛みを伴う接触には荷重分散性は有効であると考えられ、摩擦係数を維持することは、外力を接触部に効率よく伝搬させることにもつながるため、不快感を増大させる可能性があると考えられる。

本年度の研究では、以下のような知見が得られた。

①端坐位から移乗する際の抱きかかえ動作は、十分な荷重分散が行われている。ロボットに抱きかかえを代替させる場合には、荷重分散を有した素材開発が必要である。

②皮膚に集中的に荷重が加わると変形量が増大し破綻に至る。また、変形量の増大は摩擦係数の低減につながり、介助作業を正しく行えない可能性があり、不快感を増大させる可能性がある。

今後の研究では、荷重分散性と変形性と摩擦係数の視点から新規素材開発の材料設計を行う必要があると考えられる。

## (2) 皮膚・皮下組織の物性と外力に関する実験的研究

### 1. 研究要旨

超高齢社会における医療・介護の分野では、人体の力学特性の定量評価が重要となっており、特に褥瘡予防では、皮膚軟部組織の材料特性が必要となる。皮膚軟部組織は表皮、真皮、脂肪層などの異なる機械的性質を持った材料で構成されており、不均質で非線形、異方性や周波数依存性を持つ。in vitro における生体軟組織の測定は、皮膚の張力の影響などもあり、in vivo での測定と力学特性が異なる。そのため、in vivo で測定した力学特性を用いることが望まれる。しかし、複合材料であるヒト皮膚を in vivo で測定するには技術的困難が多いため、部位による差や個人差が明らかとなっていないのが現状である。

レオメータは構造上、測定可能な人体の部位が前腕部に限られている。褥瘡発生部位は多岐に渡るため、全身の各部位の粘弾性を測定することが求められる。一方、美容分野では、キュートメータを用いて顔面等の粘弾性が測定されている。キュートメータは簡易的に粘弾性測定が可能であるが、正確な物理量となっていないため、肌年齢といった統計的手法による個人差の比較などに利用が限られている。

本研究では、レオメータで測定された粘弾性パラメータとキュートメータで測定された粘弾性傾向を比較することで、全身の簡易かつ定量的な皮膚・皮下組織の力学特性評価手法の開発を目指す。

### 2. 研究目的

介護時や転倒時において人体の最外層である皮膚は機器などの接触によって力学的負荷がかかるが、力学的負荷による皮膚変形についてはあまり知られていない。このことが接触型のロボット開発の阻害要因になっていることや、外力褥瘡予防やフットケアなどの皮膚に関する医療技術の発展を阻害させている一因となっている。本研究では、レオメータで測定された粘弾性パラメータとキュートメータで測定された粘弾性傾向を比較し、皮膚・皮下組織の力学特性を求めた。

### 3. 研究方法

測定機器として、レオメータ (AR500 : TA Instruments)、キュートメータ (MPA580 : Courage+Khazaka) およびデュロメータ (GS-701N : 株式会社テクロック) を使用した。擬似生体軟組織は、硬度違いの人肌ゲル (株式会

社エクシール)5種、ゼラチンゲルを使用した。レオメータは、上からプローブを押しつけ、振動ひずみを加える(図1)。その後、対象物からの応答をプローブが測定し、貯蔵弾性率( $G'$ )、損失弾性率( $G''$ )、損失正接( $\tan \delta$ )を測定する。キュートメータは、陰圧により皮膚表面を一定時間吸引し(図2(a))、その後一定時間で開放する。光を用いて吸引した皮膚の変位を測定し(図2(b))、図3に示すグラフとして表され、 $U_v$ 、 $U_e$ 、 $U_r$ 、 $U_f$ 、 $U_a$ の指標が得られる。これらの指標を用いて、表1に示す各Rパラメータが算出される。レオメータにおける実験条件を表2に示す。実験には、 $\phi 40\text{mm}$ のプローブを用い、押付力3N、プローブに2%のひずみを0.5~2.0Hzで印加し、測定を行った。キュートメータにおける実験条件を表3に示す。実験には2mmのプローブを用い、吸引力200mbar、吸引時間2秒、開放時間2秒で行った。

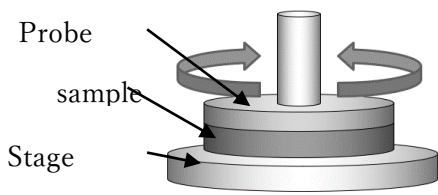
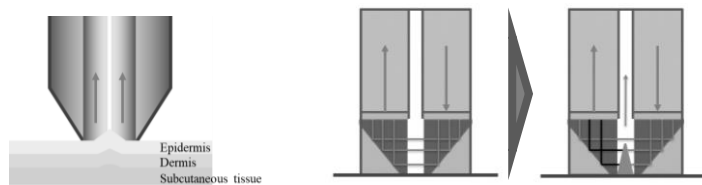


Fig. 1 Measurement principle of rheometer



(a) Negative pressure suction

(b) Measurement by light

Fig. 2 Measurement principle of cutometer

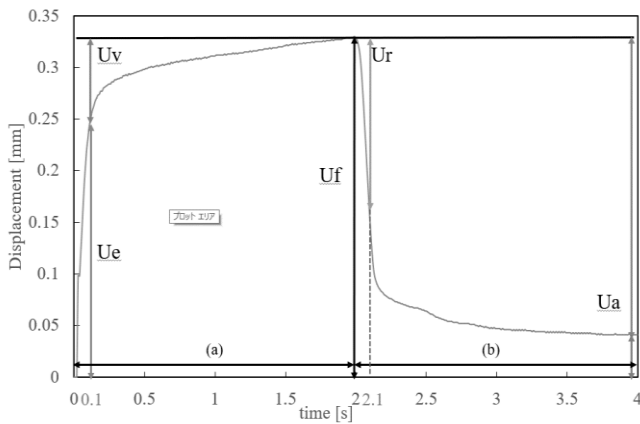


Fig. 3 Cute meter graph

Table 2 Experimental conditions.

Probe diameter [mm]	Pressure power [N]	Strain [%]	Frequency [Hz]
$\phi 40$	3	2	0.5~2.0

Table 3 Experimental conditions. Table

Probe diameter [mm]	Suction power [mbar]	Suction time [s]	Opening time [s]
------------------------	-------------------------	------------------	---------------------

#### 4. 研究結果

レオメータを用いた粘弾性測定の結果を図 4 (a)、(b)に示す。以下、ブルーミックスソフト、人肌ゲルは B.M.、H.G.と表記する。また、H.G.は括弧内にアスカーC 硬度を示す。用いた値は、測定した結果の平均値を使用した。 $\tan \delta$ は、損失弾性率( $G''$ ) / 貯蔵弾性率( $G'$ )で表され、0 に近づくほど弾性が高い傾向を示す。図 4 (a)より、ゼラチンゲルおよび B.M.は  $\tan \delta$ が低く他の材料と比べて弾性が高いことがわかる。本実験の周波数領域において、ゼラチン、ヒト皮膚、B.M.は周波数依存性が低く、H.G.は周波数依存性が高くなる傾向を示した。また、ヒト皮膚の測定結果は H.G.(0-II)、H.G.(5)、H.G.(6)に近い傾向を示した。これは、ヒト腕のアスカーC 硬度の実測値が硬度 0 および 2 であることや、腕の硬度の目安が 7 であることから示唆される。表 4 にキュートメータによる測定結果を示す。R2、R5、R7 は大きい程弾性が高く、R6 は 0 に近づく程弾性が高くなる。ゼラチンゲル、B.M.については、レオメータと同様に他の材料等と比べて弾性が高いことが示された。また、H.G.について、硬度が高いほうが、R0 は低くなる傾向を示した。硬度が高くなるにつれ R5、R7 は増加する傾向にあることから、高硬度の H.G.の方が高い弾性であると示唆される。

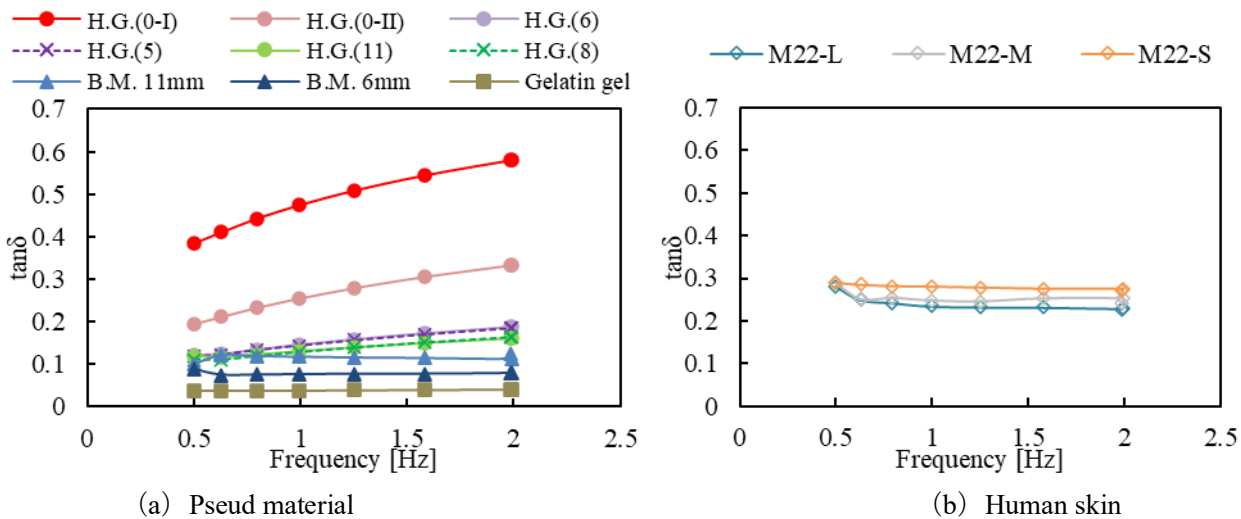


Fig. 4 Results of rheometer

Table 4 Results from the cute meter

	Gelatin	B.M.		H.G.					
		Thickness		hardness					
		6mm	11mm	0 -I	0 -II	5	6	8	11
R0 [mm]	0.325	0.0453	0.061	0.972	0.736	0.329	0.302	0.197	0.154
R2 [-]	0.957	0.967	1.02	0.943	0.96	0.977	0.96	0.997	0.983
R5 [-]	0.92	1.03	1.06	0.787	0.853	1.04	0.987	1.16	1.09
R6 [-]	0.02	0.003	0.167	0.57	0.34	0.207	0.18	0.2	0.233
R7 [-]	0.903	1.03	0.907	0.5	0.64	0.863	0.837	0.97	0.887

## 5. 考察と結論

レオメータとキュートメータの各パラメータの比較を行う。キュートメータの測定結果 (R6、R7) を縦軸に、レオメータでの測定結果 ( $\tan \delta$ ) を横軸に取った  $\tan \delta$ -R6・R7 グラフを図 5 (a)、(b) に示す。R6 と  $\tan \delta$  に関して、相関係数は  $r = 0.903$  であり、強い正の相関を示している。R6 ( $U_v/U_e$ ) を構成している  $U_e$  は瞬間的な変位量であり、弾性の影響を強く受けている。また、粘性になる程  $U_v$  が増加するため、 $U_v$  は粘性の影響を強く受けている。したがって、R6 ( $U_v/U_e$ ) は  $\tan \delta$  と同様に粘性項 / 弾性項となり、強い相関関係に至ったと示唆される。

R7 と  $\tan \delta$  に関して、相関係数は  $r = -0.924$  であり、強い負の相関を示している。R7 ( $U_r/U_f$ ) の関係から、R7 は弾性のみの影響を受けていると仮定した場合、弾性が大きくなると R7 の値も上昇する。 $\tan \delta$  は弾性が大きくなると 0 に近づき減少する。したがって、強い相関関係に至ったと示唆される。図 5 における  $\tan \delta$  は、0.5~2.0Hz の周波数領域全体の  $\tan \delta$  を平均したものである。ここで、レオメータのひずみ速度による差異を比較するために、

0.5Hz と 2.0Hz での  $\tan \delta$ -R6 グラフを図 6 (a)、(b) に示す。図 6 (a)、(b) より、ひずみ速度 0.5Hz の時の相関係数は  $r = 0.742$  で 2.0Hz の時は  $r = 0.940$  であった。レオメータにおいて、0.5Hz よりも 2.0Hz の方が変形量に達するまでの時間が早い。また、キュートメータの R6 の測定域は吸引開始 0.1 秒間であり、この領域では図 3 に示すように瞬間的な変形量が大きい。周波数が 2.0Hz の時の方が R6 と高い相関係数を示したことから、レオメータのひずみ速度を、R6 の測定領域に近づけることで、キュートメータとの相関が強くなる可能性がある。

本研究では、全身の簡易かつ定量的な力学特性評価手法の開発を目指し、レオメータによる粘弾性測定とキュートメータによる粘弾性傾向の測定を行い、測定結果を比較した。その結果、以下の知見が得られた。

(1) キュートメータによる R6 および R7 と、レオメータによる  $\tan \delta$  との間には強い相関関係があることが明らかとなった。また、その関係性はひずみ速度差に比例した。

(2) キュートメータの R 値は変位を用いているが、粘弾性的性質の影響を少なくするために時間依存性に考慮する必要がある。

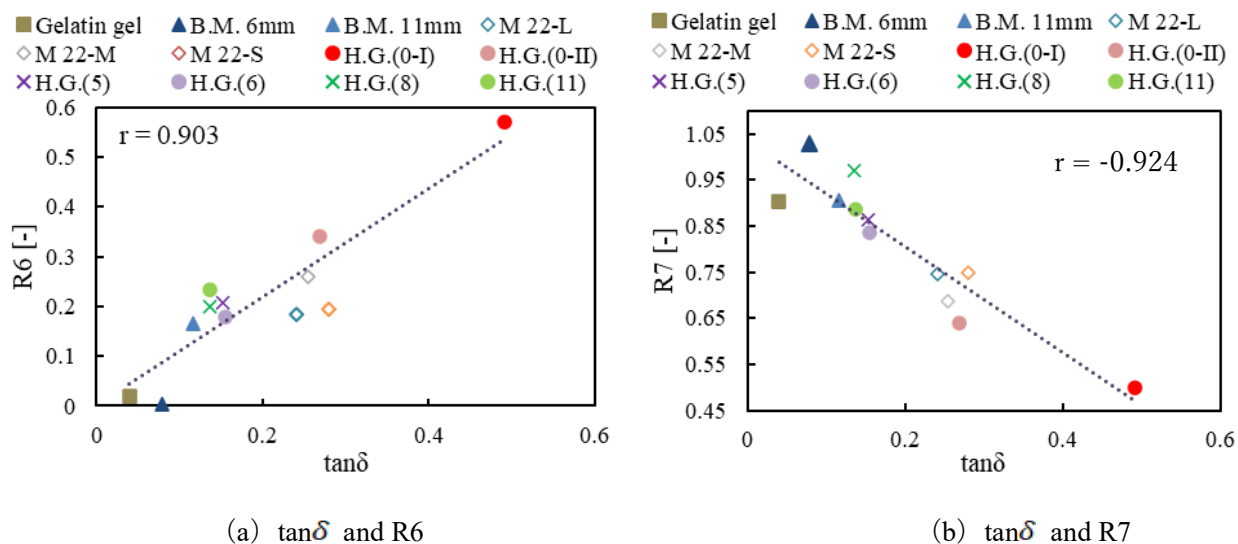


Fig. 5 Relationship between  $\tan \delta$  and R6 or R7

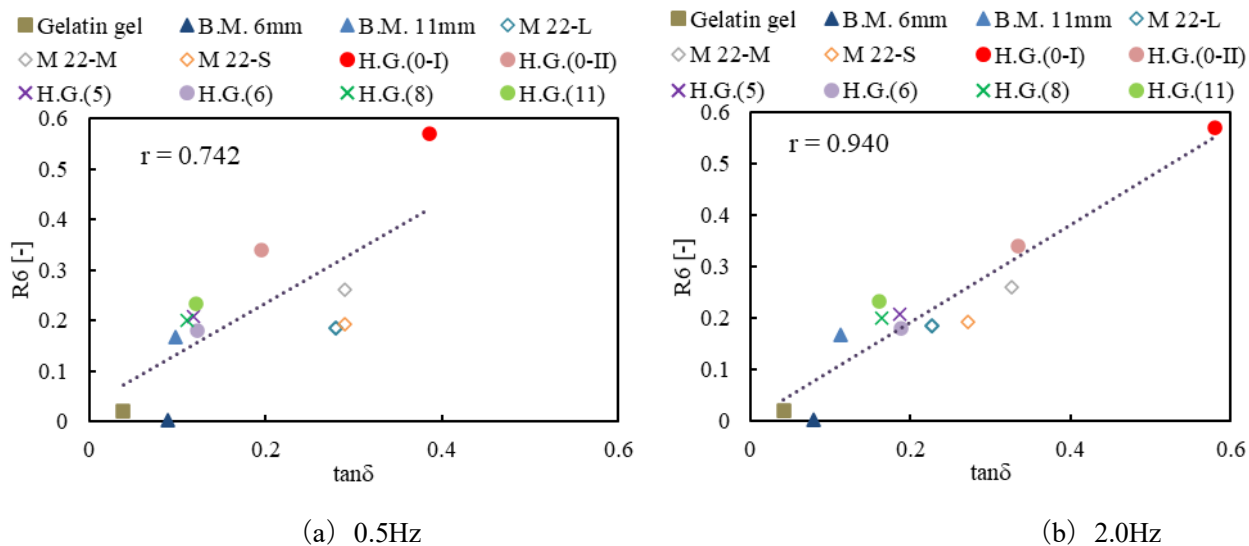


Fig. 6 Difference in relationship between R6 and  $\tan \delta$  depending on strain rate

## 2. 社会活動

- 1) 日本実験力学会人体損傷評価分科会副幹事(根本哲也)

## IV. 研究成果

### 1. 刊行物

#### (1) 原著

- 1) Takahashi Y, Mizokami F, Tanaka M, Nemoto T, Isogai Z. Backrest elevation in the semi-lateral position: Case of a sacral pressure ulcer with undermining formation. J Tissue Viability, 30: 418-420, 2021.

#### (2) 書籍・総説

#### (3) その他

#### (4) 特許

発明者: 上田耕右, 鴻野勝正, 佐藤彰洋, 根本哲也, 伊藤直樹, 近藤和泉. 発明の名称: 敷布及び挙動判定保護システム. 出願年月日: 国内出願 2021 年 1 月 24 日. 登録年月日: 2021 年 11 月 2 日. 特許番号: 特許第 6970372 号(国内). 出願人: グンゼ株式会社, 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演・シンポジウム

### (2) 国際学会

### (3) 一般発表

- 1) 伊藤安海, 山田隆一, 上運天和輝, 詹 康睿, 鍵山善之, 根本哲也, 杉田俊江, 櫻本かおり, 熊谷奈美, 三井 広. ヒト皮膚の *in vivo* における粘弾性特性定量評価手法の開発 — キュートメータによるヒト皮膚の個人および部位間の粘弾性特性比較 —. 第 48 回日本臨床バイオメカニクス学会. 2021 年 11 月 5 日～6 日. 宮崎市
- 2) 詹 康睿, 伊藤安海, 山田隆一, 上運天和輝, 佐藤悠人, 鍵山善一, 根本哲也. 皮膚粘弾性定量評価技術の精度向上に向けた FEM の活用. 第 48 回日本臨床バイオメカニクス学会. 2021 年 11 月 5 日～6 日. 宮崎市.
- 3) 小島徳子, 根本哲也. 皮膚ひずみ測定による褥瘡の乳房緊満評価. 日本実験力学会年次大会. 2021 年 8 月 25 日～27 日. 弘前市.
- 4) 坂井建宣, 内山智弘, 蔭山健介, 伊藤安海, 根本哲也, 褥瘡予防マットレスにおける劣化と粘弾性特性の関係. 日本実験力学会年次大会. 2021 年 8 月 25 日～27 日. 弘前市.
- 5) 小井手一晴, 山中真, 山田隆一, 伊藤安海, 根本哲也. 家庭や施設における高齢者・要介護者向けシユーズの床面摩擦と体幹の関係. 日本実験力学会年次大会. 2021 年 8 月 25 日～27 日. 弘前市.
- 6) 鈴木康雄, 松井康素, 平野裕滋, 近藤和泉, 根本哲也, 谷本正智, 荒井秀典. 反応時間を考慮した握

力測定によるフレイル判定基準の比較. 第8回サルコペニア・フレイル学会大会. 2021年11月6日～7日. 豊中市.

(4)その他

V. 研究班会議の発表

VI. メディア

VII. 受賞

VIII. 外部資金獲得状況



# 認知症支援・ロボット応用研究室

## I. 研究室概要

加齢や認知症、脳卒中、骨関節疾患、内部疾患などの疾病によって、身体機能や認知機能に障害を持つ人の日常生活上の問題点を明らかにし、活動を維持することを目指す研究を実施している。

## II. 構成員

室 長：大沢愛子

## III. 2021年度の活動内容

### 1. 研究活動

#### (1) 新しい ADL 指標の開発に関する研究

日常生活における問題点を誰もが簡便に評価でき、リハビリテーション治療やケアに活かすことができるような新しい指標として NCGG Practical ADL Scale (NCPAS)を開発し、信頼性と妥当性を検証した。また現在アプリ化ならびに、各評価項目に適したリハビリテーション訓練の開発にも取り組んでおり、今後アプリ版の使用評価を実施予定である。

#### (2) 軽度認知障害と認知症の人およびその家族介護者に対するリハビリテーションの効果に関する研究

当センターで実施している脳・身体賦活リハビリテーション(脳活リハ)に関し、その内容をまとめたリハビリテーションマニュアルを作成した。現在校正の最終段階にあり、今年度中の書籍化に向け最終調整中である。

また、1年間の脳活リハの継続が ADL を維持する効果に関し論文を執筆中である。今年度中の掲載を目指している。

#### (3) 軽度認知障害と認知症の人および家族介護者の非薬物療法に関するガイドラインの策定

認知症診療において最も新しくの発刊されたガイドラインは「認知症疾患診療ガイドライン 2017」であるが、発刊から 5 年以上が経過し、その後、改訂は行われていない。この状況に鑑み、リハビリテーションを含む非薬物療法のガイドライン策定に向け、ガイドライン作成チームを組織し、作業を実施した。現在、最終調整に入っており、今年度中のガイドライン発刊を予定している。

### 2. 社会活動

- 1) 義肢装具士国家試験作成委員会委員(大沢愛子)
- 2) 日本意識障害学会理事(大沢愛子)
- 3) 日本高次脳機能障害学会幹事・広報委員会委員・機関紙編集委員会委員・長谷川賞選委員会委員(大沢愛子)
- 4) 日本脳卒中学会評議員(大沢愛子)
- 5) 日本神経心理学会評議員(大沢愛子)
- 6) 日本認知症予防学会代議員(大沢愛子)
- 7) 日本サルコペニア・フレイル学会代議員(大沢愛子)
- 8) Progress in Rehabilitation Medicine: Handling Editor(大沢愛子)

- 9) 第 15 回保健・医療・福祉創造フォーラム(金城大学) 市民公開講座講演・シンポジウムコーディネーター  
(大沢愛子)
- 10) 在宅活動ガイド HEPOP 資料提供・ホームページ運営(大沢愛子)

#### IV. 研究成果

##### 1. 刊行物

###### (1) 原著

- 1) Mori S, Osawa A, Maeshima S, Sakurai T, Ozaki K, Kondo I, Saitoh E. Possibility of Using Quantitative Assessment with the Cube Copying Test for Evaluation of Visuo-spatial Function in Patients with Alzheimer's Disease. *Prog Rehabil Med*, 6: 2021.
- 2) Kawamura K, Kamiya M, Suzumura S, Maki K, Ueda I, Itoh N, Osawa A, S. Maeshima, H. Arai, I. Kondo. Impact of the Coronavirus Disease 2019 Outbreak on Activity and Exercise Levels among Older Patients. *J Nutr Health Aging*, 25: 921-925, 2021.
- 3) Yoshimura T, Osawa A, Maeshima S. Assessment of cube-copying among community-dwelling elderly living in Japan using the vertex criterion and parallelism. *Psychogeriatrics*, 21: 722-729, 2021.
- 4) Kamiya A, Noguchi M, Kibayashi T, Maeshima S, Osawa A, Arai H. Video demonstrating NCGG-HEPOP 2020 exercises for older adults. *Geriatr Gerontol Int*, 21: 871-872, 2021.
- 5) Kawamura K, Kondo I, Osawa A, Tanimoto M, Matsui Y, Arai H. Walking speed and short physical performance battery are associated with conversion to long-term care need: A study in outpatients of a locomotive syndrome-frailty clinic. *Geriatr Gerontol Int*, 21: 919-925. 2021.
- 6) Kojima M, Satake S, Osawa A, Arai H. Management of frailty under COVID-19 pandemic in Japan. *Glob Health Med*, 313 (4): 196-202, 2021.
- 7) Suzumura S, Kanada Y, Osawa A, Suguoka J, Maeda N, Nagahama T, Shiramoto K, Kuno K, Kizuka S, Sano Y, Mizuguchi T, Kandori S, Kondo I. Assessment of finger motor function that reflects the severity of cognitive function. *Fujita Medical Journal*, 7: 122-129, 2021.
- 8) Maeshima S, Osawa A, Kondo I, Kamiya M, Ueda I, Sakurai T, Arai H. Differences in instrumental activities of daily living between mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A study using a detailed executive function assessment. *Geriatr Gerontol Int*, 21: 1111-1117, 2021.
- 9) 大沢愛子, 前島伸一郎, 荒井秀典. 認知症の生活・活動障害. *高次脳機能研*, 41: 60-65, 2021.
- 10) 神谷正樹, 大沢愛子, 村田璃聖, 植田郁恵, 前島伸一郎, 櫻井 孝, 近藤和泉. 軽度認知障害と認知症患者の介護負担感の 1 年の経過と変化の要因に関する探索的検討. *Dementia Japan*. 36: 142-151, 2022.
- 11) 佐藤 健二, 尾崎 健一, 橋本 駿, 堀田雅人, 杉岡純平, 川村皓生, 高野映子, 伊藤 直 樹, 平敷安希博, 大沢愛子, 近藤和泉. フレイル高齢者に対する倒立振子制御ロボット技術を応用した姿勢バランス練習. *Precision Medicine*. 5: 78-81, 2022.

###### (2) 書籍・総説

- 1) Maeshima S, Osawa A. Memory Impairment Due to Stroke. *Stroke*. pp111-119, 2021.

- 2) Osawa A, Maeshima S. Unilateral Spatial Neglect Due to Stroke. Stroke. pp121-131, 2021.
  - 3) Osawa A, Arai H, Maeshima S. Usefulness of a computerized cognitive assessment and training tool for detecting dementia. Geriatr Gerontol Int. 21: pp438-439, 2021.
  - 4) 大沢愛子, 前島伸一郎, 荒井秀典. 認知症の生活・活動障害. 高次脳機能研究. 41: pp60-65, 2021.
  - 5) 前島伸一郎, 大沢愛子. 身体認知の障害. 日本高次脳機能障害学会教育・研修委員会(編):対象認知・空間認知, 病態理解の障害. pp151-163. 新興医学出版. 2021.
  - 6) 大沢愛子, 前島伸一郎, 荒井秀典. With コロナ時代の在宅での運動介入. Aging & Health. 30: pp18-21. 2021.
  - 7) 大沢愛子, 前島伸一郎. 疾患・障害“みること・やること”ポイント 高次脳機能障害. リハビリナース. 14: pp42-48, 2021.
  - 8) 大沢愛子, 前島伸一郎, 荒井秀典. Seminar 9. コロナ禍における高齢者の特徴に配慮した運動指導. Geriatric Medicine. 59: pp995-998, 2021.
  - 9) Maeshima S, Osawa A. Community-Based Rehabilitation After Brain Infarction in Japan: From the Acute Phase to Home. In: Cerebral Ischemia. Pluta R (Editor). Exon Publications, Brisbane, Australia. pp187-200, 2021.
  - 10) 前島伸一郎, 大沢愛子. 脳疾患. 出江紳一, 加賀谷斉(編):リハビリテーション医学テキスト(改訂第5版). 南江堂. 東京, pp122-135, 2021.
  - 11) 大沢愛子, 前島伸一郎, 荒井秀典. 認知症のリハビリテーション. 医学のあゆみ. 279(5): pp415-419, 2021.
  - 12) 大沢愛子, 前島伸一郎, 荒井秀典. 認知症高齢者に対する脳・身体賦活リハビリテーション. J clin rehabil, 30(13): pp1417-1423, 2021.
  - 13) 大沢愛子. カンファレンスで考えるポリファーマシー:回復期リハビリテーション病棟の多剤併用とその対応. 老年医学. 59(11): pp1120-1126, 2021.
  - 14) 大沢愛子, 伊藤直樹, 川村皓生, 他数十名. 高齢者のための在宅活動ガイド HEPOPー疾患別運動・活動のススメ 楽しく続ける運動メニュー72選. ライフサイエンス出版. 2021年11月5日.
  - 15) 大沢愛子, 前島伸一郎. NCGG-HEPOP 2020. フレイルハンドブック. ライフサイエンス出版. 2022年1月20日.
  - 16) 大沢愛子. 急性期・回復期のリハビリテーション. 老年医療グリーンノート. 中外医学社. 2021年12月.
  - 17) 大沢愛子. 脳・身体賦活リハビリテーション. 老年医療グリーンノート. 中外医学社. 2021年12月.
  - 18) 大沢愛子. 摂食嚥下障害に対するリハビリテーション. 老年医療グリーンノート. 中外医学社. 2021年12月.
- (3)その他
- 1) 大沢愛子. 朝日新聞デジタル. 2021年5月10日. 「終わった時,もっと元気に」. #コロナ を生きる言葉集.
  - 2) 大沢愛子. 朝日新聞. 2021年5月11日夕刊. #コロナ を生きる言葉集.
  - 3) 大沢愛子. 自宅でできるフレイル予防 第1回 コロナ禍における不活発のリスクと「在宅活動ガイド HEPOP2020」. 月刊健康づくり No.516, pp15. 公益財団法人 健康・体力づくり事業団. 東京. 2021, 4.

- 4) 大沢愛子. 自宅でできるフレイル予防 第 2 回 HEPOP:体力向上パック・バランス向上パック・不活発予防パック. 月刊健康づくり No.517, pp15. 公益財団法人 健康・体力づくり事業団. 東京. 2021, 5.
- 5) 大沢愛子. 自宅でできるフレイル予防 第 3 回 HEPOP:栄養改善パック. 月刊健康づくり No.518, pp15. 公益財団法人 健康・体力づくり事業団. 東京. 2021, 6.
- 6) 大沢愛子. 朝日新聞. 2021 年 6 月 5 日. 「be on Saturday」.
- 7) 大沢愛子. 自宅でできるフレイル予防 第 4 回 HEPOP:摂食嚥下改善パック. 月刊健康づくり No.519, pp15. 公益財団法人 健康・体力づくり事業団, 東京. 2021,7.
- 8) 大沢愛子. 自宅でできるフレイル予防 第 5 回 HEPOP:コグニティブ. 月刊健康づくり No.520, pp17. 公益財団法人 健康・体力づくり事業団. 東京. 2021,8.
- 9) 荒井秀典, 大沢愛子. 北國健康生きがい支援事業 令和 3 年度・第 2 回金城大学プログラム 保健・医療・福祉創造フォーラム「フレイル防いで健康長寿」. 北國新聞. 2021 年 12 月 28 日.

#### (4)特許

## 2. 学会発表

### (1)特別講演・シンポジウム

- 1) 大沢愛子. 急性期の対応:診断, 評価, 生活復帰に向けた早期からのリハビリテーションプログラムの検討. 第 58 回日本リハビリテーション医学会学術集会 シンポジウム 31. 2021 年 6 月 13 日. 京都市.
- 2) 大沢愛子. 高齢者の脳卒中の問題(心房細動と脳小血管病を含む). 第 63 回日本老年医学会学術集会 シンポジウム 9. 2021 年 6 月 12 日. 京都市.

### (2)国際学会

- 1) Kondo I, Osawa A, Ueda I, Aimoto K, Kato K, Kaku W. Development and first clinical validation of speaking robot for reminiscence exercise. Virtual ISPRM 2021 Congress. June 12-15, 2021. WEB.
- 2) Yoshimur T, Osawa A, Osaka M. The characteristics of lexical retrieval in discourse- in comparison to working memory, episodic memory, and word fluency in Alzheimer's disease-. Regional IPA/JPS Meeting and the 36th Annual Meeting of Japanese Psychogeriatric Society. Sep 16-18, 2021.

### (3)一般発表

- 1) 神谷正樹, 川村皓生, 植田郁恵, 伊藤直樹, 大沢愛子, 近藤和泉. COVID-19 が在宅軽度認知障害および認知症患者と家族介護者に与える影響に関する調査. 第 58 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 2021 年 6 月 11 日. WEB.
- 2) 川村皓生, 神谷正樹, 鈴木彰太, 牧賢一郎, 植田郁恵, 伊藤直樹, 大沢愛子, 荒井秀典, 近藤和泉. 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)が高齢患者の活動と運動に与える影響. 第 63 回日本老年医学会学術集会. 2021 年 6 月 11 日~27 日. WEB.
- 3) 川村皓生, 太田隆二, 高橋智子, 谷本正智, 伊藤直樹, 大沢愛子, 近藤和泉, 松井康素, 荒井秀典. ロコモフレイル外来受診者への個別運動介入の推奨基準としての 2 ステップ値の妥当性. 第 8 回日本サルコペニア・フレイル学会大会. 2021 年 11 月 6 日~7 日. 豊中市/ハイブリッド.
- 4) 前島伸一郎, 大沢愛子, 近藤和泉, 松居 徹. 意識障害の病態と臨床像. 第 5 回日本リハビリテーション

ン医学会 秋季学術集会. 2021年11月12日. 名古屋市/ハイブリッド.

- 5) 大沢愛子, 前島伸一郎, 近藤和泉. 高齢者の認知機能の低下と生活障害. 第5回日本リハビリテーション医学会 秋季学術集会. 2021年11月12日. 名古屋市/ハイブリッド.
- 6) 鈴木彰太, 大沢愛子, 金田嘉清, 杉岡純平, 久野克己, 櫻井宏明, 近藤和泉. 軽度認知障害と認知症者の認知機能を反映する手指運動機能の評価. 第5回日本リハビリテーション医学会 秋季学術集会. 2021年11月13日. 名古屋市/ハイブリッド.
- 7) 増田悠斗, 神谷正樹, 西田彬李, 植田郁恵, 大沢愛子, 近藤和泉. 軽度認知障害および認知症者の言語障害の特徴: 標準失語症検査における検討. 2021年11月14日. 名古屋市/ハイブリッド.
- 8) 岩瀬 拓, 川村皓生, 谷本正智, 伊藤直樹, 大沢愛子, 近藤和泉. フレイル高齢者に対して在宅活動ガイドを用いた運動指導の介入効果に関するバランス能力別での検証. 2021年11月14日. 名古屋市/ハイブリッド.
- 9) 近藤和泉, 大沢愛子, 相本啓太, 前島伸一郎. Rasch 分析により難易度調整した課題設定を可能とした ADL 尺度 - NCGG-Practical ADL Scale (NCPAS)-. 第13回日本ニューロリハビリテーション学会学術集会 一般口演5 評価・診断. 2022年2月12日, 神戸市.
- 10) 吉村貴子, 苧阪満里子, 大沢愛子. 認知症における聴カレベルとワーキングメモリの関係-提示モダリティによる差異-. 第18回 日本ワーキングメモリ学会大会. 2021年12月11日. WEB.
- 11) 大沢愛子. 急性期の対応: 診断, 評価, 生活復帰に向けた早期からのリハビリテーションプログラムの検討. 第58回日本リハビリテーション医学会学術集会 シンポジウム31. 2021年6月13日. 京都市.
- 12) 大沢愛子. 高齢者の脳卒中の問題(心房細動と脳小血管病を含む). 第63回日本老年医学会学術集会 シンポジウム9. 2021年6月12日. 京都市.

(4)その他

## V. 研究班会議の発表

## VI. メディア

## VII. 受賞

## VIII. 外部資金獲得状況

- 1) 大沢愛子(代表). 認知症者に対する最適な医療・ケアのあり方を支援する神経心理検査等の評価法の幅広い利用に向けた指針策定に関する研究(21GB1004). 厚生労働科学研究費補助金. 4,193,000円(総額6,153,000円)
- 2) 大沢愛子(分担). 展望記憶過程の解析に基づく若年から高齢にいたる日常記憶のモデルに関する研究(18K10697). 科学研究費助成事業 基盤研究(C). 35,000円(直接経費)
- 3) 大沢愛子(分担). 脳内ネットワークの動的平衡がもたらすワーキングメモリの促進と高齢者への適用(21K18139). 700,000円(直接経費)
- 4) 大沢愛子(分担). 認知症診断のための手指運動巧緻性のパラメータの判別とその実証(19K11339). 科学研究費助成事業 基盤研究(C). 100,000円(直接経費)

- 5) 大沢愛子(分担). MCI 及び認知症を有する人とその家族介護者へのグループ型同時介入プログラムの実現可能性検証(21de0107003h003). 日本医療研究開発機構研究費 認知症対策官民イノベーション実証基盤整備事業. 主任一括計上.
- 6) 大沢愛子(分担). サルコペニアの摂食嚥下障害の評価と介入法確立に関する老年栄養学的臨床研究(21H03390). 科学研究費助成事業(科学研究費補助金)基盤研究(B)(一般). 300,000 円(直接経費)
- 7) 大沢愛子(分担). 認知症者における感覚刺激への心理・情動反応の評価および臨床指標との関連性の検証(2021-若手-11). 令和 3 年度 国立高度専門医療研究センター横断的研究推進費若手研究助. 主任一括計上

# 介護ロボット応用研究室

## I. 研究室概要

少子高齢者社会では医療・介護の担い手不足が懸念されます。本研究室ではリハビリテーションや介護分野の基礎研究やロボット機器の実証実験を行い、介護ロボットを社会実装するための手助けを行うことを目的とする。

## II. 構成員

室 長：尾崎健一

## III. 2021 年度の活動内容

### 1. 研究活動

#### (1) 高齢者の生活を支援するロボット・ICT 開発研究

上記研究テーマのうち、高齢者の移動能力の維持・向上、移動を支援する機器の研究を行った。具体的には Balance Exercise Assist Robot (BEAR) を用いた介入効果の検討と J-Walker テクテックの運動負荷試験を予定した。

- 1) フレイルサイクルの一端を担う加齢によるバランス能力低下に対して BEAR の効果を検証することを目的とした。当センターのロコモフレイル外来を受診しフレイル/プレフレイルと診断された高齢者を対象とし、無作為化比較試験を行っている。自宅での運動指導のみを行う運動指導群をコントロール群とし、週 2 回の BEAR 練習群および週 2 回の個別運動療法をそれぞれ介入群とした。介入前後の身体機能(筋力、バランス、歩行能力)を評価し、効果を検討した。21 年度末時点で 76 例のエントリーがあった。評価まで終了している 52 例で中間解析を行ったところ、3 群間で身体機能の変化で明らかな差を認めなかった。また、フレイル/プレフレイルで分けたサブグループ解析では、筋力やバランス能力でプレフレイルの方が訓練反応性の良い項目を認めた。フレイル/プレフレイルの反応性の差異に注視しつつ、残りの症例数を集め介入間効果を明らかとする予定である。
- 2) 脆弱性骨折をした高齢者に対する BEAR の効果を検証することを目的とした。当センターおよび協力施設にて実施した。大腿骨近位部骨折術後で回復期リハビリテーション病棟に入院した高齢者に対し、退院前 2 週間で BEAR 訓練をおこない、更なる身体機能の伸びがあるか、退院後の転倒率抑制につながるかを検証した。21 年度末の時点で 50 例が訓練終了まで完了している。身体機能としては歩行速度やバランス能力で改善を認めた。転倒恐怖感は機能改善が自信につながり改善した例と、自己のできないことが理解でき悪化した例の双方を認めた。転倒率の調査は現在アンケート調査を行っているところである。
- 3) 歩行支援ロボット J-Walker テクテックでの運動負荷の検証を行う予定とした。歩行支援を行うことで低歩行能力者の歩行の改善、運動負荷をかけることで中等度歩行能力者のエクササイズ効果、パーキンソン病患者での突進歩行の改善が期待されたが、コロナ禍で開発メーカーとの共同研究が中止となった。

### 2. 社会活動

- 1) 日本リハビリテーション医学会 試験委員、中部・東海地方会幹事(尾崎健一)

## IV. 研究成果

### 1. 刊行物

#### (1) 原著

- 1) Mori S, Osawa A, Maeshima S, Sakurai T, Ozaki K, Kondo I, Saitoh E. Possibility of Using Quantitative Assessment with the Cube Copying Test for Evaluation of Visuo-spatial Function in Patients with Alzheimer's Disease. *Rehabilitation Medicine*, 6, 2021.
- 2) 佐藤健二, 尾崎健一, 橋本 駿, 堀田雅人, 杉 純平, 川村皓生, 高野映子, 伊藤直樹, 平敷安希博, 大沢愛子, 近藤和泉. フレイル高齢者に対する倒立振子制御ロボット技術を応用した姿勢バランス練習. *Precision Medicine*, 5: 78-81, 2022.

#### (2) 書籍・総説

- 1) 荒井秀典, 佐竹昭介編, 尾崎健一ら著. 老年医学グリーンノート 7章 5 ロボットを用いた新しいリハビリテーション. pp137-139, 中外医学社.

#### (3) その他

#### (4) 特許

### 2. 学会発表

#### (1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 尾崎健一, 近藤和泉. シンポジウム フレイルと転倒予防のリハビリテーション. 第 63 回日本老年医学会. 2021 年 6 月 11 日～13 日. 名古屋市.

#### (2) 国際学会

#### (3) 一般発表

- 1) 尾崎健一, 近藤和泉. プレフレイル高齢者に対する外来リハビリテーション効果の検討. 第 58 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 2022 年 6 月 12 日. 京都市.
- 2) 近藤和泉, 尾崎健一. トレッドミルとの併用-GRAIL の使用経験-. 第 58 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 2022 年 6 月 12 日. 京都市.
- 3) 小島由紀子, 神谷正樹, 伊藤直樹, 尾崎健一, 近藤和泉. 訪問リハビリテーションによる段階的な嚥下訓練と家族指導で重度嚥下障害から改善を認めた症例. 第 26・27 回合同学術大会日本摂食嚥下リハビリテーション学会. 2021 年 8 月 19 日～21 日. 名古屋市.
- 4) 太田隆二, 川村皓生, 高橋智子, 佐藤健二, 伊藤直樹, 尾崎健一, 近藤和泉. 高齢者への効果的な運動介入方法検証のための 3 群無作為化比較試験. 第 8 回日本サルコペニア・フレイル学会大会. 2021 年 11 月 6 日～7 日. 大阪市.
- 5) 近藤和泉, 尾崎健一. トレッドミルを使った VR. 第 5 回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会. 2022 年 11 月 13 日. 名古屋市.



- 6) 高野映子, 尾崎健一, 佐藤健二, 川村皓生, 近藤和泉. 高齢大腿骨近位部骨折患者に対するバランス練習アシストロボットの効果: 予備研究. 第 5 回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会. 2022 年 11 月 14 日. 名古屋市.
- 7) 都築栄晴, 後藤美裳紀, 川村皓生, 松井孝之, 伊藤直樹, 尾崎健一, 近藤和泉. 多職種が連携して入院中の活動量増加に取り組んだ中心性頸髄損傷の一例. 第 11 回日本リハビリテーション栄養学会学術集会. 2022 年 1 月 15 日. 名古屋市.

(4) その他

## V. 研究班会議の発表

## VI. メディア

## VII. 受賞

## VIII. 外部資金獲得状況

## メディカルゲノムセンター (MGC)

### I. センター概要

MGC は、遺伝情報を基盤とした診断・治療・予防をおこなうゲノム医療の推進基盤センターとして設置された。認知症などの多因子疾患のゲノム医療はまだ研究段階であるが、家族性の認知症の一部には原因の遺伝子変異がわかっている症例もある。このような症例では遺伝子解析(臨床シーケンス)をすることで診断に寄与することができる場合もある。このように一人ひとりの遺伝情報は疾患との関係が深く、遺伝情報の解明は将来の個別化医療、精密医療(プレジジョン・メディシン)につながるものと期待されている。MGC では、高齢期に発症する認知症や関節症、循環器疾患等の遺伝情報の解析を進め、多くの成果を発信するとともに臨床シーケンスによる疾患の診断に貢献している。一方、MGC では、当病院を受診された方々から提供いただいた生体試料(検体)を保存するバイオバンク事業を展開している。バイオバンクには住民コホート研究からも登録があり、すでに 2 万人以上の試料とそれらに付随する診療情報・検査情報および遺伝情報がデータベース化されている。これらは国内外の研究者が活用することができる研究インフラとなっている。

### II. 組織

センター長： 新飯田俊平

バイオリソース管理部長： 徳田治彦(併任)

疾患ゲノム研究部長： 尾崎浩一

バイオインフォマティクス特命研究部長： 重水大智(疾患ゲノム研究副部長併任)

データ管理室長： 渡辺 浩(併任)

# バイオリソース管理部

## I. 研究部概要

当部は、NCGG バイオバンク事業における事務局業務、インフォームドコンセント管理業務およびバイオリソース管理業務を担い、同事業を推進する部門である。NCGG バイオバンクは、全国 6 つのナショナルセンターが共同して運営する、ナショナルセンターバイオバンクネットワーク(NCBN)の構成組織である。

## II. 構成員

部長：徳田治彦

副部長：勝見章, 渡邊研

技術スタッフ：武田美江, 三島有美, 林悦子, 磯村亜子, 西澤裕美, 関山 絢

リサーチコンシェルジュ：村瀬朋子, 高畑俊美, 稲垣晴美, 廣瀬由美子

研究補助員：伊藤佐知代, 岡田 夕, 小島久美

## III. 2021 年度の活動内容

### 1. 研究活動

#### (1) バイオバンク事業

##### 1) 試料収集実績：

2021 年度は 1,168 名から包括的同意をもとに検体の保管を行った。本事業で行っているカタログバイオバンキングに加え、NCGG 内研究プロジェクト専用の標準作業手順を作成、前向き収集を行った。また、NCGG バイオバンク外で収集された試料等の受け入れについて、試料・情報の受入基準を策定した。

##### 2) 試料配布実績：

試料・情報の配布に関して新たに基準を整備した。2021 年度の試料の配布については、センター内外の研究者による共同研究に対して 42 件の配布を行った。有償での配布は 7 件であった。尿、糞便試料の配布実績が増加した。これらは病態との関連解析に活用されている。

##### 3) 問い合わせ実績：

2021 年度は NCBN 経由で 28 件、直接 13 件の問い合わせがあった。

##### 4) 試料等を利用した研究成果：

2021 年度のバイオバンク試料を活用した研究成果は 14 報 (累計 183 報) であった。利活用例として、マイクロ RNA (miRNA) の発現量に対して網羅的に調べた遺伝子発現量関連染色体座位 (eQTL) のデータベース (miRNA-eQTL データベース) の開発にバイオバンクの保有する約 5,000 検体の miRNome データおよび全ゲノムジェノタイプングデータが活用された。この研究では、miRNA の発現に影響を与える 2,487 個の cis-miR-eQTL と 3,155,773 個の trans-miR-eQTL の同定に役立てられた。これらの結果は、誰でも参照できるようにデータベース化され、解析結果はすべてダウンロードでき様々な研究に活用できる。また、全ゲノム解析による孤発性アルツハイマー病 (LOAD) の新規遺伝的リスク因子群の同定にバイオバンクが保有する全ゲノムデータが活用された。この研究では、全ゲノム解析から嗅覚受容体遺伝子 OR51G1 およびネクロトーシスに関わる MLKL の人種特異的低頻度遺伝子変異が LOAD と関連することを発見しており、新たな LOAD の病因の解明からの治療法開発などが期待される。

#### 5)その他:

バイオバンク事業を担う組織の改編を行い、バイオバンクの運営を司るバイオバンク運営委員会、およびバイオバンクの試料等の利活用を審査するバイオバンク利活用審査委員会を設置した。

また、AMED ゲノム医療実現バイオバンク利活用プログラムの広報活動の一環として、NCGG バイオバンクの紹介動画を作成した。

機器の更新として、超低温フリーザー4台、超微量紫外可視分光光度計1台を更新した。

#### (2) バイオバンキングの標準化活動

国際的なバイオバンク活動の標準化への流れを受け、バイオバンクの国際規格 ISO 20387: 2018 (Biotechnology - Biobanking - General requirements for biobanking)の認定取得に向け、文書整備等を本格開始した。また、内部監査員講習を完了し、文書管理システムの導入を行った。

#### (3) NCBN の活動

バイオバンク長会議、広報 WG、研究活用 WG、品質管理 WG の会議(各 4 回)が全てオンラインで開催された。品質管理 WG においては、12 月 8 日バーチャル見学会を開催し、NCGG バイオバンクの紹介を行った。

## 2. 社会活動

1) ISO/TC276 WG2 Biobank and Biobanking エキスパート(渡邊 研)

2) ISO/TC276 WG2 国内分科会委員(渡邊 研)

3) ISO 20387: 2018 JIS 化原案作成委員会委員(渡邊 研)

## IV. 研究成果

### 1. 刊行物

#### (1) 原著

1) Tachi J, Onuma T, Yamaguchi S, Kim W, Hioki T, Matsushima-Nishiwaki R, Tanabe K, Tokuda H, Kozawa O, Iida H. Duloxetine suppresses BMP-4-induced release of osteoprotegerin via inhibition of the SMAD signaling pathway in osteoblasts. *Biochem Cell Biol*, 99 (5): 578-586, 2021.

2) Kim W, Tokuda H, Tanabe K, Yamaguchi S, Hioki T, Tachi J, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O, Iida H. Acetaminophen reduces osteoprotegerin synthesis stimulated by PGE2 and PGF2 $\alpha$  in osteoblasts: Attenuation of SAPK/JNK but not p38 MAPK or p44/p42 MAPK. *Biomed Res*, 42 (2): 77-84, 2021.

3) Kuroyanagi G, Kawabata T, Tokuda H, Fujita K, Matsushima-Nishiwaki R, Sakai G, Tachi J, Hioki T, Kim W, Iida H, Otsuka T, Kozawa O. Attenuation by HSP90 inhibitors of EGF-elicited migration of osteoblasts: Involvement of p44/p42 MAP kinase. *Connect Tissue Res*, 8: 1-11, 2021.

4) Hioki T, Tokuda H, Kuroyanagi G, Kim W, Tachi J, Matsushima-Nishiwaki R, Iida H, Kozawa O. Olive polyphenols attenuate TNF- $\alpha$ -stimulated M-CSF and IL-6 synthesis in osteoblasts: Suppression of Akt and p44/p42 MAP kinase signaling pathways. *Biomed Pharmacother*, 141: 111816, 2021.

- 5) Hioki T, [Tokuda H](#), Tanabe K, Kim W, Tachi J, Yamaguchi S, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O, Iida H. Amplification by tramadol of PGD2-induced osteoprotegerin synthesis in osteoblasts: Involvement of m-opioid receptor and 5-HT transporter. *Prostaglandins Leukot. Essent Fatty Acids*, 172: 102323, 2021.
- 6) Hioki T, Kuroyanagi G, Fujita K, Sakai G, Kawabata T, Kim W, Tachi J, Matsushima-Nishiwaki R, Iida H, Kozawa O, [Tokuda H](#). Incretins enhance PGF2 $\alpha$ -induced synthesis of IL-6 and osteoprotegerin in osteoblasts. *Horm Metab Res*, 54(1): 42-49, 2022.
- 7) Mizutani D, [Tokuda H](#), Onuma T, Uematsu K, Nakashima D, Ueda K, Doi T, Enomoto Y, Matsushima-Nishiwaki R, Ogura S, Iida H, Kozawa O, Iwama T. Amyloid  $\beta$  protein negatively regulates human platelet activation induced by thrombin receptor-activating protein. *Biosci Biotechnol Biochem*, 86(2): 185-198, 2022.
- 8) Sable-Morita S, Okura M, Tanikawa T, Kawashima S, [Tokuda H](#), Arai H. Associations between diabetes-related foot disease, diabetes, and age-related complications in older patients. *Eur. Geriatr Med*, 12(5): 1003-1009, 2021.
- 9) Sable-Morita S, Tanikawa T, Satake S, Okura M, [Tokuda H](#), Arai H. Microvascular complications and frailty can predict adverse outcomes in older patients with diabetes. *Geriatr Gerontol Int*, 21(4): 359-363, 2021.
- 10) Kaneda H, Ida Y, Kuwahara R, Sato I, Nakano T, [Tokuda H](#), Sato T, Murakoshi T, Honke K, Kotani N. Proximity proteomics has potential for extracellular vesicle identification. *J Proteome Res*, 20(7): 3519-3531, 2021.
- 11) Sugimoto T, Araki A, Fujita H, Honda K, Inagaki N, Ishida T, Kato J, Kishi M, Kobayashi K, Kouyama K, Noma H, Ohishi M, Satoh-Asahara N, Shimada H, Sugimoto K, Suzuki S, Takeya Y, Tamura Y, [Tokuda H](#), Umegaki H, Watada H, Yamada Y, Sakurai T. The multi-domain intervention trial in older adults with diabetes mellitus for prevention of dementia in Japan: Study protocol for a multi-center, randomized, 18-month controlled trial. *Front Aging Neurosci*, 13: 680341, 2021.
- 12) Sable-Morita S, Arai Y, Takanashi S, Aimoto K, Okura M, Tanikawa T, Maeda K, [Tokuda H](#), Arai H. Development and testing of the foot care scale for older Japanese diabetic patients. *Int J Low Extrem Wounds*, 15347346211045033, 2021. Online ahead of print.
- 13) Nishikimi A, Kojima M, [Watanabe K](#), Watanabe A, Yasuoka M, Oshima H, [Tokuda H](#), Niida S. Seroprevalence of antibodies against SARS-CoV-2 among workers in a national research institute and hospital in central Japan. *GHM Open*, 1(1): 40-42, 2021.
- 14) Nishikimi A, [Watanabe K](#), Watanabe A, Yasuoka M, Oshima H, Kitagawa Y, [Tokuda H](#), Niida S, Kojima M. Prevalence of SARS-CoV-2 antibodies after one-year follow up among workers in a research institute in Japan. *J Infect*, 84(1): e23-e25, 2022.
- 15) Doi T, Hioki T, Tachi J, Ueda K, Matsushima-Nishiwaki R, Iida H, Ogura S, Kozawa O, [Tokuda H](#). Oncostatin M reduces the synthesis of macrophage-colony stimulating factor stimulated by TGF- $\beta$  via suppression of p44/p42 MAP kinase and JNK in osteoblasts. *Biomedical Res*, 43(2): 41-51, 2022.
- 16) Tamura S, Mukaide M, Katsuragi Y, Fujii W, Odaira K, Suzuki N, Tsukiji N, Okamoto S, Suzuki A, Kanematsu T, [Katsumi A](#), Takagi A, Ikeda K, Ueyama J, Hirayama M, Suzuki-Inoue K, Matsushita T, Kojima T, Hayakawa F. Periosteum-derived podoplanin-expressing stromal cells regulate nascent

vascularization during epiphyseal marrow development. J Biol Chem, 298(5): 101833, 2022.

- 17) Suzuki A, Suzuki N, Kanematsu T, Shinohara S, Kurono H, Arai N, Okamoto S, Suzuki N, Tamura S, Kikuchi R, Katsumi A, Kojima T, Matsushita T. Development and validation of a novel qualitative test for plasma fibrinogen utilizing clot waveform analysis. Sci Rep, 12(1): 434, 2022.
- 18) Okada K, Tamura S, Suzuki N, Odaira K, Mukaide M, Fujii W, Katsuragi Y, Suzuki A, Kanematsu T, Okamoto S, Suzuki N, Katsumi A, Matsushita T, Kojima T, Hayakawa F. Protein S-Leu17Pro disrupts the hydrophobicity of its signal peptide causing a proteasome-dependent degradation. Thromb Res, 210: 26-32, 2022.
- 19) Sakai Y, Wakao N, Matsui H, Watanabe T, Iida H, Katsumi A. Elevated red blood cell distribution width is associated with poor outcome in osteoporotic vertebral fracture. J Bone Miner Metab, 39(6): 1048-1057, 2021.
- 20) Katsumi A, Abe A, Tamura S, Matsushita T. Anemia in older adults as a geriatric syndrome: A review. Geriatr Gerontol Int, 21(7): 549-554, 2021.
- 21) Hayakawa Y, Tamura S, Suzuki N, Odaira K, Tokoro M, Kawashima F, Hayakawa F, Takagi A, Katsumi A, Suzuki A, Okamoto S, Kanematsu T, Matsushita T, Kojima T. Essential role of a carboxyl-terminal  $\alpha$ -helix motif in the secretion of coagulation factor XI. J Thromb Haemost, 19(4): 920-930, 2021.

## (2) 書籍・総説

- 1) 谷川隆久, 川嶋修司, 徳田治彦. 糖尿病と MCI. 認知症サポート医・認知症初期集中支援チームのための認知症診療ハンドブック. pp112-115. 南江堂. 2021.
- 2) 徳田治彦, 川嶋修司. 糖尿病. 老年医療グリーンノート. pp243-251. 中外医学社. 2022.
- 3) 徳田治彦, 川嶋修司. 肥満症. 老年医療グリーンノート. pp258-264. 中外医学社. 2022.
- 4) 渡邊 研. 骨粗鬆症と脆弱性骨折のゲノム解析. 生活習慣病の克服に向けたゲノム医療. pp456-461. 医学のあゆみ. 医歯薬出版. 2021.

## (3) その他

## (4) 特許

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 勝見 章. がん関連血栓症の治療(本邦と欧米のエビデンスの現状)シンポジウム 4. 第 4 回日本腫瘍循環器学会学術集会. 2021 年 10 月 12 日. 仙台市.

### (2) 国際学会

### (3) 一般発表

- 1) Nakagawa N, Ishiyama K, Usuki K, Takada S, Tomikawa T, Handa H, Katsuoka Y, Hirano D, Sezaki N,

Sumi M, Fujisawa S, Taniguchi Y, Ichihara H, Yoshimura T, Otsuka E, Takase K, Suehiro Y, Ota S, Kajiguchi T, Maeda T, Yamamoto M Ohtake S, Katsumi A, Kiyoi H, Matsumura I, Miyazaki Y. Outcomes of SCT for MDS pts registered in a prospective observational study; JALSG-CS-11-MDS-SCT. 第 83 回日本血液内科部学会学術集会. 2021 年 9 月 23 日～25 日. 仙台市.

2) Kamoshita S, Katsumi A. Immunosuppressive therapy for aplastic anemia in the elderly. 第 83 回日本血液学会学術集会. 2021 年 9 月 23 日～25 日. 仙台市.

(4) その他

V. 研究班会議の発表

VI. メディア

VII. 受賞

VIII. 外部資金獲得状況

# 疾患ゲノム研究部

## I. 研究部概要

疾患ゲノム研究部は認知症をはじめとする老年病の病態解明、革新的な予防法、治療法の開発に寄与することを目的として国立長寿医療研究センター(NCGG) バイオバンクサンプルおよび共同研究による他バイオバンク、大学等でリクルートされたサンプルやデータの包括的ゲノム、オミクスデータの蓄積、データベース構築と解析を進めてきた。また、NCGG 病院から依頼されるクリニカルシーケンスを行い疾患の診断に貢献することも目的としている。主な共同研究先として国内は新潟大学、理化学研究所、東京大学、バイオバンクジャパン、大阪大学、広島大学、国立国際医療研究センター、京都医療センターなど、国外は UK バイオバンク、スタンフォード大学、チョーサン大学(韓国)、International HundredK+ Cohorts Consortium (IHCC)などの研究施設や団体になる。

## II. 構成員

部 長: 尾崎浩一  
副 部 長: 重水大智(併任)  
研 究 員: 森園 隆  
特任研究員: 呉谷 文, 光森理紗  
研究補助員: 岸 智美, 鈴木三恵, 平岡由香, 深谷未奈  
研 究 生: 古谷元樹

## III. 2021 年度の活動内容

### 1. 研究活動

#### (1) 老年病に関連した大規模ゲノム、オミクスデータの蓄積

民族特異的ジェノタイプピングアレイ(ジャポニカアレイ、アジアスクリーニングアレイ)によるジェノタイプピングデータとして 2021 年度 8,289 例(累計 35,034 例)、全ゲノム配列(WGS)解析データとして 180 例(累計 3,399 例)、トランスクリプトームデータとして 576 例(累計 1,670 例)について NCGG バイオバンクデータベースに登録してきている。

#### (2) 孤発性アルツハイマー病(LOAD)のゲノムワイド関連解析(GWAS)

民族特異的アレイによるジェノタイプピングデータを利用した認知症の関連遺伝子探索を進めてきた。これまでに民族に特化した一塩基多型(SNP)アレイを用いたジェノタイプピングデータ約 8,000 例を用いた LOAD の GWAS とその欧米人との民族間メタ解析(計 72,000 例)を施行し複数の LOAD 関連遺伝子座位を得ている(*Translational Psychiatry* 2021)。本年度の成果として、さらに大規模な LOAD の GWAS を民族特異的アレイによるジェノタイプピングデータをインピュートすることにより進めた。日本人 LOAD 5,638 サンプル、コントロール 11,364 サンプルの GWAS を行ったところ、さらに新たなゲノムワイド有意性( $P > 5 \times 10^{-8}$ )を示す LOAD 感受性座位を染色体 8 番上に、示唆的有意性を示す座位群 7 個を染色体 4 番、7 番、12 番、16 番、17 番上に同定している。また、UK バイオバンク使用許可データ(PI;尾崎浩一、申請 ID; 6006、申請タイトル; Establishment and characterization of polygenic risk scores for geriatric diseases such as cognitive impairment in both European and non-European populations)からの GWAS データ



(LOAD 63,416 サンプル、コントロール 169,293 サンプル)と日本人 GWAS データとのトランスエスニックメタ解析(計 LOAD 69,054、コントロール 180,657 例)により、さらに新たなゲノムワイド有意性を持つ LOAD 感受性座位を染色体1、6、7 番上および示唆の有意性を示す座位群を複数同定している。

### (3) 全エクソーム、全ゲノム解析による LOAD 関連レアバリエントの同定

これまでに日本人 LOAD の全エクソーム解析を通して、*SHARPIN* 内のアジア人に特異的な低頻度機能バリエントが LOAD に強く関連(オッズ比 6.1、 $P < 0.0001$ ) することを世界で初めて同定し、そのバリエント(G186R)の機能変化が LOAD に関連することを報告しており(*Molecular Medicine* 2019)、人種に特化したゲノム解析と分子生物学的な機能解析の組み合わせが AD の根本的な発症メカニズムの解明に重要であることを示してきた。この *SHARPIN* に関連した本年度の研究成果の一つとして、今回 *SHARPIN* 領域について全ゲノム解析データを用いたファインマッピングを行ったところ頻度約 1%の上記とは別の機能性バリエント(アミノ酸変化を伴いその産物は細胞内局在、炎症系の中心的な転写因子 NFkB の活性を低下)もまた LOAD に関連( $P > 0.0016$ 、オッズ比 1.48) することを発見した(図1) (*J Hum Genet* 2022)。さらに、我々が *SHARPIN* バリエントと LOAD の関連を報告した後、複数の欧米コホートによる大規模な GWAS で、*SHARPIN* の複数の機能性バリエント(欧米人で頻度が高く、日本人では認められない)が強く LOAD に関連することが報告されており *SHARPIN* の LOAD 発症における重要性が浮き彫りになっている。また、*SHARPIN* とは別に NCGG バイオバンクにおける全ゲノム解析配列データを用いた GWAS を進め、*MLKL* 内の民族特異的低頻度バリエント(ストップゲインバリエント(p.Q38X))と AD との関連を発見した。*MLKL* 内のストップゲインバリエント(p.Q38X)は細胞内で発現しないことが確認できた(ナンセンス mRNA 分解)。*MLKL* は炎症性プログラム死であるネクローシスの主要な調整タンパクであることが知られているため、ストップゲインバリエントを強制発現した HEK293 細胞におけるネクローシスを観察したところ予想通り細胞死が阻害されることが確認できた(図)。さらに *MLKL* のアミロイド  $\beta$  産生に与える影響について Swedish 変異型 APP を安定的に発現させた HEK293 細胞で観察したところ、正常 *MLKL* の強制発現はアミロイド  $\beta$  の産生を抑えるが、ストップゲインバリエントではそれが見られない傾向にあり(図)、AD 関連 *MLKL* ストップゲインバリエント(p.Q38X)は脳内での異常細胞の増加と A $\beta$  の蓄積を引き起こす可能性が示唆された(*Molecular Psychiatry* 2022)。

### (4) 老年病のトランスクリプトーム解析

老年病トランスクリプトーム解析については、疾患層別化、予測ツール開発を目的とした大規模ゲノムデータとの統合解析を精度よく進めるために、さらに規模の拡大化現在進めている。新たに約 500 検体について全 RNA 配列解析用ライブラリを構築し、順次、次世代シーケンサーによる全 RNA 配列決定を進めている段階である。

### (5) LOAD 以外の認知症のゲノム解析

本年度は LOAD 以外の認知症であるレビー小体型(DLB)、正常圧水頭(NPH)、血管性認知症(VaD)、前頭側頭型認知症(FTD)についてもケースのサンプル数は少ないが GWAS を進めており、複数の新規疾患感受性候補座位群を発見している。こちらも現在ポリジェニックスコアの構築、アノテーション解析等を施行している。

### (6) クリニカルシーケンス

本年度のクリニカルシーケンスは AD 症例、免疫性の視神経炎に AD を合併した症例、AD+レビー小体認知症(DLB) 症例および家族性概要皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症(Familial

CADASIL) 疑い症例 2 例(血縁者)の計 5 症例について検索した。AD、DLB については既存疾患原因遺伝子の *APP*、*PSEN1* および 2、*SNCA*、*GBA* など関連 25 遺伝子を調査した(免疫性の視神経炎に AD を合併した症例については、*APP*、*PSEN1/2*、*MAPT*、*PGRN* を調査)。CADASIL については *NOTCH3* について遺伝子変異探索を進めた。その結果、CADASIL 疑いの血縁関係にある 2 症例におい *NOTCH3* タンパク C 末端側 2103 番目のアミノ酸変化を起こす変異を新規に同定した。CADASIL における既存 *NOTCH3* 変異はすべて N 末端側の EGF リピート(1200 番目アミノ酸くらいまで)に集中しており、今回見つかった変異の機能的なアノテーションは不明(variant of uncertain significance; VUS)であるが、血縁患者同士で全く同じ変異が見つかっており、CADASIL 原因変異である可能性も示唆された。

#### (7) 欧米、アジア GWAS メタ解析による LOAD 関連ヒト白血球抗原バリエントの同定と解析

スタンフォード大学を主体とした国際共同研究において、LOAD あるいはパーキンソン病(PD)、計 176,000 人に対してコントロール 189 万人の GWAS メタ解析を施行したところヒト白血球抗原領域のバリエント rs601945 が PD、LOAD の何方にも強いプロテクティブな関連があることを発見した(PD: odds ratio (OR)=0.84; 95% confidence interval, [0.80; 0.88]; p=2.2x10<sup>-13</sup> 257 ; AD: OR=0.91[0.89; 0.93]; p=1.8x10<sup>-22</sup> 258 )。HLA サブタイプでは *HLA-DRB1\*04* が最も強く疾患と関連し、また脳脊髄液中のタウレベルと強い関連を示した。このプロテクティブ *HLA-DRB1\*04* サブタイプは K311 アセチル化凝集性タウ PHF6 配列に強く結合した。T 細胞がこのエピトープを認識することから、神経変性疾患における免疫レスポンスの関連が示唆され、プロテクティブ *HLA-DRB1\*04* を介したタウに対する適応免疫システムが LOAD、PD など神経変性疾患を減少できることを示した。

#### (8) 老年病として増加する心房細動の新規感受性バリエント群の同定

日本人の心房細動の遺伝的背景を理解するために、理化学研究所を主体とする共同研究において、バイオバンクジャパンからの 150,272 人中 9,826 例を対象とした大規模ゲノムワイド関連研究を実施し、東アジア特有の希少変異を含む 5 つの新しい感受性座位を同定した。そのうち東アジアでのみリードバリエントが観察される 2 つの新規遺伝子座が見つかった。1つは 6q25.1 上のリード変異体、rs202030113 は、*SYNE1* のエクソン-イントロン境界から 3 塩基離れたイントロン領域に位置し、spliceAI delta score が 0.3310 でスプライスドナー損失と予測された。もう1つは *FGF13* のイントロンに位置するリード変異体である rs778479352 によって強いシグナル(心房細動発症のオッズ比[OR] = 2.00, 95% 信頼区間[CI] = 1.73-2.31, P = 1.6x10<sup>-20</sup>) が表示された。*FGF13* は、線維芽細胞増殖因子ファミリーの一員であり、幅広い分裂促進作用と細胞生存作用を有している。このような日本人特異的シグナルは心房細動の民族特異的メカニズムを示唆する。

## 2. 社会活動

- 1) Journal of Human Genetics 誌 副編集長(尾崎浩一)
- 2) Human Genome Variation 誌 編集委員(尾崎浩一)

## IV. 研究成果

### 1. 刊行物

#### (1) 原著

- 1) Fujimoto A, Wong JH, Yoshii Y, Akiyama S, Tanaka A, Yagi H, Shigemizu D, Nakagawa H, Mizokami M,

- Shimada M. Whole-genome sequencing with long reads reveals complex structure and origin of structural variation in human genetic variations and somatic mutations in cancer. *Genome Medicine*, 13: 65, 2021.
- 2) Ogiwara Y, Miyado M, Suzuki E, Niida S, Ozaki K, Fukami M. Structural and numerical Y chromosomal variations in elderly men identified through multiplex ligation-dependent probe amplification. *Journal of Human Genetics*, 66: 1181-1184, 2021.
  - 3) Akiyama S, Higaki S, Ochiya T, Ozaki K, Niida S, Shigemizu D. JAMIR-eQTL: Japanese genome-wide identification of microRNA expression quantitative trait loci across dementia types. *Database*, baab072, 2021.
  - 4) Asanomi Y, Shigemizu D, Akiyama S, Sakurai T, Ozaki K, Ochiya T, Niida S. Dementia subtype prediction models constructed by penalized regression methods for multiclass classification using serum microRNA expression data. *Scientific Reports*, 11: 20947, 2021.
  - 5) Asanomi Y, Shigemizu D, Akiyama S, Miyashita A, Mitsumori R, Hara N, Ikeuchi T, Niida S, Ozaki K. A functional variant of SHARPIN confers increased risk of late-onset Alzheimer's disease. *Journal of Human Genetics*, 67: 203-208, 2022.
  - 6) Shigemizu D, Asanomi Y, Akiyama S, Mitsumori R, Niida S, Ozaki K. Whole-genome sequencing reveals novel ethnicity-specific rare variants associated with Alzheimer's disease. *Molecular Psychiatry*, 27: 2554-2562, 2022.

## (2) 書籍・総説

- 1) 尾崎浩一. 生活習慣病の遺伝因子群とポリジェニックスコア. *現代医学*. 68(1): pp22-27, 2021.
- 2) 尾崎浩一. 日本人における新規孤発性アルツハイマー病感受性遺伝子の同定と解析. *医学のあゆみ*. 278(5): pp445-450, 2021.

## (3) その他

## (4) 特許

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 重水大智. 大規模ゲノム・オミクス解析による認知症研究. 日本プロテオーム学会 2021 年大会. 2021 年 7 月 21 日. WEB 開催.
- 2) 尾崎浩一. 日本人におけるアルツハイマー病のゲノム解析. 日本人類遺伝学会第 66 回大会. 2021 年 10 月 14 日. 横浜市.
- 3) Ozaki K, Shigemizu D, Mitsumori R, Asanomi Y, Hara N, Miyashita A, Ikeuchi T, Niida S. Large-scale genomic analysis for Alzheimer's disease in Japanese. 第 40 回日本認知症学会学術集会. 2021 年 11 月 28 日. 東京都.
- 4) 宮下哲典, 原範和, 春日健作, 菊地正隆, 尾崎浩一, 新飯田俊平, 他田真理, 柿田明美, 池内 健. APOE の遺伝型とミスセンスレアバリエント: 臨床応用への可能性. 第 40 回日本認知症学会学術集会.

2021年11月28日. 東京都.

(2) 国際学会

- 1) Shigemizu D. Genetic research in dementia. An international online congress, Aging Management. 2021年12月17日. WEB開催.

(3) 一般発表

- 1) 古谷元樹, 岡村祥央, 森園 隆, 重水大智, 新飯田俊平, 中野由紀子, 尾崎浩一. 日本人集団における頻脈誘発性心筋症のゲノムワイド関連解析. 日本人類遺伝学会第66回大会. 2021年10月14日. 横浜市.
- 2) 浅海裕也, 重水大智, 秋山真太郎, 宮下哲典, 光森理紗, 原 範和, 池内 健, 新飯田俊平, 尾崎浩一. 遅発性アルツハイマー病関連遺伝子 SHARPIN の疾患リスクとなる新規機能的ミスセンスバリエントの同定. 日本人類遺伝学会第66回大会. 2021年10月15日. 横浜市.
- 3) 光森理紗, 浅海裕也, 重水大智, 秋山真太郎, 森園 隆, 寺尾知可史, 新飯田俊平, 尾崎浩一. 日本人および民族横断的ゲノムワイド関連解析による認知症の感受性座位の探索. 日本人類遺伝学会第66回大会. 2021年10月15日. 横浜市.
- 4) 重水大智. 認知症における日本人大規模ゲノム解析による新規感受性遺伝子の同定. 第94回日本生化学会大会. 2021年11月3日. 横浜市.
- 5) 古谷元樹, 岡村祥央, 中野由紀, 尾崎浩一. Genetic Investigation of Tachycardia-induced Cardiomyopathy. The 86th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. 2022年3月11日. 神戸市.

(4) その他

- 1) 重水大智. 認知症における日本人大規模ゲノム研究の最前線. 東レバイオ要素技術連絡会. 2022年3月14日. 鎌倉市.
- 2) 古谷元樹. 日本人における頻脈誘発性心筋症関連遺伝子の同定と解析. NCGG サマリーサーチセミナー. 2021年11月24日. 大府市.

V. 研究班会議の発表

- 1) 尾崎浩一. NCGGにおける認知症のゲノム解. AMED 認知症研究開発事業, 網羅的ゲノム解析とインフォマティクス統合解析による認知症の新規病態解析班会議. 2021年5月26日. WEB開催.
- 2) 尾崎浩一. ヒト脳由来エクソソームを用いた認知症関連外来微生物の同定. AMED 認知症研究開発事業, ヒト脳由来のエクソソームを利用した認知症の病態解析又は創薬ターゲットの開発班会議. 2021年6月14日. WEB開催.
- 3) 尾崎浩一. GWAS用のジェノタイプング、インピュテーション. AMED 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業, 肥満症における減量治療反応性・抵抗性に関連する遺伝素因の同定と精密医療の確立班会議. 2021年7月15日. WEB開催.
- 4) 尾崎浩一. 国立長寿医療研究センター(NCGG)における認知症のゲノム解析. AMED 認知症研究開発事

業, 認知症班合同班会議. 2021年9月6日. WEB開催.

- 5) 尾崎浩一. GWAS データベースの構築. AMED ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業, 国際的データシェアリングに関する課題解決のための調査研究及び開発研究 クラウド計算環境を利用したゲノム医科学 研究の倫理・技術課題の調査と実践課題班会議. 2021年11月22日. WEB開催.
- 6) 尾崎浩一. 京都医療センターサンプルにおける BMI の遺伝関連座位の同定. AMED 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業, 肥満症における減量治療反応性・抵抗性に関連する遺伝素因の同定と精密医療の確立班会議. 2022年3月8日. WEB開催.

## VI. メディア

- 1) 日本経済新聞. 認知症の発症、関連遺伝子を特定 長寿センターなど. 2021年4月4日. WEB配信.
- 2) 日本経済新聞. ゲノム医療、認知症にも 病気の特定・発症予防に. 2021年4月16日. WEB配信.

## VII. 受賞

## VIII. 外部資金獲得状況

- 1) 尾崎浩一(分担). マルチオミクス連関による循環器疾患における次世代型精密医療の実現. AMED ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業 先端ゲノム研究開発. 721.5万円
- 2) 尾崎浩一(分担). ヒト脳由来のエクソソームを利用した認知症の病態解明又は創薬ターゲットの開発. AMED 長寿・障害総合研究事業 認知症研究開発事業. 173.9万円
- 3) 尾崎浩一(分担). 網羅的ゲノム解析とインフォマティクス統合解析による認知症の新規病態解析. AMED 長寿・障害総合研究事業 認知症研究開発事業. 2792.8万円
- 4) 尾崎浩一(分担)代表者:京都医療センター 浅原哲子. 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業. 肥満症における減量治療反応性・抵抗性に関連する遺伝素因の同定と精密医療の確立. 1313万円
- 5) 尾崎浩一(分担). 国際的データシェアリングに関する課題解決のための調査研究及び開発研究. AMED ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業. 325万円
- 6) 尾崎浩一(分担). 多因子疾患における疾患リスク遺伝子多型を用いた病態解析に関する新しい方法論の確立. 科学研究費助成事業 科学研究費補助金 基盤研究(S). 260万円
- 7) 尾崎浩一(分担). 心不全発症の基盤となる心筋脆弱性を規定する遺伝要因の解明. 科学研究費助成事業 科学研究費補助金 基盤研究(B). 91万円
- 8) 尾崎浩一(分担). マルチオミクス統合解析によるアルツハイマー病移行予測診断システムの開発. 科学研究費助成事業 科学研究費補助金 基盤研究(B). 130万円

# バイオインフォマティクス研究部

## I. 研究部概要

近年、ヒト全ゲノム塩基配列や遺伝子発現データ、その遺伝子発現を制御するマイクロ RNA (miRNA)をはじめとする大規模なヒトゲノムデータ解析が可能になってきている。この大規模なヒトゲノムデータから、遺伝統計解析手法を用いて疾患バイオマーカーの同定、個人に適した医療といった革新的な診断法や治療法の開発、すなわちプレシジョン・メディシンの開発を目指す。

1. 次世代シーケンスデータからバリエーション同定法の開発
  - ・高精度な SNV、Indel の同定アルゴリズムの開発、実装
  - ・中間サイズ Indel の同定アルゴリズムの開発、実装
2. ゲノム・オミックス、臨床情報の統合解析から疾患原因遺伝子の探索
  - ・認知症等の疾患原因遺伝子あるいは変異の探索
3. 機械学習・人工知能を用いた早期発症リスク予測モデルの開発
  - ・バリエーションデータから発症リスク予測モデルの開発
  - ・バリエーションデータと遺伝子発現データの統合解析から早期発症リスク予測モデルの開発

## II. 構成員

部 長：重水大智  
研 究 員：秋山真太郎  
特任研究員：浅海裕也  
研究補助員：花村愛子

## III. 2021 年度の活動内容

### 1. 研究活動

#### (1) アルツハイマー病発症リスク遺伝子変異同定に関する研究

孤発性アルツハイマー病 (Late-onset Alzheimer's disease: LOAD) は高齢者で最も多くみられる認知症であり、環境因子や遺伝因子が複雑に関わり発症する。遺伝因子の LOAD 発症寄与率は 60~80%程度と推定されており、病因と病態進行に関わる遺伝因子が多数存在すると考えられている。最も高い遺伝リスク因子として *APOE* ε4 が知られているが、その効果は遺伝因子寄与率の 2~3 割程度である。近年、欧米の大規模コホート研究に基づくゲノムワイド関連解析 (Genome-Wide Association Study; GWAS) から 40 箇所程の LOAD 関連遺伝子座位が報告されているが、それらを合わせても遺伝因子の半分程度しか説明できない。GWAS は比較的頻度の高い遺伝子多型 (コモンバリエーション) を対象とした解析であるため、低頻度な (保有者が極めて少ない) レアバリエーション (集団の 1%未満) 解析がその解明の一助になるかもしれない。また、人種・民族・地域差により、遺伝的背景が異なることから、欧米人で発見された遺伝子変異が日本人に必ずしも当てはまらない。これらのことから、日本人の大規模なレアバリエーション解析が、認知症における新たな遺伝因子の発見につながると考えられる。

そこで NCGG バイオバンクに登録されている日本人 LOAD 患者 140 名と認知機能正常高齢者 798 名の全ゲノムシーケンス (WGS) データの解析、および 1,604 名の LOAD 群と 1,235 名の対象群からなる検

証コホートの解析を実施した。その結果、日本人など東アジア人に特異的に見られる *OR51G1* 遺伝子のミスセンス変異、*MLKL* 遺伝子のストップゲイン変異が *LOAD* 発症のリスクを高めることを見出した。また *LOAD* 関連遺伝子群の遺伝間相互作用ネットワーク解析から、4 個の主要なハブ遺伝子 (*NCOR2*、*DMD*、*NEDD4*、*PLEC*) を同定した。これらの知見は、アミロイド仮説だけでは説明がつかない *LOAD* の複雑な発症メカニズムの解明と新たな治療法の開発に寄与するものと期待している。本研究成果は、精神医学・神経科学分野の国際科学誌「*Molecular Psychiatry*」オンライン版に掲載された。

## (2) miRNA-eQTL データベースの開発に関する研究

疾患のリスクを有する遺伝子多型が遺伝子の発現量に与えるメカニズム (expression Quantitative Trait Locus: eQTL) を網羅的に調べたデータベース (eQTL データベース) は充実しているが、miRNA の発現量に対して調べた eQTL データベース (miRNA-eQTL) は癌研究以外開発されていない。

NCGG バイオバンクには約 5,000 例の認知症関連の miRNome (網羅的な miRNA 発現量) データが保存されている。この中から遺伝子多型が測定されている約 3,500 例の認知症 (アルツハイマー病: AD、レビー小体型認知症: DLB、血管性認知症: VaD、正常圧水頭症: NPH、前頭側頭葉変性症: FTLD)、軽度認知障害と認知機能正常者のデータを用いて、それぞれの病型ごと、あるいは病態を加味しない全データで網羅的に miR-eQTL を調べた。調べた数は、約 930 万個の遺伝子多型と約 2,500 個の miRNA の組み合わせになる。

解析の結果、miRNA の発現に影響を与える 2,487 個の cis-miR-eQTL と 3,155,773 個の trans-miR-eQTL が同定された。これらの結果は、誰でも参照できるようにデータベース化され (<https://jamir-eqtl.org/>)、解析結果はすべてダウンロードすることができる。このデータベースは、認知症、そして日本人のデータとして世界初である。また、認知症の病型ごとに検索することができるだけでなく、疾患を加味しない検索も可能である。したがって、このデータベースは認知症研究だけでなく、さまざまな疾患研究の発症機序の解明の一助になると期待している。本研究成果は、オンライン英国科学誌「*Database (Oxford)*」に掲載された。

## (3) 認知症鑑別のための多クラス分類モデル開発に関する研究

認知症には様々な病型があり、その鑑別診断は適切な治療やケアに重要である。そこで、多クラスロジスティック回帰という解析方法を応用し、血清中の miRNA 発現量に基づく認知症鑑別多クラス分類モデルの構築を行った。

NCGG バイオバンクから約 1,300 人の認知症例 (AD、VaD、DLB、NPH) と認知機能正常者約 250 例のデータを用いて、それぞれの病型における miRNA 発現プロファイルのパターン分析を行った。病型の予測には、L1 正規化項や L2 正規化項を導入した多クラスロジスティック回帰を応用した。学習群データのクロスバリデーションから最適な miRNA 数と正規化項パラメータを決定し、全学習群データから判別モデルを構築した。その結果、46 種の miRNA をバイオマーカーとして構築された判別モデルが、検証群による解析においても高精度な予測能を示すことが明らかになった。

判別精度は高くはないが、数理モデルとしてこの方法が活用できると期待している。本研究成果は、オンライン英国科学誌「*Scientific Reports*」に掲載された。

## 2. 社会活動

## IV. 研究成果

### 1. 刊行物

#### (1) 原著

- 1) Shigemizu D, Asanomi Y, Akiyama S, Mitsumori R, Niida S, and Ozaki K. Whole-genome sequencing reveals novel ethnicity-specific rare variants associated with Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry*, Mar 10, 2022.
- 2) Asanomi Y, Shigemizu D, Akiyama S, Miyashita A, Mitsumori R, Hara N, Ikeuchi T, Niida S, and Ozaki K. A functional variant of SHARPIN confers increased risk of late-onset Alzheimer's disease. *J Hum Genet*, Nov 5, 2021.
- 3) Akiyama S, Higaki S, Ochiya T, Ozaki K, Niida S, and Shigemizu D. JAMIR-eQTL: Japanese genome-wide identification of microRNA expression quantitative trait loci across dementia types. *Database (Oxford)*:baab072, Nov 3, 2021.
- 4) Asanomi Y, Shigemizu D, Akiyama S, Sakurai T, Ozaki K, Ochiya T, and Niida S. Dementia subtype prediction models constructed by penalized regression methods for multiclass classification using serum microRNA expression data. *Sci Rep*, 11 (1):20947, Oct 22, 2021.
- 5) Fujimoto A, Wong JH, Yoshii Y, Akiyama S, Tanaka A, Yagi H, Shigemizu D, Nakagawa H, Mizokami M, and Shimada M. Whole-genome sequencing with long reads reveals complex structure and origin of structural variation in human genetic variations and somatic mutations in cancer. *Genome Med*, 13 (1):65, Apr 29, 2021.

#### (2) 書籍・総説

- 1) 重水大智, 新飯田俊平. 認知症のゲノム解析. *医学のあゆみ*. 279(5): pp22360-22364, 2021.
- 2) 重水大智, 新飯田俊平. 血中マイクロ RNA の現状. *Geriat.Med.* 59(2): pp163-167, 2021.

#### (3) その他

#### (4) 特許

### 2. 学会発表

#### (1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 重水大智. 認知症における日本人大規模ゲノム解析による新規感受性遺伝子の同定. 第 94 回日本生化学会大
- 2)
- 3) 会. 2021 年 11 月 3 日. WEB 開催.
- 4) 重水大智. 大規模ゲノム・オミクス解析による認知症研究. 日本プロテオーム学会 2021 年大会. 2021 年 7 月 21 日. WEB 開催.

#### (2) 国際学会



1) Shigemizu D. Genetic research in dementia. An international online congress, Aging Management. Dec 17, 2021. WEB 開催.

(3) 一般発表

1) 馬 凌云, 重水大智, 中村博幸, 尾崎浩一, 渡邊 研. 変形性関節症自然発症マウスモデル STR/ort の軟骨変性に関わる遺伝子変異の同定と ferroptosis の関与. 第 94 回日本生化学会大会. Nov 3, 2021. WEB 開催.

2) 浅海裕也, 重水大智, 秋山真太郎, 宮下哲典, 光森理紗, 原 範和, 池内 健, 新飯田俊平, 尾崎浩一. 遅発性アルツハイマー病関連遺伝子 SHARPIN の疾患リスクとなる新規機能的ミスセンスバリエントの同定. The Japan Society of Human Genetics. Oct 15, 2021. 横浜市.

3) 光森理紗, 浅海裕也, 重水大智, 秋山真太郎, 森園 隆, 寺尾知可史, 新飯田俊平, 尾崎浩一. 日本人および民族横断的ゲノムワイド関連解析による認知症の感受性座位の探索. The Japan Society of Human Genetics. Oct 15, 2021. 横浜市.

4) 古谷元樹, 岡村祥央, 森園 隆, 重水大智, 新飯田俊平, 中野由紀子, 尾崎浩一. 日本人集団における頻脈誘発性心筋症のゲノムワイド関連解析. The Japan Society of Human Genetics. Oct 14, 2021. 横浜市.

(4) その他

1) 重水大智. 認知症における日本人大規模ゲノム研究の最前線. 東レバイオ要素技術連絡会. 2022 年 3 月 14 日. 鎌倉市.

## V. 研究班会議の発表

## VI. メディア

## VII. 受賞

1) 重水大智 公益財団法人日本脳神経財団 寺岡賞, 2021.

## VIII. 外部資金獲得状況

1) 重水大智 (分担). ロコモフレイル外来患者のフレイルバイオマーカーの探索研究. 国立高度専門医療研究センター 横断的研究推進費. 0 円

2) 重水大智 (分担). 医療前のライフログデータおよび健診結果を活用する予測先制医療のための研究. 国立高度専門医療研究センター 横断的研究推進費. 100 万円

3) 重水大智 (代表). マルチオミクス統合解析によるアルツハイマー病移行予測診断システムの開発. 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (B). 600 万円 (総額 730 万円)

4) 重水大智 (分担). 血液バイオマーカーを用いた超早期アルツハイマー病コホートの構築. AMED 認知症研究開発事業. 0 円

5) 重水大智 (代表). ヒトゲノム・オミクスデータを用いたアルツハイマー病移行診断予測システムの開発. 公益財団法人 大幸財団 自然科学系学術研究助成. 400 万円 (総額 400 万円)

- 6) 重水大智(分担). 認知症予防を目指した多因子介入によるランダム化比較研究. AMED 認知症対策官民イノベーション実証基盤整備事業. 150 万円
- 7) 重水大智(分担). 小児急性リンパ性白血病発症にかかわる遺伝学的背景の検討. 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究(B). 15.4 万円
- 8) 重水大智(分担). 代謝アダプテーションのトランスオミクス解析. 文部科学省科学研究費補助金 新学術領域 (研究領域提案型). 80 万円

# データ管理室

## I. 研究室概要

バイオバンクの試料に付随する臨床情報等の収集と管理

## II. 構成員

室 長: 渡辺 浩

研 究 員: 木村 藍

技術スタッフ SE: 岩田 悟

研究補助員: 伊藤佐知代, 栗田美智子, 山下(檜垣)小百合

## III. 2021 年度の活動内容

### 1. 研究活動

(1) バイオバンク資料及び付随臨床情報のデータベース化に関する研究

### 2. 社会活動

1) JH 医療研究連携推進本部データ基盤課専門職業務(渡辺 浩)

2) 日本 I H E 協会理事(渡辺 浩)

3) 医療情報学会評議員 (渡辺 浩)

## IV. 研究成果

### 1. 刊行物

#### (1) 原著

- 1) [Watanabe H](#), Takenouchi K, Kimura M. MIHARI project, a preceding study of MID-NET, adverse event detection database of Ministry Health of Japan—Validation study of the signal detection of adverse events of drugs using export data from EMR and medical claim data. PLOS ONE, 16 (9) : e0255863, 2021.
- 2) Shigemizu D, Mitsumori R, Akiyama S, Miyashita A, Morizono T, [Higaki S](#), Asanomi Y, Hara N, Tamiya G, Kinoshita K, Ikeuchi T, Niida S, Ozaki K. Ethnic and trans-ethnic genome-wide association studies identify new loci influencing Japanese Alzheimer's disease risk. Transl Psychiatry, 11: 151, 2021.
- 3) Akiyama S, [Higaki S](#), Ochiya T, Ozaki K, Niida S, Shigemizu D. JAMIR-eQTL: Japanese genome-wide identification of microRNA expression quantitative trait loci across dementia types. Database, Volume 2021: baab072, 2021.
- 4) Ando T, Uchida K, Sugimoto T, [Kimura A](#), Saji N, Niida S, Sakurai T. ApoE4 Is Associated with Lower Body Mass, Particularly Fat Mass, in Older Women with Cognitive Impairment. Nutrients, 14 (3): 539, 2022.
- 5) Saji N, Tsuduki T, Murotani K, Hisada T, Sugimoto T, [Kimura A](#), Niida S, Toba K, Sakurai T. Relationship between the Japanese-style diet, gut microbiota, and dementia : A cross-sectional study. Nutrition, 94: 111524, 2022.

(2) 書籍・総説

(3) その他

(4) 特許

## **2. 学会発表**

(1) 特別講演・シンポジウム

(2) 国際学会

(3) 一般発表

(4) その他

## **V. 研究班会議の発表**

## **VI. メディア**

## **VII. 受賞**

## **VIII. 外部資金獲得状況**

# 研究推進基盤センター(CFA)

## I. センター概要

研究推進基盤センターは研究所の改組に伴って再編された共同利用組織で、2021 年度からスタートした。国立長寿医療研究センター(NCGG)における各分野の研究をより高度に、より効率的に推進するための支援に加え、最新の情報提供、技術指導などを実施する。実験動物管理室、共同利用推進室、バイオセーフティ管理室、分子機能解析室、創薬支援研究室の 5 部門は、従来から NCGG 内に分散していた研究室をもとに改組・集約した。実験動物管理室では質の高い加齢育成動物を維持管理し、研究者に提供している。共同利用推進室は共同利用機器および共同利用スペースに関わる管理運用を行っている。バイオセーフティ管理室は、COVID-19 研究への参加・支援を行うなど、その存在感を示すことができた。分子機能解析室は遺伝子編集技術を用いた遺伝子改変動物の作出などを通して研究支援を進めている。研究開発支援室は新設の部門で、研究者が行う競争的資金の獲得、プロジェクトの管理などを支援できるように整備しているところである。研究所の保有するインフラはそのまま研究所のアクティビティーに直結すると言われていたことから、研究推進基盤センターの維持・整備が今後の NCGG の発展に欠かせないエンジンになると考えている。

## II. 組織

センター長：新飯田俊平(併任)

実験動物管理室長：小木曾昇

共同利用推進室長：渡邊 淳

バイオセーフティ管理室長：錦見昭彦

分子機能解析室長：下田修義

創薬支援研究室長：今村真一

研究開発支援室長：竹村真里枝

# 実験動物管理室

## I. 施設概要

実験動物管理室は、実験動物施設棟のマウスやラットの飼育管理、エイジングファーム動物 (AF 動物) の育成と研究者への供給をはじめとして、長寿医療研究センター内の飼養保管施設 (第 1 研究棟 RI 管理区域、第 2 研究棟 3 階) 等を中心とする施設の適切な管理・運営に努めた。また、長寿医療研究センター内で実施される動物実験の適正化に向けた指導や助言を行った。

研究支援業務として生殖工学技術を利用した技術支援 (マウスのクリーン (SPF) 化、受精卵や精子の凍結保存、凍結保存からの蘇生等) や遺伝子組換えマウスの作製、動物実験手技 (採血等) の指導等を行った。

実験動物施設棟には、飼育設備機器として除染ガス発生装置 (SteriX Cure) を更新し、実験機器には血液および生化学自動分析装置の新規導入、遺伝子組換え動物作製のマイクロインジェクションシステム (倒立顕微鏡、(片側) ジョイスティック) を更新した。

人事では、3 月末に研究補助者 1 名が退職した。

## II. 構成員

室 長：小木曾昇

技 術 員：アルムニア フリオ

技術補助員：秋山彩子，河崎晴香，森川信子，土屋由加子

客員研究員：澤田浩秀，北川 章，青木正博，木村展之

外来研究員：植田 亮，大岡史治

研 究 生：小間義明，倉橋仁美

## III. 2021 年度の活動内容

### 1. 研究活動

#### (1) 実験動物施設棟の利用実績

令和 3 年度の実験動物施設棟の利用者は、のべ 3,461 人 (前年比 15.7% 減) あった (図 1)。

#### (2) 実験動物等の搬出入

ブリーダーや他の研究機関から 149 件 (マウス 121 件 2,175 匹 (前年比 5.2% 増)、ラット 28 件 282 匹 (前年比 2.8% 減)) の動物の搬入の他、8 件の凍結保存サンプル (精子、受精卵) の搬入があった。また、海外を含む他の研究機関から供与されるマウスについて、凍結精子や受精卵による導入を行った。一方、動物の搬出については、5 件 (生体 3 件、凍結精子 2 件) あった。

#### (3) 技術支援業務

研究支援業務として遺伝子組換え動物の作製を 18 件 (エレクトロポレーション 3 回、マイクロインジェクション 15 回) 実施した。

技術支援業務としては 10 研究部 (室) ・PL から 47 件 (前年比 19.1% 減) の依頼があった。凍結胚からの蘇生 6 件 (5 系統)、精子凍結保存 23 件 (23 系統)、マウスクリーン化等 (凍結精子や冷蔵輸送された精巣上皮尾部由来の精子の蘇生、凍結精子の受精能確認を含む) による体外受精 18 件 (18 系統) を行った。

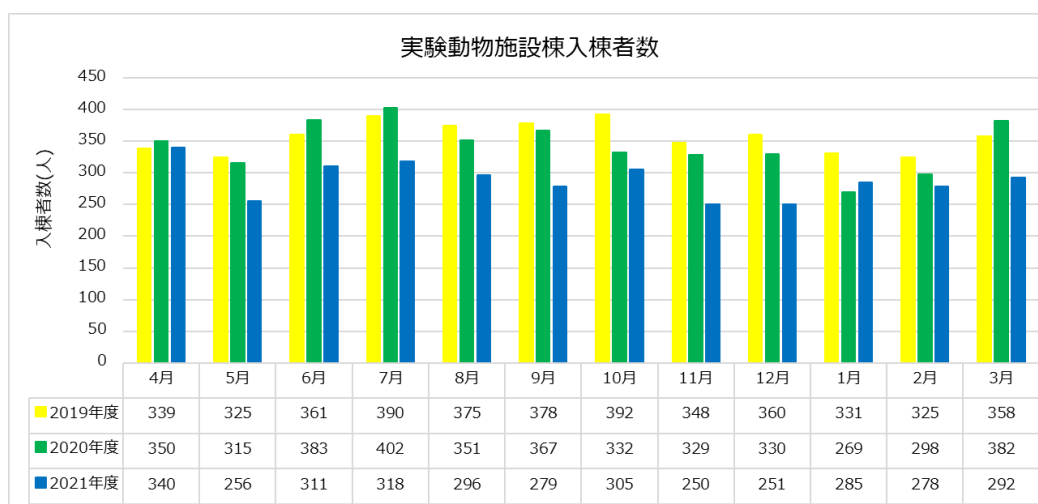


図 1 実験動物施設棟の年度別月間入棟者数

その中でも海外を含む研究機関から、凍結精子 6 系統のクリーン化を実施した。また、老年病モデルマウスの作製や実験に必要な匹数の確保のために、1 回の体外受精で 100-150 匹程度の個体の作出の依頼件数(2 研究部 4 件)が急増した。

その他、マウス・ラットの実験動物手技に関する技術支援(指導含む)4 件(内訳:採血 2 件、経口投与 1 件、気管挿管 1 件)を行った。

#### (4) エイジングファーム動物供給状況

2021 年度のエイジングファーム動物の供給件数は、全てマウスで 16 件であった。内訳は、C57BL/6NCRSlc マウス(9 件)雄 60 匹、C57BL/6J マウス(7 件)雄 40 匹、雌 20 匹であった。

#### (5) 実験動物施設棟の設備機器等のトラブルへの対応

オートクレーブのセンサー不良、RO 水製造装置の pH 計や液晶ディスプレイ、飼育室扉等の交換や修理を行った。

#### (6) 実験動物施設棟の環境衛生整備

2012 年の新棟の完成から懸案となっている AF 動物の(長期)飼育に適切な環境の整備について、飼育室や実験室の照明低減化および中央監視装置の更新を行ったところ、実験動物の管理基準に適した照度で飼育することが可能になった。その他、経年劣化による動物管理区域内の廊下(クリーン、ダーティ)の空調機器の改修を行った。

飼育器機や器材、実験機器類の除染を行う URM ガス発生装置は、メンテナンス期間の終了により装置を更新した。

#### (7) 動物実験に関わるセンター内業務

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 62 件(承認 62 件、非承認および非該当取り下げ 0 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、コロナウイルス感染症対策により継続者を e-ラーニング方式に変更を行った(80 名受講)。新規対象者については従来どおりの対面式で行ったところ、11 回の開催で 30 名の受講があった。

センター内における動物実験の実施に関する大きなトラブルは発生しなかった。実験動物施設棟では、ポ

ータルサイトの実験室予約の設定方法が複雑である理由から、重複する軽微なトラブルが発生した。

(8)エイジングファーム育成動物の生体機能変化の情報の蓄積と飼育環境の標準化に関する研究  
国立長寿医療研究センター(NCGG)で加齢育成しているエイジングファーム動物(自然老化動物、以下AF動物)における各種系統の加齢変化を把握するために、飼育動物の個体レベルから遺伝子・タンパクレベルまでの生理的基礎データの蓄積を進めた。昨今の遺伝子組換え動物を用いた動物実験の隆盛と呼応して、自然老化動物の有用性・重要性が再認識されており、有用性が高い。またAF動物の基礎データの公開は施設としての付加価値を高めることにつながる。

また長期飼育による育成では、加齢に伴う自然発症病変(癌、白血病等)が多く観察されるが、NCGGと他の研究機関におけるAFマウスの比較から、病態の発症(認知能力含む)や寿命に大きな差(約4ヶ月)があることが明らかになった。このことから動物の長期的な飼育下における社会性(動物間のファイティング、単飼育または群飼育、ストレス)、環境的要因(エンリッチメント等の有無、ハンドリング)が生体内の生理的変動に影響する可能性が高いと考えられる。そこで、AF動物(マウス中心)の加齢変化による生理・生体変化を正確に把握する(生理的老化を目指す)とともに、正常な加齢を妨げない飼育環境を統御するための条件設定(環境エンリッチメントの種類と嗜好性等)について検討を行った。研究用動物の飼育環境を統御することは、実験動物福祉(Reduction, Refinement)にもつながる。

実験には4週齢のC57BL/6NCrSlc(B6N)マウスおよびC57BL/6J(B6J)マウスについて雄10~20匹、雌10~20匹を3~6ヵ月ごとに導入し、生涯飼育することにより高齢化させて以下のような網羅的な解析を進める中で、今年度は血液・生化学を中心に行った。(生存率や剖検所見等の一部の解析には、研究者向けに供給しているAFマウスを使用した)

1. 生理学的解析(体重、摂餌・摂水量、寿命(生存率)、体温等)
2. 行動学的解析(ロータロッド試験、前肢握力試験等)
3. 病理・形態学的解析(剖検・解剖所見、病理組織学的観察等)
4. 生化学的解析(肝機能、腎機能検査、ストレス性ホルモン(CORT)等)
5. 血液学的解析(血算、白血球形態)

#### 1) 血液学的解析

B6マウスの環境要因による炎症や腫瘍等を除く正常な個体を用いた3~24ヶ月齢の血液検査値を図2に示した。B6NマウスおよびB6Jマウスを用いた血算結果から、加齢に伴い18ヶ月齢頃から白血球数は減少し、好中球の割合が増加する一方、リンパ球については減少する傾向が見られた(図3、4)。赤血球についても加齢に伴い血球数が減少する傾向が認められた。形態学的には、18ヶ月齢を越える頃から好中球やリンパ球、赤血球の異形成が観察された。

#### 2) 生化学的解析

B6マウスの環境要因による炎症や腫瘍等を除く正常な個体を用いた3~24ヶ月齢の生化学検査値を図5に示した。検査の中でもALPやLIPではB6雄マウスの系統差が認められたが、加齢に伴う顕著な変動は見られなかった。

本研究結果から、加齢に伴う白血球組成の変化が個体レベルでの老化マーカーの候補となる変化が認められた。



## エイジングファームマウス 血液正常値

	B6J				B6N				単位
	雄		雌		雄		雌		
	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD	
WBC	106.7	31.9	55.2	22.3	87.9	22.0	49.1	15.2	10 <sup>4</sup> /uL
RBC	952.9	96.8	999.0	66.5	968.2	54.4	958.0	69.6	10 <sup>4</sup> /uL
HGB	13.8	1.6	14.4	1.1	13.9	0.9	14.1	0.9	g/dL
HCT	40.9	5.1	43.7	2.9	41.9	2.7	42.3	2.7	%
MCV	43.9	1.0	43.7	0.5	43.3	0.6	44.2	0.7	fL
MCH	14.5	0.4	14.4	0.3	14.4	0.2	14.7	0.3	pg
MCHC	33.0	0.6	32.9	0.6	33.2	0.5	33.3	0.5	g/dL
PLT	234.8	86.9	164.2	23.2	185.5	32.3	131.1	23.7	10 <sup>4</sup> /uL
LYM	75.1	6.9	71.2	14.0	69.1	14.5	62.9	19.8	%
OTHR	24.9	6.8	29.0	13.8	30.9	14.5	37.1	19.8	%
LYM#	80.6	26.8	40.7	19.9	61.9	23.9	33.0	19.3	10 <sup>4</sup> /uL
OTHR#	26.1	8.6	14.5	6.1	25.6	10.0	16.1	5.8	10 <sup>4</sup> /uL
RDW-SD	29.6	0.5	28.6	0.8	29.9	1.2	28.3	0.6	fL
RDW-CV	15.9	0.5	15.5	0.8	17.1	1.1	15.4	0.4	%
PDW	7.4	0.2	7.5	0.2	7.7	0.3	7.8	0.3	fL
MPV	6.5	0.3	6.5	0.3	6.6	0.4	6.7	0.2	fL
P-LCR	3.9	1.3	3.6	0.8	3.9	1.6	4.6	0.7	%
3~24ヶ月齢（3ヶ月毎）の平均 各n=5									

図 2 B6 マウスの血液正常値

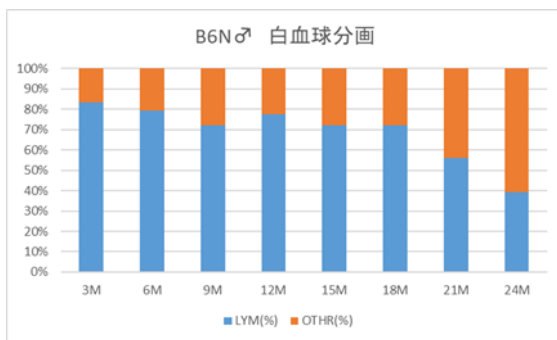


図 3 B6N 雄マウスの白血球分画

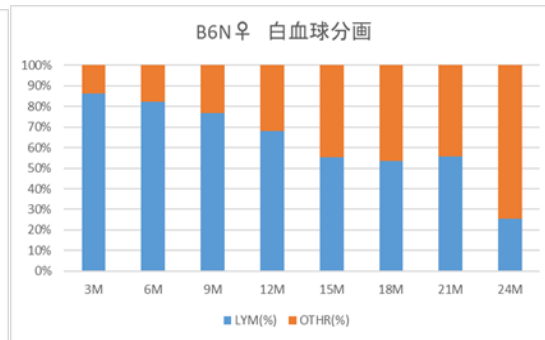


図 4 B6N 雌マウスの白血球分画

血液および生化学の正常値については、さらに N 数を増やすことで適正な評価ができると考えられた。生化学検査において現在の検査項目数では、全身状態の把握が困難であり、BUN や TP、CRTN 等の項目を増やす必要があり検討を考えている。

AF 動物における基礎データの提供は、加齢動物を用いて研究を行う上で非常に有益な情報となり得るため、将来の老化・老年病モデル動物のバイオリソースとしてこれらのデータを蓄積し、外部へ向け発信し続けることが今後の課題である。

## 2. 社会活動

1) 厚生労働省関係研究機関動物実験施設協議会(小木曾昇)

会長(役員)、外部検証委員会委員

2) (公社) 日本実験動物学会(小木曾昇)

評議員、広報・情報公開検討委員会委員、教育研修委員会委員、動物実験に関する外部検証専門委員

3) 日本基礎老化学会(小木曾昇)  
あり方委員会委員

	B6J				B6N				単位
	雄		雌		雄		雌		
	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD	
GOT/AST	41.9	8.2	44.3	5.5	46.2	8.4	47.3	8.8	U/L
GPT/ALT	25.7	5.9	26.6	4.9	25.6	4.6	26.1	5.2	
CPK	56.9	11.2	42.7	13.3	51.2	11.1	40.3	9.5	
LDH	323.7	95.3	295.0	142.6	322.2	122.2	251.6	105.4	
AMY	3588.3	1027.7	3009.6	815.5	3796.6	795.2	3592.2	808.5	
ALP	254.7	57.0	387.0	113.7	184.3	58.4	282.3	64.7	
LAP	33.8	7.6	38.9	4.6	33.4	0.7	39.5	5.5	
LIP	33.8	8.7	29.8	8.6	24.5	9.6	23.4	6.7	

3~24ヶ月齢(3ヶ月毎)の平均 各n=5~8

図5 B6 マウスの生化学正常値

- 4) (公社) 日本実験動物協会(小木曾昇)  
通信教育小委員会委員
- 5) 至学館大学(小木曾昇)  
動物実験委員会・外部委員
- 6) 東海実験動物研究会(小木曾昇)  
世話人

#### IV. 研究成果

##### 1. 刊行物

###### (1) 原著

- 1) Kimura T, Inaka K, Ogiso N. Demonstrative Experiment on the Favorable Effects of Static Electric Field Treatment on Vitamin D3-Induced Hypercalcemia. *Biology*, 10(11):1116, 2021.

###### (2) 著書・総説

###### (3) その他

###### (4) 特許

##### 2. 学会発表

###### (1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 小木曾昇. 老齢マウスの育成から加齢変化ー亜系統の比較からエンドポイント設定. BPNP2021 サテライ

トシンポジウムーB6J Aged研究会 第 3 回講演会ー。(ハイブリッド開催、日本チャールス・リバー主催).  
2021 年 7 月 13 日. 京都.

- 2) 小木曾昇. 実験動物技術者の教育と育成のこれからー技術者と施設管理者を経験した立場からー. 第 55 回日本実験動物技術者協会総会・シンポジウム 1 (第 54 回旭川総会組織委員会企画). 2021 年 10 月 15 日. Web 開催.

## (2) 国際学会

- 1) Ogiso N, Tomita K, Takano K, Sakamoto C, Kawasaki K, Morikawa N, Julio A. Search for characteristic age-related change about hematology and morphology in naturally B6 mice, 72th AALAS National Meeting, 17-21 October, 2021, Web 開催

## (3) 一般発表

- 1) 小木曾昇, 富田耕平, 森川信子, 河崎晴香, 高野一路, 坂本千夏, アルムニアフリオ. 自然老化マウスの亜系統における血液・病理形態学的な加齢変化の特徴. 第 68 回日本実験動物学会総会. 2021 年 5 月 19 日～21 日. 東京. Web 開催
- 2) アルムニアフリオ, 富田耕平, 高野一路, 坂本千夏, 河崎晴香, 森川信子, 小木曾昇. 自然老化マウスにおける終末期の臨床症状と人道的エンドポイントの設定. 第 68 回日本実験動物学会総会. 2021 年 5 月 19 日～21 日. 東京. Web 開催
- 3) 高野一路, 野間聡子, 坂本千夏, 富田耕平, アルムニアフリオ, 小木曾昇. 健康的な自然老化ラット作製に向けた基礎データの蓄積と加齢変化について. 第 68 回日本実験動物学会総会. 2021 年 5 月 19 日～21 日. 東京. Web 開催
- 4) 小木曾昇, 富田耕平, 高野一路, 坂本千夏, 河崎晴香, 森川信子, アルムニアフリオ. 自然老化マウスにおける人道的エンドポイントの設定ー適正な自然老化モデル研究を目指してー. 第 55 回日本実験動物技術者協会総会. 2021 年 10 月 15 日. Web 開催.
- 5) 澤田浩秀, 小木曾昇. 腸内環境の変化がパーキンソン病における神経変性に及ぼす影響についてーRotenone モデルにおける検討ー. 第 55 回日本実験動物技術者協会総会. 2021 年 10 月 15 日. Web 開催.
- 6) 澤田浩秀, 小木曾昇, 六車香織, 高野聡美. 腸内環境の変化がパーキンソン病における神経変性に及ぼす影響についてーMPTP モデルにおける検討ー. 第 55 回日本実験動物技術者協会総会. 2021 年 10 月 15 日. Web 開催.
- 7) 坂本千夏, 野間聡子, 高野一路, 富田耕平, アルムニアフリオ, 小木曾昇. 自然老化ラット作製に向けた基礎データの蓄積と加齢変化について. 第 55 回日本実験動物技術者協会総会. 2021 年 10 月 15 日. Web 開催.
- 8) アルムニアフリオ, 富田耕平, 高野一路, 坂本千夏, 河崎晴香, 森川信子, 小木曾昇. 加齢育成マウスにおける環境エンリッチメントの有用性. 第 55 回日本実験動物技術者協会総会. 2021 年 10 月 16 日. Web 開催.
- 9) 野間聡子, 坂本千夏, 高野一路, 富田耕平, アルムニアフリオ, 小木曾昇. 自然老化ラットを用いた加齢による血液パラメータ変化について. 第 55 回日本実験動物技術者協会総会. 2021 年 10 月 16 日.

Web 開催.

(4)その他

- 1) 小木曾昇. ケアテーカー研修会「実験動物技術者の心構え—アマからプロへの道のり—」. (株)ケー・エー・シー主催. 2021年6月24日. 大府市.
- 2) 小木曾昇, 山海 直. 厚生労働行政推進調査事業費補助金(厚生労働科学特別研究事業)分担研究報告. 『「使用動物数削減」のための考え方や提案に関する研究』. 令和3年度厚生労働省関係動物実験施設協議会総会(ハイブリッド開催). 2021年11月19日. 大府市.
- 3) 小木曾昇. 令和3年度 JH 横断的研究推進費「6NC 共通教育用プラットフォームの構築」事業. 『「動物実験に関する倫理研修用コンテンツの作成」についての紹介』. 令和3年度厚生労働省関係動物実験施設協議会総会(ハイブリッド開催). 2021年11月19日. 大府市.
- 4) 小木曾昇. 動物実験に係る教育訓練. 至学館大学. 2022年1月20日. 大府市.
- 5) 小木曾昇. 令和2年度厚生労働科学特別研究の成果について、「使用動物数削減」のための考え方の整理、提案. 実験動物管理者研究会(厚労省主催). 2022年2月2日. Web 開催.
- 6) 小木曾昇. 基本指針への具体的対応, 厚労働協の外部検証について. 実験動物管理者研究会(厚労省主催). 2022年2月2日. Web 開催.

**V. 研究班会議の発表**

**VI. メディア**

**VII. 受賞**

- 1) 小木曾昇. (一社)日本実験動物技術者協会. 第27回実験動物技術功労賞. 2021年10月15日.

**VIII. 外部資金獲得状況**

- 1) 小木曾昇(分担). アルツハイマー病保護因子 APOE2 多型の作用機序の解明と治療薬開発への応用. 科学研究費助成事業(基盤研究(B)). 20万円

# 共同利用推進室

## I. 研究室概要

長寿医療研究推進のため共同利用機器および共同利用スペースにかかわる管理運用を行っている。また、最新の機器による解析等で幅広い共同研究、研究支援を積極的に推進している。さらに、生体分子の解析システムの構築と認知症に関連する分子の解析を行い、特に、バイオバンク等の生体試料を用いた解析によって、認知症の早期診断および治療薬の開発に役立つような疾患特異的なバイオマーカーの同定を試みている。

## II. 構成員

室長：渡邊 淳  
研究員：山内夢叶  
研究補助員：松崎三記子  
客員研究員：脇田英明

## III. 2021年度の活動内容

### 1. 研究活動

#### (1) 共同利用機器および共同利用スペースにかかわる管理運用

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、さらに、機器の適正な使用に関して指導を行った。本年度は研究所の組織改編に伴い、施設機器整備委員会でスペース再編ワーキンググループを立ち上げ、研究室もしくは居室の移動にあたって、関係部署に移動予定の機器・備品リスト表を作成し、移動予定の機器・備品、移動場所、希望輸送方法、電源等工事の必要性、移動先の清掃等の希望等のアンケートを取りまとめて、スケジュールに基づき再編を行った。また、廃棄予定備品の引き取り希望調査を行い、希望部署に備品の移設を行った。

共同利用スペースについて、第2研究棟3階に共同利用室において形態系の機器の整備を行った。共用機器に関しては、ABI社のDNAシーケンサー3500xL、キーエンス社のオールインワン顕微鏡BZ-800、バイオ・ラッド社のリアルタイムPCR CFXOpusを導入し、講習会を行った。共用機器の管理については、BD社FACS Canto IIフローサイトメーター、ライカ社加熱包埋モジュール、マイクローム、オリンパス社顕微鏡、カールツァイス社共焦点レーザー顕微鏡LSM700、LSM780、日本フリーザー社超低温フリーザー、ミリポア社超純水装置Milli-Q等の共同利用機器の修理や保守等に対して、迅速な処理を行った。

#### (2) タンパク質定量実験およびプロテオーム解析の研究支援

研究支援として、アルツハイマー病患者の血清、血漿、脳脊髄液について、ミクログリア活性化マーカーのsTREM2、ミクログリア炎症反応マーカーのMCP-1/CCL2、アストロサイト活性化マーカーYKL-40とClusterin、神経細胞-ミクログリア相互コミュニケーションマーカーのfractalkine、抗炎症メディエーターFree BDNF、また、炎症系サイトカインとしてTNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ /IL-1F2、IL-6、IL-8/CXCL8、IL-10、C-Reactive Protein/CRP、さらに神経炎症関連蛋白としてGFAPの血清を用いたサンドイッチELISAを用いた解析で、アルツハイマー病における脳内炎症に関わる液性因子の解析を行った。また、プロテオーム解析について実験方法についての支援を行った。

### (3) 血中タンパク質の網羅的解析に関する研究

アルツハイマー病の血中タンパク質を解析するにあたり、患者の血液の網羅的解析でマーカー候補となるペプチドの同定率を上げることが必須となる。そのためには、液体クロマトグラフィーでのペプチドの分離条件の検討が必要不可欠であることから、カラムの選択や流速及びグラジエント等のパラメータの条件検討を行い、解析方法の最適化を試みた。さらにアルツハイマー病患者及び認知機能正常者の血漿を用い、血液中に高濃度に含まれる主要な 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、各々の画分はトリプシンで消化し、質量分析を行った。変動があったタンパク質についてはウェスタンブロットにより、変化がないか確認を行った。アルツハイマー病患者及び認知機能正常者の血漿を用いた質量分析によって同定されたタンパク質のリストを作成し、変化が見られた幾つかのタンパク質について、各々それらの抗体を用いたウェスタンブロットにより、変化がないか確認を行った。現在までに、アルツハイマー病患者や認知機能正常者の違いより、個々の検体での違いが大きい、もしくはそれほど顕著な違いが見られない等、ウェスタンブロットではアルツハイマー病特異的といったタンパク質は同定されていない。質量分析で変化が見られた他のタンパク質での検討及び検体数を増やし有意差がないかさらに解析を行っている。また、アルツハイマー病に密接に関連する APP や ApoE、ニューロフィラメントといったタンパク質について、それらの抗体を用いたウェスタンブロットによる解析を行ったところ、各症例で変化が見られたことから、それらについても解析を行っている。

## 2. 社会活動

## IV. 研究成果

### 1. 刊行物

#### (1) 原著

- 1) Nishikimi A, Watanabe K, Watanabe A, Yasuoka M, Watanabe R, Oshima H, Kitagawa Y, Tokuda H, Niida S, Kojima M. Prevalence of SARS-CoV-2 antibodies after one-year follow up among workers in a research institute in Japan. *J Infect*, 84: e23-e25, 2022.
- 2) Nishikimi A, Kojima M, Watanabe K, Watanabe A, Yasuoka M, Oshima H, Tokuda H, Niida S. Seroprevalence of antibodies against SARS-CoV-2 among workers in a national research institute and hospital in Central Japan. *GHM Open*, 1: 40-42, 2021.

#### (2) 書籍・総説

- 1) 渡邊淳. 遺伝子改変動物モデル「モデル動物の作製と利用ー循環器疾患 2021」<下巻>. 株式会社エル・アイ・シー. pp305-310, 2021.

#### (3) その他

#### (4) 特許

## 2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

(2) 国際学会

(3) 一般発表

(4) その他

## V. 研究班会議の発表

## VI. メディア

## VII. 受賞

## VIII. 外部資金獲得状況

- 1) 渡邊 淳(分担) アルツハイマー型認知症の脳内炎症の動態・役割の解明から治療へ: PET 炎症画像研究. 科学研究費助成事業 基盤研究(B). 30 万円

# バイオセーフティ管理室

## I. 研究室概要

バイオセーフティ管理室は、放射線、病原体、危険物等を用いる実験と、その実験区域の整備と管理、ならびに、実験者に対する教育を担当している。また、研究推進基盤センターを構成する部署として、病院を含むセンター内の要請に応じて技術支援を行っている。あわせて、加齢に伴う免疫機能の低下や炎症について、メカニズムの解明や予防、治療法について研究している。

## II. 構成員

室長：錦見昭彦

研究員：藤原光宏

研究補助員：廣川順子(2021年11月～)、坂納恵美(WDB, ～2021年10月)

客員研究員：中西章

管理補助員：今井康雄(千代田テクノル)

## III. 2021年度の活動内容

### 1. 研究活動

#### (1) 感染実験室の管理

各実験室に保管されている病原微生物の管理状況を確認するとともに、安全キャビネットの点検を行った。また、研究所のスペース再編に伴い、共通感染実験室に設置されているインキュベーターなどの機器を一部更新した。新型コロナウイルスを用いる実験を実施できるよう、実験動物施設棟のP3A実験室を整備し、運用を開始した。

#### (2) 放射線管理

2021年度に11名を新規利用者として教育訓練を実施して、放射線業務従事者として登録した。2022年1月時点で56名が放射線業務従事者として放射線管理区域内の設備機器を使用して業務を遂行している。2021年11月12日に、放射線業務従事者を対象に放射線障害防止のための講習会を実施した。また、研究所のスペース再編に伴い、第1研究棟5階の放射線管理区域内の機器備品を一部更新するとともに、配置を変更した。

#### (3) 危険物、毒劇物の管理

2021年6月と12月に、各部署における毒物・劇物の管理状況を査察し、必要に応じて管理を適正化するよう指導した。また、2021年12月に各部署の危険物保管状況の調査を実施した。

#### (4) 新型コロナウイルス変異株の同定

病院臨床検査部PCR検査を行った患者検体のうち、陽性と判定されたものについて新型コロナウイルスの変異株を同定した。2021年度は、64件の検体について解析し、情報を病院に提供した。



(5) 加齢に伴う免疫機能低下のメカニズム解明と予防、治療法の開発

加齢に伴い免疫機能が低下したり、炎症が亢進したりする要因のひとつとして、老化関連リンパ球の蓄積があげられる。これらリンパ球のうち、老化関連 T 細胞について、その産生や機能を抑制する化合物の候補を同定した。また、加齢関連 B 細胞において、細胞骨格制御因子の発現が亢進していることを見出し、その運動能が亢進していることを明らかにした。

(6) センター職員における新型コロナウイルスに対する抗体の保有率の調査

職員の健康診断で採取した血液を用いて、新型コロナウイルスに対する抗体の保有率を調査した。ウイルスの感染により産生される N 抗体の保有率は、愛知県を含む大都市圏での調査による抗体保有率と同等であった。また、ワクチン接種後の S 抗体の抗体価や細胞性免疫活性の変遷についても調査し、抗体価は比較的早い段階で減衰するものの、細胞性免疫活性は維持されることを明らかにした。

## 2. 社会活動

- 1) 公財) 鈴木謙三記念医科学応用財団 評議員 (錦見昭彦)
- 2) 日本免疫学会 高校生物・教科書検討実行委員会 協力委員 (錦見昭彦)

## IV. 研究成果

### 1. 刊行物

#### (1) 原著

- 1) Sugiyama Y, Fujiwara M, Sakamoto A, Tsushima H, Nishikimi A, Maruyama M. The immunosenescence-related factor DOCK11 is involved in secondary immune responses of B cells. *Immun Aging*, 19: 2, 2022.
- 2) Nishikimi A, Watanabe K, Watanabe A, Yasuoka M, Watanabe R, Oshima H, Kitagawa Y, Tokuda H, Niida S, Kojima M. Prevalence of SARS-CoV-2 antibodies after one-year follow up among workers in a research institute in Japan. *J Infect*, 84: e23-e25, 2022.
- 3) Nishikimi A, Kojima M, Watanabe K, Watanabe A, Yasuoka M, Oshima H, Tokuda H, Niida S. Seroprevalence of antibodies against SARS-CoV-2 among workers in a national research institute and hospital in Central Japan. *GHM Open*, 1: 40-42, 2021.

#### (2) 書籍・総説

#### (3) その他

#### (4) 特許

### 2. 学会発表

#### (1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 錦見昭彦. 新型コロナウイルス感染症の特徴とワクチン治療. 第 32 回日本老年学会合同シンポジウム. 2021 年 6 月 13 日. WEB 開催.

- 丸山光生, 杉山悠真, 津島博道, 錦見昭彦. 生体防御系の加齢変化と個体老化. 第 94 回日本生化学会大会. 2021 年 11 月 5 日. WEB 開催.

## (2) 国際学会

## (3) 一般発表

- 藤原光宏, 丸山光生, 錦見昭彦. The role of MELK in B cell proliferation and differentiation. 第 50 回日本免疫学会学術集会. 2021 年 12 月 9 日. 奈良.
- 杉山悠真, 津島博道, 錦見昭彦, 丸山光生. 細胞老化における p16 INK4a の発現に付随した CC ケモカインクラスター遺伝子の特徴的発現様式. 日本分子生物学会第 44 回年会. 2021 年 12 月 3 日. 横浜.
- 杉山悠真, 津島博道, 錦見昭彦, 丸山光生. Diversity of p16INK4a associated chronological senescence in MEF culture. 第 44 回日本基礎老化学会大会. 2021 年 6 月 12 日. 東浦.

## (4) その他

- 錦見昭彦. Research Institute at National Center for Geriatrics and Gerontology. ICMS Seminar Club. 2021 年 9 月 24 日. WEB 開催.

## V. 研究班会議の発表

## VI. メディア

## VII. 受賞

## VIII. 外部資金獲得状況

- 錦見昭彦 (代表). 細胞の分化や増殖におけるコラーゲン由来オリゴペプチドの作用機序の解明. 科学研究費助成事業 基盤研究 (C). 120 万円 (総額 340 万円)
- 藤原光宏 (代表). リンパ球の増殖、分化に関わる新規シグナル伝達機構の解明とがん免疫に及ぼす影響. 科学研究費助成事業 若手研究. 100 万円 (総額 210 万円)
- 藤原光宏 (代表). 老化関連 T 細胞を標的とした慢性炎症治療薬の作出. 鈴木謙三記念医科学応用財団調査研究助成金. 100 万円 (総額 100 万円)

# 分子機能解析室

## I. 研究室概要

分子機能解析室は NCGG 内外の核酸解析全般に関わる研究を支援する研究室として 2021 年度に発足した研究推進基盤センターに設けられた。当室では、DNA シーケンサーなどの核酸解析のための装置を管理、それらの利用支援、トラブルシューティングを行う。また、疾患と遺伝学的に関連することが示唆された遺伝子を標的として、マウスやゼブラフィッシュを用い、そのノックアウトやノックインを実施してその機能解析を行う。その他、ヒト多型解析やジェノタイピングなど、研究者の個別ニーズに合わせた核酸解析のサポートも実施している。一方、当室独自の研究として、エピジェネティクスに焦点をあてた老化や認知症発症との関連について研究を行なっている。

## II. 構成員

室 長：下田修義  
研 究 員：澤村嘉代子  
特任研究員：山越貴水  
研究補助員：西村夕子

## III. 2021 年度の活動内容

### 1. 研究活動

#### (1) 疾患モデル動物作成に関する研究

マウスの他に、ヒト疾患研究においても変異体のフェノタイプ解析に有用とされるゼブラフィッシュを用い、近年注目を集めているゲノム編集技術を用いた変異体作出などの研究支援を行っている。2021 年度はセンター内から、認知症に関連する遺伝子のノックインマウスの作出 4 件、同じくノックアウトマウスの作出 2 件に対応した。また、認知症関連遺伝子のノックアウトゼブラフィッシュ作出 2 件、痛みの伝達に関わる遺伝子のノックアウトゼブラフィッシュ作出 3 件に対応した。当室で確立した実験技術や条件をもとに、胚性致死となった一つの遺伝子を除いてはすべての遺伝子について目的の変異を導入することができた。現在、それぞれの変異をホモで持つ個体の作出を進めている。なおマウスの変異体作出には実験動物管理室の支援を受けている。

#### (2) ジェノタイピングに関する研究

センター研究所および病院の研究者からヒト、マウス、ラットのジェノタイピングの技術支援を実施した。ヒトでは TaqMan プローブでのジェノタイピングを行った。マウスおよびラットでは、リアルタイム PCR の DNA 乖離曲線をもちいたコンタミネーションを極力抑える手法で目的とする遺伝子型を判定する系の立ち上げを行い、その後順調に利用されている。

#### (3) DNA メチル化に関する研究

当室では、老化とエピジェネティックドリフトの関連について研究を行なっている。当該年度は、ゼブラフィッシュゲノムに存在する 6 種類の *de novo* メチル化酵素遺伝子のすべてに変異をもつ 6 重変異体の作出を進めた。一つひとつの遺伝子のノックアウト個体を作成し、次にそれらを順次掛け合わせて 6 重変異体を作成する計画を立て、2021 年度には 5 重変異体に到達した。ゼブラフィッシュでは受精により、低メチル化してい

る卵ゲノムが *de novo* メチル化され、それによりエピジェネティックドリフトが解消される。6 重変異体ではこのエピジェネティックドリフトが解消されないまま、次世代へと持ち越されると予想される。したがってもしエピジェネティックドリフトが老化の原因であれば、6 重変異体の子孫は短命となることが予想される。そのため 6 重変異体の作出は老化の原因解明に役立つことが期待される。

一方、岐阜大学糖鎖生命コア研究所糖鎖分子科学研究センターから疾患関連遺伝子のメチル化に関する共同研究の依頼があり、研究実施に向け、倫理審査を通した。

## 2. 社会活動

### IV. 研究成果

#### 1. 刊行物

##### (1) 原著

- 1) Yasuno F, Kimura Y, Ogata A, Ikenuma H, Abe J, Minami H, Nihashi T, Yokoi K, Hattori S, Shimoda N, Ichise M, Sakurai T, Ito K, Kato T. Kinetic modeling and non-invasive approach for translocator protein quantification with <sup>11</sup>C-DPA-713. Nucl Med Biol, 108-109; 76-84, 2022.

##### (2) 書籍・総説

##### (3) その他

##### (4) 特許

#### 2. 学会発表

##### (1) 特別講演・シンポジウム

##### (2) 国際学会

##### (3) 一般発表

##### (4) その他

### V. 研究班会議の発表

### VI. メディア

### VII. 受賞

### VIII. 外部資金獲得状況

# 創薬支援研究室

## I. 研究室概要

当室は加齢に伴う疾患の治療・診断薬の研究開発支援をミッションとし、臨床応用を目指した研究に取り組んでいる。

## II. 構成員

室長：今村真一

研究技術員：小関弘恵知, 尾迫麻未

研究補助員：廣川順子

客員研究員：河合昭好

## III. 2021 年度の活動内容

### 1. 研究活動

#### (1) 研究支援業務

##### 1) 生体直交反応を利用した新規 PET リガンドの創出

生体直交反応を利用したプレターゲット法による PET イメージングを目指して、新規 PET リガンドの創出を検討した。本手法では特異的反応性タグを結合させた抗体などを予め投与して標的分子へと集積させた後、タグと選択的に結合する PET リガンドを後から投与する。このアプローチではより選択的でコントラストが高いイメージングが可能になると考えられる。タグと結合する PET リガンドとしては、高速高選択的な反応性と生体適合性が要求されており、それを満たす新規 PET リガンドの創出は、極めて重要な課題となっている。本年度は、複数種の候補化合物をデザイン・合成し、合成した化合物とタグとの反応性を評価した。反応性が確認された化合物の一部について標識体を合成し、動物を用いた PET イメージングの実施により中枢移行性が確認された。

##### 2) 神経炎症を対象とした新規 PET リガンドの創出

インフラマソームは自己炎症性疾患やアルツハイマー病など複数の疾患に関わり、炎症応答反応を促進する。インフラマソーム阻害薬は炎症性疾患治療への応用が期待されており、これらインフラマソーム結合化合物を合成して、その神経炎症 PET イメージングへの応用の可能性を検討した。

#### (2) ミクログリア調節によるアルツハイマー病治療薬の探索研究

アルツハイマー病 (AD) の病理学的特徴としては、神経細胞変性による脳萎縮、アミロイド  $\beta$  タンパクからなる老人斑の沈着、タウタンパクからなる神経原線維変化の蓄積が挙げられ、AD の発症・進展にはこれらタンパクの関与を示す多数の報告があり、それらを標的とした様々な治療法の開発が精力的に推し進められている。一方、アミロイド  $\beta$  やタウが生成・凝集する過程において引き起こされる脳内の炎症反応の調節異常が、AD 病態の進行に大きく影響を及ぼす可能性のあることが以前より提唱されている。脳内免疫を担当するミクログリアは凝集したタンパクへ集積して活性化し、炎症性サイトカインや一酸化窒素等の神経傷害因子を産生することで、周囲の神経細胞の機能や生存に悪影響を及ぼすと考えられている。

これまでミクログリアの活動を薬剤により適切に調節することにより、脳内の炎症反応をコントロールし、

AD の治療につなげようと研究を進めている。ミクログリア細胞を用いた炎症メディエーター産生評価系を構築し、化合物スクリーニングにより見出した化合物に対して、構造最適化を実施して強力な活性を示す新規化合物を創出しており、その化合物について各種サイトカインの産生阻害活性を評価した。またアミロイド  $\beta$  をミクログリアに添加することで観察される変化に対して、化合物の影響を評価した。

## 2. 社会活動

### IV. 研究成果

#### 1. 刊行物

(1) 原著

(2) 書籍・総説

(3) その他

(4) 特許

1) 発明者: 今村真一, 高橋康一, 小関弘恵知, 尾迫麻未, 亀高 愛, 河合昭好. 発明の名称: 複素環化合物 (神経変性疾患の予防・治療剤). 出願年月日: 国内出願 2022 年 3 月 23 日. 出願番号: 特願 2022-046625. 出願人: 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター

#### 2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

(2) 国際学会

(3) 一般発表

(4) その他

### V. 研究班会議の発表

### VI. メディア

### VII. 受賞

### VIII. 外部資金獲得状況

1) 今村真一 (分担). 神経変性疾患の創薬バイオマーカーたる脳内免疫系 PET イメージングの開発. 科学研究費助成事業 基盤研究 (B). 50 万円

2) 今村真一(分担). 生体直交反応を用いた脳 PET リガンドの開発. 科学研究費助成事業 挑戦的研究 (萌芽). 50 万円

# 研究開発支援室

## I. 研究室概要

昨今、研究に関わる業務には、研究の立案や研究資金の調達、研究の進捗管理・報告、研究費の管理に関わる事務作業など、内容は多岐にわたり、業務量も増加している。そこで、研究者がそれらの業務を円滑に遂行できるように支援することで、研究を推進することを目標に、令和3年4月に国立長寿医療研究センター・研究推進基盤センター内に『研究開発支援室』が新設された。センター内の既存の支援部門と連携して研究推進支援を行っていく。

## II. 構成員

室長：竹村真里枝

サポーター：小久保学, 木ノ下智康, 戸田彩乃

## III. 2021年度の活動内容

### 1. 研究支援活動

#### (1) 研究費獲得に関する支援

プレアワード、ポストアワードの支援を行った。例えば、日本医療研究開発機構(AMED)や日本高度専門医療研究センター医療研究連携推進本部(JH)等の公募申請書やプレゼン資料作成支援や、進捗管理サポート、各部署間の調整などを行った。

#### (2) 医療研究機関における研究開発支援業務の動向調査(WEB)

研究者に必要な研究支援業務の内容は多岐にわたると推察される。研究支援の方法を検討する資料とするために、国内の研究機関に設置されている研究支援部門の活動について外注調査(デスクリサーチ)を行った。それによると、医学系大学の約90%に研究支援室部門が設置されていた。

#### (3) センター内公募に関する支援

2021年度堀科学芸術振興財団 研究費助成事業を実施するにあたり、新規に課題評価委員会を設置し、応募課題審査の支援業務を行った。

### 2. 社会活動

## IV. 研究成果

### 1. 刊行物

(1) 原著

(2) 書籍・総説

(3) その他

(4) 特許



## 2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

(2) 国際学会

(3) 一般発表

(4) その他

## V. 研究班会議の発表

## VI. メディア

## VII. 受賞

## VIII. 外部資金獲得状況