

(国研) 国立長寿医療研究センター
研究所年報

令和 4 (2022) 年度

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

国立長寿医療研究センター研究所 概要

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、新しい医療技術の開発、社会科学を含む幅広い研究を行っている。

研究所には下記の6部門(センター)があり、複数の研究部(研究室)、プロジェクトチームから構成されている。研究部、またはプロジェクトチームは、それぞれの領域の研究に加え、部門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)の研究班などにも参加している。当該年度の研究活動については、NCGG、各センターのホームページも参照して頂きたい。

- ジェロサイエンス研究センター:老化のメカニズム、加齢に伴う身体の変化や疾患の病態生理に関する研究、睡眠、再生医療に関する研究を行なっている。
- 認知症先進医療開発センター:認知症の予防、診断、治療に関する基礎研究、脳機能画像の解析、血液バイオマーカーの開発、認知症の予防を目指した多因子介入研究、その社会実装を目指した研究を行なっている。
- 老年学・社会科学研究センター:大規模地域コホート研究を行い、フレイルと認知障害を中心に、自立支援、社会参加、自動車運転などの高齢者の健康問題、社会的問題等に対する実証研究を進めている。
- 健康長寿支援ロボットセンター:高齢者のみならず介護者を含めた長寿医療の現場に即した工学研究の推進とロボット開発支援を行なっている。
- メディカルゲノムセンター:ゲノム医療に資する基盤構築と認知症等のゲノム医科学研究を行なっている。また、バイオバンク事業を運営しており、ゲノム情報、バイオバンクの試料を国内外の研究者にも提供している。
- 研究推進基盤センター:最先端の研究技術の開発、エイジングファームの運営を行っている。

当センター研究所で開発された研究手法、データベース、その解析結果は、わが国の老年医学研究の研究基盤となるものである。今後とも皆さまのご活用、またご指導、ご鞭撻をいただけますようお願い致します。

令和5年3月

国立長寿医療研究センター研究所

所長 櫻井 孝

目次

1. ジェロサイエンス研究センター.....	3
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) 老化ストレス応答研究プロジェクトチーム	
10) 中枢性老化-骨格筋代謝-運動機能制御研究プロジェクトチーム	
2. 認知症先進医療開発センター.....	43
1) 認知症先進医療開発センター センター長直属	
2) 脳機能画像診断開発部	
3) 分子基盤研究部	
4) 神経遺伝学研究部	
5) バイオマーカー開発研究部	
6) 予防科学研究部	
3. 老年学・社会科学研究センター.....	83
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	
6) 医療経済研究部	
4. 健康長寿支援ロボットセンター.....	145
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	

- 5. メディカルゲノムセンター.....167
 - 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

- 6. 研究推進基盤センター.....186
 - 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

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(GSRC)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 GSRC 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

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

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-骨格筋代謝-運動機能制御研究プロジェクトチーム：伊藤尚基

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・内分泌研究部では現在、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

研 究 員: 早田敬太 (2022年4月1日～2023年1月31日)

客員研究員: 小澤 修

研 究 生: 堀 貴光, 日置智之

III. 2022年度の活動内容

1. 研究活動

骨芽細胞様 MC3T3-E1 細胞を用いた研究を遂行し、以下の成果を得た。

- 1) 骨芽細胞における tumor necrosis factor (TNF)- α 刺激により惹起される macrophage colony-stimulating factor (M-CSF)産生に対する oncostatin M の作用
 - ① Oncostatin M は TNF- α 刺激に対する M-CSF 遊離および M-CSF mRNA 発現を抑制した。
 - ② mTOR/p70 S6 kinase 阻害剤である rapamycin は TNF- α 刺激に対する M-CSF 遊離に何ら影響を及ぼさなかった。
 - ③ Oncostatin M は TNF- α 刺激に対する Akt および p44/p42 MAP kinase のリン酸化を抑制したが、p70 S6 kinase のリン酸化には何ら影響を及ぼさなかった。
- 2) 骨芽細胞におけるプロスタグランジン(PG)E1 刺激により惹起されるインターロイキン(IL)-6 産生に対する HSP70 阻害剤の作用
 - ① PGE1 刺激による IL-6 遊離及び IL-6 mRNA 発現は、HSP70 阻害剤である VER-155008 により増強された。
 - ② p38 mitogen-activating protein (MAP) kinase 阻害剤である SB203580 は PGE1 刺激による IL-6 産生を抑制したが、MEK1/2 阻害剤である PD98059 あるいは stress-activated protein kinase/c-Jun N-terminal kinase(SAPK/JNK)阻害剤である SP600125 は抑制しなかった。
 - ③ HSP70 阻害剤である YM-08 は、PGE1 刺激により惹起される IL-6 産生および p38 MAP kinase のリン酸化を増強した。
 - ④ SB203580 は PGE1 刺激による IL-6 産生に対する YM-08 の増強作用を抑制した。
- 3) 骨芽細胞における transforming growth factor (TGF)- β 刺激により惹起される M-CSF 産生に対する selective estrogen receptor modulator (SERM)の作用
 - ① Raloxifene および bazedoxifene は TGF- β 刺激に対する M-CSF 遊離および M-CSF mRNA 発現

を抑制した。

- ② PPT は TGF- β 刺激による M-CSF 遊離を抑制したが、ERB041 は影響を及ぼさなかった。
 - ③ MPP は、TGF- β 刺激による M-CSF 遊離に対する raloxifene の抑制作用を解除した。
 - ④ Raloxifene は TGF- β 刺激に対する SAPK/JNK のリン酸化を抑制したが、SMAD3、p44/p42 MAP kinase あるいは p38 MAP kinase のリン酸化に影響を及ぼさなかった。
 - ⑤ MPP は TGF- β 刺激による SAPK/JNK のリン酸化に対する raloxifene および bazedoxifene の抑制作用を解除した。
- 4) 骨芽細胞における TGF- β により惹起される HSP27 発現に対する HSP90 阻害剤の作用
- ① HSP90 阻害剤である 17-DMAG は、TGF- β により惹起される HSP27 発現を増強した。
 - ② TGF- β 阻害剤である SB431542 は、TGF- β により惹起される HSP27 の発現に対する 17-DMAG および onalespib の増強効果を抑制した。
 - ③ 17-DMAG および onalespib に加えて HSP90 阻害作用を持つ抗生物質である geldanamycin は、いずれも TGF- β により惹起される SMAD2 のリン酸化に何ら影響しなかった。
 - ④ Geldanamycin は、TGF- β により惹起される p44/p42 MAPK および p38 MAPK のリン酸化に何ら影響しなかった。
 - ⑤ Geldanamycin および onaledpib は、TGF- β により惹起される SAPK/JNK のリン酸化を増強した。
 - ⑥ SP600125 は、TGF- β により惹起される SAPK/JNK のリン酸化に対する geldanamycin および onalespib の増強作用を減弱した。

骨芽細胞において、oncostatin M は TNF- α より惹起される Akt および p44/p42 MAP kinase の活性化を阻害することにより、M-CSF 産生を抑制すること、HSP70 阻害剤が PGE1 刺激により活性化される p38 MAP kinase 経路を介し IL-6 産生を増強すること、SERM は ER α を介した作用により TGF- β により活性化される p38 MAP kinase を阻害することにより、M-CSF 産生を抑制すること、HSP90 阻害剤 SAPK/JNK を介して TGF- β により惹起される HSP27 発現を増強することを明らかとした。

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) 令和4年度知多半島医療圏糖尿病性腎症重症化予防地域連携推進会議委員(徳田治彦)
- 4) 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)
- 5) 日本老年医学会評議員(徳田治彦)
- 6) 日本内分泌学会評議員(徳田治彦)

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) [Hioki T](#), [Kuroyanagi G](#), [Matsushima-Nishiwaki R](#), [Kozawa O](#), [Tokuda H](#). Oncostatin M attenuates tumor necrosis factor- α -induced synthesis of macrophage colony-stimulating factor via suppression of Akt in osteoblasts. *Connect. Tissue Res*, 64(2): 139-147, 2023.
- 2) [Nishikimi A](#), [Nakagawa T](#), [Fujiwara M](#), [Watanabe K](#), [Watanabe A](#), [Komatsu A](#), [Yasuoka M](#), [Watanabe R](#),

- Naya M, Oshima H, Kitagawa Y, Tokuda H, Kondo I, Niida S, Sakurai T, Kojima M, Arai H. Humoral and cellular responses to the third COVID-19 BNT162b2 vaccine dose in research institute workers in Japan. *J. Infect*, 86(2): e33-e35, 2023.
- 3) Iida H, Onuma T, Nakashima D, Mizutani D, Hori T, Ueda K, Hioki T, Kim W, Enomoto Y, Doi T, Matsushima-Nishiwaki R, Yamaguchi S, Tachi J, Tanabe K, Ogura S, Iwama T, Kozawa O, Tokuda H. Tramadol regulates the activation of human platelets via Rac but not Rho/Rho-kinase. *PLoS One*, 18(1): e0279011, 2023.
 - 4) Sugimoto T, Tokuda H, Miura H, Kawashima S, Ando T, Kuroda Y, Matsumoto N, Fujita K, Uchida K, Kishino Y, Sakurai T. Cross-sectional association of metrics derived from continuous glucose monitoring with cognitive performance in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 25(1): 222-228, 2023.
 - 5) Kuroyanagi G, Tachi J, Fujita K, Kawabata T, Sakai G, Nakashima D, Kim W, Tanabe K, Matsushima-Nishiwaki R, Otsuka T, Iida H, Kozawa O, Tokuda H. HSP70 inhibitors upregulate prostaglandin E₁-induced synthesis of interleukin-6 in osteoblasts. *PLoS One*, 17(12): e0279134, 2022.
 - 6) 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- β via suppression of p44/p42 MAP kinase and JNK in osteoblasts. *Biomed. Res*, 43(2): 41-51, 2022.
 - 7) Hioki T, Matsushima-Nishiwaki R, Tokuda H, Kozawa O. Selective estrogen receptor modulators, acting as agonists of estrogen receptor α in osteoblasts, reduce the TGF- β -induced synthesis of macrophage colony-stimulating factor via inhibition of JNK signaling pathway. *Biomed. Res*, 43(6): 211-221, 2022.
 - 8) Hori T, Mizutani D, Onuma T, Okada Y, Kojima K, Doi T, Enomoto Y, Iida H, Ogura S, Sakurai T, Iwama T, Kozawa O, Tokuda H. Relationship between the responsiveness of amyloid β protein to platelet activation by TRAP stimulation and brain atrophy in patients with diabetes mellitus. *Int. J. Mol. Sci*, 23(22): 14100, 2022.
 - 9) Yamamoto S, Tanaka A, Ohmagari N, Yamaguchi K, Ishitsuka K, Morisaki N, Kojima M, Nishikimi A, Tokuda H, Inoue M, Tanaka S, Umezawa J, Okubo R, Nishimura K, Konishi M, Miyo K, Mizoue T. Use of heated tobacco products, moderate alcohol drinking, and anti-SARS-CoV-2 IgG antibody titers after BNT162b2 vaccination among Japanese healthcare workers. *Prev. Med*, 161: 107123, 2022.
 - 10) Nishikimi A, Watanabe K, Watanabe A, Yasuoka M, Watanabe R, Fujiwara M, Oshima H, Nakagawa T, Kitagawa Y, Tokuda H, Washimi Y, Niida S, Kojima M. Immune response to COVID-19 vaccine BNT162b2 in workers at a research institute in Japan: 6-month follow-up survey. *J. Infect*, 85(2): 174-211, 2022.
 - 11) 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(4): 359-369, 2022.
 - 12) Doi T, Hori T, Onuma T, Mizutani D, Ueda K, Enomoto Y, Matsushima-Nishiwaki R, Tanabe K, Hioki T, Tokuda H, Iwama T, Iida H, Kozawa O, Ogura S. Thrombopoietin and collagen in low doses cooperatively induce human platelet activation. *Acute. Med. Surg*, 9(1): e769, 2022.
 - 13) Kuroyanagi G, Tokuda H, Fujita K, Kawabata T, Sakai G, Kim W, Hioki T, Tachi J, Matsushima-Nishiwaki R, Otsuka T, Iida H, Kozawa O. Upregulation of TGF- β -induced HSP27 by HSP90 inhibitors

in osteoblasts. BMC Musculoskelet Disord, 23(1): 495, 2022.

(2) 書籍・総説

(3) 特許

(4) その他

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 徳田治彦. 「健康長寿」を目指す総合健診システム:長寿ドック. 第33回日本老年医学会九州地方会. 教育講演. 2023年3月4日. 北九州市.

(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

新聞掲載 1件

VII. 受賞

- 1) 徳田治彦. 国立長寿医療研究センター理事長奨励賞, 2023年3月17日.

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. 30万円
- 2) 徳田治彦(代表). 骨マクロファージと骨芽細胞の相互作用により骨代謝制御機構の分子基盤に関する研究. 科学研究費助成事業(科研費) 基盤研究(C). 125万円(総額315万円)

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(現 東京都健康長寿セ)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。発足当初より、炎症と免疫機能の仕組みを基礎的に研究し、老化の質的变化に着目した疾患の発症機序の解明を目指している。老化あるいはそれが引きがねとなる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、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推進している。22 年 4 月からの副部長の異動に伴い、部長グループが個体老化を制御する細胞老化のメカニズムと炎症を指標とした免疫老化の機構解明という2本柱で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、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

研 究 員：杉山悠真, 原田種展

研究補助員：金森久美子, 山田あかね, 近藤麻衣, 井村里恵, 太田裕子, 大西恵子,
齊藤信子, 山本利奈

客員研究員：本山 昇, 島田順一, 徳永暁憲, 多田敬典

外来研究員：川口耕一郎

研 究 生：新井 聡

III. 2022 年度の活動内容

1. 研究活動

研究活動としては「免疫老化機構研究」と「分子病態制御研究」の二つの大きな柱で推進する。先行研究から私たちは、任意の時期に生体から老化細胞を排除可能な遺伝子改変マウスを樹立、利用する研究を複数進めており、それぞれの課題において複数の老化細胞可視化制御(除去)マウスをツールとして用いることで、普遍的な研究成果の創出を考えている。「免疫老化機構研究」として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, Dock11)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 の個体レベルでの獲得免疫応答低下に関わる B 細胞系の解析を引き続き継続している。老化細胞可視化制御マウスを用いた個体老化に伴う免疫機能の低下に関する解析では、免疫系の老化細胞を1細胞レベルで可視化することを成功した。p16ink4ACD2 マウスにおいては p16ink4A 遺伝子の発現に併せてその細胞表面にヒト CD2 (hCD2) 分子が発現する。この hCD2 発現を指標に老化細胞がどのような免疫細胞サブポピュレーションで、またどのような頻度で生じるのか、B 細胞、T 細胞、造血幹細胞などについて FACS 解析を行った。細胞老化が老齢個体の免疫反応低下に関わる知見が集積し、加齢育成マウス、あるいは免疫老化関連遺伝子と我々が考えている Zizimin2(Dock11)欠失マウスを用いたウイルス、細菌感染実験にて防御免疫能や慢性炎症の度合いが野生型とどの程度異なるのかについても解析した。

「分子病態制御研究」では野生型老齢個体あるいは我々が独自に作成している老化細胞可視化制御マウス(ink4A-dTomato_DTR, ink4A-hCD2 ノックインマウス)における個体レベルでの生体機能低下に関する解析を行った。具体的には細胞老化に着目し、CDKN2A 遺伝子座にコードされる INK4A/ARF タンパク質の発現によって誘導されるエピジェネティックな制御が果たす役割を個体老化との関連に注目した。内在性の細胞老化マーカー分子 p16^{INK4a} の発現に伴い、蛍光分子 tdTomato とヒトジフテリア毒素受容体(hDTR)が誘導されるノックインマウス(INK4A-tdT-DTR マウス)を用いて、皮膚老化細胞が皮膚の老化、あるいは皮膚の持つ様々な機能低下に及ぼす影響を解析した。特に今年度は自然加齢したこのモデルマウスを用いて DT を長期的に皮下投与した皮膚組織に対するトランスクリプトーム解析を実施し、皮膚老化にともなう遺伝子発現の変化と機能低下との関連、さらには老化細胞除去が及ぼす影響の解析に着手した。

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) 日本老年学会 理事(丸山光生)
- 3) 日本老年医学会 代議員(丸山光生)
- 4) 日本抗加齢医学会 評議員(丸山光生)
- 5) 日本免疫学会 評議員(丸山光生)
- 6) 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)
- 7) 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)
- 8) Geriatrics & Gerontology International 誌
・Associate Editors (Mitsuo Maruyama)
- 9) Archives of Gerontology and Geriatrics 誌
・Associate Editors (Mitsuo Maruyama)

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Sugiyama Y, Harada T, Kamei Y, Yasuda T, Mashimo T, Nishikimi A, Maruyama M. A senolytic immunotoxin eliminates p16^{INK4a}-positive T cells and ameliorates age-associated phenotypes of CD4⁺ T cells in a surface marker knock-in mouse. *Experimental Gerontology* 2023, 174, 112130 Epub 2023.
- 2) Akatsu H, Hiramatsu K, Tanaka H, Manabe T, Arakawa K, Kanematsu T, Nasegawa C, Kume M, Maruyama M, Nakamura A, Suzuki K, Ohohara H. A Case of Coronavirus-2019 Infection Suggested by Antibody Titer Measurement. *J.J.A. Inf. D*, 96:204-209, 2022.
- 3) Furukawa M, Tada H, Wang J, Yamada M, Kurosawa M, Satoh A, Ogiso N, Shikama Y, Matsushita K. Molar loss induces hypothalamic and hippocampal astrogliosis in aged mice. *Scientific Reports*, 12(1):6409, 2022.

(2) 書籍・総説

- 1) 丸山光生. 「栄養ストレスを紐解くジェロサイエンス研究と健康長寿」. 一般財団法人 医療経済研究・社会保険福祉協会. 健康食品フォーラム健康食品コラム 2022年5月25日公開.

(3)特許

(4)その他

2. 学会発表

(1)特別講演・シンポジウム

- 1) 丸山光生. 腸内環境から学ぶ炎症と免疫の加齢変化. 第 56 回日本成人病(生活習慣病)学会, 教育講演. 2023 年 1 月 14 日. 東京.
- 2) 丸山光生. ジェロサイエンスとファンクショナルフードの接点, 炎症抑制と栄養管理. 第 19 回ファンクショナルフード学会学術集会, 基調講演. 2023 年 1 月 6 日. 名古屋.
- 3) 丸山光生. ジェロサイエンスで紐解く炎症抑制を考える食と免疫, 健康長寿. 第 20 回機能性食品医学会総会, 特別講演. 2022 年 12 月 3 日. 京都.
- 4) 丸山光生. Nutri-aging capable to chronic inflammation control～炎症制御につながる Nutri-aging. 第 45 回日本分子生物学会, シンポジウム. 2022 年 12 月 1 日. 千葉.
- 5) 杉山悠真, 原田種展, 丸山光生. 老化細胞可視化制御モデルマウスから紐解く老化のメカニズム. 第 95 回日本生化学大会, シンポジウム. 2022 年 11 月 9 日. 名古屋.

(2)国際学会

(3)一般発表

- 1) Sugiyama Y, Fujiwara M, Sakamoto A, Nishikimi A and Maruyama M. Deduced function of DOCK11 in B cells in secondary immune responses with protein antigens. 第 51 回 日本免疫学会総会. 2022 年 12 月 7 日. 熊本.
- 2) Sugiyama Y, Nishikimi A, Maruyama M. Analysis of senescent marker p16INK4a expression-associated cluster gene regulation aroused physiological aging. 第 45 回日本分子生物学会. 2022 年 12 月 1 日. 千葉.
- 3) 原田種展, 杉山悠真, 青木 優, 辻 恵子, 杉山大二郎, 丸山光生. 老化細胞可視化・制御モデルマウスを用いた皮膚老化細胞の生理的意義の検証. 第 45 回日本分子生物学会. 2022 年 12 月 1 日. 千葉.
- 4) 杉山悠真, 錦見昭彦, 丸山光生. p16^{INK4a}-associated CC-chemokine gene cluster expression evokes a diversity in cellular senescence. 第 45 回日本基礎老化学会大会. 2022 年 7 月 27 日. 京都市.
- 5) 多田敬典, 山田匡恵, 徳永暁憲, 浅野真子, 遠藤汐咲姫, 高津真白, 田中さくら, 村松玲亜, 森川茉桜, 和田真幸, 安田光佑, 中島綾香, 鈴木健吾. 微細藻類 *Euglena gracilis* の摂取による加齢性認知機能低下に対する効果の検討. 第 22 回日本抗加齢医学会総会. 2022 年 6 月 19 日. 大阪

(4)その他

- 1) 丸山光生. 老化研究の最前線 ～元気な高齢者が活躍できる社会をめざすジェロサイエンス研究とは? ～. あいちシルバーカレッジ. 2023 年 2 月 21 日. 名古屋.
- 2) 丸山光生. 老化研究の最前線 ～元気な高齢者が活躍できる社会をめざすジェロサイエンス研究とは? ～. あいちシルバーカレッジ. 2023 年 1 月 26 日. 東海.

- 3) 丸山光生. 食と栄養を通じた健康寿命延伸とジェロサイエンス研究との接点とは? ～元気な高齢者が活躍できる社会を持続できる食・栄養 とは何か?～. 第一回国際発酵・醸造食品産業展. 2022 年 11 月 30 日. 東京.
- 4) 丸山光生. 老化研究の最前線 ～元気な高齢者が活躍できる社会をめざすジェロサイエンス研究とは?～. あいちシルバーカレッジ. 2022 年 11 月 22 日. 名古屋.
- 5) 丸山光生. OYATSUで考える炎症制御と健康長寿. 第 15 回国際おやつ(OYATSU)研究会オンラインセミナー. 2022 年 8 月 30 日. 東京.
- 6) 丸山光生. 基礎老化研究から学び直す高齢者の健康長寿. 学びなおし講座. 名古屋市立大学大学院医学研究科. 2022 年 7 月 8 日. 名古屋市.
- 7) 丸山光生. 「分子・細胞レベルにおける老化のしくみの解明をめざして」. 名古屋大学大学院医学系研究科 2022 年度 大学院説明会. 2022 年 6 月 4 日. Web online.

V. 研究班会議の発表

VI. メディア

新聞掲載 1 件

VII. 受賞

VIII. 外部資金獲得状況

- 1) 丸山光生(代表). 老化リンパ球による免疫制御機構の解明と賦活化方法の開発. (科研費) 基盤研究(B). 637 万円(総額 1,729 万円).
- 2) 杉山悠真(代表). 細胞老化の進行過程における SASP 因子の発現動態と制御機構の解明. (科研費) 若手研究. 208 万円(総額 455 万円).
- 3) 杉山悠真(代表). 細胞老化の進行に伴う SASP 因子の網羅的発現解析と制御因子の探索. (堀科学芸術振興財団) 第 30 回研究費助成. 100 万円(総額 100 万円).
- 4) 丸山光生(代表), 杉山悠真. SARS-CoV-2 感染モデルマウスを用いた免疫老化機構の解析と重篤化との関連(北大遺制研共同研究費). 39.4 万円(総額 39.4 万円).

統合生理学研究部

I. 研究部概要

当研究部では、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, 大塚和子

外来研究員: 漆畑拓弥

研 究 生: 丸山葉穂, 清塚麻衣

III. 2022 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と食餌制限による老化に伴う睡眠変化の改善作用メカニズムをまとめた論文がようやくアクセプトとなった。

(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。当該年度は、高脂肪食下のモデルマウスの生理機能解析と各臓器のオミクス解析を終えた。これらの結果については、第 7 回 NCGG サマリーサーチセミナーおよび第 100 回日本生理学会学術総会大会にて発表された。

(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

当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、一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中の微小核酸量解析結果をもとに、さらに解析を進めた。この結果については、次年度の IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023 で発表するためアブストラクトを提出受理された。また、多因子介入試験 (Japan-multimodal intervention Trial for prevention of dementia: J-MINT) から得られた検体の前処理を完了した。こうした疫学・臨床研究者との共同研究を通じ、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。

2. 社会活動

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Mizumoto T, Yoshizawa T, Sato Y, Ito T, Tsuyama T, Satoh A, Araki S, Tsujita K, Tamura M, Oike Y, Yamagata K. SIRT7 Deficiency Protects against Aging-Associated Glucose Intolerance and Extends Lifespan in Male Mice. *Cells*, 11: 3609, 2022.
- 2) Furukawa M, Tada H, Wang J, Yamada M, Kurosawa M, Satoh A, Ogiso N, Shikama Y, Matsushita K. Molar loss induces hypothalamic and hippocampal astrogliosis in aged mice. *Sci Rep*, 12: 6409, 2022.

(2) 書籍・総説

- 1) 辻 将吾, 佐藤亜希子. 脳による老化制御とエピジェネティクス. *Geriatric Medicine*, 61: 29-33, 2023.
- 2) 今井眞一郎, 佐藤亜希子. 特集 抗老化医療の未来をさぐる : 哺乳類における老化・寿命制御の理解とその社会実装 序文. *Geriatric Medicine*, 61: 5-7, 2023.
- 3) Satoh A. Central mechanisms linking age-associated physiological changes to healthspan through the hypothalamus, *Aging Mechanisms II: Longevity, Metabolism, and Brain Aging*. Springer, pp289-306, 2022.

(3) 特許

(4) その他

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 佐藤亜希子. 睡眠調節を介した老化寿命制御機構について. レドックス R&D 戦略委員会第2回企画シンポジウム. 2022年5月13日. Web開催.
- 2) 佐藤亜希子. 睡眠調節を介した視床下部による老化寿命制御機構. 第100回日本生理学会学術総会大会, シンポジウム. 2023年3月15日. 京都.
- 3) 佐藤亜希子. 視床下部 Prdm13 系の老化に伴う睡眠変化における役割. 第22回日本再生医療学会総会, シンポジウム. 2023年3月25日. 京都.

(2) 国際学会

- 1) Satoh A. The role of hypothalamic neurons in sleep, aging and longevity. The 17th International Symposium of the Institute Network for Biomedical Sciences. 2022年10月13日. 金沢.

(3) 一般発表

- 1) 丸山栞穂, 清塚麻衣, 後藤三緒, 壁谷慶子, 辻 将吾, 多田敬典, 佐藤亜希子. 高脂肪食下における背内側部特異的 Prdm13 欠損が代謝能にもたらす機能変化について. 第100回日本生理学会学術総

会大会. 2023 年 3 月 14 日. 京都.

(4)その他

V. 研究班会議の発表

VI. メディア

VII. 受賞

- 1) Satoh A. The role of hypothalamic neurons in sleep, aging and longevity. The 17th International Symposium of the Institute Network for Biomedical Sciences. Best Oral Presentation Award.

VIII. 外部資金獲得状況

- 1) 佐藤亜希子(代表). 視床下部 Prdm13 シグナル系による健康寿命調節機構の解明. 科学研究費助成事業(科研費) 基盤研究(B). 590 万円(総額 1,350 万円)
- 2) 辻 将吾(代表). 脳内タンパク質のリン酸化に着目した、加齢で睡眠の質が低下する機序の解明. 科学研究費助成事業(科研費) 若手研究. 170 万円(総額 360 万円)
- 3) 辻 将吾(代表). 睡眠の質を制御する脳内タンパク質の同定. 第 20 回花王健康科学研究会助成金. 100 万円(総額 100 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や運動が脳機能へ与える影響とその分子メカニズムを明らかにし、認知機能障害の発症前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機能障害の予防・治療法の開発を目指します。

II. 構成員

部長: 田口明子

研究員: 辻 竜平

特任研究員: 酒井和哉 (2022 年 10 月～)

研究補助員: 小川敦子, 中村美沙希, 森ひろよ, 新村美希 (~2022 年 5 月)

客員研究員: 大澤匡弘

外来研究員: 田之頭大輔, 王 蔚

III. 2022 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態へ与える影響についての検討

高脂肪食付加による 2 型糖尿病を誘導した次世代型 AD モデル (APPKI^{NL-GF/NL-GF}) マウスの解析から、認知機能は正常であるがすでにアミロイド β (A β) の蓄積が始まっている若齢 APPKI (YgHFD-APPKI^{NL-GF/NL-GF}) マウスは、対照群 (YgHFD-WT マウス) と同様に有意な体重増加を示し、同程度の高インスリン血症を示したが、対照群より重篤な耐糖能異常を呈することから、2 型糖尿病の誘導に対して脆弱であることが示された。しかしこの時、観察されたこれらの栄養代謝異常は、APPKI^{NL-GF/NL-GF} マウスの A β 値および記憶学習能に影響を与えないことを明らかにした。

(2) グリアのインスリンシグナル活性低下が認知機能と代謝に与える影響についての検討

若齢期で耐糖能異常と海馬関連空間認知機能障害を示すグリア特異的インスリンシグナル分子欠損マウスでは、グリアの形態異常と海馬の乳酸値変化に加え、海馬関連空間認知機能と正の相関が見られる神経細胞神経の低下が生じているが、さらに、モノカルボン酸トランスポーターおよびグルコーストランスポーターの有意な発現変動が起こっていることが判った。また、脳のミトコンドリア関連因子の変容と共に認知機能障害の発症前から観察される体温調節異常が本マウスで生じていることを見出した。

(3) アルツハイマー病患者死後脳を用いた解析

アルツハイマー病患者死後脳を用いた海外の先行研究において、インスリンシグナル分子の特異的変化の亢進が発見されたことから、当該分子の認知症への関与が示唆されている。我々は、AD 患者死後脳 (新潟大学脳研より分与) を用いた解析から、病理像の進行段階に準じて、インスリンシグナル分子の発現レベルの低下が起こっていることを見出した。この時、インスリンシグナル分子群下流の主要なキナーゼ分子の殆どに変化は見られなかったが、ストレスシグナルのキナーゼのリン酸化レベルに変化が観察された。また、アルツハイマー病モデルマウスおよび認知機能障害を示す変異マウスと同様に、アルツハイマー病患者死後脳でも、脳のミトコンドリア関連因子の発現変動が見られることが判明した。

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) Sakai K, Hara K, Tanemura K. Testicular histone hyperacetylation in mice by valproic acid administration affects the next generation by changes in sperm DNA methylation. PLOS ONE, 18(3): e0282898, 2023.
- 2) Wang W, Tanokashira D, Shibayama Y, Tsuji R, Maruyama M, Kuroiwa C, Saito T, Saido CT, Taguchi A. Effects of high-fat diet on nutrient metabolism and cognitive functions in young 7APPKI^{NL-G-F/NL-G-F} mice. Neuropsychopharmacology Reports, 42(3):272-280, 2022.

(2) 書籍・総説

- 1) Taguchi A. The Association between Insulin Signaling, Type2 Diabetes, And Cognitive Dysfunction. Int J Endocrinol Diabetes, 6(1):148, 2023.

(3) 特許

(4) その他

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 田口明子. 糖代謝異常に関連する認知症の発症に関わる分子メカニズム. 第 41 回日本認知症学会学術集会・第 37 回日本老年精神医学会[合同開催], シンポジウム. 2022 年 11 月 25 日. 東京.
- 2) 田口明子. 代謝障害から見た認知機能障害発症・進展の分子機構. 第 22 回日本抗加齢医学会総会, シンポジウム. 2022 年 6 月 17 日. 大阪.
- 3) 王 蔚, 辻 竜平, 田之頭大輔, 丸山めぐみ, 黒岩智恵美, 田口明子. グリアインスリンシグナルの欠損による栄養代謝と認知機能の変化. 第 64 回日本老年医学会学術集会, 優秀演題賞候補セッション. 2022 年 6 月 2 日. 大阪.

(2) 国際学会

(3) 一般発表

- 1) 酒井和哉, 王 蔚, 田之頭大輔, 山口真広, 小川敦子, 中村美沙希, Morris White, 田口明子. 認知機

能および栄養エネルギー代謝調節におけるグリアインスリンシグナルの機能. 第 36 回日本糖尿病・肥満動物学会. 2023 年 2 月 18 日. 東京.

- 2) 田之頭大輔, 王 蔚, 小川敦子, 中村美沙希, Morris White, 田口明子. IRS2 の機能欠損が成体の海馬依存的認知機能に与える影響. 第 37 回日本糖尿病合併症学会・第 28 回日本糖尿病眼学会総会. 2022 年 10 月 22 日. 京都(ハイブリッド開催).

(4)その他

V. 研究班会議の発表

VI. メディア

オンラインメディア掲載 2 件

VII. 受賞

VIII. 外部資金獲得状況

- 1) 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. 科学研究費助成事業(科研費)基盤研究(B). 782 万円(総額 1360 万円)
- 2) 田口明子(代表). 大豆タンパク質摂取が認知症の発症に与える影響と作用分子機序の解明. 不二たん白質研究振興財団. 100 万円(総額 200 万円).
- 3) 田口明子(代表). 脳内インスリンシグナルを介した代謝・認知機能調節機構の解明. 日本糖尿病財団サノフィ研究助成. 100 万円(総額 100 万円).
- 4) 田口明子(代表). アミロイド β (A β) 非依存的認知機能障害病態解明に関する研究. 第一三共製薬研究奨励費. 45 万円(総額 180 万円).
- 5) 田口明子(代表). 認知機能障害発症機構解明に関する研究. 塩野義製薬研究奨励費. 27 万円(総額 108 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)科学的根拠に基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。の二点から、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

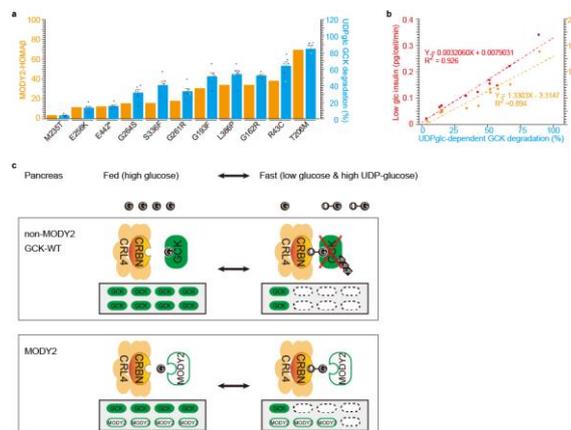
部 長: 今井 剛
研 究 員: 趙 宰庸, 大岩祐基

III. 2022 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。2022 年度は膵臓 β 細胞において、インスリン及びグルコキナーゼは UDP グルコースとセレブロンによりユビキチン化され、分解されることを見出した(試験管内及び培養細胞内実験により)。また、マウス生体に UDP グルコース投与を行うと、マウス膵臓においてグルコキナーゼ・インスリンが分解されることも示した。若年生糖尿病(MODY2)グルコキナーゼ変異体 12 種類において試験管内 UDP グルコース誘導性グルコキナーゼ分解活性と MODY2 患者のインスリン分泌活性(HOMA β) が極めて高い正の相関活性を有している(下図 a 及び b)。決定係数(Coefficient of determination)は $R^2 = 0.894$ であった。



よって、MODY2 患者において UDP グルコースによるグルコキナーゼタンパク質分解が不良・抵抗性になるためインスリン分泌能が有意に低下することが判明した。すなわち UDP グルコースによるグルコキナーゼ分解は糖尿病の発症理由・原因である可能性が深く示唆された(上図 c)。

(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
- 2) Editorial Board Member of Pharmacologia

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Cho J, Miyagawa A, Yamaguchi K, Abe W, Tsugawa Y, Yamamura H, and Imai T*. UDP-glucose, cereblon-dependent proinsulin degrader. Scientific Reports vol 12, Article number: 14568 (2022)
- 2) Cho J, Miyagawa A, Yamaguchi K, Abe W, Tsugawa Y, Yamamura H and Imai T. UDP-Glucose: A Cereblon-Dependent Glucokinase Protein Degradation. Int. J. Mol. Sci. 2022, 23(16), 9094.
- 3) Cho J, Tsugawa Y, Imai T. R1526 residue in arginine/proinsulin binding domain of UGGT1 is involved in proinsulin binding. Biochemical and Biophysical Research Communications, 615: 131-135, IF3.575 (2022).

(2) 書籍・総説

(3) 特許

(4) その他

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) 宮川 淳, 阿部和佳奈, 趙 宰庸, 今井 剛, 山ロー一貴, 山村初雄. インスリン分泌を制御するプロインスリンの分解誘導および阻害分子の開発. 第 41 回日本糖質学会年会. 2022 年 10 月 1 日. 大阪.

(4) その他

V. 研究班会議の発表

VI. メディア

オンラインメディア掲載 4 件

VII. 受賞

VIII. 外部資金獲得状況

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

II. 構成員

部 長: 渡邊 研

副 部 長: 細山 徹

研 究 員: 石井清朗

研究補助員: 加藤記代美, 高石美菜子, 丸山めぐみ, 谷口弓佳

研 究 生: 飯田浩貴, 水野隆文, 福井 順

III. 2022 年度の活動内容

1. 研究活動

(1) 運動器慢性疼痛に関する研究

非特異的な慢性疼痛は高齢者に多く、その有病率は年齢とともに増加する。運動器の慢性疼痛は高齢者の QOL に影響を与え、機能制限、抑うつ、社会的孤立を引き起こし、認知機能の低下や虚弱の一因となる。高齢者の非特異的な慢性疼痛は、身体診察や画像診断を含む総合的な医学的評価により、他の潜在的原因を除外することで診断されるが、痛みの病因や病態生理学はほとんど不明である。そこで、整形外科部およびメディカルゲノムセンターとの共同で NCGG バイオバンクに登録された情報を用いて GWAS を行った。サンプルとマーカーQC の後、NCGG 病院で診断された 239 症例と、地域在住の高齢者で痛みがないと自己申告した対照 4,319 症例、計 4,558 サンプルのジェノタイプングデータ(8,085,065SNPs)を GWAS の対象とした。ある SNP がゲノムワイドな有意性を示したため、1,089 の複製セット(症例 73 例、対照 1,016 例)において、 $P < 1 \times 10^{-6}$ であった 19 の遺伝子座に焦点を当て検証を行ったところ、6 つの遺伝子座が GWAS と両方のデータセットで同じ方向の効果との関連を示した。同定された SNP に近い遺伝子の機能をアノテーションするために、その遺伝子のホモログを用いてショウジョウバエの疼痛モデルを用いたところ、ホモログを過剰発現させたショウジョウバエ幼虫では、熱誘発性ローリングの潜伏時間がコントロールに比べて著しく減少したことから、この遺伝子が新たに非特異的な慢性疼痛に関与している可能性が示唆された。

(2) 骨格筋老化機構およびサルコペニア・フレイルバイオマーカーに関する研究

超高齢社会において、サルコペニア・フレイルに対する予防法や治療法の開発は喫緊の課題である。サルコペニア・フレイルの病態生理の分子機構は不明であるが、骨格筋の恒常性維持に重要な組織幹細胞が加齢に伴い減弱することが一つの要因とされている。これまでに我々は、老齢動物の骨格筋幹細胞においてシグナル分子である ERK の活性が低下していることを見出しており、昨年度より、その意義を明らかにする目的で新たに作出した骨格筋幹細胞特異的 ERK 遺伝子欠損マウスの表現型解析を行っている。令和 4 年度には、ERK 遺伝子を長期間欠損の影響を検討し、骨格筋幹細胞の有意な減少とそれに伴う筋萎縮が生じることを明らかにした。短期間欠損では筋萎縮は生じないことから、サルコペニアの病態を一部模倣している可能性がある。また整形外科部との共同研究により、高齢者の骨格筋幹細胞においても ERK

活性が低下していることを明らかにした。これらの結果は、サルコペニア・フレイルの発症や増悪化における ERK シグナルの重要性を示すとともに、本シグナル経路が疾患の予防または治療標的となり得ることを示唆している。さらに我々は、サルコペニア・フレイルの診断や発症予測に有用なバイオマーカーの探索を開始し、ヒトおよび実験動物を用いた解析から、ビタミン D 欠乏とサルコペニア発症との関連性を見出し、成果の一部を学術論文として報告した (Mizuno, Hosoyama et al., JCSM. 2022)。

2. 社会活動

- 1) 日本結合組織学会評議員(渡邊 研)
- 2) 日本再生医療学会代議員(細山 徹)
- 3) Frontiers in Aging, review editor(細山 徹)

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Mizuno T, Hosoyama T, Tomida M, Yamamoto Y, Nakamichi Y, Kato S, Kawai-Takaishi M, Ishizuka S, Nishita Y, Tange C, Shimokata H, Imagama S, Otsuka R. Influence of vitamin D on sarcopenia pathophysiology: A longitudinal study in humans and basic research in knockout mice. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*, 13(6):2961-2973, 2022.
- 2) Nishikimi A, Watanabe K, Watanabe A, Yasuoka M, Watanabe R, Fujiwara M, Oshima H, Nakagawa T, Kitagawa Y, Tokuda H, Washimi Y, Niida S, Kojima K. Immune responses to COVID-19 vaccine BNT162b2 in workers at a research institute in Japan: 6-month follow-up survey. *J. Infect*, 85(2):174-211, 2022.

(2) 書籍・総説

- 1) 津島博道, 細山 徹, 杉本昌隆. 細胞老化とフレイル 「サルコペニア・フレイルの基礎研究の新展開」日本サルコペニア・フレイル学会誌 Vol.6 No.1, 5-9, 2022.

(3) 特許

(4) その他

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 細山 徹. 骨格筋老化のセルバイオロジー. 第 64 回日本老年医学会学術集会, シンポジウム. 2022 年 6 月 2 日. 大阪(ハイブリッド開催).
- 2) 細山 徹. サルコペニア・フレイルのバイオマーカー探索の試み. 第 77 回日本体力医学会大会, シンポジウム. 2022 年 9 月 22 日. Web 開催
- 3) Hosoyama T. Vitamin D, a potential role for tissue homeostasis and sarcopenia. The 8th Asian Conference for Frailty and Sarcopenia, Symposium. 2022 年 10 月 27 日. 名古屋.

- 4) Hosoyama T. Vitamin D as a biomarker candidate for sarcopenia and dynapenia; from basic and epidemiological studies. The 8th Asian Conference for Frailty and Sarcopenia, Symposium. 2022年10月28日. 名古屋.

(2) 国際学会

- 1) Mizuno T., Matsui Y, Takemura M, Watanabe T, Hosoyama T., Kuriyama K, Suzuki Y, Ishizuka S, Imagama S, Arai H. Phase angle is associated with lower limb motor function in the older. 12th International Conference on Frailty & Sarcopenia Research. 2022年4月20-22日. Boston (ハイブリッド開催).
- 2) Hosoyama T., Miyagawa Y, Kawai-Takaishi M., Watanabe K. Lack of vitamin D signaling accelerates muscle atrophy in cachexia. The 8th Asian Conference for Frailty and Sarcopenia. 2022年10月27日. 名古屋.
- 3) Furutani M, Suganuma M, Akiyama S, Mitsumori R, Hosoyama T., Takemura M, Matsui Y, Satake S, Nakano Y, Niida S, Ozaki K, Shigemizu D. Identification of potential blood biomarkers for Sarcopenia through RNA sequencing analysis. The 8th Asian Conference for Frailty and Sarcopenia. 2022年10月28日. 名古屋.
- 4) Iida H., Hosoyama T., Takegami Y, Imagama S. PDZRN3 suppresses adipogenic differentiation of fibro/adipogenic progenitors by regulating sfrp4. Orthopaedic Research Society 2023 Annual Meeting. 2023年2月10-14日. Dallas.

(3) 一般発表

- 1) 古谷元樹, 菅沼睦美, 秋山真太郎, 光森理紗, 細山 徹, 竹村真里枝, 松井康素, 佐竹昭介, 中野由紀子, 尾崎浩一, 重水大智. 網羅的遺伝子発現解析によるサルコペニアに関わるバイオマーカーの探索. 第9回日本サルコペニア・フレイル学会大会. 2022年10月29-30日. 草津.
- 2) 細山 徹, 宮川良博, 高石美菜子, 渡邊 研. ビタミン D シグナルの低下は悪液質誘導性筋萎縮を促進する. 第9回日本サルコペニア・フレイル学会大会. 2022年10月29-30日. 草津.
- 3) 津島博道, 浅井あづさ, 細山 徹, 多田敬典, 杉本昌隆. マウス筋細胞由来抗細胞老化因子の探索. 第95回日本生化学会大会. 2022年11月9日. 名古屋.
- 4) 細山 徹, 林 大鈞, 漆畑拓弥, 佐藤亜希子, 関根圭輔, 渡邊 研. 老化骨格筋の Spatial Transcriptomics. 第9回骨格筋生物学研究会. 2023年3月4日. 神奈川.

(4) その他

V. 研究班会議の発表

VI. メディア

雑誌掲載 1件

オンラインメディア掲載 1件

VII. 受賞

VIII. 外部資金獲得状況

- 1) 細山 徹. 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(研究代表者). 1,300 千円.
- 2) 細山 徹. 運動による老化細胞除去機構の解明—慢性呼吸器疾患治療モデルへの展開—, 文部科学省科学研究費補助金, 挑戦的研究(研究分担者). 100 千円.
- 3) 細山 徹. 高齢者における内在能力の簡易評価票の開発のためのコホート研究, 文部科学省科学研究費補助金, 基盤 B(分担研究者). 600 千円.
- 4) 細山 徹. 認知機能の側面を含めたフレイルの血液バイオマーカーの探索および予防介入への展開 (AMED-Frailty Biomarker Study:AMED-FBI Study), AMED 長寿科学研究開発事業(分担研究者). 6,700 千円.

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てきた。本年度は、軟らかい食事と脳機能の関連をマウスモデルで解析し、軟食の長期飼育によって、認知機能と運動機能の低下、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。加えて、カプサイシンが、認知機能や運動機能などの脳機能の回復に有効であることを老齢マウスモデルで明らかにした。また、昨年度に引き続き、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。また、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動態解析とともに、糖アルコールにより口腔の老化が制御できることを明らかにした。加えて、カプサイシンがう蝕や歯周病などの口腔感染症の制御に有効であることを確認した。現在、オーラルケア企業と共同で実用化に向けた取り組みを行っている。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、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担っており、糖代謝や脂質代謝のみならず、抗加齢、抗炎症にも関与する AMP-activated protein kinase (AMPK) が 1) 唾液腺の線維化に及ぼす影響、2) 唾液腺における Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2)、Transmembrane protease, serine 2 (TMPRSS2) 発現、Immunoglobulin A (IgA) 陽性細胞集積に及ぼす影響、3) 唾液可溶型 ACE2 (sACE2)、可溶型 TMPRSS2 (sTMPRSS2)、分泌型 IgA (sIgA) タンパクに及ぼす影響を、*in vivo* で解析している。当該年度の研究成果から、加齢に伴う唾液腺の線維化には性差がある事、及び ACE2、TMPRSS2 の発現、分泌、IgA 陽性細胞の集積、分泌に AMPK シグナルが関与する事を明らかにした。

II. 構成員

部 長：松下健二

副 部 長：四釜洋介

研 究 員：幾代以子

研究補助員：王 静舒，横井春奈，小暮宏実

客員研究員：山下喜久，田村正人，古市保志，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，細久保和美，武儀山みさき、

湯之上志保，伊土美南海，野原佳織，新明 桃，山田三良

研 究 生：石原央子

III. 2022 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解析中である。

2) 軟食摂取と脳機能低下との関連性の解析

3 月齢若齢マウスを固形食または軟らかい食餌でそれぞれ 6 ヶ月間飼育した結果、軟らかい食餌で長期間飼育したマウスでは、固形食で飼育したマウスと比較して空間作業記憶や運動協調性の低下が顕著に認められるとともに、夜間活動の増加や攻撃性の高まりといった不安関連行動が観察された。また、海馬における神経栄養因子 BDNF 発現や神経細胞数の減少が観察された。本研究の成果は、食品の硬さが脳の健康に影響を及ぼすことを示唆している。加えて、硬い食品を食べられる歯や咀嚼機能を保持することの大切さを表している。

3) カプサイシン摂取による脳機能改善効果の解析

上顎第一大臼歯を抜去した 18 月齢老齢マウスにカプサイシン餌を 3 ヶ月投与した結果、空間作業記憶や運動協調性が回復するとともに、GFAP 発現の抑制や AMPA 受容体 GluA1 の発現の増加がみられた。本研究の成果は、歯の喪失等で咀嚼機能が低下した高齢者がカプサイシン含有の食事を摂ることで、認知機能や運動機能といった脳機能の維持や改善に効果がある可能性を示唆している。

(2) 歯周組織老化の分子機構の解明とその制御法の開発

1) 老齢マウス歯周組織における老化関連因子の発現の解析

老齢マウス歯周組織における老化関連因子の発現を検討した結果、老齢マウス歯肉では、若齢マウス歯肉に比べ、老化関連マーカー (p16、p21) とともに、免疫グロブリン関連、炎症関連、微生物受容体 (TLR 関連) およびケモカイン関連遺伝子の増強が確認された。また、その上流因子として NF- κ Bp65 が存在することが明らかになった。

2) 歯周組織の老化を制御する化合物の探索とその効果の検討

LPS および H₂O₂ で誘導された歯肉線維芽細胞 (hGF) の老化が、糖アルコール (ソルビトール、エリスリトール) の事前添加により抑制された。また、老齢マウスにエリスリトールを 3 ヶ月間投与した結果、歯肉の老化と炎症が有意に抑制された。現在、製薬会社と製品化を検討中である。

(3) 加齢に伴う唾液腺の線維化と線維化マーカーの同定

加齢に伴う唾液分泌障害の原因として、唾液腺でのリンパ球浸潤及び線維化による組織破壊がある。他臓器の線維化では、その病態形成に重要な役割を担う筋線維芽細胞のマーカーとして α -smooth muscle actin (SMA) が用いられているが、唾液腺では唾液分泌に関わる筋上皮細胞で α -SMA が高発現しているため、他のマーカーを探索する必要がある。老齢マウス唾液腺を I 型コラーゲン抗体で免疫組織化学染色を行い、染色面積を定量化した結果、老齢オスマウスと比較し、老齢メスマウスで染色面積が広がる傾向を示した。また、近年新規筋線維芽細胞のマーカーとして報告されている Vestigial-like family member3 (VGLL3) 抗体で組織染色した結果、老齢オスマウスと比較し、老齢メスマウス唾液腺で強い染色像が確認された。今後は AMPK が VGLL3 陽性細胞や唾液腺線維化に及ぼす影響を解析する予定である。

(4) AMPK activator であるメホルミンが唾液腺 ACE2、TMPRSS2 発現、及び IgA 陽性細胞集積に及ぼす影響

ACE2 は新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)のスパイクタンパク受容体として機能し、TMPRSS2 は SARS-CoV-2 の宿主への感染を促進する事が知られている。唾液腺には ACE2、TMPRSS2 が発現している事が報告されているため、メホルミン投与がこれらタンパク発現に及ぼす影響を western Blotting 法を用い解析した。その結果、コントロールマウスと比較し、メホルミン投与マウス唾液腺において ACE2 発現が増加し、TMPRSS2 発現は減少した。さらに粘膜免疫を担う免疫グロブリンである IgA 抗体で唾液腺を免疫化学組織染色した結果、メホルミン投与マウス唾液腺において、その染色面積が広がる、すなわち IgA 陽性細胞集積が誘導される傾向を示した。

(5) AMPK activator であるメホルミンが唾液中 sACE2、sTMPRSS2、sIgA タンパクに及ぼす影響

メホルミン投与を 10 週間続けた結果、コントロールマウスと比較し、ピロカルピンによる刺激唾液量が有意に増加した。その唾液中 sACE2、sTMPRSS2、sIgA 量を western Blotting 法を用い解析した結果、メホルミン投与により、sACE2 及び sIgA は増加、sTMPRSS2 は減少する傾向を示した。sTMPRSS2 の機能・役割については不明な点も多いが、メホルミンによりこの様な唾液の質的・量的変化は SARS-CoV-2 だけでなく、様々な病原性微生物の感染予防に有効であると考えられる。

(6) 連携大学院による長寿口腔科学の推進

全国の7大学(北海道大学、北海道医療大学、東北大学、愛知学院大学、徳島大学、九州大学、鹿児島大学)にそれぞれ連携大学院を開設し、長寿口腔科学および口腔保健開発学の教育と研究を実施している。これまで、17名の大学院生を指導し、全員学位取得に至っている(修士(歯学)1名、博士(歯学)15名、博士(医学)1名)。本年度は、2名の社会人大学院生(九州大学大学院博士後期課程2名)を受け入れ、研究指導を行なっている。また、各大学では年2コマ(90分×2回)の学生講義を実施するとともに、大学院セミナー、および大学院生の学位審査に携わっている。現在、社会人大学院生に対しては、計32単位(3年間)の講義(長寿口腔科学、地域口腔保健開発学)を実施している(ICTを用いた遠隔授業または対面授業)。

2. 社会活動

- 1) 日本歯科基礎医学会評議員(松下健二)
- 2) 日本歯周病学会評議員(松下健二)
- 3) 口腔医科学フロンティア世話人(松下健二)
- 4) 日本エンドトキシン・自然免疫研究会代議員(松下健二)
- 5) 日本抗加齢学会評議員(松下健二)
- 6) 日本抗加齢歯科医学研究会世話人(松下健二)
- 7) 日本口腔ケア学会評議員(松下健二)

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) [Furukawa M, Tada H, Wang J, Yamada M, Kurosawa M, Satoh A, Ogiso N, Shikama Y, Matsushita K.](#) Molar loss induces hypothalamic and hippocampal astrogliosis in aged mice. *Sci Rep*, 12(1):6409, 2022.
- 2) [Furukawa M, Matsuda K, Aoki Y, Yamada M, Wang J, Watanabe M, Kurosawa M, Shikama Y, Matsushita K.](#) Analysis of senescence in gingival tissues and gingival fibroblast cultures. *Clin Exp Dent Res*, 8(4):939-

949, 2022.

- 3) Tada H, Kawahara K, Osawa H, Song LT, Numazaki K, Kawai J, Onoue S, Nishioka T, Nemoto E, Matsushita K, Sugawara S. Hericium erinaceus ethanol extract and ergosterol exert anti-inflammatory activities by neutralizing lipopolysaccharide-induced pro-inflammatory cytokine production in human monocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 636(Pt 2):1-9, 2022.

(2) 書籍・総説

- 1) 松下健二. 特集 歯周病 -看過できない口腔感染症-2. 歯周病が全身に及ぼすインパクト 7) アルツハイマー病と歯周病の関連. *Prog.Med*, 42(4):367-371, 2022.
- 2) 松下健二. 特集:歯周病が及ぼす全身疾患への影響. 歯周病と認知症. 診断と治療, 110(9):pp1177-1183, 2022.
- 3) 松下健二. 腸内細菌・口腔細菌と全身疾患 第 11 章認知症. シーエムシー出版, 2022.
- 4) 四釜洋介, 松下健二. 高齢者糖尿病と口腔の健康. 月刊糖尿病 Vol.14 No.7, pp77-83, 2022.

(3) 特許

(4) その他

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 四釜洋介. 奨励賞（最優秀賞）受賞講演：口腔領域における自然免疫系を介した慢性炎症・免疫賦活に関する研究. 第 27 回日本エンドトキシン・自然免疫研究会, 2022 年 11 月 26 日. 広島.
- 2) 松下健二. 歯周病原細菌と認知症. 基礎研究シンポジウム「ここまでわかった、口腔機能と認知症の関係—基礎研究からのアプローチ」. 第 3 回認知症と口腔機能研究会学術集会, 2022 年 8 月 7～8 日. Web 開催.
- 3) 松下健二. 特別講演:口腔と認知症の繋がりを科学する. 第 1 回歯科医師認知症対応力向上研修会. 2022 年 7 月 11～25 日. Web 開催.

(2) 国際学会

- 1) Matsushita K. Exploring the Association Between Oral Health and Dementia. The 17th International Symposium on Geriatrics and Gerontology, 2022 年 12 月 3 日, 大府.

(3) 一般発表

- 1) 萩原 真, 松下健二. オルニチンによる免疫力活性化機構の解析. 日本農芸化学会 2023 年広島大会. 2023 年 3 月 14 日. Web 開催.
- 2) 萩原 真, 永野忠聖, 松下健二. 玄米中に含まれる LPS によるファゴサイトーシス活性化機構の解析. 第 45 回日本分子生物学会年会, 2022 年 12 月 2 日. 千葉(ハイブリッド開催).
- 3) 四釜洋介, 古川匡恵, 松下健二. 唾液腺および口腔粘膜上皮細胞における ACE2 発現:AMPK の役割. 第 64 回歯科基礎医学会学術大会. 2022 年 9 月 19 日. 徳島
- 4) 多田浩之, 西岡貴志, 松下健二, 菅原俊二. *Porphyromonas gingivalis* ジンジパインはヒト血管内皮細

胞の PAI-1 を分解し、血管内皮の創傷治癒を遅延させる. 第 64 回歯科基礎医学会学術大会. 2022 年 9 月 18 日. 徳島.

- 5) 沼崎研人, 多田浩之, 松下健二, 溝口 到, 菅原俊二. Neutrophil extracellular traps による RANKL 誘導性破骨細胞の分化制御. 第 64 回歯科基礎医学会学術大会. 2022 年 9 月 17 日. 徳島.
- 6) 遠山 学, 多田浩之, 沼崎研人, 松下健二, 溝口 到, 菅原俊二. Porphyromonas gingivalis 線毛は、LPS によるヒト単球のインターロイキン-6 産生を相乗的に誘導する. 第 64 回歯科基礎医学会学術大会. 2022 年 9 月 17 日. 徳島.
- 7) 山田(古川)匡恵, 松下健二. 歯の喪失は APPKI マウスの認知症の行動・心理症状を悪化させる. 第 22 回抗加齢医学会総会. 2022 年 6 月 17 日. 大阪(ハイブリッド開催).
- 8) 多田敬典, 山田匡恵, 徳永暁憲, 浅野真子, 遠藤汐咲姫, 高津真白, 田中さくら, 村松玲亜, 森川茉桜, 和田真幸, 安田光佑, 中島綾香, 鈴木健吾. 微細藻類 Euglena gracilis の摂取による加齢性認知機能低下に対する効果の検討. 第 22 回日本抗加齢医学会総会. 2022 年 6 月 17 日. 大阪(ハイブリッド開催).
- 9) 石原裕一, 伊土美南海, 新明 桃, 湯之上志保, 武儀山みさき, 細久保和美, 與那覇佳織, 内山 章, 古川匡恵, 佐治直樹, 松下健二. 認知機能低下および認知症と歯周病病態との関連性 -もの忘れ外来患者を対象とした観察研究(1)- 第 65 回春季日本歯周病学会学術大会. 2022 年 6 月 4 日. 東京.
- 10) 伊土美南海, 石原裕一, 新明 桃, 湯之上志保, 武儀山みさき, 細久保和美, 與那覇佳織, 内山 章, 古川匡恵, 佐治直樹, 松下健二. 歯周病病態と口腔機能低下との関連性 -もの忘れ外来患者を対象とした観察研究(2)- 第 65 回春季日本歯周病学会学術大会. 2022 年 6 月 3 日. 東京.
- 11) 新明 桃, 石原裕一, 伊土美南海, 湯之上志保, 武儀山みさき, 細久保和美, 與那覇佳織, 内山 章, 古川匡恵, 佐治直樹, 松下健二. 口腔機能低下と認知機能の関連性 -もの忘れ外来患者を対象とした観察研究(3)- 第 65 回春季日本歯周病学会学術大会. 2022 年 6 月 3 日. 東京.

(4)その他

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」. 2022 年度第二回班会議. 2023 年 3 月 13 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」. 2022 年度第一回班会議. 2022 年 7 月 19 日, Web 開催.

VI. メディア

雑誌掲載 3 件

オンラインメディア掲載 8 件

VII. 受賞

- 1) 四釜洋介. 第 27 回日本エンドトキシン・自然免疫研究会 奨励賞(最優秀賞)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)). 225 万円(総額 300 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). 歯周病原細菌と好中球細胞外トラップのクロストークによる血液脳関門バリア破綻の解明. 科学研究費助成事業(基盤研究(C)). 5 万円
 - 4) 松下健二(分担). 高齢者認知機能低下に係る歯周病病態、口腔細菌および口腔機能の影響についての研究. 科学研究費助成事業(基盤研究(C)). 5 万円
 - 5) 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
 - 6) 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)). 480 万円(総額 530 万円)
 - 7) 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). 90 万円(総額 90 万円)
 - 8) 山田(古川)匡恵(代表). 軟食に起因する脳老化の分子動態の解明と三叉神経賦活化による脳老化予防法の探索. 科学研究費助成事業(基盤研究(C)). 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)). 10 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第1種特定再生等委員会にて審議中である。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年に治験が開始している。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考えられる。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。

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, 丸山奈緒美

外来研究員:中島美砂子, 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. 2022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。2023年度は2022年度に引き続き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* もしくは *in vivo* (マウスを用いた異所性移植モデル) において検討した。In vitro の結果より先年度よりより細かく最適条件を決定できた。また、In vivo のマウスモデルにおいて、この条件で移植したところ歯根膜様インプラント周囲組織において歯根膜

バイオマーカーである periostin の高い発現がみられた。歯髄様インプラント内部組織においては歯髄で高く発現するとみられる Syndecan 3 や Tenascin-C の発現していたことより、これらのコーティングが再生歯髄を誘導するのに良いと考えられた。特に歯根膜および歯髄様組織の誘導性が高い Trypsin 抽出象牙質タンパク質溶液の二次元電気泳動を行いタンパク質を同定したところ、組織の誘導や創傷治癒に関わるタンパク質が検出された。これらの因子が組み合わさることにより、歯根膜組織を誘導しているのではないかと考えられた。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様々な薬品により貼薬された歯への歯髄再生治療の応用、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、抜歯した歯を抜髄し、これに代表的な根管貼薬剤を塗布した。この根管に再生歯髄誘導液を適応したところ、細胞接着はコントロールとほとんど差がみられなかった。これは、水酸化カルシウムおよびフェノール処理したものは象牙質への浸透が 100 μ m 以下であったことより、一層象牙質を除去することで影響がなくなったためと考えられた。

次に、②に関して、先年度、従来の根管治療における細菌検出法とは異なる 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が、今年度はこの方法を歯科医院と提携してヒトのサンプルにおける有効性を検討した。また、この方法を用いて、ナノバブル水と抗生剤を併用して根管治療を行ったイヌ難治性感染根管モデルにおいて、有効性を検討した。この結果、この検査法を用いることで、歯髄再生治療を行う基準を決定することが容易になることが明らかとなった。

さらに、③に関して、先年度臨床研究を行うために PMDA 対面助言を行ったが、これを踏まえて昨年度、治験届を提出し受理された。これにより昨年度より治験がはじまった。

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。現在、このデバイスの無細胞化を検討している。

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. Age Related Senescence, Apoptosis, and Inflammation Profiles in Periodontal Ligament Cells from Canine Teeth. *Curr Mol Med*, doi: 10.2174/1566524022666220520124630, 2022.
- 2) Nakashima M, Fukuyama F, Iohara K. Pulp Regenerative Cell Therapy for Mature Molars: A Report of 2 Cases. *J Endod*, 48(10); 1334-1340.e1, 2022.
- 3) Ziauddin SM, Nakashima M, Watanabe H, Tominaga M, Iohara K. Biological characteristics and pulp regeneration potential of stem cells from canine deciduous teeth compared with those of permanent teeth. *Stem Cell Research & Therapy*, 13(1):439, 2022.

2. 社会活動

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Ziauddin SM, Nakashima M, Watanabe H, Tominaga M, Iohara K. Biological characteristics and pulp regeneration potential of stem cells from canine deciduous teeth compared with those of permanent teeth. *Stem Cell Research & Therapy*, 13(1):439, 2022.
- 2) Nakashima M, Fukuyama F, Iohara K. Pulp Regenerative Cell Therapy for Mature Molars: A Report of 2 Cases. *J Endod*, 48(10); 1334-1340.e1, 2022.
- 3) Zayed M, Iohara K. Age Related Senescence, Apoptosis, and Inflammation Profiles in Periodontal Ligament Cells from Canine Teeth. *Curr Mol Med*, doi: 10.2174/1566524022666220520124630, 2022.

(2) 書籍・総説

(3) 特許

- 1) 発明者: 中島美砂子, 庵原耕一郎. 発明の名称: 非細胞性根管充填材及び非細胞性歯組織再生促進キット. 出願年月日: 2022年3月27日. 出願番号: 特願 2021-509662. 登録番号: 7212144. 登録年月日 2023年1月16日. 出願人: 興和株式会社

(4) その他

- 1) 中島美砂子, 庵原耕一郎, 田中宏幸. 歯髄再生治療スペシャルインタビュー 「歯髄再生治療を導入する歯科医院が増加中。歯科医療を劇的に変えられるのか! ?」. *Dentalism No.56*. pp16-19. MARCH 2023.

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 中島美砂子, 庵原耕一郎. 歯髄幹細胞を用いた根管治療後の歯髄再生治療の実用化のための共同研究. 第22回日本再生医療学会総会, シンポジウム. 2023年3月23日. 京都.
- 2) 庵原耕一郎. 歯髄再生治療へのナノバブルの応用. 第5回日本オゾン医療・審美学会総会・学術大会 日本を代表するオゾン研究者の集い ～オーラルオゾンシンポジウム～, 教育講演. 2022年10月30日. Web開催.

(2) 国際学会

- 1) Iohara K, Ziauddin SM, Tominaga M, Nakashima M. Periradicular disinfection is essential for pulp regeneration in the apical periodontitis. 2022 IADR GENERAL SESSION and Exhibition Virtual Experience. 2022年6月24日. Web開催.
- 2) Ziauddin SM, Iohara K, Tominaga M, Nakashima M. Regenerative Potential of Stem Cells from Deciduous and Permanent Teeth. 2022 IADR GENERAL SESSION and Exhibition Virtual Experience. 2022年6月24日. Web開催.

(3) 一般発表

- 1) 庵原耕一郎, 大平 猛, 富永三千代, 中島美砂子. 感染根管治療において除菌が困難な副根管へのプラス帯電性ナノバブルの効果 ―プラス帯電性ナノバブルの難治性感染根管治療への応用―. 日本マイクロ・ナノバブル学会第 10 回学術総会. 2022 年 12 月 11 日. 仙台.
- 2) 庵原耕一郎, 中島美砂子, 富永三千代. 乳歯歯髄幹細胞を用いた同種移植による歯髄再生. 第 22 回日本再生医療学会総会. 2023 年 3 月 23 日. 京都.

(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) 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. 科学研究費助成事業(科研費) 基盤研究(C). 100 万円 (総額 429 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、研究補助員 3 名、客員研究員 4 名の体制で、研究開発費に加え、競争的研究資金 4 件と共同研究 4 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ドックスストレス応答、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ドッ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：上條真弘，山内まり子，山本利奈

客員研究員：竹下 淳，野尻英俊，嶋本 顕，村上一馬

III. 2022 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。

骨細胞特異的 SOD2 欠損マウスは、骨細管形態異常と高代謝回転型の骨量減少を示す。RNA-seq による骨組織の網羅的遺伝子発現解析を行ったところ、*Tnfrsf11* (RANKL), *Sost*, *Dmp1* などの骨関連遺伝子の発現増加に加え、*Lmna* および *Lmnb* などの核膜構成遺伝子の発現低下が判明し、免疫組織染色はウエスタンブロッティングによるタンパク質発現結果を裏付けた。ミトコンドリア機能不全からストレス応答に関連シグナルを細胞実験で検討したところ、脱共益剤によるミトコンドリア機能不全実験系で、転写因子 ATF4 の増大や核内移行が明らかとなった。ATF4 は統合的ストレス応答に関わることから、上流の eIF2 α リン酸化体(活性化型)を調べると、ATF4 増加に先行して増加することが明らかとなり、eIF2 α -ATF4 軸の寄与を強く示唆した。阻害剤やノックダウン実験から核ラミナタンパク質 LaminA と LaminB の減少や骨形成抑制因子 *Sost* 発現亢進に eIF2 α -ATF4 軸の寄与が強く示唆された。

SOD1 欠損マウスは加齢様の組織変化を示し、皮膚萎縮の機構解析から FoxO3a-MMP2 軸の過剰活性化が明らかとなり、他組織の萎縮変化にも共通の分子機構が示唆されている。本欠損マウスの神経筋接合

部変性による骨格筋萎縮の分子機構に FoxO3a-MMP2 軸が寄与するか明らかにするために、*Sod1* 欠損マウスと *Mmp2* 欠損マウスの交配を開始し、二重欠損マウスを作出した。小規模ながら、期待通り目的の遺伝子型を持つマウスが作出できたが、2 重欠損の *Mmp-2^{-/-}*, *Sod1^{-/-}* マウスは産仔数がメンデル法則の期待値よりも低く、胎生、または新生仔致死が推定された。生存した *Mmp-2^{-/-}*, *Sod1^{-/-}* マウスも加えて、骨密度と皮膚厚の組織解析を行ったところ、MMP-2 が半分少ない *Mmp-2^{+/-}*, *Sod1^{-/-}* マウスで皮膚厚と骨密度の改善が認められた。また薬理的解析で、MMP-2 阻害剤の 2 週間塗布により、*Sod1^{-/-}* マウス皮膚厚が有意に改善した。FoxO3a-MMP-2 シグナル軸が、*Sod1^{-/-}* マウス皮膚真皮厚の維持に大きく寄与することが示唆され、筋萎縮への影響は限定的と推定された。

(2) 機能性食品の抗老化評価研究

骨格筋特異的 SOD2 欠損マウスは骨格筋ミトコンドリア内 ROS の増加に起因するミトコンドリア機能不全および骨格筋障害により著しい運動不耐を示す。骨格筋特異的 SOD2 欠損マウスは筋疲労モデルとして、筋機能低下のメカニズム解明や運動機能改善を目的とした研究応用が期待できる。本筋疲労モデルマウスに対して 96 種類の機能性素材を投与し走行能改善作用を調べたところ、ポリフェノール類、抗酸化物質、ロイシン代謝物 HMBCa などの 11 物質が筋疲労モデルマウスの強制走行能を有意に増加させた。筋疲労モデルマウスを用いることで、運動や筋機能の改善を促進する機能性食品素材が探索できることが明らかとなった。

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 (IF = 5.924), Editorial Board Member (清水孝彦)
- 8) Frontiers in Physiology 誌 (IF = 4.755), Editorial Board Member (清水孝彦)
- 9) Geriatrics & Gerontology International 誌 (IF = 3.387), Associate Editor (清水孝彦)

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Okamoto N, Sato Y, Kawagoe Y, Shimizu T, Kawamura K. Short-term resveratrol treatment restored the quality of oocytes in aging mice. *Aging* 14(14), 5628-5640. 2022.
- 2) Shiraki A, Oyama J, Shimizu T, Nakashima T, Yokota T, Node K. Empagliflozin improves cardiac mitochondrial function and survival through energy regulation in a murine model of heart failure. *Eur J Pharmacol* 931, 175194. 2022.
- 3) 澁谷修一, 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エリスロポエチンを増加させる. *Functional Food Research*, 18, 65-69. 2022.
- 4) Murakami K, Sakaguchi Y, Taniwa K, Izuo N, Hanaki M, Kawase T, Hirose K, Nagao C, Mizoguchi K,

- Shimizu T, Irie K. Lysine-targeting inhibition of amyloid β oligomerization by a green perilla-derived metastable chalcone in vitro and in vivo. RSC Chem. Biol. 3, 1380. 2022.
- 5) Maki T, Sawahata M, Akutsu I, Amaike S, Hiramatsu G, Uta D, Izuo N, Shimizu T, Irie K, Kume T. APP knock-in mice produce E22P-A β exhibiting an Alzheimer's disease-like phenotype with dysregulation of hypoxia-3 inducible factor expression. Int J. Mol. Sci. 23, 13259. 2022.
- 6) Shuichi S, Watanabe K, Sakuraba D, Abe T, Shimizu T. Natural compounds that enhance the motor function in a mouse model of muscle fatigue. Biomedicines. 10, 3073 2022.
- 7) Shiraki A, Oyama, J, Shimizu T, Node K. Linagliptin exacerbates heart failure due to energy deficiency via downregulation of glucose utilization and absorption in a mouse model. Eur J Pharmacol 948, 175673. 2023.

(2) 書籍・総説

- 1) 清水孝彦. 加齢脳とストレス応答異常. 基礎講座『エイジング・サイエンスと脳』老年精神医学雑誌. 33(9) 947-955, 2022.
- 2) 清水孝彦, 澁谷修一, 渡辺憲史. 酸化ストレスと運動器老化 特集：老化はなぜ進むのか? BIO Clinica. 37(14), 1287-1292, 2022.
- 3) 清水孝彦. 第1章「老化」の不思議を科学してみると?. 『眠れなくなるほど面白い 図解 老化=エイジングの話』、編集：長岡 功, 日本文芸社. 2022年12月10日.
- 4) 澁谷修一, 坂本一晃, 渡辺憲史, 野尻英俊, 清水孝彦. 骨格筋特異的SOD2欠損はミトコンドリア機能不全に伴う運動不耐を引き起こす. 基礎老化研究誌. 47(1), 32-34, 2023.

(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. 教育講演：個体老化と細胞老化の基礎研究. 第64回日本老年医学会学術集会, 2022年6月2-4日. Web開催.
- 2) 清水孝彦. 「基礎老化研究」シンポジウム：SODsが制御する酸化ストレスと臓器老化. 日本組織培養学会第94回大会, 2022年7月7-8日. 大阪.
- 3) 清水孝彦, 澁谷修一. 早老症の分子基盤から考えるエイジングリサーチ. 第95回日本生化学会大会, 2022年11月9-11日. 名古屋.
- 4) 清水孝彦. 個体老化と細胞老化の基礎研究. 第12回運動器抗加齢医学研究会. 2022年11月27日. 東京.
- 5) 清水孝彦, 澁谷修一, 金 周元. Syringaresinol ameliorates FoxO3a-mediated skin atrophy and pigmentation. 第45回日本分子生物学会年会. 2022年11月30日-12月2日. 千葉.
- 6) 清水孝彦. 臓器老化モデルマウスを用いたファンクショナルフードの機能性解析. 第19回ファンクショナルフード学会学術集会. 2023年1月6-7日. 名古屋.
- 7) 澁谷修一, 上條真弘, 渡辺憲史, Mario Jose Villegas Yata, 清水孝彦. アサイー果実抽出物は腎低酸

素化を介して造血因子 erythropoietin を増加する. 日本農芸化学会 2023 年度大会, 2023 年 3 月 14-17 日. Web 開催.

(2) 国際学会

- 1) Watanabe N, Noda Y, Nemoto T, Iimura K, Shimizu T, Hotta H. Influence of amyloid β deposition around the pial artery on cerebral artery response during transient ischemia in Alzheimer's disease model mice. Neurovascular Unit Conference 2023. 2023 年 1 月 6-9 日. 東京.

(3) 一般発表

- 1) 澁谷修一, 渡辺憲史, Mario Jose Villegas Yata, 清水孝彦. アサイー果実は腎臓の低酸素化を介して造血ホルモンを増加する. 第 22 回日本抗加齢医学会総会, 2022 年 6 月 17-19 日. 大阪.
- 2) Shibuya S, Sakamoto I, Watanabe K, Nojiri H, Shimizu T. Mitochondrial ROS in fast muscle reversibly regulates glycogen metabolism and physical activity in mice. 第 45 回(2022 年)日本基礎老化学会大会. 2022 年 7 月 27-28 日. 京都.
- 3) Watanabe K, Shibuya S, Kobayashi K, Nojiri H, Shimizu T. Mitochondrial dysfunction in osteocytes caused age-related bone loss due to the nuclear lamina abnormalities. 第 45 回(2022 年)日本基礎老化学会大会, 2022 年 7 月 27-28 日. 京都.
- 4) 澁谷修一, 坂本一晃, 渡辺憲史, 野尻英俊, 清水孝彦. Mitochondrial ROS in fast muscle reversibly regulates glycogen metabolism and physical activity in mice. 第 45 回日本分子生物学会年会, 2022 年 11 月 30 日-12 月 2 日. 千葉.
- 5) 渡辺憲史, 澁谷修一, 清水孝彦. Nuclear lamina structure deformation through mitochondrial dysregulation induced age-related bone loss. 第 45 回日本分子生物学会年会, 2022 年 11 月 30 日-12 月 2 日. 千葉.
- 6) 澁谷修一, 渡辺憲史, 桜庭大樹, 阿部卓哉, 清水孝彦. 筋疲労モデルマウスの運動機能を改善する機能性食品素材. 第 19 回ファンクショナルフード学会学術集会, 2023 年 1 月 6-7 日. 名古屋.
- 7) 澁谷修一, 坂本一晃, 渡辺憲史, 野尻英俊, 清水孝彦. 速筋ミトコンドリア ROS は可逆的にグリコーゲン代謝及び運動機能を調節する. 第 9 回骨格筋生物学研究会, 2023 年 3 月 3-5 日. 伊勢原.

(4) その他

- 1) 清水孝彦. 臓器老化モデルマウスを用いた機能性食品評価. 機能性食品開発のための動物セミナー, 2022 年 11 月 22 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

- 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) 清水孝彦(代表). 骨細胞由来の骨格筋恒常性阻害因子の探索研究. 科学研究費萌芽研究. 240 万円 (総額 490 万円)
- 3) 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 B. 110 万円 (総額 320 万円)
- 4) 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 B. 100 万円 (総額 320 万円)

中枢性老化-骨格筋代謝-運動機能制御研究プロジェクトチーム

I. 研究チーム概要

中枢性老化-骨格筋代謝-運動機能制御研究プロジェクトチームでは加齢性疾患であるサルコペニアの発症機序・分子病態の解明を目指している。特に加齢性疾患との関連が注目されているニコチンアミド・デニンジヌクレオチド (NAD⁺) 代謝に着目し、1) 中枢(視床下部)における NAD⁺代謝の異常がサルコペニア病態に与える影響、2) 骨格筋 NAD⁺代謝の異常がサルコペニア病態に与える影響、3) NAD⁺代謝に依らないサルコペニアの分子病態に関する研究を行なっている。これらの研究を元に、医・食の両面からサルコペニア病態を改善する方法論の開発を行なっている。

II. 構成員

プロジェクトリーダー: 伊藤尚基

研究員: 江口貴大

研究補助員: 壁谷慶子, 大塚和子

外来研究員: 吉岡潔志

III. 2022 年度の活動内容

1. 研究活動

(1) 中枢における NAD⁺代謝とサルコペニア病態に関する研究

脳の中でも、特に外側視床下部における NAD⁺代謝の低下に着目し、中枢-骨格筋連関の破綻がサルコペニア病態に与える影響を解析した。2022 年度は NAD⁺前駆体であるニコチンアミド・モノヌクレオチド (NMN) のトランスポーターである Slc12a8 に着目し、外側視床下部における Slc12a8 が全身性代謝・骨格筋機能に与える影響、またサルコペニア病態に与える影響を明らかにした (Ito N et al., Cell Reports, 2022)。また NAD⁺の維持に必要な不可欠な NAD⁺サルベージ経路の律速酵素である Nicotinamide phosphoribosyltransferase (Nampt) に着目し、外側視床下部における Nampt の knockdown が骨格筋の代謝系・筋機能に与える影響を解析した。

(2) 骨格筋 NAD⁺代謝とサルコペニア病態に関する研究

骨格筋 NAD⁺の低下とサルコペニア病態の関係を明らかにするため、骨格筋特異的 Nampt knockdown マウスの解析、および骨格筋特異的 Nampt knockout マウスの作成を行った。アデノ随伴ウイルス(AAV)を用いた骨格筋特異的 Nampt knockdown 系を確立し、骨格筋特異的 Nampt knockdown マウスの RNAseq 解析を元に、骨格筋 NAD⁺代謝の低下が骨格筋内の代謝・シグナル系に与える影響を解析した。また骨格筋 NAD⁺の低下が肝臓・脂肪といった他の代謝臓器に与える影響を解析するため、骨格筋 NAD⁺代謝によって制御される分泌因子の解析を実施した。さらに、タモキシフェン依存的かつ骨格筋特異的 Cre マウス、および Nampt flox マウスを導入し、骨格筋特異的 Nampt knockout マウスの作成を進めた。

2. 社会活動

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Ito N, Takatsu A, Ito H, Koike Y, Yoshioka K, Kamei Y, Imai S. Slc12a8 in the lateral hypothalamus maintains energy metabolisms and skeletal muscle functions during aging. Cell Reports, 40: 111131, 2022.

(2) 書籍・総説

- 1) 伊藤尚基, 今井眞一郎. サルコペニア・フレイルの中枢性メカニズム. Geriatric Medicine (老年医学), 61: 51-54, 2023.
- 2) 伊藤尚基, 今井眞一郎. NMNトランスポーターSlc12a8 によって制御される中枢-骨格筋連関とサルコペニア・フレイルの関係性. 実験医学「カレントトピックス」. 実験医学, 41: pp82-85, 2022.

(3) 特許

(4) その他

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Ito N, Imai I. Slc12a8 in the lateral hypothalamus as an important regulator of energy metabolism and skeletal muscle functions during aging. The 8th ASIAN CONFERENCE for FRAILTY AND SARCOPENIA. 2022年10月27日. 愛知(ハイブリッド開催).

(2) 国際学会

- 1) Ito N, Takatsu A, Ito H, Koike Y, Yoshioka K, Kamei Y, Imai I. Slc12a8 in the lateral hypothalamus as a key regulator of energy metabolism and skeletal muscle functions during aging. Cold Spring Harbor Laboratory Mechanisms of Aging. 2022年9月29日. New York (ハイブリッド開催).

(3) 一般発表

- 1) 伊藤尚基, 高津 藍, 伊藤裕美, 小池悠華, 吉岡潔志, 亀井康富, 今井眞一郎. 外側視床下部における NAD+代謝関連分子に注目した中枢-骨格筋連関とサルコペニアとの関係について. 第九回日本サルコペニア・フレイル学会大会. 2022年10月30日. 滋賀(ハイブリッド開催).
- 2) 伊藤尚基, 高津 藍, 伊藤裕美, 小池悠華, 吉岡潔志, 亀井康富, 今井眞一郎. 外側視床下部における Slc12a8 が全身性エネルギー代謝・骨格筋機能を制御し、フレイル・サルコペニアの一因となっている. 第77回日本体力医学会大会. 2022年9月22日. Web 開催.
- 3) 伊藤尚基, 高津 藍, 伊藤裕美, 小池悠華, 吉岡潔志, 亀井康富, 今井眞一郎. 外側視床下部における NAD+関連分子と骨格筋機能およびフレイル・サルコペニアとの関係について. 第8回日本筋学会学術集会. 2022年8月6日. 東京(ハイブリッド開催).

(4) その他

- 1) 伊藤尚基. NAD+代謝によって制御される中枢-骨格筋連関とサルコペニアの関係性. 徳島大学第119回糖尿病臨床・研究開発センター講演会. 2023年2月21日. WEB 開催.

- 2) 伊藤尚基. 中枢-骨格筋連関と NAD+関連分子に着目したサルコペニアの機序解明と治療法開発を目指して. 熊本大学健康長寿代謝制御研究センター・国立長寿医療研究センター共同シンポジウム. 2022 年 12 月 10 日. 熊本(ハイブリッド開催).
- 3) Ito N. Sarcopenia and NAD+-mediated functional connection between hypothalamus and skeletal muscle. The 17th International Symposium on Geriatrics and Gerontology. 2022 年 12 月 3 日. 愛知(ハイブリッド開催).
- 4) 伊藤尚基, 今井眞一郎. NAD+代謝を中心とした中枢-骨格筋連関とサルコペニア/フレイルの関係性. 2022 年度生理学研究会「臓器連関による生体恒常性維持機構と生体活動の統合的理解」. 2022 年 11 月 26 日. Web 開催.
- 5) 伊藤尚基. 中枢における NAD+メタボリズムに注目したサルコペニアの機序解明と治療法開発に向けて. 国立精神・神経医療研究センター 遺伝子疾患治療研究部 OB/OG セミナー. 2022 年 10 月 13 日. 東京.

V. 研究班会議の発表

- 1) 伊藤尚基. 中枢-骨格筋連関による骨格筋機能制御の分子機構. 精神・神経疾患研究開発費「疾患モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発」班. 2022 年 12 月 7 日. 東京(ハイブリッド開催).

VI. メディア

新聞掲載 1 件

オンラインメディア掲載 1 件

VII. 受賞

- 1) 伊藤尚基. 第九回日本サルコペニア・フレイル学会大会 優秀演題賞.

VIII. 外部資金獲得状況

- 1) 伊藤尚基(代表). 運動依存的なマイオカインの分泌に骨格筋 Ca²⁺シグナルが与える影響. 科学研究費助成事業(科研費) 若手研究. 89 万円(総額 320 万円)
- 2) 伊藤尚基(代表). 加齢マウス特異的に認められる”異常な筋線維”の解析を元にしたサルコペニアに対する治療法・予防法・診断マーカの開発. 武田科学振興財団 ライフサイエンス研究助成. 50 万円(総額 200 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、実用化を目指して、以下の 5 研究部で研究開発を行っている。

脳機能画像診断開発部では、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研究と、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 試験を行っている。バイオマーカー開発研究部では、認知症や加齢性疾患の診断や病態解析のためのバイオマーカーを開発し、実用化することを目的に、BATON プロジェクトなどの大規模多施設研究を行っている。

神経遺伝学研究部では、アルツハイマー病の発症前から初期に、アミロイド β ペプチドの蓄積がシナプス脱落、神経炎症、脳血管障害、タウ病理の拡大、神経変性を引き起こすメカニズムを解明している。研究分子基盤研究部では、糖代謝異常や加齢などの認知症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している。

予防科学部では、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「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 (J-MINT 研究)」を行った。また、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。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、外部の機関では、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。

分子・機能画像開発臨床チームは、AMED 研究である BATON 中村班(認知症のバイオマーカーの探索および検証)(およびその下位研究である CUPAB 研究、STREAM 新飯田班(preclinical Alzheimer's disease およびアミロイド初期集積の経時変化)、J-TRC 岩坪班(アルツハイマー病発症リスクのある個人に臨床試験を紹介する)、PAD-TRACK 新美班、SMBTSD 田代班(反応性アストログリアイメージング剤 SMBT-1 の proof of concept(研究)に参加して被検者の組み入れ、画像検査、データ解析等を進めた。また、東京都健康長寿医療センターと共同して進める MCI の trajectory の要因を解明する DEMCIRC 研究で、被検者組み入れを開始した。

分子探索子開発チームは、colony-stimulating factor 1 受容体を標的とした PET リガンドである NCGG401 を用いた first in human 試験(3 例に全身 PET イメージング、6 例に頭部 PET イメージング)を特定臨床研究として実施した。また、加齢とともにアミロイドプラークが蓄積する TgF344-AD ラットにおいて、アミロイドを PiB PET で、神経炎症の状態をミクログリアやアストロサイトに高発現する translocator protein 18kDa (TSPO) を標的とした [11C]DPA713 PET で、それぞれその経時評価を 24 ヶ月齢まで実施した。これにより、神経炎症とアミロイドプラークの相互作用があることを示した。

II. 構成員

部 長：加藤隆司

副 部 長：木村泰之、中村昭範

研 究 員：蔡 暢、境 崇行、田中絵実、鈴木正昭、山田貴史、市瀬正則、小縣 綾、山田雅之

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、林 孝恵、大見順子、鈴木美恵子、栗崎享子、
西川幸江、須山知子、濱嶋 恵

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

外来研究員：関 千江、大釜典子

研 究 生：田中郁子、加藤志保、岩田香織、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、
平林大輝、水野雄太、早稲田真帆、山口ほのか、加藤 彰、宮地 俊、加地英明、

Ⅲ. 2022 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、もの忘れセンターなどと連携して、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。

- ① 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。2022 年度は、認知機能正常者、軽度認知障害患者、アルツハイマー型認知症患者、非アルツハイマー型認知症、認知症患者に対して、MRI 検査ならびに、[F-18]Flutemetamol アミロイド PET 検査(114 件)、[F-18]MK-6240 タウ PET 検査(105 件)、[F-18]FDG 脳糖代謝 PET 検査(115 件)を実施した。これらの検査は、AMED BATON 研究、AMED STREAM 研究、AMED PAD-TRACK 研究、AMED J-TRC 研究などと連携した。BATON の下位研究である 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 196 例の中央読影を完了した。その視覚読影は、読影者間の一致率が高く ($\kappa=0.815$)、バイオマーカー性能検証に十分な信頼性があることが確認された。また、MULNIAD で採取された安静時機能的 MRI のデータ解析を開始した。
- ② 過去の研究で蓄積された THK-5351 PET 画像の解析を進めた。アミロイド PET 陰性の健常高齢者の THK-5351 PET 画像を用いて、モノアミンニューロン、反応性アストログリアに多く分布する monoamine oxidase-B の加齢性変化についての論文を出版した。さらに、反応性アストログリアイメージングのための PET 薬剤である[F-18]SMBT-1 の合成方法を東北大学から技術導入した。AMED 分担研究施設として、健常高齢者、MCI 患者、アルツハイマー型認知症患者等に対して、臨床 SMBT-1 PET 検査を開始した。
- ③ DEMCIRC 研究:東京都健康長寿医療センターと連携して実施する研究である。認知症進展危険因子を網羅した上で、MRI と血液バイオマーカーを中心的に用いて、軽度認知障害(MCI) MCI の Conversion と Reversion の差異を MCI 層別化研究によって明らかにし、その病態解明に繋げていくことを目的とする。東京都健康長寿医療センターの倫理利益相反委員会の承認を得て、本年の 12 月から被検者の組み入れを開始した。予防科学研究グループは、AMED J-MINT 研究の参加者から 123 名から研究参加への同意を取得し、2023 年 3 月 31 日現時点で約 100 名に対し検査を実施した。予防老年/脳機能画像グループは、地域コホート研究などからの参加者や病院外来から 200 名を超える同意/参加希望を取得し、82 名の被検者を組み込んだ。
- ④ AMED 中村班の調整費で、最新の半導体 PET-CT が導入された。

(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 による評価をおこない、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おこない、創薬に役立てることである。令和 4 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おこなった。

- 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実施した。男性健常ボランティア 9 例から同意を得て、 $[^{11}\text{C}]\text{NCGG401}$ 注射液を静脈投与し、3 例に全身 PET イメージング、6 例に頭部 PET イメージングと経時的動脈採血による入力関数の測定をおこなった。この全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 3 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。脳イメージングでは、基底核と白質を中心に集積を認め、灰白質にも集積を認めた。血液から得られた入力関数と合わせて、安定した定量解析をおこなうことができた。今後、アルツハイマー病などの疾患における有用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、アミロイドと神経炎症の状態の経時評価を 24 ヶ月齢まで実施した。アミロイドプラークの評価は、アミロイドイメージング用 PET 薬剤である $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ でおこなった。 $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ の特異結合を反映する分布容積比(DVR)は、海馬など複数の領域において、12-24 ヶ月の全て月齢で、TgF344-AD ラットで高値を示した。神経炎症の評価は、ミクログリアやアストロサイトに高発現する translocator protein 18kDa (TSPO)を標的とした $[^{11}\text{C}]\text{DPA713}$ でおこなった。 $[^{11}\text{C}]\text{DPA713}$ の DVR も、海馬など複数の領域において、12-24 ヶ月の全て月齢で、TgF344-AD ラットで高値を示したが、12 ヶ月齢に比べて 18 ヶ月齢以降で wild type との差が小さくなる傾向を示した。次に、各領域における $[^{11}\text{C}]\text{DPA713}$ (TSPO)と $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ (アミロイドプラーク)の DVR の、TgF344-AD ラットと wild type の比を経時的に評価した。12 ヶ月齢において、 $[^{11}\text{C}]\text{DPA713}$ の DVR 比は幅広い領域で高値を示したが、18 ヶ月齢以降はそのまま高値を示す領域と低値を示す領域が認められた。 $[^{11}\text{C}]\text{DPA713}$ の DVR 比が持続的に高値を示す領域では、 $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ の DVR 比が高値である傾向を認めた。モデルラットにおいて、神経炎症とアミロイドプラークの相互作用を示した。

2. 社会活動

- 1) 日本認知症学会 代議員(加藤隆司)
- 2) 日本核医学会 評議員(加藤隆司, 木村泰之)
- 3) 日本脳神経核医学研究会 運営委員(加藤隆司, 木村泰之)
- 4) 日本核医学会中部支部会 支部幹事(加藤隆司, 木村泰之)
- 5) 第 62 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) Sakurai K, Kaneda D, Morimoto S, Uchida Y, Inui S, Kimura Y, Kan H, Kato T, Ito K, Hashizume Y. Voxel-based and Surface-based Morphometry Analysis in Patients with Pathologically Confirmed

- Argyrophilic Grain Disease and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*, 93(1):379-387, 2023.
- 2) Suzuki K, Koyama H, Nakamura N, Kimura Y, Ogata A, Ikenuma H, Ishii H, Zhang MR, Kawamura K, Minamimoto T, Nagai Y, Katsuki H, Kimura T, Kimura N, Ichise M, Kato T, Ito K, Suzuki M. ¹¹C-Labeling of acyclic retinoid peretinoin by rapid C-[¹¹C]methylation to disclose novel brain permeability and central nervous system activities hidden in antitumor agent. *Bioorg Med Chem Lett*, Volume 85, 129212, 2023.
 - 3) Yasuno F, Kimura Y, Ogata A, Ikenuma H, Abe J, Minami H, Nihashi T, Yokoi K, Hattori S, Shimoda N, Watanabe A, Kasuga K, Ikeuchi T, Takeda A, Sakurai T, Ito K, Kato T. Involvement of inflammation in the medial temporal region in the development of agitation in Alzheimer's disease: an in vivo positron emission tomography study. *Psychogeriatrics*, 23(1):126-135, 2022.
 - 4) Yasuno F, Watanabe A, Kimura Y, Yamauchi Y, Ogata A, Ikenuma H, Abe J, Minami H, Nihashi T, Yokoi K, Hattori S, Shimoda N, Kasuga K, Ikeuchi T, Takeda A, Sakurai T, Ito K, Kato T. Estimation of blood-based biomarkers of glial activation related to neuroinflammation. *Brain Behav Immun Health*, 26:100549, 2022.
 - 5) Sakurai K, Kaneda D, Morimoto S, Uchida Y, Inui S, Kimura Y, Cai C, Kato T, Ito K, Hashizume Y. Diverse limbic comorbidities cause limbic and temporal atrophy in lewy body disease. *Parkinsonism Relat D*, 105:52-57, 2022.
 - 6) Kato T, Nishita Y, Otsuka R, Inui Y, Nakamura A, Kimura Y, Ito K, SEAD-J Study Group. Effect of cognitive reserve on amnesic mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease defined by fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *Front. Aging Neurosci*, 14:932906, 2022.
 - 7) Ikoma Y, Kimura Y, Yamada M, Obata T, Suhara T, Ito H. Measurement of striatal dopamine release induced by neuropsychological stimulation in positron emission tomography with dual injections of [¹¹C]raclopride. *Frontiers in Psychiatry*, 13:811136, 2022.
 - 8) Sakurai K, Nihashi T, Kimura Y, Iwata K, Ikenuma H, Arahata Y, Okamura N, Yanai K, Akagi A, Ito K, Kato T, Nakamura A, Mulniad Study Group. Age-related increase of monoamine oxidase B in amyloid-negative cognitively unimpaired elderly subjects. *Ann Nucl Med*, 36(8):777-84, 2022.
 - 9) Fujisawa C, Saji N, Takeda A, Kato T, Nakamura A, Sakurai K, Asanomi Y, Ozaki K, Takada K, Umegaki H, Kuzuya M, Sakurai T. Early-onset Alzheimer's Disease Associated with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 37(1):85-87, 2022.
 - 10) Otsuka R, Nishita Y, Nakamura A, Kato T, Ando F, Shimokata H, Arai H. Basic lifestyle habits and volume change in total gray matter among community dwelling middle-aged and older Japanese adults. *Prev Med*, 161:107149, 2022.
 - 11) Tokuda H, Horikawa C, Nishita Y, Nakamura A, Kato T, Kaneda Y, Obata H, Rogi T, Nakai M, Shimokata H, Otsuka R. The association between long-chain polyunsaturated fatty acid intake and changes in brain volumes among older community-dwelling Japanese people. *Neurobiol Aging*, 117:179-188, 2022.
 - 12) Nakano Y, Shimada H, Shinotoh H, Hirano S, Tagai K, Sano Y, Yamamoto Y, Endo H, Matsuoka K, Takahata K, Kubota M, Takado Y, Kimura Y, Ichise M, Ono M, Sahara N, Kawamura K, Zhang M-R, Kuwabara S, Suhara T, Higuchi M. PET-based classification of corticobasal syndrome. *Parkinsonism Relat D*, 98:92-98, 2022.
 - 13) Sakurai K, Kaneda D, Morimoto S, Uchida Y, Inui S, Kimura Y, Kato T, Ito K, Hashizume Y. Clinicoradiological features in progressive supranuclear palsy comorbid with argyrophilic grains. *Mov*

Disord Clin Pract, 9(4):484-488, 2022.

- 14) Ogata A, Ji B, Yamada T, Hattori S, Abe J, Ikenuma H, Ichise M, Koyama H, Suzuki M, Kato T, Ito K, Kimura Y. [¹¹C]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) 加藤隆司, 岡田佑介, 櫻井圭太, 二橋尚志, 木村泰之. 【核医学を考える】閾値下アミロイドPET集積の評価とその意義. 脳神経内科. 科学評論社, 96 (4), 468-473, 2022.
- 2) 加藤隆司, 岡田祐介, 二橋尚志, 櫻井圭太, 木村泰之, 伊藤健吾. 認知症のATN核医学画像診断 - アミロイド, タウ, FDG PET -. MEDICAL IMAGING TECHNOLOGY. 日本医用画像工学会, 40 (3), 88-93. 2022.

(3) 特許

(4) その他

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Kato T. PET imaging in neurodegenerative dementia: diagnosis and pathophysiological investigation. The 13th Congress of the World Federation of Nuclear Medicine and Biology, シンポジウム. 2022年9月10日. 京都(ハイブリッド開催).
- 2) 木村泰之, 山田真希子, 島崎聡立, 西野いずみ, 張 明栄, 樋口真人, 須原哲也. ヒスタミンH3レセプターのPETイメージング. 第23回応用薬理シンポジウム 脳内ヒスタミン up to date, シンポジウム. 2022年9月10日. Web開催.

(2) 国際学会

- 1) Ogata A, Ikenuma H, Nihashi T, Yasuno F, Morishita H, Abe J, Ichise M, Kato T, Ito K, Kimura Y. First-in-Human PET imaging of [¹¹C]NCGG401 for colony-stimulating factor 1 receptor. The 13th Congress of the World Federation of Nuclear Medicine and Biology. 2022年9月7-9日. 京都(ハイブリッド開催).
- 2) Suzuki K, Koyama H, Ogata A, Kimura Y, Ishii H, Nagai Y, Katsuki H, Kimura T, Kato T, Suzuki M. High brain permeability of ¹¹C-labeled peretinoin, guiding to expose drug's novel CNS activity. The 13th Congress of the World Federation of Nuclear Medicine and Biology. 2022年9月7-9日. 京都(ハイブリッド開催).
- 3) Kaneko N, Nakamura A, Yoda R, Kato T, Sekiya S, Ito K, Iwamoto S, Tanaka K. High concordance between plasma amyloid β biomarkers by IP-MALDI-MS and visual assessment of amyloid PET. AAIC 2022. 2022年7月31日. San Diego (ハイブリッド開催).
- 4) Nakamura A, Tokuda T, Kaneko N, Kato T, Tatebe H, Nihashi T, Sakurai S, Takeda A, Arahata Y, Ito K, and BATON study group. Relevance of plasma biomarkers to imaging biomarkers. AAIC 2022. 2022年7月31日. San Diego (ハイブリッド開催).

(3)一般発表

- 1) 中村昭範, 徳田隆彦, 金子直樹, 加藤隆司, 建部陽嗣, 二橋尚志, 櫻井圭太, 岩田香織, 武田章敬, 新畑 豊, 伊藤健吾, BATON Study Group. 血液バイオマーカーによる”ATN”評価システムの可能性. 第41回日本認知症学会学術集会. 2022年11月26日. 東京(ハイブリッド開催).
- 2) 新美芳樹, 佐藤健一郎, 富田尚希, 岩田 淳, 塚本 忠, 加藤隆司, 吉山顕次, 古和久朋, 春日健作, 池内 健, 石井賢二, 伊藤健吾, 千田道雄, 岩坪 威. 治験即応コホートJ-TRCにおける血漿アミロイドβ測定の有用性に関する検討. 第41回日本認知症学会学術集会. 2022年11月26日. 東京(ハイブリッド開催).
- 3) 岩田香織, 徳田隆彦, 加藤隆司, 建部陽嗣, 二橋尚志, 櫻井圭太, 新畑 豊, 武田章敬, 中村昭範, BATON Study Group. ATN対応血液バイオマーカーと脳ネットワークの機能的連結との関連. 第41回日本認知症学会学術集会. 2022年11月26日. 東京(ハイブリッド開催).
- 4) 二橋尚志, 徳田隆彦, 櫻井圭太, 建部陽嗣, 新畑 豊, 武田章敬, 加藤隆司, 中村昭範, BATON Study Group. 前頭側頭葉変性症とアルツハイマー型認知症の血液バイオマーカーを用いた鑑別診断能. 第41回日本認知症学会学術集会. 2022年11月26日. 東京(ハイブリッド開催).
- 5) 櫻井圭太, 金田大太, 加藤隆司, 木村泰之, 岩田香織, 伊藤健吾, 橋詰良夫. 嗜銀顆粒病, アルツハイマー病剖検例における脳萎縮分布 一画像統計解析による検討一. 第41回日本認知症学会学術集会. 2022年11月26日. 東京(ハイブリッド開催).
- 6) 田代 学, 平岡宏太良, 富田尚希, 石木愛子, 小林良太, 四月朔日聖一, メスフィンベリフ, 武田和子, 草場美津江, 菊池昭夫, 渡部浩司, 麦倉俊司, 古川勝敏, 加藤隆司, 石井賢二, 川勝 忍, 原田龍一, 古本祥三, 岡村信行. 認知症疾患の層別化における^[18F]SMBT-1の有用性の検討プロジェクトの経過報告2022. 第41回日本認知症学会学術集会. 2022年11月26日. 東京(ハイブリッド開催).
- 7) 安野史彦, 木村泰之, 小縣 綾, 阿部潤一郎, 南 博之, 二橋尚志, 藤井克典, 服部沙織, 下田信義, 渡邊 淳, 春日健作, 池内 健, 武田章敬, 櫻井 孝, 伊藤健吾, 加藤隆司. 神経炎症と認知症アジテーション症状との関係:生体内PETイメージング研究. 第41回日本認知症学会学術集会. 2022年11月26日. 東京(ハイブリッド開催).
- 8) 金子直樹, 高橋亮太, 加藤隆司, 新畑 豊, 関谷禎規, 岩本慎一, 田中耕一, 中村昭範, BATON Study Group. IP-MSによる血漿中Neurograninバイオマーカーの探索. 第41回日本認知症学会学術集会. 2022年11月25日. 東京(ハイブリッド開催).
- 9) 二橋尚志, 櫻井圭太, 加藤隆司, 岩田香織, 池沼 宏, 木村泰之, 中村昭範, 伊藤健吾, MULNIAD Study Group. 歩行習慣と脳内THK-5351, PiB PETの集積との関連. 第62回日本核医学会. 2022年9月10日. 京都(ハイブリッド開催).
- 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, BATON Study Group. AD continuumにおける18F-MK-6240の集積分布 第2報. 第62回日本核医学会. 2022年9月10日. 京都(ハイブリッド開催).
- 11) 櫻井圭太, 二橋尚志, 加藤隆司, 岩田香織, 池沼 宏, 木村泰之, 中村昭範, 伊藤健吾, BATON Study Group. 認知機能正常高齢者における18F-MK-6240の集積分布の評価. 第62回日本核医学会. 2022年9月10日. 京都(ハイブリッド開催).
- 12) 櫻井圭太, 二橋尚志, 加藤隆司, 岩田香織, 池沼 宏, 木村泰之, 中村昭範, 伊藤健吾, BATON Study Group. 3DFLAIR法を併用したPETSURFER解析による嗅内野関心領域抽出の改善. 第62回日本核医学会. 2022年9月10日. 京都(ハイブリッド開催).

- 13) 得田久敬, 堀川千賀, 西田裕紀子, 中村昭範, 加藤隆司, 金田喜久, 小畑秀則, 櫛木智裕, 中井正晃, 下方浩史, 大塚 礼. 地域在住高齢者における脳容積の変化とドコサヘキサエン酸、エイコサペンタエン酸およびアラキドン酸摂取の関連. *Neuro2022*. 2022年7月2日. 宜野湾(ハイブリッド開催).
- 14) 北村聡一郎, 木村泰之, 高畑圭輔, 森口 翔, 久保田学, 島田 斉, 遠藤浩信, 高堂裕平, 河村和紀, 張 明栄, 須原哲也, 樋口真人. 5-HT_{1A} 受容体アンタゴニストリガンドを用いた抑うつ患者におけるセロトニン神経機能低下についての検討. 第118回日本精神神経学会学術総会. 2022年6月17日. 福岡(ハイブリッド開催).

(4)その他

V. 研究班会議の発表

- 1) 中村昭範, 加藤隆司. AMED 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業「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」. 2022年度第一回班会議. 2022年10月3日. Web 開催.
- 2) 新飯田俊平, 中村昭範, 加藤隆司. AMED 認知症研究開発事業「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 進捗報告会. 2022年6月22日. Web 開催.

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. 250万円.
- 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. 日本医療研究開発機構. 認知症研究開発事業. 656万円.
- 3) 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. 主任一括計上.
- 4) 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. 主任一括計上.
- 5) 加藤隆司(分担). 脳形態学的変化から捉える感覚機能と認知機能低下の相互作用:長期縦断疫学研究. 科学研究費助成事業(科研費) 基盤研究(A). 10万円.
- 6) 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 J-TRC オンサイト研究. 国立大学法人東京大学受託研究. 268万円.
- 7) 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. 科学研究費助成事業(科研費) 挑戦的研究(萌芽).40万円(総額250万円).
- 8) 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. 科学研究費助成事業(科研費) 挑戦的研究(萌芽). 10万円.
- 9) 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(科研費) 挑戦的

- 研究(萌芽). 20 万円.
- 10) 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. 科学研究費助成事業(科研費) 基盤研究(B). 60 万円 (総額 340 万円).
 - 11) 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. 科学研究費助成事業(科研費) 基盤研究(B). 5 万円.
 - 12) 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. 科学研究費助成事業(科研費) 基盤研究(B). 5 万円.
 - 13) 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. 科学研究費助成事業(科研費) 基盤研究(B). 5 万円.
 - 14) 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. 科学研究費助成事業(科研費) 基盤研究(B). 5 万円.
 - 15) 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. 科学研究費助成事業(科研費) 挑戦的研究(萌芽). 50 万円 (総額 160 万円).
 - 16) 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. 科学研究費助成事業(科研費) 挑戦的研究(萌芽). 20 万円.
 - 17) 加藤隆司(分担). 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. 科学研究費助成事業(科研費) 基盤研究(C). 5 万円.
 - 18) 木村泰之(分担). 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. 科学研究費助成事業(科研費) 基盤研究(C). 5 万円.
 - 19) 田中絵実(代表). 視聴覚間カテゴリー照合の脳内ダイナミクス. 科学研究費助成事業(科研費) 若手研究. 258 万円(総額 258 万円).
 - 20) 田中絵実(分担). 注意の神経機構としての脳活動カップリングの解明: バイコヒーレンス法による検証. 科学研究費助成事業(科研費) 基盤研究(C). 10 万円.
 - 21) 境 崇行(代表). 分子シャペロン HSP90 を標的とする新規脳 PET イメージングの開発. 科学研究費助成事業(科研費) 若手研究. 250 万円(総額 250 万円).
 - 22) 境 崇行(代表). GLUT を標的とする新規脳 PET イメージングの開発. 堀科学財団. 100 万円(総額 100 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. β 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, 村上真梨子

客員・外来研究員: 村山繁雄, 福森亮雄, 長野清一, 河合昭好, 林真一郎

研 究 生: 松本昇也, 小川育海

III. 2022 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)。本年度は、当ノックアウトマウスを用いて、より早期に老人斑を蓄積する 5xFAD マウスと交配し一部コホートについて行動実験を行い、脳組織などを回収した。解析を引き続き進めていく。またその他の 3 つの遺伝子のノックアウトマウスについても、同様に解析を進めている。

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 β ($A\beta$)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こっていること(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、単一細胞レベルの遺伝子発現変化の検討を行った。興味深い結果が得られており、論文としてまとめつつある。

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。本年度は肥満について検討し、論文としてまとめた(本報告書作製時点で採択)。

(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 β 発現マウスにおいて A β を若年期と老年期に発現させることで A β に対する生体防御反応の加齢による変化の検討を行った。中齢時(12 か月齢)から 12 か月間 APP を発現すると、行動変容が起きることが観察できた。引き続き、組織の解析を進めている。

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、脳虚血モデルにおいてタウの伝搬がどう影響するか評価し興味深い結果を得た。結果を認知症学会などで報告するとともに、論文化の準備をしている。

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。

APOE4 の加齢に伴う認知機能低下作用について NILS-LSA のデータから解析し、論文を報告した(老化疫学研究部 西田裕紀子副部長らとの共同研究)。

家族性アルツハイマー病の発症を防ぐ Christchurch 変異(R136S)をノックインしたマウスを作製し、AD モデルマウスとの交配を進めている。

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いる。薬物スクリーニングから得られた化合物について動物に投与すると興味深い結果が得られた。

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

マイクロアレイ解析から A β 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た。動物モデルや細胞モデルでの解析を進めている。

(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

昨年度に、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が、本年度も同様の検討を続け、ある炎症性サイトカインに対する ELISA を超高感度化することに成功した。

またタウについて、断片化特異的な新規 ELISA の開発をある企業との共同研究のもと行い、興味深い結果を得つつある。

(6) 臨床試験

「マイエブリサイズ®」の効果検証評価に用いる身体／文化活動頻度質問票の臨床試験について大府市において検者間信頼性および再現性の検証試験を行った。両者ともに良好なデータが得られており、現在、

論文(英語および日本語)作成・投稿中である。

「コグマップ」を用いたストレス軽減に関する臨床試験については倫理審査を通過し、大府市と連絡を取り、10名について実施した。

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) Nishita Y, Sala G, Shinohara M, Tange C, Ando F, Shimokata H, Sato N, Otsuka R. Effects of APOE ϵ 4 genotype on age-associated change in cognitive functions among Japanese middle-aged and older adults: A 20-year follow-up study. *Experimental Gerontology*, doi: 10.1016/j.exger.112036, 2022.

(2) 書籍・総説

(3) 特許

(4) その他

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 篠原 充. 認知症基礎研究の最前線(座長 荒井啓行先生・里 直行)アルツハイマー病の危険因子 APOEに着目した病態解明、治療薬開発. 第64回日本老年医学会学術集会, シンポジウム4. 2022年6月2日. 大阪(ハイブリッド開催).
- 2) 里 直行. 生活習慣介入によるAD予防のエビデンス(座長 山田正仁・二宮利治)認知症における肥満パラドックスとそのメカニズムの解明. 第41回日本認知症学会学術集会, シンポジウム48. 2022年11月27日. 東京(ハイブリッド開催).
- 3) 里 直行. 座長 セッション1 Interaction between the brain and peripheral organs. 第17回長寿医療研究センター国際シンポジウム. 2022年12月3日. 愛知.
- 4) 里 直行. Pre-Conference Session for BrightFocus. Section 3: System-level Energy Dysfunction and Metabolic Disorders (Chair: Guojun Bu). INTERACTION BETWEEN APOE GENOTYPE AND DIABETES IN LONGEVITY AND DEMENTIA AD/PD™ 2023. 2023年3月28日. Gothenburg, Sweden.

(2) 国際学会

(3) 一般発表

- 1) 篠原 充, Ioana Olan, 武倉アブドグプル, 斉藤貴志, 西道隆臣, 成田匡志, 里 直行. ごく微量のA β 42の増加でも、肥満糖尿病と加齢下では脳の遺伝子発現に大きく影響する. 第64回日本老年医

- 学会学術集会. 2022年6月2日. 大阪(ハイブリッド開催).
- 2) 篠原 充. ごく微量のA β 42の増加でも、肥満糖尿病と加齢下では脳の遺伝子発現に大きく影響する. 第41回日本認知症学会学術集会. 2022年11月25日. 東京(ハイブリッド開催).
 - 3) 篠原 充. APOE多型と肥満の認知機能への交互作用の検討. 第41回日本認知症学会学術集会. 2022年11月26日. 東京(ハイブリッド開催).
 - 4) 武倉アブドグプル. DSタウを用いたタウ伝播における慢性脳低灌流の影響の解明. 第41回日本認知症学会学術集会. 2022年11月26日. 東京(ハイブリッド開催).

(4)その他

- 1) 里 直行. タンパク質機能と老化・老化関連疾患. 名古屋市立大学医学部 病態生化学講義. 2022年5月30日. 名古屋.
- 2) 篠原 充. 脂質と老化. 大阪大学大学院薬学系研究科 講義. 2022年7月25日. 吹田.
- 3) 里 直行. 座長 シンポジウム 25 老化研究の最前線:脳の老化とは何か. 第41回日本認知症学会学術集会. 2022年11月25日. 東京(ハイブリッド開催).
- 4) 里 直行. 認知症における肥満パラドックスとそのメカニズムの探求. 名古屋大学大学院講義(基盤医学特論). 2022年12月7日. 名古屋.
- 5) 里 直行. 老化の生化学. 大阪大学医学部 3年次臨床講義. 2023年1月25日. 大阪.
- 6) 篠原 充. APOE2に着目した病態解明、治療薬開発. 「The ApoE～apoE好きがapoEについて語る会」(国立精神・神経医療研究センター主催・研究会). 2023年3月15日. 東京. 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

- 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. 科学研究費助成事業(科研費) 基盤研究(B). 350万円(総額455万円).
- 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への応用. 科学研究費助成事業(科研費) 基盤研究(B). 320万円(総額416万円).

神経遺伝学研究部

I. 研究部概要

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)の発症前から初期に、アミロイドβペプチド(Aβ)の蓄積がシナプス脱落、神経炎症、脳血管障害、タウ病理の拡大、神経変性を引き起こすメカニズムを解明し、診断・予防・先制治療法の開発へと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

研究員：榊原泰史

研究補助員：竹井喜美, 近松幸枝, 坪川陽子(令和4年10月まで), 西島里咲, 村木尚子(令和4年5月まで)

客員研究員：齊藤貴志

外来研究員：廣田湧, 木村哲也, 権秀明, 赤木一考, 企業研究者(2名)

研究生：山城梨沙

III. 2022年度の活動内容

1. 研究活動

(1)アルツハイマー病の血液・髄液バイオマーカー、リン酸化タウの脳内局在解析と新たな病態マーカーの探索

アルツハイマー(AD)発症前・初期の脳病態を検出する新たな血液バイオマーカーの探索にあたり、まずADプレクリニカル期の血液バイオマーカーとして近年注目を集めているリン酸化タウが、ADのどのような脳病態を反映しているのかを明らかにする必要があると考えた。AD患者死後脳の病理解析からは、過剰リン酸化を受けたタウは神経細胞内で凝集し、神経原線維変化(以下タウ病理)を形成することが知られている。また脳画像解析からは、PET陽性のタウ病理はAD発症後に強く検出され、認知機能の低下とよく相関する。しかし、血液中でのリン酸化タウ(p-Tau 217, p-Tau 231)量の上昇は、タウ病理ではなく、AD発症前・初期のAβ病理とよく相関することが報告されている。

そこで、ADのプレクリニカル期のAβ病理を模すモデルマウス、ならびに野生型マウスの脳組織を用い、免疫染色法によりバイオマーカーリン酸化タウとAβ病理の脳内局在の関係を調べた。その結果、p-Tau 217とp-Tau 231のシグナルは、Aβ病理の周辺で肥大化した興奮性神経のシナプス後部に特異的に出現することを見出し報告した(参考文献1)。

一方、従来から汎用されているp-Tau 181の血液・髄液中での上昇は、プレクリニカル期のAβ病理に加えて、認知機能の低下とも相関することが報告されている。興味深いことに、p-Tau 181のシグナルは、野生型マウスにおいても神経細胞の軸索で検出され、Aβ病理マウスではそれらの軸索がAβ斑の周辺で変性している様子が観察された。さらに、p-Tau 181がどの種類の神経細胞の軸索変性を反映しているのかについて特定を進めた。脳には、有髄神経のグルタミン酸作動性興奮性神経やGABA作動性抑制性神経と、無髄神経のコリン作動性、セロトニン作動性、ドパミン作動性、ノルアドレナリン作動性神経等がある。これま

で、p-Tau 181 のシグナルは、無髄神経ではなく、有髄神経の、Parvalbumin 陽性 GABA 作動性抑制性神経と共局在すること、さらに A β 病理モデルマウスでは、神経軸索を覆う髄鞘が変性していることを見出し報告した(参考文献 2)。以上の結果より、AD プレクリニカル期の血液・髄液バイオマーカーとして注目を集めるリン酸化タウは、A β 病理が惹起するシナプス変性を反映している可能性を見出した。

参考文献

1. Hirota Y. et.al. *Brain Communications*. 4:fcac286. 2022.
2. Hirota Y. et.al. *Journal of Alzheimer's Disease*. 93:1065-1081, 2023.

(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、脳幹の細胞体から広範な脳領域へ長い神経軸索を投射し、睡眠や情動、認知機能の制御に関わる。また青斑核神経の軸索は、脳血管細胞やアトロサイト終足と神経血管ユニットを構成し、脳血流量や血液脳関門の機能を調節する。ヒトの青斑核ノルアドレナリン神経には、正常老化の過程でタウが蓄積するが、顕著な神経変性には至らない。一方、AD では初期に青斑核神経が脱落するため、タウ病理が海馬や大脳皮質へ拡大する起点になっている可能性が指摘されている。従って、青斑核神経の変性を防ぐことは、正常老化脳が AD 病態脳へ遷移するのを抑止する、重要な治療標的であると考えられる。しかし、なぜ AD の初期に青斑核神経細胞が脱落するのかは明らかではない。

本年度は、軸索変性の機序を解明するために、A β 病理モデルマウスの青斑核神経細胞における遺伝子発現解析と免疫組織解析により、青斑核神経軸索変性のメカニズムの解明を進め、治療標的の探索を行った。加えて、トランスレーショナル研究へ展開する準備を進めた。

(3) AD 病理を模す新規モデル動物開発

青斑核ノルアドレナリン神経には正常老化の最初期にタウ病理が出現し、他の脳領域へのタウ病理伝播の起点となっている可能性が指摘されている。従って、老化に伴うノルアドレナリン神経細胞へのタウ蓄積を防ぐことは、重要な予防・先制治療標的と考えられるが、その分子機序は不明である。そこで、タウ蓄積に関わる因子を効率的に探索するために、新規モデルショウジョウバエを作製した。ショウジョウバエには、ヒトのノルアドレナリン神経に相当するオクトパミン神経が存在する。そこで、オクトパミン神経特異的にヒトタウを発現させる新規モデルを作製した。このモデルショウジョウバエでは、加齢依存的にタウやリン酸化タウが蓄積し、生存率が有意に減少した。また、加齢飼育後に睡眠時間の有意な低下が認められた(日本認知症学会、日本生化学会にて報告)。そこでこのモデルを用いて、タウの量やリン酸化レベルを変化させる遺伝子の探索や、オクトパミン神経の活性や睡眠量とタウ蓄積の関係について研究を進めている。

脳内で生じた老廃物の除去に、グリア細胞の貪食機能が重要な働きを担うと考えられている。また、この機能が老化に伴い低下し、AD などの加齢性神経変性疾患に関わることが指摘されている。そこで、グリア細胞の貪食機能関わる遺伝子を効率的に探索し、老化に伴う機能低下のメカニズムを明らかにするために、グリア細胞による傷害神経の貪食活性を評価するショウジョウバエモデルを確立した。具体的には、蛍光標識した嗅覚神経の細胞体を物理的に傷害し、脳内に残存した神経軸索がグリア細胞により除去される速度を評価する。このモデルを用いて、老化脳でグリア貪食能が低下する分子メカニズムの解明と食餌による抑止法の探索を進めた。

さらに、ヒトタウを発現するタウオパチーモデルショウジョウバエを用い、自然免疫応答のセンサーとして働く Toll 様受容体の下流で働く Stress-activated protein kinases (SAPK) シグナルが、タウによって引き起こされる神経変性に対して保護的に働く可能性を示し報告した(参考文献 1)。

参考文献

1. Sakakibara Y. et.al. *iScience*. 26:105968, 2023.

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)
- 5) 日本認知症学会評議員(関谷倫子)
- 6) 日本認知症学会若手委員(関谷倫子)

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Hirota Y, Sakakibara Y, Takei K, Nishijima R, Sekiya M, Iijima K.M. Alzheimer's disease-related phospho-tau181 signals are localized to demyelinated axons of parvalbumin-positive GABAergic interneurons in an *App* knock-in mouse model of amyloid-pathology. *Journal of Alzheimer's Disease*, 93:1065-1081, 2023.
- 2) Sakakibara Y, Yamashiro R, Chikamatsu S, Hirota Y, Tsubokawa Y, Nishijima R, Takei K, Sekiya M, Iijima K.M. *Drosophila Toll-9* is induced by aging and neurodegeneration to modulate stress signaling and its deficiency exacerbates tau-mediated neurodegeneration. *iScience*, 26:105968, 2023.
- 3) Hirota Y, Sakakibara Y, Ibaraki K, Takei K, Iijima K.M, Sekiya M. Distinct brain pathologies associated with Alzheimer's disease biomarker-related phospho-tau 181 and phospho-tau 217 in *App* knock-in mouse models of A β amyloidosis. *Brain Communications*, 4:fcac286, 2022.

(2) 書籍・総説

- 1) 関谷倫子. 興隆するアルツハイマー病治療薬の開発(実験医学ミニレビュー). *実験医学*, 41: pp932-933, 2023.

(3) 特許

(4) その他

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 関谷倫子, 廣田 湧, 榊原泰史, 茨木京子, 竹井喜美, 飯島浩一. アミロイド病理モデルマウスを用いたアルツハイマー病血液バイオマーカーリン酸化タウ 181, 217, 231 の脳内局在解析. 第95回 日本生化学会大会, シンポジウム. 認知症の complexity: その理解と治療介入へ向けて. 2022年11月10日. 名古屋.
- 2) 山城梨沙, 榊原泰史, 近松幸枝, 坪川陽子, 西島里咲, 竹井喜美, 関谷倫子, 飯島浩一. ショウジョウバエ Toll 受容体 9 は自然免疫応答には影響を与えず JNK シグナル伝達経路を調節し神経保護作用

を發揮する. 第 86 回 日本生化学会 中部支部例会, シンポジウム, 2022 年 5 月 21 日. (オンライン開催).

(2) 国際学会

- 1) Sakakibara Y, Yamashiro R, Chikamatsu S, Tsubokawa Y, Nishijima R, Takei K, Sekiya M, Iijima K.M. Toll-like receptor exerts neuroprotection through p38 MAPK/SAPK in *Drosophila* model of tauopathy. Alzheimer's & Parkinson's Diseases Conference (AD/PD 2023). 2023 年 3 月 28 日. Gothenburg (ハイブリッド開催).
- 2) Hirota Y, Sakakibara Y, Ibaraki K, Takei K, Nishijima R, Sekiya M, Iijima K.M. Biomarker-related phospho-tau 181 signals localize to axons of myelinated neurons but not unmyelinated neurons in *App* knock-in mouse. Alzheimer's & Parkinson's Diseases Conference (AD/PD 2023). 2023 年 3 月 28 日. Gothenburg (ハイブリッド開催).
- 3) Chikamatsu S, Tsubokawa Y, Nishijima R, Takei K, Kume K, Iijima K.M., Sekiya M. A *Drosophila* model of tau accumulation in noradrenaline/octopamine neurons. Alzheimer's & Parkinson's Diseases Conference (AD/PD 2023). 2023 年 3 月 28 日. Gothenburg (ハイブリッド開催).
- 4) Hirota Y, Sakakibara Y, Ibaraki K, Takei K, Nishijima R, Iijima K.M., Sekiya M. Reduced density of cholinergic fibers in *App* knock-in mouse models of A β amyloidosis. Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2022). 2022 年 7 月 31 日. San Diego (ハイブリッド開催).
- 5) Sakakibara Y, Yamashiro R, Chikamatsu S, Tsubokawa Y, Nishijima R, Takei K, Iijima K.M., Sekiya M. A *Drosophila* ortholog of Toll-like receptors modulates c-Jun N-terminal kinase signaling and protects against tau-mediated neurodegeneration independent of innate immune response. Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2022). 2022 年 7 月 31 日. San Diego (ハイブリッド開催).

(3) 一般発表

- 1) 廣田 湧, 榊原泰史, 茨木京子, 竹井喜美, 西島里咲, 飯島浩一, 関谷倫子. A β 病理を呈する *App* ノックインマウスにおけるコリン作動性神経軸索の変性. 第 41 回 日本認知症学会学術集会/第 37 回 日本老年精神医学会. 2022 年 11 月 26 日. 東京.
- 2) 榊原泰史, 廣田 湧, 茨木京子, 竹井喜美, 西島里咲, 田部勝也, 谷澤幸生, 関谷倫子, 飯島浩一. ウォルフラム症候群の原因遺伝子 *WFS1* の欠損が加齢性脳病理に及ぼす影響の解析. 第 41 回日本認知症学会学術集会/第 37 回日本老年精神医学会. 2022 年 11 月 25 日. 東京.
- 3) 近松幸枝, 坪川陽子, 西島里咲, 竹井喜美, 糸 和彦, 飯島浩一, 関谷倫子. ノルアドレナリン/オクトパミン神経に着目したタウ毒性モデルショウジョウバエの確立. 第 41 回 日本認知症学会学術集会/第 37 回日本老年精神医学会. 2022 年 11 月 25 日. 東京.
- 4) 菊地正隆, 廣田 湧, 原 範和, 榊原泰史, 関谷倫子, 宮下哲典, 池内 健, 飯島浩一. 網羅的遺伝子発現解析によるアルツハイマー病早期変動遺伝子の同定. 第 41 回日本認知症学会学術集会/第 37 回日本老年精神医学会. 2022 年 11 月 25 日. 東京.
- 5) 山城梨沙, 関谷倫子, 飯島浩一. 加齢ショウジョウバエの脳内浄化システムと寿命制御に関わるグリア細胞由来分泌因子の同定と解析. 第 95 回日本生化学会大会. 2022 年 11 月 11 日. 名古屋.
- 6) 真野叶子, 鈴木えみ子, 三浦ゆり, 飯島浩一, 安藤香奈絵. 神経細胞内ミトコンドリア局在は翻訳開始因子 eIF2 を介してオートファジーを制御する. 第 95 回日本生化学会大会. 2022 年 11 月 11 日. 名

古屋.

- 7) Hirota Y, Sakakibara Y, Ibaraki K, Takei K, Iijima K.M, Sekiya M. A β 病理モデルマウスを用いたアルツハイマー病血液バイオマーカーリン酸化タウ 181, 217, 231 の脳内局在解: Brain pathologies associated with phospho-tau 181, 217 and 231, fluid biomarkers for Alzheimer's disease, in *App* knock-in mouse models of A β amyloidosis. Neuro2022(第 45 回日本神経科学大会, 第 65 回日本神経化学会大会, 第 32 回日本神経回路学会大会, 合同). 2022 年 6 月 30 日. 沖縄.
- 8) 近松幸枝, 坪川陽子, 西島里咲, 竹井喜美, 糸 和彦, 飯島浩一, 関谷倫子. ノルアドレナリン/オクトパミン神経に着目したアルツハイマー病タウ毒性モデルショウジョウバエの確立. 第 86 回日本生化学会 中部支部例会. 2022 年 5 月 21 日. (オンライン開催).

(4)その他

- 1) 飯島浩一. アルツハイマー病治療薬の現状と展望～基礎研究の現場から～. 令和 4 年度 宮城県認知症疾患医療センター市民公開講座. 2022 年 10 月 21 日. Web 開催.
- 2) 関谷倫子. モデル動物を用いたアルツハイマー病バイオマーカータウの生理学的意義の理解と新規バイオマーカー探索に向けた取り組み. 名古屋大学脳とこころの研究センター 第 7 回拡大ワークショップ. 2022 年 10 月 12 日. Web 開催.

V. 研究班会議の発表

VI. メディア

新聞掲載 1 件

VII. 受賞

VIII. 外部資金獲得状況

- 1) 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(科研費) 基盤研究(B). 360 万円(総額 1,370 万円).
- 2) 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(科研費) 挑戦的研究(萌芽). 170 万円(総額 500 万円).
- 3) 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. 350 万円.
- 4) 飯島浩一(分担). 神経血管ユニットを構成するグリア終足分子のアルツハイマー病病理形成における役割. 科学研究費助成事業(科研費) 基盤研究(B). 100 万円.
- 5) 関谷倫子(代表). 神経血管ユニットを構成するグリア終足分子のアルツハイマー病病理形成における役割. 科学研究費助成事業(科研費) 基盤研究(B). 410 万円(総額 1,330 万円).
- 6) 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(科研費) 基盤研究(B). 100 万円.
- 7) 関谷倫子(分担). 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(科研費) 挑戦的研究(萌芽). 60 万円.
- 8) 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(科研費) 若手研究. 110 万円 (総額 360 万円).

- 9) 廣田 湧(代表). アミロイド β 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. 120 万円 (総額 370 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おり、特に認知症の血液バイオマーカーの研究を中心に、以下の複数の大型プロジェクトに関わっている。

1) BATON プロジェクト (AMED 研究, 代表)

「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」を研究課題とし、国内 11 施設の産学連携研究班で、①血液 A β バイオマーカーの実用化、②他の認知症関連血液バイオマーカーの探索及び検証、③層別化システムの開発、に取り組んでいる。

2) STREAM 研究 (AMED 研究, 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」を研究課題とし、血液 A β バイオマーカーを用いて健康高齢者の中から AD のハイリスク者を同定してコホートを構築し、超早期 AD 病変保有者の病態解明に取り組んでいる。

3) MULNIAD 研究 (研究開発費, 代表)

「Multimodal Neuroimaging による発症前アルツハイマー病の機能変化の解明と、病態を反映したバイオマーカーの開発」の課題で、MEG や fMRI といった機能画像を PET や血液バイオマーカーと組み合わせ、AD の早期、特に前臨床期における脳の機能病態を反映するバイオマーカーの開発を行っている。

4) その他

J-MINT、DEMCIRC、NILS-LSA 等にも分担研究として参画している

これらの研究は、脳機能画像診断開発部、老化疫学研究部、病院放射線科/神経内科/もの忘れセンター、先端医療開発推進センター等と緊密に連携して進めている。尚、BATON 研究では、AMED の調整費の提案が採択され、最新型の半導体 PET-CT を当センターに導入した。

II. 構成員

部 長: 中村昭範

副 部 長: 二橋尚志

研 究 員: 野田信雄, 鈴木順子, 小田加奈子

研究補助員: 杉浦優子, 神藤由香, 岡本文美

外来研究員: 文堂昌彦, 足達俊吾, 石井 学, 今井賢一郎

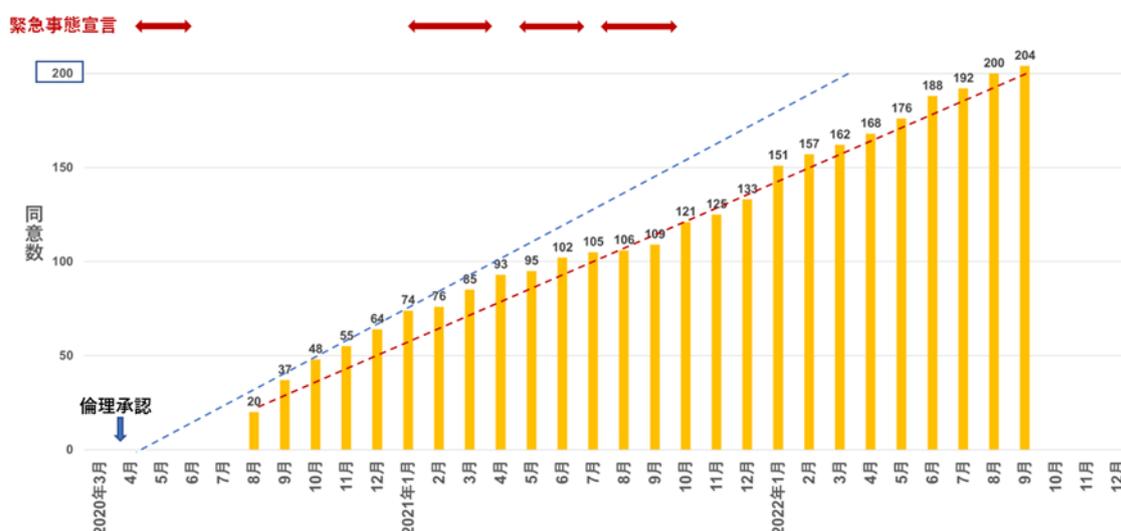
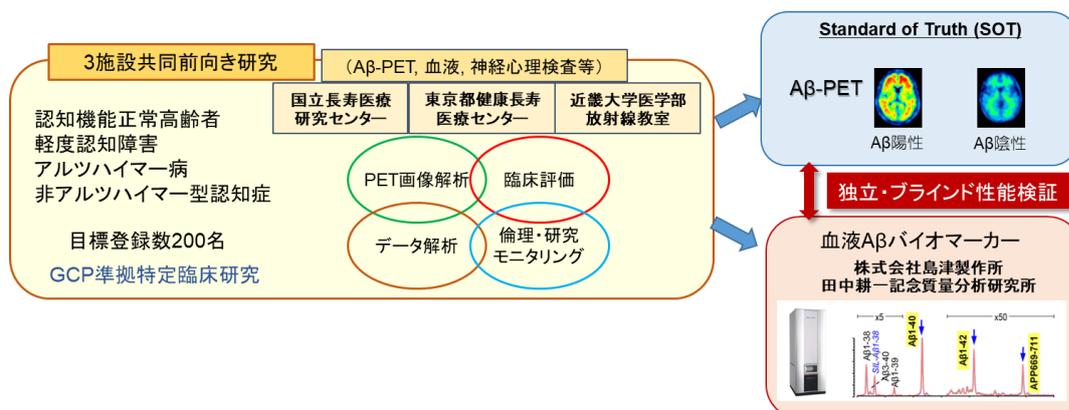
III. 2022 年度の活動内容

1. 研究活動

(1) 前向き研究の推進 (中村・二橋)

BATON, STREAM, MULNIAD 研究の対象者をシェアする形で共通のプロトコル (SD-BATON) に従った前向き研究を推進した。今年度 122 名の対象者を新規登録し、画像検査 (A β -PET, Tau-PET, FDG-PET, MRI 等) と神経心理学的検査や採血 (検体保存、バイオマーカー測定を含む) を行った。また、前年度までに登録された 42 名の follow up 検査も行った。

また、BATON 研究の中で、血液 A β バイオマーカーを実用化するために、薬機承認範囲の拡大を目指した国内 3 施設合同の前向き研究 (CUPAB) も推進した。新型コロナウイルスのパンデミックに強く影響され、開始から 2 年以上かかったが、2022 年 9 月に目標登録数を達成した (下図)。



(2) アルツハイマー型認知症の診断に使用される血液バイオマーカーGFAP の臨床エビデンスマップの調査研究(二橋)

近年、アルツハイマー型認知症 (AD) では、進行と免疫応答の関連が議論されている。本研究では、preclinical AD 患者を対象とし、血中グリア線維性酸性タンパク (GFAP) 濃度測定が臨床マネジメントに寄与するエビデンスの所在をスコーピングレビューの方法で纏めることを目的とした。

PubMed を検索し、preclinical AD 患者 10 例以上、血中 GFAP 濃度を測定した一次研究を評価した。研究デザイン、対象、目的、同時に測定された他のバイオマーカーを抽出し、これらに拠る検査戦略がどの臨床段階まで進んでいるかを Lijmer の検査研究のフェーズに従って分類し、現状のエビデンスマップを構築した。

全 69 件 (合計 26491 人参加) を同定した。縦断研究は 30 件 (14173 人) 実施された。目的は、他のバイオマーカーを含め相関を検討した研究が 34 件 (49%) と最多で、鑑別診断、予後予測、アミロイド PET 陽性を予測する検討を扱った報告が各 26 件 (38%)、21 件 (30%)、15 件 (22%) であった。Lijmer 分類ではフェーズ 1 が 20 件 (29%)、フェーズ 2 が 49 件 (71%) であり、臨床診断の変更や治療方針への影響を報告したフェーズ 3 以上の研究は同定できなかった。

実際の臨床では、バイオマーカーを用いた発症予測力や病状の進行予測ができるかといった課題があ

る。今回の検討では、 Kaplan-Meier を用いた検討が5研究、 Hazard Ratio を報告した研究が5 研究報告され、病変の進行群と安定群の二群に分類した ROC 解析が 8 研究行われていた。

今後、解析を加え、将来病像が進行する群を予測できるのか?に焦点を当てていく予定である。

さらに、GFAP から、他のバイオマーカーに適応を広げ、実臨床で、重要な臨床決断につながる方策の決定やコストの面からの検討を進めていく予定である。

(3) 認知症診断における画像および血液バイオマーカーのカットオフ値を検討する研究(二橋)

対象は、BATON 研究に参加されたアミロイド陰性群(認知機能正常高齢者(CNn (53)、軽度認知障害(MCIn (18)、非アルツハイマー型認知症 (non AD (22))、アミロイド陽性群(認知機能正常高齢者(CNp(15)、MCIp(11)、AD(30))を解析した。

画像は、PIB、THK5351、FDG PET、MRI VSRAD を用い、血液は、A β composite、p-tau 181、NfL、GFAP を測定した。

カットオフ値の決定は、CNn と CNp/MCIP/AD を鑑別する ROC 解析法と、CNn 群をノーマルとし、 $Z = (\text{測定値} - \text{平均値}) / \text{標準偏差}$ を用い、 $Z > 1$ をカットオフとした標準化法を行った。

ROC 法によるカットオフは、Centiloid 22.91、THK5351_mcSUVR 1.58、FDG_PETscore 0.55、VSRAD 0.81、A β composite 0.23、p-tau 181 1.85、GFAP 469.85、NfL 38.35 であった。ROC 法と標準化法で、各対象に対して ATN 分類を行ったところ、おおむね同様の傾向を示した。

ROC 法と標準化法により認知症診断における画像および血液バイオマーカーのカットオフ値を検討した。さらに、血液バイオマーカーに関しては、GFAP を X ファクターと定義し ATXN 分類を用いた検討を進め、実臨床に実装していく予定である。

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) 日本生体磁気学会 評議委員(中村昭範)
- 3) 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) Brand AL, Lawler PE, Bollinger JG, Li Y, Schindler SE, Li M, Lopez S, Ovod V, Nakamura A, Shaw LM, Zetterberg H, Hassan O, Bateman RJ. The performance of plasma amyloid beta measurements in identifying amyloid plaques in Alzheimer's disease: a literature review. *Alzheimer's Research & Therapy*, 14(1): 195. 2022.
- 2) Yasuno F, Kimura Y, Ogata A, Ikenuma H, Abe J, Minami H, Nihashi T, Yokoi K, Hattori S, Shimoda N, Watanabe A, Kasuga K, Ikeuchi T, Takeda A, Sakurai T, Ito K, Kato T. Involvement of inflammation in the medial temporal region in the development of agitation in Alzheimer's disease: an in vivo positron emission tomography study. *Psychogeriatrics*, 23(1):126-135. 2022.
- 3) Yasuno F, Watanabe A, Kimura Y, Yamauchi Y, Ogata A, Ikenuma H, Abe J, Minami H, Nihashi T, Yokoi K, Hattori S, Shimoda N, Kasuga K, Ikeuchi T, Takeda A, Sakurai T, Ito K, Kato T. Estimation of blood-

- based biomarkers of glial activation related to neuroinflammation. *Brain Behav Immun Health*, 26:100549, 2022.
- 4) Kato T, Nishita Y, Otsuka R, Inui Y, Nakamura A, Kimura Y, Ito K, SEAD-J Study Group. Effect of cognitive reserve on amnesic mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease defined by fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *Front. Aging Neurosci*, 14:932906, 2022.
 - 5) Umakoshi H, Nihashi T, Takada A, Hirasawa N, Ishihara S, Takehara Y, Naganawa S, Davenport MS, Terasawa T. Iodinated Contrast Media Substitution to Prevent Recurrent Hypersensitivity Reactions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*, 305(2):341-349. 2022.
 - 6) Sakurai K, Nihashi T, Kimura Y, Iwata K, Ikenuma H, Arahata Y, Okamura N, Yanai K, Akagi A, Ito K, Kato T, Nakamura A, Mulniad Study Group. Age-related increase of monoamine oxidase B in amyloid-negative cognitively unimpaired elderly subjects. *Ann Nucl Med*, 36(8):777-84, 2022.
 - 7) Fujisawa C, Saji N, Takeda A, Kato T, Nakamura A, Sakurai K, Asanomi Y, Ozaki K, Takada K, Umegaki H, Kuzuya M, Sakurai T. Early-onset Alzheimer's Disease Associated with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 37(1):85-87, 2022.
 - 8) Otsuka R, Nishita Y, Nakamura A, Kato T, Ando F, Shimokata H, Arai H. Basic lifestyle habits and volume change in total gray matter among community dwelling middle-aged and older Japanese adults. *Prev Med*, 161:107149, 2022.
 - 9) Tokuda H, Horikawa C, Nishita Y, Nakamura A, Kato T, Kaneda Y, Obata H, Rogi T, Nakai M, Shimokata H, Otsuka R. The association between long-chain polyunsaturated fatty acid intake and changes in brain volumes among older community-dwelling Japanese people. *Neurobiol Aging*, 117:179-188, 2022.

(2) 書籍・総説

- 1) 中村昭範. 質量分析による血液A β の測定とその実用化への過程. *DEMENTIA JAPAN*. 認知症学会誌. 37 (1), pp2-12. 2023.
- 2) 中村昭範. トピックス 血液バイオマーカー. 特集“認知症+併存疾患”アプローチの最前線Vol.129 No.6. 臨床雑誌内科. 南江堂, pp1345-1348, 2022.
- 3) 加藤隆司, 岡田佑介, 櫻井圭太, 二橋尚志, 木村泰之. 【核医学を考える】閾値下アミロイドPET集積の評価とその意義. *脳神経内科*. 科学評論社. 96 (4), pp468-473, 2022.
- 4) 加藤隆司, 岡田佑介, 二橋尚志, 櫻井圭太, 木村泰之, 伊藤健吾. 認知症のATN核医学画像診断 - アミロイド, タウ, FDG PET -. *MEDICAL IMAGING TECHNOLOGY*. 日本医用画像工学会. 40 (3), 88-93. 2022.

(3) 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. 出願日: 2015年9月16日. 登録番号: 特許第2019205010号. 登録日: 2022年6月23日. 出願人: 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター. 共願人様: 島津製作所
- 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.

(4) その他

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 中村昭範. アルツハイマー病の早期診断バイオマーカー. 第34回日本臨床検査医学会関東・甲信越支部総会, シンポジウム. 2022年12月3日. Web開催.
- 2) 中村昭範. アルツハイマー病のバイオマーカー —血液バイオマーカーを中心に—. 第12回認知症イメージング研究会, 特別講演. 2022年10月22日. Web開催.
- 3) Nakamura A. Blood-based biomarkers for dementia: Current status and future directions. The 13th Congress of the World Federation of Nuclear Medicine and Biology, 特別講演. 2022年9月10日. 京都(ハイブリッド開催).
- 4) 中村昭範. プレクリニカル/プロドローマル期アルツハイマー病の病態把握に資するバイオマーカーの開発. 第17回認知症ファイヤーカンファレンス, 招待講演. 2022年7月16日. Web開催.
- 5) 中村昭範. AD診断におけるCSF/血液バイオマーカー. 第81回日本医学放射線学会総会, シンポジウム. 2022年4月16日. 横浜(ハイブリッド開催).

(2) 国際学会

- 1) Ogata A, Ikenuma H, Nihashi T, Yasuno F, Morishita H, Abe J, Ichise M, Kato T, Ito K, Kimura Y. First-in-Human PET imaging of [¹¹C]NCGG401 for colony-stimulating factor 1 receptor. The 13th Congress of the World Federation of Nuclear Medicine and Biology. 2022年9月7-9日. 京都(ハイブリッド開催).
- 2) Kaneko N, Nakamura A, Yoda R, Kato T, Sekiya S, Ito K, Iwamoto S, Tanaka K. High concordance between plasma amyloid β biomarkers by IP-MALDI-MS and visual assessment of amyloid PET. AAIC 2022. 2022年7月31日. San Diego(ハイブリッド開催).
- 3) Nakamura A, Tokuda T, Kaneko N, Kato T, Tatebe H, Nihashi T, Sakurai S, Takeda A, Arahata Y, Ito K, and BATON study group. Relevance of plasma biomarkers to imaging biomarkers. AAIC 2022. 2022年7月31日. San Diego(ハイブリッド開催).

(3) 一般発表

- 1) 中村昭範, 徳田隆彦, 金子直樹, 加藤隆司, 建部陽嗣, 二橋尚志, 櫻井圭太, 岩田香織, 武田章敬, 新畑 豊, 伊藤健吾, BATON Study Group. 血液バイオマーカーによる”ATN”評価システムの可能性. 第41回日本認知症学会学術集会. 2022年11月26日. 東京(ハイブリッド開催).
- 2) 岩田香織, 徳田隆彦, 加藤隆司, 建部陽嗣, 二橋尚志, 櫻井圭太, 新畑 豊, 武田章敬, 中村昭範, BATON Study Group. ATN対応血液バイオマーカーと脳ネットワークの機能的連結との関連. 第41回日本認知症学会学術集会. 2022年11月26日. 東京(ハイブリッド開催).
- 3) 二橋尚志, 徳田隆彦, 櫻井圭太, 建部陽嗣, 新畑 豊, 武田章敬, 加藤隆司, 中村昭範, BATON Study Group. 前頭側頭葉変性症とアルツハイマー型認知症の血液バイオマーカーを用いた鑑別診断能. 第41回日本認知症学会学術集会. 2022年11月26日. 東京(ハイブリッド開催).
- 4) 安野史彦, 木村泰之, 小縣 綾, 阿部潤一郎, 南 博之, 二橋尚志, 藤井克典, 服部沙織, 下田信義, 渡邊 淳, 春日健作, 池内 健, 武田章敬, 櫻井 孝, 伊藤健吾, 加藤隆司. 神経炎症と認知症アジテ

ーション症状との関係:生体内PETイメージング研究. 第41回日本認知症学会学術集会. 2022年11月26日. 東京(ハイブリッド開催).

- 5) 金子直樹, 高橋亮太, 加藤隆司, 新畑 豊, 関谷禎規, 岩本慎一, 田中耕一, 中村昭範, BATON Study Group. IP-MSによる血漿中Neurograninバイオマーカーの探索. 第41回日本認知症学会学術集会. 2022年11月25日. 東京(ハイブリッド開催).
- 6) 二橋尚志, 櫻井圭太, 加藤隆司, 岩田香織, 池沼 宏, 木村泰之, 中村昭範, 伊藤健吾, MULNIAD Study Group. 歩行習慣と脳内THK-5351, PiB PETの集積との関連. 第62回日本核医学会. 2022年9月10日. 京都(ハイブリッド開催).
- 7) 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, BATON Study Group. AD continuumにおける18F-MK-6240の集積分布 第2報. 第62回日本核医学会. 2022年9月10日. 京都(ハイブリッド開催).
- 8) 櫻井圭太, 二橋尚志, 加藤隆司, 岩田香織, 池沼 宏, 木村泰之, 中村昭範, 伊藤健吾, BATON Study Group. 認知機能正常高齢者における18F-MK-6240の集積分布の評価. 第62回日本核医学会. 2022年9月10日. 京都(ハイブリッド開催).
- 9) 櫻井圭太, 二橋尚志, 加藤隆司, 岩田香織, 池沼 宏, 木村泰之, 中村昭範, 伊藤健吾, BATON Study Group. 3DFLAIR法を併用したPETSurfer解析による嗅内野関心領域抽出の改善. 第62回日本核医学会. 2022年9月10日. 京都(ハイブリッド開催).
- 10) 得田久敬, 堀川千賀, 西田裕紀子, 中村昭範, 加藤隆司, 金田喜久, 小畑秀則, 櫛木智裕, 中井正晃, 下方浩史, 大塚 礼. 地域在住高齢者における脳容積の変化とドコサヘキサエン酸、エイコサペンタエン酸およびアラキドン酸摂取の関連. Neuro2022. 2022年7月2日. 宜野湾(ハイブリッド開催).

(4) その他

- 1) 中村昭範. 認知症の血液バイオマーカーの可能性. Fujita Bantane Neurosurgical Wednesday Web Seminar. 2022年8月10日. Web開催.

V. 研究班会議の発表

- 1) 中村昭範. AMED 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業「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」. 2022 年度第一回班会議. 2022 年 10 月 3 日. Web 開催.
- 2) 新飯田俊平, 中村昭範. AMED 認知症研究開発事業「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 進捗報告会. 2022 年 6 月 22 日. Web 開催.

VI. メディア

オンラインメディア掲載 2 件

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. 38,228 万円 (総額 55,253 万円).

- 2) 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. 認知症研究開発事業. 6,128 万円.
- 3) 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. 予防・健康づくりの社会実装に向けた研究開発基盤整備事業. 30 万円.
- 4) 中村昭範(分担). 非アルツハイマー型認知症のバイオマーカー、治療標的、リスク因子の探索. 日本医療研究開発機構. 国際科学技術共同研究開発推進事業. 12.5 万円.
- 5) 中村昭範(分担). 脳形態学的変化から捉える感覚機能と認知機能低下の相互作用:長期縦断疫学研究. 科学研究費助成事業(科研費) 基盤研究(A). 10 万円.
- 6) 二橋尚志(代表). 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. 科学研究費助成事業(科研費) 基盤研究(C). 105 万円 (総額 140 万円).
- 7) 中村昭範(分担). 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. 科学研究費助成事業(科研費) 基盤研究(C). 5 万円.
- 8) 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. 科学研究費助成事業(科研費) 基盤研究(C). 55 万円.

予防科学研究部

I. 研究部概要

予防科学研究部は、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、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し、主として、つぎの5つの研究を行っている。

(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、J-MINT 研究のいずれの試験においても、全施設における18ヵ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データの固定を行った。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。

(4) 重心動揺や歩行など motor control に着目した認知症の診断補助、予後予測に関する研究

認知症の発症により立位保持中の重心動揺や歩行に異常を来すことが知られており、このような姿勢制御の変調は患者の身体活動の抑制や転倒の原因となると考えられている。そのメカニズムとして海馬をはじめとした中枢神経系のいくつかの領域の異常との関連が示唆されているが、十分に明らかになっていない。本研究では病型間の比較、認知症発症以前の特性の検討、脳画像との比較検討などを通して認知症に伴う motor control 異常のメカニズムに迫る。さらにこれらの特性を活用した認知症診断補助検査としての意義を見出していくことを目指す。

(5) 軽度認知障害の人における進行予防と心理的支援の手引き作成と介入研究

軽度認知障害(MCI)の人を継続的に支援するための、エビデンスに基づいた手引きを作成するとともに、開発した手引きを用いた介入試験を実施した。本年度は、手引きの初版およびその関連資料(生活ノート)を作成し、愛知県大府市と神奈川県川崎市の2つのフィールドで36名を対象とした介入試験が進行中である。

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

特任研究員: 松本奈々恵, 藤田康介, 内田一彰, 横山陽子, 坂野優香

外来研究員: 藤沢知里, 安藤貴史, 岸野義信

III. 2022 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¹および J-MINT 研究²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) の変化である。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、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である。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、多因子介入プログラムの提供、最終評価を完了し、データクリーニングを実施した。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、その意義やメカニズムには不明な点が多い。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調査し、認知症予防における低栄養の意義とメカニズムを明らかにする。当年度は統合データベースの構築を行うとともに、MCI および早期 AD において低栄養が BPSD の悪化に影響を与えることを明らかにし¹、早期の状態から栄養状態を評価し、栄養状態に

対する対策を講じる必要性を強調した。

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、1 年後の評価を完了し、縦断的に 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 (≥ 180 mg/dL) などの高血糖が 1 年後の認知機能低下と関連していた。

参考文献

1. [Kishino Y, et al. Clin Nutr. 2022;41\(9\):1906-1912.](#)

(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¹、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¹、2) BPSD の関連要因を検討した²。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。

BPSD の有病率と関連要因の検討では、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。大変量解析の結果、関連要因を調整してもなお、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。有病率と関連要因の検討、それぞれが国際誌に掲載された。

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心理的レジリエンス(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。その結果、MCI 高齢者の心理的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。また、レジリエンスには年齢、睡眠の質、うつ症状が関連した。さらに、一年後の心理的レジリエンスを測定した。その結果、MCI 高齢者の心理的レジリエンスは 1 年前の状態から向上していることが示された。また、向上には良好な睡眠の質が関連するが明らかになった。

参考文献

1. [Kuroda Y, et al. Front. Psychiatry 13, 2022](#)
2. [Kuroda Y, et al. Int J Environ Res Public Health, 19\(16\), 2022](#)

(4) 重心動揺や歩行など motor control に着目した認知症の診断補助、予後予測に関する研究

認知症の発症により立位保持中の重心動揺や歩行に異常を来すことが知られており、このような姿勢制御の変調は患者の身体活動の抑制や転倒の原因となると考えられている。そのメカニズムとして海馬をはじめとした中枢神経系のいくつかの領域の異常との関連が示唆されているが、十分に明らかになっていない。

本年度は、認知症の臨床像ごとに静的姿勢制御の特性がどのように異なるのかを明らかとするため、(1) 認知症の各病型(アルツハイマー型認知症(AD)やレビー小体型認知症(DLB)、血管性認知症(VaD))にお

ける重心動揺の特性を比較した。併せて、(2)重心動揺のパラメータに着目した認知症の病型分類の試みとして、分類性能の検証も行った。

対象は(1), (2)共通であり、2011年から2017年に当院もの忘れセンターを外来受診した65歳以上の高齢者のうち、包含基準を満たした1904名(男性34%、平均76.6歳:AD, DLB, VaD, NCはそれぞれ1269、132、57、446名)とした。重心動揺パラメータは単位軌跡長、実効値、矩形面積、平均座標、座標の標準偏差など20のパラメータについて眼条件(開眼、閉眼)を加味した合計40の変数を用いた。

(1)の解析では重心動揺パラメータと病型の関連は認知機能正常(NC)をレファレンスとし、共変量を調整した線形モデルにて検討した。結果、ADを特徴づけるパラメータは左右方向実効値などいくつかが同定され、全て閉眼条件であった。DLBは前後方向の実効値、前後方向の平均座標などにおいて健常者と有意な違いが見られた。VaDも同様に、病型特異的なパターンを認めた。(2)の解析では年齢と性別で調整したロジスティック回帰モデル及び受信者動作特性解析(bootstrap補正)を用いた。結果、曲線下面積は以下の通り良好な数値を示した(NC vs AD=0.78, NC vs DLB=0.84, NC vs VaD=0.89, AD vs DLB=0.66, AD vs VaD=0.82, DLB vs VaD=0.76)。総じて、認知症はそれぞれの病型に特徴的な重心動揺のパターンを有し、その特徴に着目することで診断補助として活用できる可能性が示唆された。

参考文献

1. Koppelmans V, et al. **J Alzheimers Dis Rep**, 6:307–44, 2022.
2. Quijoux F, et al. **Physiol Rep**, 9:e15067, 2021

(5)軽度認知障害の人における進行予防と心理的支援の手引き作成と介入研究

軽度認知障害(MCI)の人を継続的に支援するための、エビデンスに基づいた手引きを作成するとともに、開発した手引きを用いた介入試験を実施した。本年度は、手引きの初版およびその関連資料(生活ノート)を作成し、愛知県大府市と神奈川県川崎市の2つのフィールドで36名を対象とした介入試験が進行中である。

手引きは「あたまとからだを元気にする MCI ハンドブック」とし、9つのカテゴリー(MCI 概論、生活習慣病、運動、食事・栄養、社会参加、認知機能訓練、生活習慣、心理領域、家族向け)のうち、38の Patient Question(PQ)を選定した。また、対象者の理解を促進するためのコラムを設けた。手引きの介入試験の対象者の平均年齢は79.96歳であり、参加者の半数が男性、MoCA-Jの点数は20.05点であった。本年度は、前24セッションのうち、12セッションが終了し、教室の参加率は94.9%と高い水準で順調に進捗している。

2. 社会活動

- 1) 高齢者糖尿病の治療向上のための日本糖尿病学会と日本老年医学会の合同委員会(櫻井 孝)
- 2) 日本認知症予防学会エビデンス創出委員会(櫻井 孝)
- 3) バイオメカニズム学会学会誌編集委員(松本奈々恵)
- 4) PIOS ONE Academic Editor(黒田佑次郎)
- 5) 日本公衆衛生学会高酢湯衛生モニタリング・レポート委員会(黒田佑次郎)
- 6) Japan CDC Working Group 委員(黒田佑次郎)
- 7) 国際放射線防護学会 Task Group on Public Understanding 委員(黒田佑次郎)
- 8) 日本保健物理学会 被ばくのカテゴリーと被ばく状況に関する健康委員会委員(黒田佑次郎)

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Ono R, [Sakurai T](#), [Sugimoto T](#), [Uchida K](#), Nakagawa T, Noguchi T, Komatsu A, Arai H, Saito T. Mortality Risks and Causes of Death by Dementia Types in a Japanese Cohort with Dementia: NCGG-STORIES. *J Alzheimers Dis*, 92(2):487-498, 2023.
- 2) Nomoto K, Hirashiki A, Ogama N, Kamihara T, Kokubo M, [Sugimoto T](#), [Sakurai T](#), Shimizu A, Arai H, Murohara T. Septal E/e' Ratio Is Associated With Cerebral White Matter Hyperintensity Progression in Young-Old Hypertensive Patients. *Circ Rep*, 26;5(2):38-45, 2023.
- 3) Ono R, [Sakurai T](#), [Sugimoto T](#), [Uchida K](#), Nakagawa T, Noguchi T, Komatsu A, Arai H, Saito T. Mortality Risks and Causes of Death by Dementia Types in a Japanese Cohort with Dementia: NCGG-Stories. *J Alzheimers Dis*, 92(2):487-498, 2023.
- 4) Encho H, [Uchida K](#), Horibe K, Nakatsuka K, Ono R. Walking and perception of green space among older adults in Japan: subgroup analysis based self-efficacy. *Health Promot Int*, 38(1): doi: 10.1093/heapro/daac175, 2023.
- 5) [Kuroda Y](#), Goto A, Koriyama C, Suzuki K. Association of health literacy with anxiety about COVID-19 under an infectious disease pandemic in Japan. *Health Promot Int*, 38(2): doi: 10.1093/heapro/daac200, 2023.
- 6) Yasuno F, Kimura Y, Ogata A, Ikenuma H, Abe J, Minami H, Nihashi T, Yokoi K, Hattori S, Shimoda N, Watanabe A, Kasuga K, Ikeuchi T, Takeda A, [Sakurai T](#), Ito K, Kato T. Involvement of inflammation in the medial temporal region in the development of agitation in Alzheimer's disease: An in vivo positron emission tomography study. *Psychogeriatrics*, 23(1):126-135, 2023.
- 7) Sugimoto T, Tokuda H, Miura H, Kawashima S, Ando T, Kuroda Y, Matsumoto N, Fujita K, Uchida K, Kishino Y, Sakurai T. Cross-sectional association of metrics derived from continuous glucose monitoring with cognitive performance in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 25(1):222-228, 2023
- 8) [Fujisawa C](#), Saji N, Takeda A, Kato T, Nakamura A, Sakurai K, Asanomi Y, Ozaki K, Takada K, Umegaki H, Kuzuya M, [Sakurai T](#). Early-onset Alzheimer's Disease Associated with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 37(1):85-87, 2023.
- 9) Hori T, Mizutani D, Onuma T, Okada Y, Kojima K, Doi T, Enomoto Y, Iida H, Ogura S, [Sakurai T](#), Iwama T, Kozawa O, Tokuda H. Relationship between the responsiveness of Amyloid β protein to platelet activation by TRAP stimulation and brain atrophy in patients with diabetes mellitus. *Int. J. Mol. Sci*, 15;23(22): doi: 10.3390/ijms232214100, 2022.
- 10) [Uchida K](#), Kawaharada R, Tanaka K, Ono R. Social Network Moderates the Association between Frequency of Social Participation and Physical Function among Community-dwelling Older Adults. *Phys Ther Res*, 25(3):120-126, 2022.
- 11) Suzuki H, Sugiura S, Nakashima T, Teranishi M, Shimono M, Murotani K, [Sakurai T](#), Uchida Y, Saji N. Cognitive impairment is correlated with olfactory identification deficits in older Japanese adults: a cross-sectional study using objective and subjective olfactory measures. *Geriatr Gerontol Int*, 22(11):924-929, 2022.
- 12) Yasuno F, Watanabe A, Kimura Y, Yamauchi Y, Ogata A, Ikenuma H, Abe J, Minami H, Nihashi T, Yokoi K, Hattori S, Shimoda N, Kasuga K, Ikeuchi T, Takeda A, [Sakurai T](#), Ito K, Kato T. Estimation of blood-

- based biomarkers of glial activation related to neuroinflammation. *Brain Behav Immun Health*, doi: 10.1016/j.bbih.2022.100549, 2022.
- 13)The Japan Geriatrics Society Geriatric Medical Practice Committee, Nomura K, Ebihara S, Ikebata Y, Umegaki H, Ooi K, Ogawa S, Katsuya T, Kobayashi Y, Sakurai T, Miyao M, Yamaguchi K, Akishita M. Japan Geriatrics Society “Statement for the Use of Telemedicine in Geriatric Care—Telemedicine as a Complement to In-person Medical Practice”: Geriatric Medical Practice Committee consensus statement. *Geriatr Gerontol Int*, Nov;20(11):1024-1028, 2022.
 - 14)Nishikimi A, Nakagawa T, Fujiwara M, Watanabe K, Watanabe A, Komatsu A, Yasuoka M, Watanabe R, Naya M, Oshima H, Kitagawa Y, Tokuda H, Kondo I, Niida S, Sakurai T, Kojima M, Arai H. Humoral and cellular responses to the third COVID-19 BNT162b2 vaccine dose in research institute workers in Japan. *J Infect*, doi: 10.1016/j.jinf.2022.10.026, 2022.
 - 15)Kawade Y, Uchida Y, Sugiura S, Suzuki H, Shimono M, Ito E, Yoshihara A, Kondo I, Sakurai T, Saji N, Nakashima T, Shimizu E, Fujimoto Y, Ueda H. Relationship between cognitive domains and hearing ability in memory clinic patients: how did the relationship change after 6 months of introducing a hearing aid? *Auris Nasus Larynx*, doi: 10.1016/j.anl.2022.09.005, 2022.
 - 16)Goto R, Isa T, Kawaharada R, Horibe K, Tsuboi Y, Nakatsuka K, Uchida K, Saeki K, Ono R. Effect of Excessive Screen Time on Cardiorespiratory Fitness in Children: A Longitudinal Study. *Children (Basel)*, 20;9(10):1422. doi: 10.3390/children9101422, 2022.
 - 17)Sugimoto T, Noma H, Kuroda Y, Matsumoto N, Uchida K, Kishino Y, Saji N, Niida S, Sakurai T. Time trends (2012-2020) in glycated hemoglobin and adherence to the glycemic targets recommended for elderly patients by the Japan Diabetes Society/Japan Geriatrics Society Joint Committee among memory clinic patients with diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*, 13(12):2038-2046, 2022.
 - 18)Yamada Y, Umegaki H, Sugimoto T, Nagae M, Komiya H, Watanabe K, Sakurai T. Relationship of creatinine cystatin C ratio with muscle mass and grip strength in memory clinic outpatients. *Exp Gerontol*, doi: 10.1016/j.exger, 2022.
 - 19)Kuroda Y, Sugimoto T, Satoh K, Suemoto CK, Matsumoto N, Uchida K, Kishino Y, Sakurai T. Factors Associated with Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia during COVID-19. *Int J Environ Res Public Health*, doi: 10.3390/ijerph191610094, 2022.
 - 20)Kishino Y, Sugimoto T, Kimura A, Kuroda Y, Uchida K, Matsumoto N, Saji N, Niida S, Sakurai T. Longitudinal association between nutritional status and behavioral and psychological symptoms of dementia in older women with mild cognitive impairment and early-stage Alzheimer's disease. *Clin Nutr*, 41(9):1906-1912, 2022.
 - 21)Kumagai R, Osaki T, Oki Y, Murata S, Uchida K, Encho H, Ono R, Kowa H. The Japan-Multimodal Intervention Trial for Prevention of Dementia PRIME Tamba (J-MINT PRIME Tamba): Study protocol of a randomised controlled multi-domain intervention trial. *Arch Gerontol Geriatr*, doi: 10.1016/j.archger, 2022.
 - 22)Fujita K, Hiyama T, Wada K, Aihara T, Matsumura Y, Hamatsuka T, Yoshinaka Y, Kimura M, Kuzuya M. Machine learning-based muscle mass estimation using gait parameters in community-dwelling older adults: A cross-sectional study. *Arch Gerontol Geriatr*, doi: 10.1016/j.archger.2022.104793, 2022.
 - 23)Tsujiimoto M, Suzuki K, Saji N, Sakurai T, Ito K, Toba K ORANGE REGISTRY STUDY GROUP The first

multicentre, prospective, trial-ready cohort for mild cognitive impairment (MCI) in Japan: Organized Registration for the Assessment of dementia by the Nationwide General consortium toward Effective treatment (ORANGE) Registry. *J Alzheimers Dis*, 88(4): 1423-1433, 2022.

- 24) Shigemizu D, Asanomi Y, Akiyama S, Higaki S, Sakurai T, Niida S, Ozaki K. Network-based meta-analysis and the candidate gene association studies reveal novel ethnicity-specific variants in MFS3 and MRPL43 associated with dementia with Lewy bodies. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 189(5):139-150, 2022.
- 25) Tabei K, Saji N, Ogama N, Sakurai T, Tomimoto H. Quantitative Analysis of White Matter Hyperintensity: Comparison of Magnetic Resonance Imaging Image Analysis Software. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis, 2022.
- 26) Matsumoto N, Sugimoto T, Kuroda Y, Uchida K, Kishino Y, Arai H, Sakurai T. Psychological Resilience Among Older Japanese Adults With Mild Cognitive Impairment During the COVID-19 Pandemic. *Front Psychiatry*, doi: 10.3389/fpsy.2022.898990, 2022.

(2) 書籍・総説

- 1) 櫻井 孝. 特集：認知症を取り巻く環境を俯瞰する「知の蓄積と新しい技術で次世代を切り拓く」治療・ケア 認知症に対する非薬物療法. *CLINICIAN vol.70 No.695*, pp92-97, 2023.
- 2) 内田一彰, 櫻井 孝. 【特集】認知症の薬物治療 認知症予防効果が期待される食事・食品. 臨床精神薬理. 星和書店. 26 巻 2 号, 2023.
- 3) 杉本大貴, 櫻井 孝. 認知機能とフレイル 漢方によるフレイル対策ガイドブック. 先端医学社. pp49-54, 2022.
- 4) 内田一彰, 櫻井 孝. 高齢者の肥満・肥満症 臨床に役立つ Q&A 「1. 肥満は認知症のリスクとなるのでしょうか？」 *Geriatric Medicine (老年医学) Vol.60 No.10*. 株式会社ライフ・サイエンス, 2022.
- 5) 櫻井 孝. 認知症を合併した高齢者 1 糖尿病でインスリン自己注射を行う工夫は？ *日本医事新報 No.5134*, pp51-52, 2022.
- 6) 櫻井 孝. 認知症コラム ライフスタイルを改善して認知症を予防しよう. *オフィス 201*. 健達ねつと, 2022.
- 7) 黒田佑次郎, 杉本大貴, 櫻井 孝. *Geriatric Medicine* 多因子介入による認知症予防 (J-MINT 研究). *老年医学 7*. Vol.60. ライフサイエンス, pp629-633, 2022.
- 8) 櫻井 孝. 認知症の薬物療法. 軽度認知障害と認知症の人および家族・介護者のためのリハビリテーションマニュアル 2022 年版. 株式会社ライフ・サイエンス, 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター, pp16-19, 2022.
- 9) 内田一彰, 櫻井 孝. “認知症＋併存疾患” アプローチの最前線 認知症の疫学・病態・診断・検査. *臨床雑誌内科*. 南江堂, 129 巻 6 号, 2022.
- 10) 内田一彰, 櫻井 孝. 認知症を取り巻く現状 バイオマーカー、根本治療薬ってなに？マルチドメイン介入. 診断と治療. (株)診断と治療社, 110 巻 5 号, 2022.
- 11) 櫻井 孝. VII 栄養障害を伴う病態・障害の栄養管理 7. 認知機能障害の栄養管理. *リハビリテーション医学・医療における栄養管理テキスト*. 医学書院, pp131-134, 2022.
- 12) 杉本大貴, 櫻井 孝. 高齢者の認知機能とフレイル-栄養状態との関連. 季刊小冊子 *Depression Strategy* うつ病治療の新たな戦略. 株式会社 先端医学社, Vol.12 No.2, pp4-7, 2022.

13) 櫻井 孝. 認知症の疾病と栄養. ビオフィリア 38 号 Vol.11 No.1, 2022.

(3)特許

(4)その他

2. 学会発表

(1)特別講演・シンポジウム

- 1) 櫻井 孝. 加齢を踏まえた糖尿病管理の最前線 糖尿病における包括的な認知症予防対策 (J-MIND 研究). 第 65 回日本糖尿病学会年次学術集会, シンポジウム. 2022 年 5 月 12 日. 神戸(ハイブリッド開催).
- 2) 櫻井 孝. 知・情・意・体一人の結びつきがつくる明日の糖尿病学. 第 65 回日本糖尿病学会年次学術集会, シンポジウム. 2022 年 5 月 13 日. 神戸(ハイブリッド開催).
- 3) 櫻井 孝. MCI の病態と対応 MCI の進行予防を目指した非薬物多因子介入. 第 64 回日本老年医学会学術集会, シンポジウム. 2022 年 6 月 3 日. 大阪(ハイブリッド開催).
- 4) 櫻井 孝. 高齢者における便秘治療のアプローチ. 第 64 回日本老年医学会学術集会, ランチョンセミナー. 2022 年 6 月 3 日. 大阪(ハイブリッド開催).
- 5) 杉本大貴, 櫻井 孝. 認知症予防の社会実装を考える J-MINT 研究の社会実装を考える. 第 64 回日本老年医学会学術集会, シンポジウム. 2022 年 6 月 4 日. 大阪(ハイブリッド開催).
- 6) 櫻井 孝. 認知症治療法の最前線 認知症予防の最前線～マルチドメイン介入の進捗と今後の展望～. 第 64 回日本老年医学会学術集会, シンポジウム. 2022 年 6 月 4 日. 大阪(ハイブリッド開催).
- 7) 内田一彰, 櫻井 孝. 肥満・痩せと認知症予防, 第 11 回日本認知症予防学会学術集会, シンポジウム. 2022 年 9 月 24 日. 福岡(ハイブリッド開催).
- 8) 櫻井 孝. 認知症予防を目指した多因子介入試験 (J-MINT). 第 11 回日本認知症予防学会学術集会, 教育講演. 2022 年 9 月 25 日. 福岡(ハイブリッド開催).
- 9) 櫻井 孝. 認知症予防を目指した多因子介入試験 (J-MINT). 高齢者糖尿病における認知症予防の包括的対策. 第 37 回日本糖尿病合併症学会・第 22 回日本糖尿病眼科学会総会, シンポジウム. 2022 年 10 月 21 日. 京都(ハイブリッド開催).
- 10) 櫻井 孝. 認知症予防のエビデンスと社会実装に向けた挑戦「わが国の多因子介入研究 (J-MINT) の進捗と社会実装に向けた取り組み」. 第 41 回日本認知症学会学術集会・第 37 回日本老年精神医学会, シンポジウム. 2022 年 11 月 26. 東京(ハイブリッド開催).
- 11) 櫻井 孝. 認知症の大規模データベースの構築と活用～発症予防からエンドオブライフを考える～. 国立長寿医療研究センター 第1回共同シンポジウム. 2022 年 12 月 10 日. 熊本(ハイブリッド開催).

(2)国際学会

- 1) Nakagawa T, Sakurai T, Sugimoto T, Ono R, Noguchi T, Komatsu A, Uchida K, Kuroda Y, Arai H, Saito T. Cognitive changes predict mortality in people with Alzheimer's disease. Alzheimer's Association International Conference. 2022 年 7 月 31 日. San Diego(ハイブリッド開催).
- 2) Uchida K, Sugimoto T, Tange C, Nishita Y, Shimokata H, Saji N, Kuroda Y, Matsumoto N, Kishino Y, Ono R, Otsuka R, Sakurai T. Reduction of fat-free mass and muscle mass predicts faster cognitive decline

among older community-dwelling men. The 8th ASIAN CONFERENCE for FRAILTY AND SARCOPENIA. 2022年8月28日. 名古屋(ハイブリッド開催).

- 3) Sakurai T. Non pharmacological intervention for dementia. Workshop in National Sun Yat-sen University. 2022年11月19日. Taiwan(ハイブリッド開催).
- 4) Sakurai T. Holistic care for dementia in Japan. Taiwan Association for Integrated Care. 2022年11月27日. Taiwan(ハイブリッド開催).
- 5) Kuroda Y, Goto A, Sakurai T. In hand, on hand: Development of a practical handbook for the continued support of people with MCI and their families. 8th Geriatric Innovation Forum. 2023年1月21日. 名古屋(ハイブリッド開催).

(3)一般発表

- 1) 杉本大貴, 野間久史, 黒田佑次郎, 松本奈々恵, 内田一彰, 岸野義信, 佐治直樹, 新飯田俊平, 櫻井孝. 糖尿病を有するもの忘れ外来通院患者における血糖管理状況の年次推移. 第65回日本糖尿病学会年次学術集会. 2022年5月14日. 神戸(ハイブリッド開催).
- 2) 内田一彰, 杉本大貴, 丹下智香子, 西田裕紀子, 下方浩史, 大塚 礼, 佐治直樹, 櫻井孝. 高齢者の中心性肥満と認知機能低下との関連:10年間の地域縦断研究. 第65回日本糖尿病学会年次学術集会. 2022年5月14日. 神戸(ハイブリッド開催).
- 3) 長澤 薫, 松村公男, 内田貴康, 菊野庄太, 鈴木優矢, 井桁之総, 櫻井孝, 森 保道. 1型糖尿病患者の認知・遂行機能に関する臨床的検討. 第65回日本糖尿病学会年次学術集会. 2022年5月14日. 神戸(ハイブリッド開催).
- 4) 辻本昌史, 鈴木啓介, 佐治直樹, 櫻井孝, 伊藤健吾, 鳥羽研二. MCIレジストリ(ORANGE-MCI)の解析. 第63回日本神経学会学術大会. 2022年5月19日. 東京(ハイブリッド開催).
- 5) 田部井賢一, 佐治直樹, 大釜典子, 櫻井孝, 富本秀和. 白質病変の定量的解析におけるMRI画像解析ソフトの違いについて. 第63回日本神経学会学術大会. 2022年5月19日. 東京(ハイブリッド開催).
- 6) 佐治直樹, 室谷健太, 里 直行, 久田貴義, 都築 毅, 篠原 充, 杉本大貴, 新飯田俊平, 鳥羽研二, 櫻井孝. ニューロフィラメント L と認知機能・腸内細菌との関連. 第63回日本神経学会学術大会. 2022年5月21日. 東京(ハイブリッド開催).
- 7) 杉本大貴, 徳田治彦, 三浦久幸, 川島修二, 安藤貴史, 黒田佑次郎, 松本奈々恵, 内田一彰, 岸野義信, 櫻井孝. 持続血糖モニタリングによって評価した血糖指標と認知機能との関連. 第64回日本老年医学会学術集会. 2022年6月2日. 大阪(ハイブリッド開催).
- 8) 内田一彰, 杉本大貴, 丹下智香子, 西田裕紀子, 下方浩史, 大塚 礼, 佐治直樹, 櫻井孝. 体組成の変化が認知機能に及ぼす影響:10年間の地域縦断研究. 第64回日本老年医学会学術集会. 2022年6月2日. 大阪(ハイブリッド開催).
- 9) 黒田佑次郎, 杉本大貴, 松本奈々恵, 内田一彰, 岸野義信, 佐藤健一, K.Claudia Suemoto, 櫻井孝. COVID-19状況下における認知症患者のBPSDとその影響要因に関する研究. 第64回日本老年医学会学術集会. 2022年6月3日. 大阪(ハイブリッド開催).
- 10) 山田洋介, 梅垣宏行, 杉本大貴, 長永真明, 渡邊一久, 小宮 仁, 櫻井孝. もの忘れ外来通院患者の血清クレアチニン/シスタチン C 比と握力、全身筋量、体感筋量、SMI の関連. 第64回日本老年医学会学術集会. 2022年6月2日. 大阪(ハイブリッド開催).

- 11) 松本奈々恵, 杉本大貴, 黒田佑次郎, 内田一彰, 岸野義信, 櫻井 孝, 荒井秀典. COVID-19 パンデミックにおける軽度認知障害をもつ高齢者のレジリエンスとその関連要因. 第 64 回日本老年医学会学術集会. 2022 年 6 月 3 日. 大阪(ハイブリッド開催).
- 12) 小松亜弥音, 中川 威, 野口泰司, 杉本大貴, 内田一彰, 黒田佑次郎, 小野 玲, 荒井秀典, 櫻井 孝, 斎藤 民. 最期の場所に関する希望の認知症患者と家族間での共有状況: NCGG-STORIES. 日本老年社会学会第 64 回大会. 2022 年 7 月 3 日. 東京.
- 13) 黒田佑次郎, 後藤あや, 島田裕之, 大塚 礼, 山田 実, 藤原佳典, 清家 理, 杉本大貴, 松本奈々恵, 藤田康介, 内田一彰, 荒井秀典, 櫻井 孝. 軽度認知障害を有する高齢者への振興予防と心理的支援のための手引きの開発. 第 11 回日本認知症予防学会学術集会. 2022 年 9 月 23 日. 福岡(ハイブリッド開催).
- 14) 佐治直樹, 石原裕一, 山内 章, 室谷健太, 武田章敬, 櫻井 孝, 松下健二. 認知症者では歯磨き回数や時間が少ない: もの忘れ外来での歯科検診 (Pearl 研究). 第 41 回日本認知症学会学術集会. 2022 年 11 月 25 日, 東京(ハイブリッド開催).
- 15) 松本奈々恵, 黒田佑次郎, 杉本大貴, 藤田康介, 内田一彰, 岸野義信, 荒井秀典, 櫻井 孝. COVID-19 パンデミックにおける MCI 高齢者のレジリエンスの変化と関連因子. 第 41 回日本認知症学会学術集会. 2022 年 11 月 26 日. 東京(ハイブリッド開催).
- 16) 杉本大貴, 徳田治彦, 三浦久幸, 川嶋修司, 安藤貴史, 黒田佑次郎, 松本奈々恵, 内田一彰, 岸野義信, 櫻井 孝. 持続血糖モニタリングによる血糖コントロール指標と認知機能および身体機能との関連. 第 41 回日本認知症学会学術集会. 2022 年 11 月 25 日. 東京(ハイブリッド開催).
- 17) 藤田康介, 杉本大貴, 黒田佑次郎, 松本奈々恵, 内田一彰, 岸野義信, 櫻井 孝. 認知症の病型と関連する重心動揺パラメータの探索的検討. 第 41 回日本認知症学会学術集会. 2022 年 11 月 25 日. 東京(ハイブリッド開催).
- 18) 内田一彰, 杉本大貴, 室谷健太, 辻本昌史, 岸野義信, 黒田佑次郎, 松本奈々恵, 藤田康介, 鈴木啓介, 荒井秀典, 鳥羽研二, 櫻井 孝. MMSE および Lawton Index による認知症判別尺度の開発と外的妥当性の検討. 第 41 回日本認知症学会学術集会. 2022 年 11 月 25 日. 東京(ハイブリッド開催).
- 19) 黒田佑次郎, 杉本大貴, 佐藤健一, 中川 威, 斎藤 民, 野口泰司, 小松亜弥音, 内田一彰, 小野玲, 荒井秀典, 櫻井 孝. もの忘れ外来受診者における意欲の指標と生命予後との関連: NCGG-STORIES. 第 41 回日本認知症学会学術集会. 2022 年 11 月 25 日. 東京(ハイブリッド開催).
- 20) 藤田康介, 杉本大貴, 黒田佑次郎, 松本奈々恵, 内田一彰, 岸野義信, 櫻井 孝. アルツハイマー型認知症患者における静止立位時の重心動揺と認知機能の悪化の関連. 第 49 回日本臨床バイオメカニクス学会. 2022 年 11 月 4 日. 青森(ハイブリッド開催).

(4) その他

- 1) 黒田佑次郎. 健康情報をつクル・ツタエル・ツカウ ～認知症予防の活動を通して. リベラルアーツカフェ Vol.119. 2023 年 3 月 25 日. 栃木(ハイブリッド開催).
- 2) Sugimoto T. The Japan-Multimodal Intervention Trial for Prevention of Dementia (J-MINT): Study progress. The 17th International Symposium on Geriatrics and Gerontology. 2022 年 12 月 3 日. 愛知(ハイブリッド開催).
- 3) Sugimoto T. Online exercise for older people with cognitive impairment. Workshop in National Sun Yat-

sen University. 2022 年 11 月 19-20 日. WEB 開催.

- 4) 櫻井 孝. 認知症. Sanofi web seminar Meet the Expret 2022. 2022 年 12 月 14 日. WEB 開催.
- 5) 櫻井 孝. 第 2 回認知症の評価尺度のあり方について検討会. 2022 年 11 月 14 日. WEB 開催(委員)
- 6) 櫻井 孝. 堀科学芸術振興財団 2022 年度研究助成事業選考会議. 2022 年 11 月 9 日. 名古屋(委員).
- 7) 櫻井 孝. 長寿科学振興財団 第1回広報委員会. 2022 年 10 月 13 日. WEB 開催(委員).
- 8) 櫻井 孝. エビデンス委員会報告. 第 11 回日本認知症予防学会学術集会. 2022 年 9 月 23 日. 福岡.
- 9) 黒田佑次郎. 被災地域での保健活動～エビデンスをつくり、伝え、使う重なり. 行動科学・実装科学セミナー. 2022 年 7 月 8 日. WEB 開催.
- 10) 杉本大貴. 座長. 一般演題(口演) 18「認知症カフェ」. 第 11 回日本認知症予防学会学術集会. 2022 年 9 月 23 日. 福岡.
- 11) 櫻井 孝. 高齢者の認知機能を守る栄養療法. 日本抗加齢医学会抗加齢栄養療法指導講習会. 2022 年 6 月 19 日. 大阪(ハイブリッド開催).

V. 研究班会議の発表

VI. メディア

新聞掲載 3 件

雑誌掲載 2 件

VII. 受賞

- 2) 黒田佑次郎. 第 41 回日本認知症学会学術集会/第 37 回日本老年精神医学会合同奨励賞. 2022 年 11 月 27 日.
- 3) 黒田佑次郎. 第 64 回日本老年医学会会長奨励賞. 2022 年 6 月 4 日.

VIII. 外部資金獲得状況

日本医療研究開発機構

- 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試験. 認知症対策官民イノベーション実証基盤整備事業. 7,799 万円.
- 2) 櫻井 孝(分担). Nordic-Japan multidomain interventions for healthy aging and prevention of dementia and disability. 医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業 戦略国際共同研究プログラム 日・北欧共同研究. 760 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. 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業. 0 万円.
- 4) 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. 予防・健康づくりの社会実装に向けた研究開発基盤整備事業. 10 万円.

厚生労働省

- 1) 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. 834 万円 (総額 1,781 万円).

文部科学省

- 1) 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. 6 万円.
- 2) 藤田康介(代表). アルツハイマー病に伴うバランス障害のメカニズムと臨床的意義の解明. 科学研究費補助金 研究活動スタート支援. 110 万円.
- 3) 松本奈々恵(代表). 拡散尖度画像による認知予備能の神経基盤の解明. 科学研究費助成事業 若手研究. 1100 万円.
- 4) 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. 100 万円.
- 5) 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. 100 万円.

その他

- 1) 黒田佑次郎(代表). COVID-19 状況下における認知症患者の心理社会的変化とその影響要因に関する研究. 堀科学芸術進行財団. 100 万円.
- 2) 黒田佑次郎(分担). 実装科学推進基盤構築支援事業. JH 横断的事業推進費. 200 万円.
- 3) 杉本大貴(代表). 認知障害を有する高齢者糖尿病の要介護状態、生命予後に対する改善可能な要因の探索. 日本糖尿病協会若手研究者助成. 80 万円.

認知症先進医療開発センター センター長直属

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直属として研究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：濱嶋 恵, 十鳥夕子

III. 2022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

痛みは直接我々の心身の健康に影響を与えるだけでなくフレイル、認知症、そしてうつ病のリスク因子としても知られる。また、高齢者で慢性疼痛疾患の罹患率が上昇することは良く知られており、その適切なコントロールは健康寿命延伸を目指す上で極めて重要な課題と言える。

高齢者における痛みの慢性化には、脳から脊髄へのトップダウン入力により痛覚シグナルを調節する下行性侵害受容制御系の加齢に伴う機能低下が寄与している可能性が先行研究により指摘されてきた。下行性侵害受容制御系の機能異常は慢性疼痛疾患患者においても数多く報告されており、このシステムは疼痛の慢性化メカニズムの理解、そして慢性疼痛に対する有効な治療方策の開発に向けて重要な研究標的と目される。しかし、ヒトおよび哺乳類の巨大かつ複雑な中枢神経系において、下行性侵害受容制御系の動作原理の解明は十分に進んでいない。

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きたショウジョウバエ幼虫における下行性侵害受容制御系の存在を示すデータを論文にまとめ、非哺乳動物にも脳からの下行性侵害受容制御系が存在することを示す報告を世界に先駆けて行った(Oikawa et al., eLife, 2023)。

また、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解析に必要な、幼虫の中枢神経系の中からGFP陽性の下行性侵害受容制御ニューロンをFACSを用いてシングルセル化するプロトコルの作成に成功し、ライブラリの調整に向けて検討を開始した。さらに、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実験手法の確立し、幼虫の下行性侵害受容制御ニューロンの熱応答性や無刺激条件下での活動性を記録・観察することに成功した。

2. 社会活動

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Oikawa I, Kondo S, Hashimoto K, Yoshida A, Hamajima M, Tanimoto H, Furukubo-Tokunaga K, Honjo K. A descending inhibitory mechanism of nociception mediated by an evolutionarily conserved neuropeptide system in *Drosophila*. eLife, doi.org/10.7554/eLife.85760, 2023.

(2) 書籍・総説

(3) 特許

(4) その他

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. A descending inhibitory mechanism of nociception evolutionarily conserved in *Drosophila*. 第45回日本基礎老化学会大会. 2022年7月28日. 京都(Web参加).

(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). ショウジョウバエ下行性侵害受容制御系の構造および動作原理. 科学研究費助成事業(科研費) 基盤研究(C). 150万円(総額 310万円)
- 2) 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. 科学研究費助成事業(科研費) 基盤研究(C). 0万円(総額 330万円)

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、6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)

医療経済研究部副部長： 大寺祥祐

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: 堤本広大

研 究 員: 中窪 翔(~8月)

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

西島千陽, 藤井一弥, 山口 亨, 見須裕香, 下田隆大, von Fingerhut Georg

研究補助員: 中島千佳, 川崎美香(~1月), 太田加那, 柳谷智子(~9月), 古田順子, 上山美穂(~4月), 村上亜由子, 中根潤子(~12月), 境田明子, 田村育子, 藤原美恵, 関なほ佳, 鈴木香里, 奥田かなゑ, 平井聡子, 遠藤弥稀, 山本希糸子, 名田 萌, 溝江彩加, 笠置亜希子, 後藤 愛

客員研究員: 内山 靖, 小野 玲, 小濱 剛, 朴 眩泰, 牧迫飛雄馬

外来研究員: 牧野圭太郎, 片山 脩, 阿南祐也, 石井秀明, 井平 光, 今岡真和, 上村一貴, 大沼 剛, 澤 龍一, 鈴川芽久美, 千葉一平, 富山直輝, 中口拓真, 橋立博幸, 原田和弘, 裊 成琉, 堀田 亮, 森本健資, 吉田大輔, 吉松竜貴, 中窪 翔(9月~)

研 究 生: 巖后顯範, 百武悦子, 石田いつ子

III. 2022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

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、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。認知機能低下に対する要因を検討し、予測モデルの確立を行った。その成果を元に、各評価結果よりリスク評価をする方法や簡便に認知機能低下リスクをチェックする方法を開発した。

効果的な介入手法の検討では、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。2022年度は1,956名の組込みを完了し、全体で予定症例数3,498名中3,596名(充足率102.8%)の組込みを完了した。また、中間検査も進めており計922名の検査を完了した。今後、介入の継続、中間・事後検査の実施と結果整理を進め、

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、本手法を地域の一次予防に利用できる情報の整理を進める。なお、本介入研究で使用しているスマートフォンアプリ「オンライン通いの場アプリ」は国立長寿医療研究センターが開発した無料の介護予防アプリであり、身体活動や認知活動、コミュニケーション、食事管理、通いの場への出席管理などの機能が備わっている。現在、研究対象者に限らず全国に向けた普及活動を進めると同時に、機能追加や操作性向上のための改修に取り組んでいる。

(2) 運転寿命延伸に関する研究

高齢者が安全に運転できる期間を延ばすための方法を検討する目的として、運転寿命延伸プロジェクトを実施してきた。高齢者に対し、実車を含む介入プログラムを行うことで、技能向上の効果が得られることは過去に実施した研究により検証したが、介入プログラムが将来の事故発生リスクへ及ぼす効果については明らかになっていない。そのため、実車による介入プログラムが事故発生リスクを抑制できるかについて検証するためにランダム化比較試験を実施中である。2022年度までにのべ1,477名に対してランダム化割り付けが実施され、事故発生リスクについて追跡調査を実施中である。

(3) 高齢者の社会的孤立・孤独の持続的な予防に関する研究

高齢者の社会的孤立や孤独の予防で直面する最大の課題は、高齢者本人からの支援拒否である。加齢とともに徐々に進展する心身機能の衰えは、そこから回復しようという意欲を低下させる。このような心理的前提において、支援サービスを受け入れる可能性は低く、能動的な参加を引き出す魅力的なサービスを創出する必要があると考えられる。社会的孤立や孤独を原因とした心身の疾病発症は、医療費や介護費の増加、生産性の低下、幸福感の喪失につながる社会問題として世界的に注目されている。本邦でも、2021年2月から「孤独・孤立対策担当大臣」が設置され、政府一体となって孤立・孤独対策に取り組んでいる。本プロジェクトの目的は、高齢者の社会的孤立・孤独に関連するメカニズム解明と、高精度予測モデル開発であり、既存のデータベース(約36,000名)を活用した解析を実施中である。また、能動的な参加を引き出す魅力的なサービスの創出と、社会的孤立・孤独予防に向けた生きがいボランティア支援システム構築の準備を進めている。

2. 社会活動

- 1) 日本理学療法学会連合 編集委員会 委員長(島田裕之)
- 2) 日本予防理学療法学会 理事長(島田裕之)
- 3) 日本サルコペニア・フレイル研究会 理事(島田裕之)
- 4) 日本介護予防・健康づくり学会 理事(島田裕之)
- 5) 特定非営利活動法人 健康な脳づくり 理事(島田裕之)
- 6) コグニダンス協会 顧問(島田裕之)
- 7) 日本認知症予防学会 代議員(島田裕之)
- 8) 学術誌「Physical Therapy Research」 編集委員長(島田裕之)
- 9) 日本老年医学会 代議員(島田裕之)
- 10) 日本認知症学会 代議員(島田裕之)
- 11) 日本転倒予防学会 代議員(島田裕之)

- 12) 日本老年療法学会 理事長(島田裕之)
- 13) 学術誌「Geriatrics & Gerontology International」編集委員(島田裕之)
- 14) 同志社大学 客員教授(島田裕之)
- 15) 信州大学 特任教授(島田裕之)
- 16) 日本福祉大学 非常勤講師(島田裕之)
- 17) 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)
- 18) 東京都健康長寿医療センター 非常勤研究員(島田裕之)
- 19) 株式会社三菱総合研究所 科学的介護情報システム 検討委員会 委員(島田裕之)
- 20) 愛知県 2022 年度健康長寿社会形成ビジネスモデル創出調査事業 SC 委員(島田裕之)
- 21) フレイル予防啓発に関する有識者委員会 委員(島田裕之)
- 22) 老年社会科学学会 役員 理事(李 相侖)
- 23) 日本老年医学会 英文機関誌「Geriatrics & Gerontology International」編集委員会 査読者の指名・査読結果判断を担当 Associate Editor(土井剛彦)
- 24) 日本理学療法学会 編集委員会 編集委員(土井剛彦)
- 25) 愛知県理学療法学会 学術誌部部員(土井剛彦)
- 26) 日本規格協会:「健診現場等における歩容測定標準化」小委員会 委員(土井剛彦)
- 27) 日本老年療法学会 副理事長(土井剛彦)

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) [Lee S](#), [Harada K](#), Bae S, Harada K, [Makino K](#), Anan Y, Suzuki T, [Shimada H](#). A non-pharmacological multidomain intervention of dual-task exercise and social activity affects the cognitive function in community-dwelling older adults with mild to moderate cognitive decline: A randomized controlled trial. *Front Aging Neurosci*, 15: 1005410, 2023.
- 2) Abe SK, Ihira H, Minami T, Imatoh T, Inoue Y, [Tsutsumimoto K](#), Kobayashi N, Kashima R, Konishi M, [Doi T](#), Teramoto M, Kabe I, [Lee S](#), Watanabe M, Dohi S, Sakai Y, Nishita Y, Morisaki N, Tachimori H, Kokubo Y, Yamaji T, [Shimada H](#), Mizoue T, Sawada N, Tsugane S, Iwasaki M, Inoue M. Prevalence of family history of cancer in the NC-CCAPH consortium of Japan. *Sci Rep*, 13(1): 3128, 2023.
- 3) Miyano I, Bae S, [Lee S](#), [Shimada H](#), Kitaoka H. Association between simple test assessing hand dexterity and mild cognitive impairment in independent older adults. *Int J Geriatr Psychiatry*, 38(1): e5862, 2023.
- 4) Chen LK, Iijima K, [Shimada H](#), Arai H. Community re-designs for healthy longevity: Japan and Taiwan examples. *Arch Gerontol Geriatr*, 104: 104875, 2023.
- 5) Seo K, Takayanagi N, Sudo M, Yamashiro Y, Chiba I, [Makino K](#), [Lee S](#), Niki Y, [Shimada H](#). Association between daily gait speed patterns and cognitive impairment in community-dwelling older adults. *Sci Rep*, 13(1): 2783, 2023.
- 6) [Shimada H](#), Bae S, [Harada K](#), [Makino K](#), Chiba I, [Katayama O](#), [Lee S](#). Association between driving a car and retention of brain volume in Japanese older adults. *Exp Gerontol*, 171: 112010, 2023.
- 7) [Kiuchi Y](#), [Doi T](#), [Tsutsumimoto K](#), [Nakakubo S](#), [Kurita S](#), [Nishimoto K](#), Makizako H, [Shimada H](#).

- Association between dietary diversity and sarcopenia in community-dwelling older adults. *Nutrition*, 106: 111896, 2023.
- 8) Kurita S, Doi T, Tsutsumimoto K, Nakakubo S, Kiuchi Y, Nishimoto K, Shimada H. Associations between Active Mobility Index and objectively measured physical activity among older adults. *Aging Clin Exp Res*, 35(1): 147-153, 2023.
 - 9) Katayama O, Lee S, Bae S, Makino K, Chiba I, Harada K, Morikawa M, Tomida K, Shimada H. A simple algorithm to predict disability in community-dwelling older Japanese adults. *Arch Gerontol Geriatr*, 103: 104778, 2022.
 - 10) Katayama O, Lee S, Bae S, Makino K, Chiba I, Harada K, Morikawa M, Tomida K, Shimada H. Differences in Subjective and Objective Cognitive Decline Outcomes Are Associated with Modifiable Protective Factors: A 4-Year Longitudinal Study. *J Clin Med*, 11(24): 7441, 2022.
 - 11) Shiratsuchi D, Makizako H, Nakai Y, Bae S, Lee S, Kim H, Matsuzaki-Kihara Y, Miyano I, Ota H, Shimada H. Associations of fall history and fear of falling with multidimensional cognitive function in independent community-dwelling older adults: findings from ORANGE study. *Aging Clin Exp Res*, 34(12): 2985-2992, 2022.
 - 12) Kobayashi T, Wong P, Hu M, Tashiro T, Morikawa M, Maeda N. The effects of the tension of figure-8 straps of a soft ankle orthosis on the ankle joint kinematics while walking in healthy young adults: A pilot study. *Gait Posture*, 98: 210-215, 2022.
 - 13) Katayama O, Lee S, Bae S, Makino K, Chiba I, Harada K, Shinkai Y, Shimada H. The association between social activity and physical frailty among community-dwelling older adults in Japan. *BMC Geriatr*, 22(1): 870, 2022.
 - 14) Groeger JL, Ayers E, Barzilai N, Beauchet O, Callisaya M, Torossian MR, Derby C, Doi T, Lipton RB, Milman S, Nakakubo S, Shimada H, Srikanth V, Wang C, Verghese J. Inflammatory biomarkers and motoric cognitive risk syndrome: Multicohort survey. *Cereb Circ Cogn Behav*, 3: 100151, 2022.
 - 15) Doi T, Nakakubo S, Tsutsumimoto K, Kurita S, Kiuchi Y, Nishimoto K, Shimada H. The association of white matter hyperintensities with motoric cognitive risk syndrome. *Cereb Circ Cogn Behav*, 3: 100150, 2022.
 - 16) Tomida K, Lee S, Bae S, Harada K, Katayama O, Makino K, Chiba I, Morikawa M, Shimada H. Association of Dual Sensory Impairment with Cognitive Decline in Older Adults. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 51(4): 322-330, 2022.
 - 17) Tomida K, Lee S, Bae S, Makino K, Chiba I, Harada K, Katayama O, Morikawa M, Shimada H. Association of dual sensory impairment with changes in life space: A longitudinal study with two-year follow-up. *Maturitas*, 165: 78-84, 2022.
 - 18) Taniguchi Y, Makizako H, Nakai Y, Kiuchi Y, Akaida S, Tateishi M, Takenaka T, Kubozono T, Ohishi M. Associations of the Alpha-Actinin Three Genotype with Bone and Muscle Mass Loss among Middle-Aged and Older Adults. *J Clin Med*, 11(20): 6172, 2022.
 - 19) Nishimoto K, Doi T, Tsutsumimoto K, Nakakubo S, Kurita S, Kiuchi Y, Shimada H. Relationship between Diabetes Status and Sarcopenia in Community-Dwelling Older Adults. *J Am Med Dir Assoc*, 23(10): 1718.e7-1718.e12, 2022.

- 20) Kato G, [Doi T](#), Arai H, [Shimada H](#). Cost-effectiveness Analysis of Combined Physical and Cognitive Exercises Programs Designed for Preventing Dementia among Community-dwelling Healthy Young-old Adults. *Phys Ther Res*, 25(2): 56-67, 2022.
- 21) Nishita Y, Makizako H, Jeong S, Otsuka R, Kim H, Obuchi S, Fujiwara Y, Ohara Y, Awata S, Yamada M, Iijima K, [Shimada H](#), Suzuki T. Temporal trends in cognitive function among community-dwelling older adults in Japan: Findings from the ILSA-J integrated cohort study. *Arch Gerontol Geriatr*, 102: 104718, 2022.
- 22) [Shimada H](#), Nitta J, Sasaki H, Watanabe T, Sakamoto T, Komoto S, Arai H. Japan's Long-Term Care Issues: Construction and Adoption of the LIFE Database for Establishing Evidence-Based Care Practice. *J Am Med Dir Assoc*, 23(8): 1433-1434, 2022.
- 23) [Doi T](#), [Tsutsumimoto K](#), [Nakakubo S](#), [Kurita S](#), Ishii H, [Shimada H](#). Associations Between Active Mobility Index and Disability. *J Am Med Dir Assoc*, 23(8): 1335-1341, 2022.
- 24) [Makino K](#), [Lee S](#), Bae S, [Harada K](#), Chiba I, [Katayama O](#), [Tomida K](#), [Morikawa M](#), Yamashiro Y, Sudo M, Takayanagi N, [Shimada H](#). Light intensity physical activity is beneficially associated with brain volume in older adults with high cardiovascular risk. *Front Cardiovasc Med*, 9: 882562, 2022.
- 25) [Morikawa M](#), [Lee S](#), [Makino K](#), Bae S, Chiba I, [Harada K](#), [Tomida K](#), [Katayama O](#), [Shimada H](#). Association of social isolation and smartphone use on cognitive functions. *Arch Gerontol Geriatr*, 101: 104706, 2022.
- 26) Takayanagi N, Sudo M, Yamashiro Y, Chiba I, [Lee S](#), Niki Y, [Shimada H](#). Predictivity of daily gait speed using tri-axial accelerometers for two-year incident disability among Japanese older adults. *Sci Rep*, 12(1): 10067, 2022.
- 27) [Kurita S](#), [Doi T](#), [Tsutsumimoto K](#), [Nakakubo S](#), [Kiuchi Y](#), [Nishimoto K](#), [Shimada H](#). Association between Active Mobility Index and sarcopenia among Japanese community-dwelling older adults. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 13(3): 1919-1926, 2022.
- 28) Maeda N, Ikuta Y, Tashiro T, Arima S, [Morikawa M](#), Kaneda K, Ishihara H, Brand A, Nakasa T, Adachi N, Urabe Y. Quantitative evaluation of the vertical mobility of the first tarsometatarsal joint during stance phase of gait. *Sci Rep*, 12(1): 9246, 2022.
- 29) [Shimada H](#), [Doi T](#), [Lee S](#), [Tsutsumimoto K](#), Bae S, [Makino K](#), [Nakakubo S](#), Arai H. Identification of Disability Risk in Addition to Slow Walking Speed in Older Adults. *Gerontology*, 68(6): 625-634, 2022.
- 30) [Morikawa M](#), Maeda N, Komiya M, Kobayashi T, Urabe Y. The effect of two types of ankle orthoses on the repetitive rebound jump performance. *BMC Sports Sci Med Rehabil*, 14(1): 88, 2022.
- 31) [Shimada H](#), [Lee S](#), [Harada K](#), Bae S, [Makino K](#), Chiba I, [Katayama O](#), Arai H. Study Protocol of a Comprehensive Activity Promotion Program for the Prevention of Dementia: A Randomized Controlled Trial Protocol. *J Prev Alzheimers Dis*, 9(2): 376-384, 2022.
- 32) Song Z, Park HJ, Thapa N, Yang JG, [Harada K](#), [Lee S](#), [Shimada H](#), Park H, Park BK. Carrying Position-Independent Ensemble Machine Learning Step-Counting Algorithm for Smartphones. *Sensors (Basel)*, 22(10): 3736, 2022.
- 33) Chiba I, [Lee S](#), Bae S, [Makino K](#), Shinkai Y, [Katayama O](#), [Harada K](#), Yamashiro Y, Takayanagi N, [Shimada H](#). Isotemporal Substitution of Sedentary Behavior With Moderate to Vigorous Physical Activity Is

Associated With Lower Risk of Disability: A Prospective Longitudinal Cohort Study. *Phys Ther*, 102(5): pzac002, 2022.

- 34) Akaida S, Nakai Y, Shiratsuchi D, Tomioka K, Taniguchi Y, Sato N, Wada A, Kiuchi Y, Shono S, Shiiba R, Tateishi M, Makizako H. Association of self-rated health with type and frequency of social interaction during the declaration of COVID-19 state of emergency among Japanese community-dwelling oldest-old adults. *Geriatr Gerontol Int*, 22(5): 405-411, 2022.

(2) 書籍・総説

- 1) 島田裕之. 展望 理学療法・PTR のこれから. 一般社団法人日本理学療法学会連合設立の歩み. 一般社団法人日本理学療法学会連合, pp54-55, 2023.
- 2) 島田裕之. 展望 編集委員会のこれから. 一般社団法人日本理学療法学会連合設立の歩み. 一般社団法人日本理学療法学会連合, pp57, 2023.
- 3) 島田裕之. 展望 日本予防理学療法学会のこれから. 一般社団法人日本理学療法学会連合設立の歩み. 一般社団法人日本理学療法学会連合, pp93-94, 2023.
- 4) 島田裕之. 28-1 サルコペニア、フレイルと転倒予防. 転倒予防白書 2023. 日本医事新報社, pp436-441, 2023.
- 5) 島田裕之. 基礎講座「エイジング・サイエンスと脳[®]」加齢脳と身体活動. 老年精神医学雑誌, 34(3): 267-277, 2023.
- 6) 堤本広大, 島田裕之. フレイル高齢者に対するこれからの理学療法を展望する. *理学療法*, 40(2): 145-152, 2023.
- 7) 土井剛彦. リハ栄養研究の勘所「学会発表のコツ」. *リハビリテーション栄養*, 6(2): 256-258, 2022.
- 8) 原田健次, 島田裕之. 高齢者の孤立・孤独予防へ向けた課題と解決. *Geriatric Medicine*, 60(8): 683-687, 2022.
- 9) 島田裕之. 臨床に役立つ Q&A 1. 認知症予防のための運動方法について教えてください. *Geriatric Medicine*, 60(7): 635-638, 2022.
- 10) 島田裕之. コラム 歴代「総合リハビリテーション賞」受賞者の今～第 11 回総合リハビリテーション賞「21 か月間の縦断研究による虚弱高齢者の転倒頻度と身体機能変化との関係」～. *総合リハビリテーション*, 50(6): 599, 2022.
- 11) 李 相倫. 臨床に役立つ Q&A 2. スマートフォンアプリケーションなど、IOT 技術を活かした介護予防は可能でしょうか. *Geriatric Medicine*, 60(6): 543-545, 2022.
- 12) 島田裕之. 認知機能低下とフレイル: 認知的フレイルの概念と介入方法. *カレントセラピー*, 40(5): 40-45, 2022.
- 13) 土井剛彦. フレイル高齢者に対するホームエクササイズ指導のポイント. *理学療法*, 39(3): 246-257, 2022.

(3) 特許

(4) その他

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 島田裕之. 身体活動による認知症予防のエビデンスと今後の展望. 第 41 回日本認知症学会学術集会・第 37 回日本老年精神医学会, シンポジウム 48「生活習慣介入による AD 予防のエビデンス」. 2022 年 11 月 27 日. 東京都(ハイブリッド開催).
- 2) 土井剛彦. NCGG-SGS 研究における最新知見. 第 41 回日本認知症学会学術集会・第 37 回日本老年精神医学会, シンポジウム 18「本邦における認知症コホート研究の最前線」. 2022 年 11 月 25 日. 東京都(ハイブリッド開催).
- 3) 島田裕之. [司会]理学療法学のこれからー理学療法のパテンシャルと励起ー. 第 9 回日本予防理学療法学会学術大会, 教育講演(予防). 2022 年 11 月 19 日. 東京都(ハイブリッド開催).
- 4) 土井剛彦. 歩行と認知機能の関係について. 第 1 回日本老年療法学会学術集会, 寄付セミナー. 2022 年 10 月 2 日. 恩納村.
- 5) 島田裕之. [座長]フレイルの早期検知に向けたデジタル領域からの取り組み. 第 1 回日本老年療法学会学術集会, ランチョンセミナー2. 2022 年 10 月 2 日. 恩納村.
- 6) 島田裕之. 老年療法学の確立へ向けて～多職種連携の重要性～. 第 1 回日本老年療法学会学術集会, 会長講演. 2022 年 10 月 2 日. 恩納村.
- 7) 島田裕之. 認知症予防を目的としたデジタルヘルスの推進. 第 1 回日本老年療法学会学術集会, ランチョンセミナー1. 2022 年 10 月 1 日. 恩納村.
- 8) 島田裕之. 認知症予防における ICT 活用. 第 11 回日本認知症予防学会学術集会, 認知症予防専門士スキルアップセミナー. 2022 年 9 月 25 日. 福岡市(ハイブリッド開催).
- 9) 牧野圭太郎. 地域高齢者の心血管リスクと認知症予防. 第 11 回日本認知症予防学会学術集会, シンポジウム 9「生活習慣病と認知症予防」. 2022 年 9 月 24 日. 福岡市(ハイブリッド開催).
- 10) 島田裕之. MCI に対する地域での取り組み. 第 11 回日本認知症予防学会学術集会, シンポジウム 5「MCI 診療における認知症予防専門医の役割」. 2022 年 9 月 23 日. 福岡市(ハイブリッド開催).
- 11) 島田裕之. 認知障害を有する高齢者における転倒予防. 第 59 回日本リハビリテーション医学会学術集会, 教育講演. 2022 年 6 月 25 日. 横浜市.
- 12) 土井剛彦. MCI の病態と対応:コホート研究において. 第 64 回日本老年医学会学術集会, シンポジウム 12「MCI の病態と対応」. 2022 年 6 月 3 日. 大阪市.
- 13) 島田裕之. [座長]老年症候群に対する非薬物療法の現状と期待. 第 64 回日本老年医学会学術集会, シンポジウム 25. 2022 年 6 月 3 日. 大阪市.
- 14) 島田裕之. 健康寿命を阻害する諸問題:疫学研究からの知見. 第 86 回日本生化学中部支部例会, シンポジウム「生き抜く生化学」. 2022 年 5 月 21 日. Web 開催.
- 15) 島田裕之. 予防理学療法のこれから. 日本予防理学療法学会第 7 回サテライト集会, 特別講演. 2022 年 5 月 21 日. 霧島市(ハイブリッド開催).

(2) 国際学会

- 1) Shimada H, Uchitomi Y. [Moderator] Session 3「Prospects for social implementation of multifactorial interventions for dementia prevention」. The 17th International Symposium on Geriatrics and Gerontology. 2022 年 12 月 3 日. 東浦町(ハイブリッド開催).

- 2) Lee S. Session 3「Prospects for social implementation of multifactorial interventions for dementia prevention」3. Is a health promotion program using IoT technology effective for older adults living in the community?. The 17th International Symposium on Geriatrics and Gerontology. 2022年12月3日. 東浦町(ハイブリッド開催).
- 3) Shimazu T, Saito J, Odawara M, Fujimori M, Inagaki M, Ito M, Kanaoka K, Kikuchi H, Kuroda Y, Okada H, Takehara K, Doi T, Iwanaga Y, Kim Y, Uchitomi Y. Building D&I capacity in Japan through the National Center Consortium in Implementation Science for Health Equity (N-EQUITY). 15th Annual Conference on the Science of Dissemination and Implementation in Health. 2022年12月13日. Washington DC.
- 4) Shimada H. [Moderator]Symposium 4「Community approach to prevent frailty and sarcopenia」. The 8th Asian Conference for Frailty And Sarcopenia. 2022年10月27日. 名古屋市(ハイブリッド開催).
- 5) Katayama O, Lee S, Bae S, Makino K, Chiba I, Harada K, Morikawa M, Tomida K, Shimada H. Examining the factors that moderate progression from subjective cognitive decline to objective cognitive decline: a 4-year longitudinal study. Alzheimer's Association International Conference. 2022年7月31日~8月4日. San Diego(ハイブリッド開催).

(3)一般発表

- 1) 谷口善昭, 中井雄貴, 赤井田将真, 立石麻奈, 木内悠人, 牧迫飛雄馬. 地域在住高齢者における筋量、握力、認知機能が社会的フレイルの変化におよぼす影響. 第9回日本予防理学療法学会学術大会. 2022年11月20日. 東京都(ハイブリッド開催).
- 2) 牧迫飛雄馬, 赤井田将真, 白土大成, 立石麻奈, 谷口善昭, 愛下由香里, 福榮竜也, 木内悠人, 倉津諒大. 中年者におけるコロナ禍での外出自粛で自覚された身体の衰えが腰痛発生へ与える影響. 第9回日本予防理学療法学会学術大会. 2022年11月19日. 東京都(ハイブリッド開催).
- 3) 福榮竜也, 牧迫飛雄馬, 赤井田将真, 白土大成, 谷口善昭, 立石麻奈, 木内悠人, 愛下由香里, 倉津諒大. 自動車運転を中止した中高年者における交通の利用頻度と社会的フレイルの関連性. 第9回日本サルコペニア・フレイル学会大会. 2022年10月30日. 草津市(ハイブリッド開催).
- 4) 石井秀明, 土井剛彦, 堤本広大, 中窪 翔, 栗田智史, 島田裕之. 高齢ドライバーのヒヤリハット経験と身体的フレイル及びうつ徴候との関連. 第1回日本老年療法学会学術集会. 2022年10月2日. 恩納村.
- 5) 見須裕香, 片山 脩, 李 相倫, 原田健次, 富田浩輝, 森川将徳, 西島千陽, 山口 亨, 藤井一弥, 島田裕之. 身体的フレイルと社会的フレイルの経時的相互関係～交差遅延効果モデルを用いた検証～. 第1回日本老年療法学会学術集会. 2022年10月2日. 恩納村.
- 6) 西島千陽, 片山 脩, 李 相倫, 原田健次, 森川将徳, 富田浩輝, 山口 亨, 藤井一弥, 見須裕香, 島田裕之. 食品摂取多様性は身体的フレイルを有する高齢者の要介護発生リスクを軽減するか. 第1回日本老年療法学会学術集会. 2022年10月2日. 恩納村.
- 7) 谷口善昭, 赤井田将真, 立石麻奈, 中井雄貴, 木内悠人, 窪菌琢郎, 竹中俊宏, 大石 充, 牧迫飛雄馬. 地域在住高齢者の動脈硬化と骨格筋量の低下は関連する. 第1回日本老年療法学会学術集会. 2022年10月1日. 恩納村.
- 8) 白土大成, 谷口善昭, 木内悠人, 赤井田将真, 立石麻奈, 窪菌琢郎, 大石 充, 牧迫飛雄馬. 地域在住高齢者における PGC-1 α 遺伝子多型と転倒との関連. 第1回日本老年療法学会学術集会. 2022年

- 10月1日. 恩納村.
- 9) 李 相倫, 原田健次, 片山 脩, 冨田浩輝, 森川将徳, 藤井一弥, 西島千陽, 山口 亨, 見須裕香, 島田裕之. 乳・乳製品摂取と認知機能低下との関連～地域在住高齢者の大規模コホート研究～. 第1回日本老年療法学会学術集会. 2022年10月1日. 恩納村.
 - 10) 木内悠人, 土井剛彦, 堤本広大, 中窪 翔, 栗田智史, 西本和平, 牧迫飛雄馬, 島田裕之. 地域在住高齢者における摂取食品の多様性と領域別にみた認知機能との関連性. 第1回日本老年療法学会学術集会. 2022年10月1日. 恩納村.
 - 11) 片山 脩, 李 相倫, 裴 成琠, 牧野圭太郎, 千葉一平, 原田健次, 森川将徳, 冨田浩輝, 島田裕之. 非対面交流は後期高齢者の要介護発生予防に有効な戦略となるかー観察的前向きコホート研究ー. 第1回日本老年療法学会学術集会. 2022年10月1日. 恩納村.
 - 12) 冨田浩輝, 李 相倫, 片山 脩, 原田健次, 森川将徳, 山口 亨, 西島千陽, 藤井一弥, 見須裕香, 島田裕之. 難聴高齢者における補聴器装用と認知機能低下の関連: 心血管リスクレベルによる層別化解析. 第1回日本老年療法学会学術集会. 2022年10月1日. 恩納村.
 - 13) 藤井一弥, 李 相倫, 原田健次, 牧野圭太郎, 片山 脩, 冨田浩輝, 山口 亨, 西島千陽, 見須裕香, 島田裕之. 高齢期における就労形態が要介護発生に与える影響. 第1回日本老年療法学会学術集会. 2022年10月1日. 恩納村.
 - 14) 土井剛彦, 栗田智史, 堤本広大, 中窪 翔, 木内悠人, 西本和平, 島田裕之. フレイル高齢者におけるセルフモニタリングによる活動状況. 第1回日本老年療法学会学術集会. 2022年10月1日. 恩納村.
 - 15) 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. 地域在住高齢者における睡眠の質とMotoric cognitive risk syndromeの関連性. 第1回日本老年療法学会学術集会. 2022年10月1日. 恩納村.
 - 16) 西本和平, 土井剛彦, 堤本広大, 中窪 翔, 栗田智史, 木内悠人, 島田裕之. 体脂肪率からみた肥満高齢者におけるDiabetes statusと筋力・身体機能との関連. 第1回日本老年療法学会学術集会. 2022年10月1日. 恩納村.
 - 17) 森川将徳, 李 相倫, 原田健次, 牧野圭太郎, 片山 脩, 山口 亨, 西島千陽, 藤井一弥, 見須裕香, 島田裕之. 社会的孤立と情報通信機器使用の有無が要介護発生に与える影響. 第1回日本老年療法学会学術集会. 2022年10月1日. 恩納村.
 - 18) 山口 亨, 片山 脩, 李 相倫, 原田健次, 森川将徳, 冨田浩輝, 西島千陽, 藤井一弥, 見須裕香, 島田裕之. サルコペニアおよび収縮期血圧と死亡リスクとの関連性: 観察的前向きコホート研究. 第1回日本老年療法学会学術集会. 2022年10月1日. 恩納村.
 - 19) 原田健次, 李 相倫, 片山 脩, 森川将徳, 冨田浩輝, 山口 亨, 西島千陽, 藤井一弥, 見須裕香, 島田裕之. 認知的フレイルの高齢者における楔前部-眼窩前頭皮質・島皮質の安静時脳機能ネットワークの低下. 第1回日本老年療法学会学術集会. 2022年10月1日. 恩納村.
 - 20) 栗田智史, 土井剛彦, 堤本広大, 中窪 翔, 木内悠人, 西本和平, 島田裕之. 地域在住高齢者におけるActive Mobility Indexと身体機能の関連. 第1回日本老年療法学会学術集会. 2022年10月1日. 恩納村.
 - 21) 冨田浩輝, 李 相倫, 牧野圭太郎, 原田健次, 片山 脩, 森川将徳, 山口 亨, 西島千陽, 島田裕之. 視聴覚の二重感覚障害と生活範囲の変化との関連: 2年間の追跡調査. 第11回日本認知症予防学会

- 学術集会. 2022年9月24日. 福岡市(ハイブリッド開催).
- 22)黒田佑次郎, 後藤あや, 島田裕之, 大塚 礼, 山田 実, 藤原佳典, 清家 理, 杉本大貴, 松本奈々恵, 藤田康介, 内田一彰, 荒井秀典, 櫻井 孝. 軽度認知障害を有する高齢者に向けた認知症進行予防と心理的支援のための手引きの開発. 第11回日本認知症予防学会学術集会. 2022年9月23日. 福岡市(ハイブリッド開催).
- 23)栗田智史, 土井剛彦, 堤本広大, 中窪 翔, 木内悠人, 西本和平, 島田裕之. 地域在住高齢者における Activity Mobility Index とサルコペニアの関連. 第64回日本老年医学会学術集会. 2022年6月4日. 大阪市.
- 24)片山 脩, 李 相倫, 裴 成琉, 牧野圭太郎, 千葉一平, 原田健次, 森川将徳, 冨田浩輝, 島田裕之. 非対面交流は抑うつ症状とフレイルの予防に有効な戦略となるか—観察的前向きコホート研究—. 第64回日本老年医学会学術集会. 2022年6月4日. 大阪市.
- 25)木内悠人, 土井剛彦, 堤本広大, 中窪 翔, 栗田智史, 西本和平, 牧迫飛雄馬, 島田裕之. 地域在住高齢者における食品の摂取頻度とサルコペニアとの関連. 第64回日本老年医学会学術集会. 2022年6月3日. 大阪市.
- 26)冨田浩輝, 李 相倫, 裴 成琉, 牧野圭太郎, 千葉一平, 片山 脩, 原田健次, 森川将徳, 島田裕之. 地域在住高齢者における聴覚・視覚の二重感覚障害と認知機能との関連—横断研究—. 第64回日本老年医学会学術集会. 2022年6月3日. 大阪市.
- 27)島田裕之, 土井剛彦, 李 相倫, 堤本広大, 牧野圭太郎, 中窪 翔, 原田健次, 栗田智史, 片山 脩, 荒井秀典. 歩行速度低下者における要介護発生の関連要因. 第64回日本老年医学会学術集会. 2022年6月3日. 大阪市.
- 28)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. 地域在住高齢者における長時間睡眠および身体活動とサルコペニアの関連性. 第64回日本老年医学会学術集会. 2022年6月3日. 大阪市.
- 29)西本和平, 土井剛彦, 堤本広大, 中窪 翔, 栗田智史, 木内悠人, 島田裕之. 地域在住高齢者における HbA1c とサルコペニアとの関連. 第64回日本老年医学会学術集会. 2022年6月3日. 大阪市.
- 30)酒井義人, 渡邊 剛, 若尾典充, 松井寛樹, 渡邊 研, 島田裕之. 高齢者の非特異的慢性疼痛におけるゲノムワイド関連解析. 第64回日本老年医学会学術集会. 2022年6月3日. 大阪市.
- 31)李 相倫, 裴 成琉, 牧野圭太郎, 原田健次, 千葉一平, 片山 脩, 冨田浩輝, 森川将徳, 島田裕之. 地域在住高齢者を対象とした日常生活における活動と脳萎縮と認知機能との関連: cognitive resilience の検討. 第64回日本老年医学会学術集会. 2022年6月2日. 大阪市.
- 32)土井剛彦, 中窪 翔, 堤本広大, 栗田智史, 木内悠人, 西本和平, 島田裕之. Motoric Cognitive Risk Syndrome と白質病変の関連性. 第64回日本老年医学会学術集会. 2022年6月2日. 大阪市.
- 33)瀬尾加奈子, 山城由華吏, 須藤元喜, 片岡 潔, 李 相倫, 島田裕之. 活動量計による日常歩行速度と認知機能低下との関連検討. 第64回日本老年医学会学術集会. 2022年6月2日. 大阪市.
- 34)森川将徳, 李 相倫, 牧野圭太郎, 裴 成琉, 原田健次, 千葉一平, 片山 脩, 冨田浩輝, 島田裕之. 社会的孤立およびスマートフォン使用と認知機能との関連: 地域在住高齢者を対象にした横断研究. 第64回日本老年医学会学術集会. 2022年6月2日. 大阪市.
- 35)原田健次, 裴 成琉, 李 相倫, 牧野圭太郎, 千葉一平, 片山 脩, 冨田浩輝, 森川将徳, 島田裕之. 地域在住高齢者における生活活動範囲と海馬体積の関係. 第64回日本老年医学会学術集会. 2022

年6月2日、大阪市。

(4)その他

- 1) 土井剛彦. 脳とからだの元気アップで認知症予防を. 認知症予防講演会. 2023年3月11日. 笠松町.
- 2) 島田裕之. LIFE データの活用や運用について. 福井県理学療法士会オンライン講習会. 2023年3月10日. Web開催.
- 3) 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4年度健康運動指導士更新必修講座. 2023年2月19日. 長崎市.
- 4) 島田裕之. 認知症予防について、脳賦活運動について. 第2回なごや介護予防・認知症予防プログラム事業者研修会. 2023年2月13日. 名古屋市.
- 5) 土井剛彦. 論文執筆にあたり気を付けたいこと～これから論文を書く人へ～. 2022年度予防理学療法セミナー. 2023年2月12日. Web開催.
- 6) 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4年度健康運動指導士更新必修講座. 2023年2月5日. 仙台市.
- 7) 島田裕之. データ活用に基づく認知機能研究の最新知見. 日本セルフケア推進協議会 データ活用部会ワーキンググループ講演会. 2023年2月3日. 東京都.
- 8) 土井剛彦. 認知機能の評価について. 認知機能評価研修会. 2023年2月1日. Web開催.
- 9) 土井剛彦. コグニサイズに関する実践方法、地域の活動事例の紹介、新しい知見等. 第2回「コグニサイズ地域ミーティング」. 2023年1月中旬～3月中旬. オンデマンド配信.
- 10) 土井剛彦. 認知機能と介護ロボット活用. 山口県介護ロボット地域フォーラム. 2023年1月14日. 下関市.
- 11) 島田裕之. 予防理学療法【第1回】予防理学療法概論 Part②介護予防マニュアル/PTの役割. リハノメ(Web配信セミナー). 2023年1月13日配信開始. Web配信.
- 12) 島田裕之. 予防理学療法【第1回】予防理学療法概論 Part①予防理学療法とは/老化について. リハノメ(Web配信セミナー). 2023年1月10日配信開始. Web配信.
- 13) 土井剛彦. 認知機能障害を有する高齢者の歩行機能特性と予後について. 令和4年度札幌医科大学オープンセミナー. 2022年12月23日. 札幌市.
- 14) 土井剛彦. コグニサイズの理論と実践(講義・実習). 令和4年度あいちオレンジリーダー養成研修会. 2022年12月16日. 東浦町.
- 15) 島田裕之. シンポジウムIII「健康寿命とサルコペニア・フレイル」地域におけるフレイル予防の効果と社会実装. 熊本大学健康長寿代謝制御研究センター・国立長寿医療研究センター 第1回共同シンポジウム. 2022年12月10日. 熊本市(ハイブリッド開催).
- 16) 土井剛彦. コグニサイズに関する実践方法、地域の活動事例の紹介、新しい知見等. 第1回「コグニサイズ地域ミーティング」. 2022年12月7日. Web開催.
- 17) 島田裕之. 【特別講演I】Active Lifestyleの獲得によるフレイル・認知症予防. 第33回N-Pネットワーク研究会. 2022年12月6日. Web開催.
- 18) 島田裕之. 社会的健康度に関する研究内容について. 第3回ウェルネスFCP. 2022年11月28日. 東京都.
- 19) 島田裕之. 認知症予防とコグニサイズの実際. 日進市南ヶ丘元気塾. 2022年11月24日. 日進市.

- 20) 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 4 年度健康運動指導士更新必修講座. 2022 年 11 月 20 日. 伊予市.
- 21) 土井剛彦. 標準的な身体機能評価. 甲南女子大学看護リハビリテーション学部理学療法学科主催 Web 講演. 2022 年 11 月 15 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 4 年度健康運動指導士更新必修講座. 2022 年 11 月 12 日. 福岡市.
- 23) 島田裕之. 市民公開講座「運動で認知症のリスクを減らそう: デジタルヘルス技術を活用したアプローチ」. 第 38 回東海北陸理学療法学会. 2022 年 10 月 30 日. Web 開催.
- 24) 土井剛彦. 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、コグニサイズの実践的な内容. 令和 4 年度認知症予防運動指導者養成事業. 2022 年 10 月 21 日. Web 開催.
- 25) 李 相倫. アクションリサーチの研究方法について. 国際医療福祉大学小田原保健医療学部看護学科勉強会. 2022 年 10 月 16 日. Web 開催.
- 26) 島田裕之. 活動の促進による認知症予防の効果と実践方法. 認知症市民公開講座. 2022 年 10 月 15 日. 桑名市(ハイブリッド開催).
- 27) 島田裕之. 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 4 年度認知症予防運動指導者養成事業. 2022 年 10 月 3 日. Web 開催.
- 28) 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 9 月 14 日. 名古屋市.
- 29) 西島千陽. 健康食品の正しい利用法～安全性確保のためにできること～. 女子栄養大学香友会主催 令和 4 年度 第 2 回専門家講座. 2022 年 9 月 3 日. Web 開催.
- 30) Shimada H. Session 2[Intervention to prevent cognitive decline] Preventing Dementia and Frailty Using Digital Health. MCI フォーラム 第 1 回シンポジウム. 2022 年 9 月 3 日. Web 開催.
- 31) 島田裕之. 特別講演会① 認知症予防と高齢者の健康づくりについて. 第 8 回健康寿命延伸都市協議会総会・大会. 2022 年 8 月 26 日. Web 開催.
- 32) 西本和平. 検査データの活用方法. 認知機能評価研修会. 2022 年 7 月 19 日. Web 開催.
- 33) 木内悠人. 認知機能評価 NCGG-FAT の概要・演習. 認知機能評価研修会. 2022 年 7 月 19 日. Web 開催.
- 34) 土井剛彦. 認知症・評価の概論について. 認知機能評価研修会. 2022 年 7 月 19 日. Web 開催.
- 35) 中窪 翔. ロコモティブシンドローム予防(基礎)について. 令和 4 年度食育推進員・健康づくり推進員学習会. 2022 年 7 月 6 日. 大府市.
- 36) 土井剛彦. Mild cognitive impairment(MCI)に理学療法でどう立ち向かうのか?. 日本理学療法士連盟青年局主催研修会「1 ヶ月パワーアップチャレンジ」. 2022 年 7 月 4 日. Web 開催.
- 37) 島田裕之. 運動と認知機能低下リスクの低減について. 地域住民のブレインパフォーマンスを考える会. 2022 年 5 月 13 日. Web 開催.
- 38) 土井剛彦. 各分野の知識を刷新! 理学療法アップデートセミナー～あなたの知識は常識? 非常識? ～予防認知症編～. Rehatech Links(株)・(株)メドレー主催 リモート講習会. 2022 年 4 月 30 日. Web 開催.
- 39) 島田裕之. 高齢者の活動促進と健康寿命. 第 2 回カケガワトーク. 2022 年 4 月 24 日. Web 開催.

V. 研究班会議の発表

VI. メディア

テレビ出演	2 件
新聞掲載	2 件
雑誌掲載	4 件

VII. 受賞

- 1) 冨田浩輝, 李 相侖, 牧野圭太郎, 原田健次, 片山 脩, 森川将徳, 山口 亨, 西島千陽, 島田裕之. 視聴覚の二重感覚障害と生活範囲の変化との関連:2 年間の追跡調査. 第 11 回日本認知症予防学会学術集会 浦上賞.
- 2) 冨田浩輝, 李 相侖, 裴 成琉, 牧野圭太郎, 千葉一平, 片山 脩, 原田健次, 森川将徳, 島田裕之. 地域在住高齢者における聴覚・視覚の二重感覚障害と認知機能との関連—横断研究—. 第 64 回日本老年医学会学術集会 会長奨励演題賞.
- 3) 森川将徳, 李 相侖, 牧野圭太郎, 裴 成琉, 原田健次, 千葉一平, 片山 脩, 冨田浩輝, 島田裕之. 社会的孤立およびスマートフォン使用と認知機能との関連:地域在住高齢者を対象にした横断研究. 第 64 回日本老年医学会学術集会 会長奨励演題賞.
- 4) 片山 脩, 李 相侖, 裴 成琉, 牧野圭太郎, 千葉一平, 原田健次, 森川将徳, 冨田浩輝, 島田裕之. 非対面交流は抑うつ症状とフレイルの予防に有効な戦略となるか—観察的前向きコホート研究—. 第 64 回日本老年医学会学術集会 優秀演題賞.

VIII. 外部資金獲得状況

- 1) 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. 65 万円.
- 2) 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. 30 万円.
- 3) 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. 30 万円.
- 4) 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. 30 万円.
- 5) 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. 主任一括計上.
- 6) 島田裕之(分担). サルコペニア・フレイルの予防に関するヘルスケアサービスのためのガイドライン開発研究. 予防・健康づくりの社会実装に向けた研究開発基盤整備事業. 160 万円.
- 7) 島田裕之(分担). 生きがいボランティアシステムの構築による社会的孤立・孤独の持続的な予防. 社会技術研究開発事業. 1,085 万円.
- 8) 島田裕之(分担). ありたい未来を共に考え行動を促す AI ロボット. ムーンショット型研究開発事業. 700 万円.
- 9) 島田裕之(代表). 高齢者のスマートフォン利用促進を介したアクティブライフ・コミュニティーの形成. 長寿

- 科学研究者支援事業. 2,096 万円.
- 10) 島田裕之(代表). 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. 986 万円(総額 3,385 万円).
 - 11) 島田裕之(分担). The biological underpinnings of Motoric Cognitive Risk syndrome : a multi-center study.
Research Project Grant(R01). 39 万ドル.
 - 12) 土井剛彦(代表). フレイルからの改善に関するメカニズムの検討:10年間の長期縦断研究. 科学研究費助
成事業(科研費)基盤研究(B). 190 万円(総額 1,180 万円).
 - 13) 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(科研費)基盤研究(A). 20 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(科研費)若手研究. 60 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(科研費)基盤研究(C). 130 万円(総額 310 万円).
 - 16) 栗田智史(代表). コロナ禍における高齢者の身体・知的・社会的活動の経時変化と新規要介護発生の関
連. 科学研究費助成事業(科研費)基盤研究(C). 140 万円(総額 320 万円).
 - 17) 木内悠人(代表). 地域在住高齢者における包括的な食スコア指標の開発. 科学研究費助成事業(科研
費)研究活動スタート支援. 110 万円(総額 220 万円).
 - 18) 西本和平(代表). サルコペニアを有する高齢者の脳容量および認知機能変化に影響を与える因子の解明.
科学研究費助成事業(科研費)研究活動スタート支援. 110 万円(総額 220 万円).
 - 19) 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委縮との関連. 科学研究費
助成事業(科研費)基盤研究(C). 60 万円(総額 340 万円).
 - 20) 牧野圭太郎(代表). 認知予備軍に寄与するライフスタイルの解明:ライフログデータを用いた検討. 科学研
究費助成事業(科研費)基盤(C). 60 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(科研費)特別研究員奨励金. 100 万円(総額 310 万円).
 - 22) 片山 脩(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(科研費)特別研究員奨励金. 90 万円(総額 280 万円).
 - 23) 富田浩輝(代表). 感覚器が高齢者の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
-.科学研究助成事業(科研費). 110 万円(総額 220 万円).
 - 24) 片山 脩(代表). 脳波による認知症発症前の症状ステージ判別指標の解明. 科学研究費助成事業(科研
費)若手研究. 180 万円(総額 350 万円).
 - 25) 片山 脩(分担). 脳卒中感覚運動機能障害改善のための個別最適化リハビリテーションシステムの創成.
科学研究費助成事業(科研費)基盤(B). 5 万円.
 - 26) 片山 脩(分担). pre-MCI の早期発見・改善に向けた抑制機能を指標とするソフトウェア開発.科学研究費助
成事業(科研費)挑戦的研究(萌芽). 5 万円
 - 27) 森川将徳(代表). 糖尿病高齢者に特異的な骨折発生を予測できる Planned gait time のカットオフ値の算
出.110 万円(総額 220 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及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: 金 雪瑩, 進藤由美(併任)

特任研究員: 小松亜弥音

研究補助員: 江本 愛, 土井美津子, 渡邊賀世, 富田かおり, 中井千尋, 中嶋知子, 江口幸枝,
牧 美里

客員研究員: 村田千代栄, 鄭 丞媛

外来研究員: 安元佐織, 野口泰司, Jessica Katherine Bone

研 究 生: 中村廣隆

III. 2022 年度の活動内容

1. 研究活動

(1) 地域在住高齢者を対象とする調査データの解析および要介護者と家族を対象とする調査の準備

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データを用いた観察研究を実施している。

2022 年度は、軽度(要支援～要介護 1 程度)の要介護認定者と家族を対象とするデータ取得を目指し、愛知県内の 3 市町との覚書締結を進めた。また、医療・介護・保健の公的データの解析計画の検討、調査デザインと調査項目の検討、2021 年度に開発した測定尺度および既存の尺度の短縮版の開発を行った。

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身体機能低下や抑うつ発症などと関連することを、複数の学術論文で報告した。(Nakagawa et al., 2022 *Social Science & Medicine*; Noguchi et al., 2023 *Journal of the American Medical Directors Association*)。

さらに、当センターもの忘れセンターや国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所との共同研究では、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学術論文を発表した(Noguchi et al., 2022 *Geriatrics & Gerontology International*)。

(2) 認知症者と家族ペアへの社会参加型プログラムの開発

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

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。2022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。分析目標例数を達成し、試験を完了した。

また、アート鑑賞・自己表現プログラムの地域実践に向けた育成プログラム開発とマニュアル作成準備を行った(勇美記念財団の助成による)。あわせて、認知症の本人と家族介護者がペアで参加できる支援プログラムの近隣3市町における実施状況と課題を把握するためのアンケート調査を実施した(日本生命財団の助成による)。

(3) 認知症者の意思決定支援に関する研究

専門職による認知症者への意思決定支援の実態を把握するため、全国の介護保険施設、療養病床、訪問看護ステーション計3000施設に所属する看護師を対象とした調査を実施し、解析を行った。

また、認知症者と家族が診断を受けてから亡くなるまでの間、どのような局面での意思決定を困難とし、その決定をどのように感じているか、どのような支援を得たかを把握するため、当センターもの忘れ外来受診者とその家族を対象とする質問紙調査を実施し、成果報告書にまとめた。

(4) その他研究プロジェクト

① 認知症者の重度化予防のための予測ツールの開発

軽度要介護者や認知症者の重度化予防・予後改善に重要な要因を簡便に測定・スコア化するタブレット型ツールを開発のための基礎的検討を行った。認知機能測定ツールである NCGG-FAT の認知症者への測定可能性を検証後、アプリを改良した。また、NCGG-STORIES データの解析から、認知症者や要介護者の予後に重要な項目を検討した(長寿医療研究開発費 21-45 の助成による)。

② 介護における性差とその関連要因

世界保健機関(WHO)の受託を受け、介護費用や介護サービスの利用の性差、家族介護者における介護提供や介護負担感の性差、これらの性差を軽減する可能性のある制度・支援、および性的少数者における介護サービス利用への障壁についてレビューを実施し、成果報告書をまとめた。

2. 社会活動

- 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、監事(斎藤 民)
- 3) 日本老年学会あり方委員会 委員(斎藤 民)
- 4) Geriatrics and Gerontology International Associate Editor(斎藤 民)
- 5) Gerontology & Geriatrics Education Editorial Board Member(斎藤 民)
- 6) 日本老年社会科学会 理事(中川 威)
- 7) Acta Psychologica Editorial Board Member(中川 威)
- 8) BMC Psychology Editorial Board Member(中川 威)
- 9) 発達心理学研究 副編集委員長(中川 威)
- 10) ヒューマンインタフェース学会 評議員(岡橋さやか)
- 11) 東海公衆衛生学会 評議員(野口泰司)

- 12) 東海公衆衛生雑誌 編集委員(野口泰司)
- 13) 老年社会科学 査読委員(野口泰司)
- 14) 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)

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Kino S, Stickley A, Arakawa Y, Saito M, Saito T, Kondo N. Social isolation, loneliness, and their correlates in older Japanese adults. *Psychogeriatrics : the official journal of the Japanese Psychogeriatric Society*, doi: 10.1111/psyg.12957, 2023.
- 2) Okahashi S, Sakamoto K, Hashiya F, Kumasaka K, Yamaguchi T, Seiyama A, Utsumi J. Development of an Electric Pegboard (e-Peg) for Hand Dexterity Improvement and Cognitive Rehabilitation: A Preliminary Study. *Advanced Biomedical Engineering*, 12:81-90, 2023.
- 3) Shrestha RM, Inoue Y, Yamamoto S, Fukunaga A, Sampei M, Okubo R, Morisaki N, Ohmagari N, Funaki T, Ishizuka K, Yamaguchi K, Sasaki Y, Takeda K, Miyama T, Kojima M, Nakagawa T, Nishimura K, Ogata S, Umezawa J, Tanaka S, Inoue M, Konishi M, Miyo K, Mizoue T. The association between experience of COVID-19-related discrimination and psychological distress among healthcare workers for six national medical research centers in Japan. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, doi:10.1007/s00127-023-02460-w, 2023.
- 4) Ishioka L Y, Masui Y, Nakagawa T, Ogawa M, Inagaki H, Yasumoto S, Ikebe K, Kamide K, Arai Y, Ishizaki T, Gondo Y. Early- to late-life environmental factors and late-life global cognition in septuagenarian and octogenarians: The SONIC study. *Acta Psychologica*, 233 103844, 2023.
- 5) 神谷真有美, 濱田昌実, 近藤洋子, 下島礼子, 野口泰司, 梶田悦子. 地域住民の主観的幸福感と個人レベルのソーシャルキャピタルとの関連: 男女別、社会的孤立別検討. *岐阜協立大学論集*, 56(2) 143-155, 2023.
- 6) Ono R, Sakurai T, Sugimoto T, Uchida K, Nakagawa T, Noguchi T, Komatsu A, Arai H, Saito T. Mortality Risks and Causes of Death by Dementia Types in a Japanese Cohort with Dementia: NCGG-Stories. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2023;92(2):487-498, 2023.
- 7) Liu Chang, 渡邊勇輝, 山本豪志朗, 岡橋さやか. 遂行機能・注意リハビリテーションを目的とする没入型バーチャルリアリティ認知課題に関する検討. *ヒューマンインタフェース学会論文誌*, 2023年25巻1号 p.29-34, 2023.
- 8) Jin X, Uda K, Ishimaru M, Kihara T, Sugiyama T, Yamagishi K, Iso H, Tamiya N. The Effect of Business Operating Systems on Nursing Home Termination. *International Journal of Public Health*, 68:1605439, 2023.
- 9) Noguchi T, Hayashi T, Kubo Y, Tomiyama N, Ochi A, Hayashi H. Living Alone and Depressive Symptoms Among Older Adults in the COVID-19 Pandemic: Role of Non-Face-to-Face Social Interactions. *Journal of the American Medical Directors Association*, 24(1)107-21, 2023.

- 10) Akema S, Mameno T, Nakagawa T, Inagaki H, Fukutake M, Hatta K, Murotani Y, Tsujioka Y, Hagino H, Higashi K, Takahashi T, Wada M, Maeda Y, Gondo Y, Kamide K, Kabayama M, Ishizaki T, Masui Y, Ogata S, Ikebe K. Relationship between occlusal force and psychological frailty in Japanese community-dwelling older adults: The Septuagenarians, Octogenarians, Nonagenarians Investigation with Centenarians study. *Journal of the American Geriatrics Society*, doi: 10.1111/jgs.18239, 2023.
- 11) 小島麻木, 岡橋さやか, 長野明紀. コミュニケーションアプリの開発と重度失語症者 1 症例に対する介入効果の検討. *言語聴覚研究*, 19(4), 2022.
- 12) Sano K, Miyawaki A, Abe K, Jin X, Watanabe T, Tamiya N, Kobayashi Y. Effects of cost sharing on long-term care service utilization among home-dwelling older adults in Japan. *Health Policy*, Vol126, Issue 12 1310-1316, 2022.
- 13) 大塚日花里, 岡橋さやか, 精山明敏. 地震映像視聴時の携帯型 NIRS を用いた情動研究. *ヒューマンインタフェース学会論文誌*, 24(4) 239-248, 2022.
- 14) Khairan P, Shirai K, Shobugawa Y, Cadar D, Saito T, Kondo K, Sobue T, Iso H. Pneumonia and subsequent risk of dementia: Evidence from the Japan Gerontological evaluation study. *International journal of geriatric, psychiatry*, 37(11), 2022.
- 15) Noguchi T, Sato M, Saito T. An approach to psychosocial health among middle-aged and older people by remote sharing of photos and videos from family members not living together: A feasibility study. *Frontiers in Public Health*, 10 962977, 2022.
- 16) Hirokawa K, Kasuga A, Matsumoto K, Omori Y, Masui Y, Nakagawa T, Ogawa M, Ishioka Y, Inagaki H, Ikebe K, Arai Y, Ishizaki T, Kamide K, Gondo Y. Associations between salivary testosterone levels and cognitive function among 70-year-old Japanese elderly: A cross-sectional analysis of the SONIC study. *Geriatrics & Gerontology International*, 22 (12) 1040-1046, 2022.
- 17) Saito J, Murayama H, Ueno T, Saito M, Haseda M, Saito T, Kondo K, Kondo N. Functional disability trajectories at the end of life among Japanese older adults: Findings from the JAGES. *Age and ageing*, 51(11), 2022.
- 18) Ito T, Sato M, Takahashi H, Omori C, Taniguchi Y, Jin X, Watanabe T, Noguchi H, Tamiya N. Mortality differences in disabled older adults by place of care in Japan: nationwide 10-year results. *Journal of Public Health Policy*, 43(4) : 542-559, 2022.
- 19) Nishikimi A, Nakagawa T, Fujiwara M, Watanabe K, Watanabe A, Komatsu A, Yasuoka M, Watanabe R, Naya M, Oshima H, Kitagawa Y, Tokuda H, Kondo I, Niida S, Sakurai T, Kojima M, Arai H. Humoral and cellular responses to the third COVID-19 BNT162b2 vaccine dose in research institute workers in Japan. *Journal of Infection*, 86(2):e33-e35, 2022.
- 20) 福定正城, 斎藤雅茂, 近藤克則, 斎藤 民. 対面・非対面交流のタイプ別にみた高齢者の主観的健康: JAGES2019 横断研究. *厚生指標*, 69(12)1-9, 2022.
- 21) Nakamoto I, Murayama H, Takase M, Muto Y, Saito T, Tabuchi T. Association between increased caregiver burden and severe psychological distress for informal caregivers during the COVID-19 pandemic in Japan: A cross-sectional study. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 102 104756-104756, 2022.

- 22) Seiyama A, Miura T, Sasaki Y, Okahashi S, Konishi N, Monte C. Characterization of forehead blood flow bias on NIRS signals during neural activation with a verbal fluency task. *Neuroscience Research*, doi:10.1016/j.neures, 2022.
- 23) 岡田進一, 杉山 京, 小松亜弥音. 在宅認知症高齢者に対するケアマネジメントの有効性: システマティックレビューとメタ分析. *日本在宅ケア学会誌*, 26(1) 32-47, 2022.
- 24) Jin X, Iwagami M, Sakata N, Mori T, Uda K, Tamiya N. Regional variation in long-term care spending in Japan. *BMC Public Health*, 22(1), 2022.
- 25) Komatsu A, Nakagawa T, Noguchi T, Saito T. Factors associated with decision-making involvement in community-dwelling older care recipients. *Geriatrics & Gerontology International*, 22(10) : 876-882, 2022.
- 26) Nakagawa T, Noguchi T, Komatsu A, Saito T. The role of social resources and trajectories of functional health following stroke. *Social Science & Medicine*, 311:115322, 2022.
- 27) Noguchi T, Suzuki S, Nishiyama T, Otani T, Nakagawa-Senda H, Watanabe M, Hosono A, Tamai Y, Yamada T. Association between work-related factors and happiness among working older adults: A cross-sectional study. *Annals of Geriatric Medicine and Research*, 26(3) 256-263, 2022.
- 28) Ishizaki T, Masui Y, Nakagawa T, Yoshida Y, Ishioka L Y, Hori N, Inagaki H, Ito K, Ogawa M, Kabayama M, Kamide K, Ikebe K, Arai Y, Gondo Y. Construct Validity of a New Health Assessment Questionnaire for the National Screening Program of Older Adults in Japan: The SONIC Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(16) 10330, 2022.
- 29) 佐藤幹也, 伊藤智子, 谷口雄大, 大森千尋, 金 雪瑩, 渡邊多永子, 高橋秀人, 野口晴子, 田宮菜奈子. 介護保険受給者台帳の資格喪失記録を死亡代理変数として使用することの妥当性の検討. *日本公衆衛生雑誌*, 69(8)617-624, 2022.
- 30) Noguchi T, Shang E, Nakagawa T, Komatsu A, Murata C, Saito T. Establishment Of the Japanese version of the dementia stigma assessment scale. *Geriatrics & Gerontology International*, 22(9)790-796, 2022.
- 31) Kasuga A, Yasumoto S, Nakagawa T, Ishioka Y, Kikuchi A, Inagaki H, Ogawa M, Hori N, Masui Y, Choe H, Muto H, Kabayama M, Godai K, Ikebe K, Kamide K, Ishizaki T, Gondo Y. Older Adults' Resilience Against Impact of Lifestyle Changes During the COVID-19 Pandemic. *Gerontology and Geriatric Medicine*, 8:233372142211162, 2022.
- 32) Nishikimi A, Watanabe K, Watanabe A, Yasuoka M, Watanabe R, Fujiwara M, Oshima H, Nakagawa T, Kitagawa Y, Tokuda H, Washimi Y, Niida S, Kojima M. Immune responses to COVID-19 vaccine BNT162b2 in workers at a research institute in Japan: 6-month follow-up survey. *Journal of Infection*, 85(2):174-211, 2022.
- 33) Tomiyama N, Noguchi T, Kubo Y, Hayashi T, Ochi A, Hiroyuki H. Association between decreased frequency of seeing friends and the onset of depressive symptoms among community-dwelling older adults: A longitudinal study. *Mental Health & Prevention*, 27 200243, 3 2022.
- 34) Watanabe R, Tsuji T, Ide K, Noguchi T, Yasuoka M, Kamiji K, Satake S, Kondo K, Kojima M. Predictive validity of the modified Kihon Checklist for the incidence of functional disability among

older people: A 3-year cohort study from the JAGES. *Geriatrics & Gerontology International*, 22(8) 667-674, 2022.

- 35) Inokuchi R, Jin X, Iwagami M, Sun Y, Sakamoto A, Ishikawa M, Tamiya N. Comparison of the Characteristics and Outcomes of COVID-19 Patients Treated by a Hospital-at-Home Service in Japan during the Alpha and Delta Waves. *Journal of Clinical Medicine*, 11(11) 3185-3185, 2022.
- 36) Nogimura A, Noguchi T, Otani T, Kamiiji K, Yasuoka M, Watanabe R, Ojima T, Kondo K, Kojima M. Chronic obstructive pulmonary disease and the mortality risk in male older adults: role of socioeconomic factors. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 102 104741, 2022.
- 37) 小林達矢, 竹中裕人, 立松典篤, 井上倫恵, 白井祐也, 野口泰司, 野寫一平, 杉浦英志. 地域在住高齢者におけるロコモ度 1 と身体機能評価の関連性についての検討. *理学療法学*, 49(3) 212-219, 2022.
- 38) Kubo Y, Noguchi T, Hayashi T, Tomiyama N, Ochi A Hayashi H. Eating alone and weight change in community-dwelling older adults during the coronavirus pandemic: a longitudinal study. *Nutrition*, 102 111697, 2022.
- 39) 林 浩之, 窪 優太, 林 尊弘, 越智 亮, 野口泰司, 富山直輝. 地域在住の高齢男性および女性の要介護認定発生リスクを高める健康関連状態. *作業療法(Japanese Occupational Therapy Research)* .41(2)206-213, 2022.
- 40) 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. *Preventive Medicine Reports*, 26 101741, 2022.
- 41) Komiyama J, Iwagami M, Mori T, Kuroda N, Jin X, Ito T, Tamiya N. Factors Associated with Outpatient Cardiac Rehabilitation Participation in Older Patients: A Population-Based Study Using Claims Data from Two Cities in Japan. *Annals of Clinical Epidemiology*, 4(1) 11-19, 2022.
- 42) Ide K, Jeong S, Tsuji T, Watanabe R, Miyaguni Y, Nakamura H, Kimura M, Katsunori K. Suggesting Indicators of Age-Friendly City: Social Participation and Happiness, an Ecological Study from the JAGES. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(9) 5096-5096, 2022.

(2) 書籍・総説

- 1) 斎藤 民. 家族介護者の高齢化. *総合リハビリテーション*, 50(6), 655-661, 2022.
- 2) 野寫一平, 野口泰司. 新たな評価法の統計—感度・特異度・ROC 曲線など—. *The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine*, 59(11), 2022.
- 3) 野口泰司. ポストコロナにおける高齢者の健康増進. *愛知県理学療法学会誌*, 34(2) 28, 2022.

(3) 特許

(4) その他

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 金 雪瑩. 介護サービスの利用および介護費における性差. 日本社会関係学会第3回研究大会. 2023年3月19日. 千葉(ハイブリッド開催).
- 2) 野口泰司. 家族介護者における介護負担とサービス利用の性差. 日本社会関係学会第3回研究大会. 2023年3月19日. 千葉(ハイブリッド開催).
- 3) 小松亜弥音. 既存政策・プログラムが性差軽減に資する可能性の検討. 日本社会関係学会第3回研究大会. 2023年3月19日. 千葉(ハイブリッド開催).
- 4) 金 雪瑩, 野口泰司, 小松亜弥音, 金森万里子, 斎藤 民. 介護における性差の研究動向と課題: サービス利用および介護資金に着目して. 日本社会関係学会第3回研究大会. 2023年3月19日. 千葉(ハイブリッド開催).
- 5) 斎藤 民, 野口泰司, 小松亜弥音, 中川 威, 村山洋史. 自主企画フォーラム: 社会老年学の視座から認知症者・要介護者の重度化予防・ウェルビーイング向上を考える. 日本老年社会科学会第64回大会. 2022年7月2日. 東京.
- 6) 野口泰司. 社会老年学の視座から認知症者・要介護者の重度化予防・ウェルビーイング向上を考える「要介護者の重症化予防・ウェルビーイング向上に対する社会的要因」. 日本老年社会科学会第64回大会. 2022年7月2日. 東京.
- 7) 野口泰司. コロナ禍がもたらした今後の健康課題を考えるー保健医療福祉の連携, データの活用, 健康への影響ー「地域高齢者への健康影響: コロナ禍における縦断調査結果より」. 第68回東海公衆衛生学会学術大会. 2022年7月2日. 鈴鹿(ハイブリッド開催).

(2)国際学会

- 1) Seiyama A, Miura T, Okahashi S, Konishi N, Monte C. Studies on early detection of sleep-onset signal during driving. 日本生理学会第100回記念大会. 2023年3月15日. 京都(ハイブリッド開催).
- 2) Nakamoto I, Murayama H, Takase M, Muto Y, Saito T, Tabuchi T. Association between increased caregiver burden and mental health during the COVID-19 pandemic in Japan. The Gerontological Society of America(GSA) 2022 Annual Scientific Meeting. 2022年11月3日. Indianapolis(ハイブリッド開催).
- 3) Komatsu A, Nakagawa T, Noguchi T, Saito T. Involvement in Care Decision-Making and Adverse Outcome Onset in Community-Dwelling Care Recipients in Japan. The Gerontological Society of America(GSA) 2022 Annual Scientific Meeting. 2022年11月5日. Indianapolis(ハイブリッド開催).
- 4) Noguchi T, Nakagawa T, Komatsu A, Erhua S, Murata C, Saito T. Interactions with People with Dementia, Learning Experiences, and Public Stigma Against Dementia. The Gerontological Society of America(GSA) 2022 Annual Scientific Meeting. 2022年11月3日. Indianapolis(ハイブリッド開催).
- 5) Nakagawa T, Noguchi T, Komatsu A, Okahashi S, Saito T. Changes in Life Satisfaction During the First Year of the COVID-19 Pandemic: A Longitudinal Study of Japanese Adults. The Gerontological Society of America(GSA) 2022 Annual Scientific Meeting. 2022年11月2日. Indianapolis(ハイブリッド開催).

- 6) Suzuki K, Liu C, Santos L, Ueshima H, Sugiyama O, Yamamoto G, Okahashi S, Kuroda T. Video-Based Quantitative Evaluation of Upper Limb Movements. ICDVRAT 2022 (International Conf. on Disability, Virtual Reality and Associated Technologies). 2022 年 9 月 7 日. Ponta Delgada, Azores (ハイブリッド開催).
- 7) Santos L, Liu C, Yamamoto G, Kuroda T, Okahashi S: RehaBricks- A Modular Electronic Peg Board for Exercise Adaptability in Upper Limb Rehabilitation. ICDVRAT 2022 (International Conf. on Disability, Virtual Reality and Associated Technologies). 2022 年 9 月 7 日. Ponta Delgada, Azores(ハイブリッド開催).
- 8) Nakagawa T, Sakurai T, Sugimoto T, Ono R, Noguchi T, Komatsu A, Uchida K, Kuroda Y, Arai H, Saito T. Cognitive changes predict mortality in people with Alzheimer's disease: NCGG-STORIES. Alzheimer's Association International Conference 2022. 2022 年 7 月 31 日. San Diego(ハイブリッド開催).

(3) 一般発表

- 1) 中川 威, 野口泰司, 小松亜弥音, 金 雪瑩, 岡橋さやか, 斎藤 民. 新型コロナウイルス感染症流行に伴う生活満足感の変化. 日本発達心理学会第 34 回大会. 2023 年 3 月 3 日. 茨木.
- 2) 渡邊良太, 斎藤雅茂, 上野貴之, 井手一茂, 辻 大士, 斎藤 民, 近藤克則. 死亡前 3 年間の介護サービス給付費のトラジェクトリ: 9 年間の縦断研究. 第 33 回日本疫学会学術総会. 2023 年 2 月 1 日. 浜松(ハイブリッド開催).
- 3) 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, 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 33 回日本疫学会学術総会. 2023 年 2 月 1 日. 浜松(ハイブリッド開催).
- 4) 水田明子, 尾島俊之, 斎藤 民, 近藤克則. 外出好き/家好きで介護開始後の主観的健康感悪化リスクは異なるか? 第 33 回日本疫学会学術総会. 2023 年 2 月 1 日. 浜松(ハイブリッド開催).
- 5) 野木村茜, 大谷隆浩, 野口泰司, 中川弘子, 渡邊美貴, 山田珠樹, 鈴木貞夫. 多世代同居と主観的健康感の関連. 第 33 回日本疫学会学術総会. 2023 年 2 月 1 日. 浜松(ハイブリッド開催).
- 6) 村田千代栄, 中村廣隆, 野口泰司, 斎藤 民. グループプログラムが高齢者に与える効果～混合研究法を用いた検討. 第 33 回日本疫学会学術総会. 2023 年 2 月 1 日. 浜松(ハイブリッド開催).
- 7) 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. 高齢者にやさしいまちは家族介護負担による抑うつを軽減するか: JAGES. 第 33 回日本疫学会学術総会. 2023 年 2 月 1 日. 浜松(ハイブリッド開催).
- 8) 木下彩栄, 岡橋さやか. 認知症患者の見える世界を理解し、生活を支える. 第 41 回日本認知症学会学術集会・第 37 回日本老年精神医学会合同大会. 2022 年 11 月 26 日. 東京(ハイブリッド開催).
- 9) 黒田佑次郎, 杉本大貴, 佐藤健一, 中川 威, 斎藤 民, 野口泰司, 小松亜弥音, 内田一彰, 小野 玲, 荒井秀典, 櫻井 孝. もの忘れ外来受診者における意欲の指標と生命予後との関連:

NCGG-STORIES. 第 41 回日本認知症学会・第 37 回日本老年精神医学会合同大会 2022 年 11 月 25 日. 東京(ハイブリッド開催).

- 10) 野口泰司, 林 尊弘, 窪 優太, 富山直輝, 越智 亮, 林 浩之. 新型コロナウイルス感染症流行下における独居高齢者の抑うつリスクに対する非対面交流の緩和影響:縦断研究. 第 9 回予防理学療法学会学術大会. 2022 年 11 月 19 日. 東京(ハイブリッド開催).
- 11) 村田千代栄, 野口泰司, 中村廣隆, 斎藤 民. ポジティブ心理学を応用したグループプログラムが高齢者の認知機能に与える効果. 第 81 回日本公衆衛生学会総会. 2022 年 10 月 7 日. 甲府(ハイブリッド開催).
- 12) 林 尊弘, 野口泰司, 窪 優太. COVID-19 流行下における地域在住高齢者の運動機能低下に対する余暇活動の緩和影響. 第 81 回日本公衆衛生学会総会. 2022 年 10 月 9 日. 甲府(ハイブリッド開催).
- 13) 野口泰司, 柿崎真沙子, 金 雪瑩, 村山洋史, 丹治史也, 田淵貴大, 斎藤 民. 家族介護者の介護終了後のメンタルヘルスの経過と近隣との社会関係:中高年者縦断調査. 第 81 回日本公衆衛生学会総会. 2022 年 10 月 7 日. 甲府(ハイブリッド開催).
- 14) 金 雪瑩, 小松亜弥音, 野口泰司, 中川 威, 斎藤 民. 特別養護老人ホームにおける介護職の離職に関連する施設特徴. 第 81 回日本公衆衛生学会総会. 2022 年 10 月 9 日. 甲府(ハイブリッド開催).
- 15) 斎藤 民, 野口泰司, 中川 威, 小松亜弥音, 村田千代栄. 一般成人における認知症者の社会参加に対する支援意識とその関連要因. 第 81 回日本公衆衛生学会総会. 2022 年 10 月 8 日. 甲府(ハイブリッド開催).
- 16) 野口泰司, 佐藤未知, 斎藤 民. 遠隔的な写真・動画共有による別居家族との交流促進の中高齢者の心理社会的健康影響: a feasibility study. 第 1 回日本老年療学会学術集会. 2022 年 10 月 1 日. 恩納(ハイブリッド開催).
- 17) 精山明敏, 三浦辰朗, 岡橋さやか, 小西奈美, モンテ・カセム. NIRS-EEG 同時測定による運転者の眠気検知に関する基礎研究. 第 28 回医用近赤外線分光法研究会・第 26 回酸素ダイナミクス研究会 合同研究会. 2022 年 10 月 1 日. 鹿児島.
- 18) 増井幸恵, 中川 威, 権藤恭之, 安元佐織, 小川まどか, 石岡良子, 春日彩花, 堀 紀子, 稲垣宏樹, 吉田祐子, 井藤佳恵, 高山 緑, 新井康通, 池邊一典, 神出 計, 石崎達郎. 地域在住高齢者における老年的超越の 9 年間の縦断変化. 日本心理学会第 86 回大会. 2022 年 9 月 10 日. 東京(ハイブリッド開催).
- 19) 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感情の測定. 日本心理学会第 86 回大会. 2022 年 9 月 8 日. 東京(ハイブリッド開催).
- 20) 小松亜弥音, 中川 威, 野口泰司, 岡橋さやか, 金 雪瑩, 斎藤 民. 要介護高齢者の介護に関する意思決定への主観的な関与状況の変化. 第 27 回日本在宅ケア学会学術集会. 2022 年 7 月 30 日. 東京(ハイブリッド開催).
- 21) 野口泰司, 尚 爾華, 中川 威, 小松亜弥音, 村田千代栄, 斎藤 民. 認知症スティグマ評価尺度の日本語版の作成. 日本老年社会科学会第 64 回大会. 2022 年 7 月 3 日. 東京.
- 22) 中川 威, 野口泰司, 小松亜弥音, 斎藤 民. 心疾患罹患に伴う人生満足度の変化の関連要因. 日本老年社会科学会第 64 回大会. 2022 年 7 月 3 日. 東京.

- 23) 小松亜弥音, 中川 威, 野口泰司, 杉本大貴, 内田一彰, 黒田佑次郎, 小野 玲, 荒井秀典, 櫻井 孝, 斎藤 民. 最期の場所に関する希望の認知症患者と家族間での共有状況: NCGG-STORIES. 日本老年社会科学会第 64 回大会. 2022 年 7 月 2 日. 東京.
- 24) CHANG L, 渡邊勇輝, 山本豪志朗, 岡橋さやか. 没入型バーチャルリアリティを利用した認知リハビリテーション. 第 66 回システム制御情報学会研究発表講演会. 2022 年 5 月 20 日. 京都.

(3) その他

- 1) 岡橋さやか. 認知症の人の対応とコミュニケーションを学ぼう. 既存の担い手のスキルアップ. 2023 年 3 月 27 日. 東浦.
- 2) 斎藤 民. 誰もが「参加しやすい」まちづくりと健康長寿. 都市型の看護介護医療等連携研究会. 2023 年 3 月 16 日. Web開催.
- 3) 中川 威. 超高齢社会: 人間科学部の貢献 これまでとこれから. 人間科学サミット. 2022 年 12 月 3 日. 大阪.
- 4) 斎藤 民. 超高齢化におけるまちづくりとウェルビーイング. 早稲田まちづくりシンポジウム. 2022 年 7 月 24 日. 東京.

V. 研究班会議の発表

- 1) 斎藤 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 斎藤班 2022 年度第二回班会議. 2023 年 2 月 14 日.
- 2) 岡橋さやか, 斎藤 民. 「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 斎藤班 2022 年度第二回班会議. 2023 年 2 月 14 日.
- 3) 斎藤 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. 2022 年 7 月 12 日.
- 4) 野口泰司. 認知機能低下を有する軽度要介護高齢者の重度化発生の関連要因の探索: 日米 LTCI 研究会データ二次分析. 長寿医療研究開発費(21-45) 第一回パネル会議. 2022 年 7 月 12 日.
- 5) 岡橋さやか. 認知症者への NCGG-FAT 適用可能性の予備的検討: 中間報告. 長寿医療研究開発費(21-45) 第一回パネル会議. 2022 年 7 月 12 日.
- 6) 中川 威. 開発ツールへの登載候補項目. 長寿医療研究開発費(21-45) 第一回パネル会議. 2022 年 7 月 12 日.
- 7) 斎藤 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 斎藤班 2022 年度第一回班会議. 2022 年 7 月 7 日.
- 8) 岡橋さやか, 斎藤 民. 「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 斎藤班 2022 年度第一回班会議. 2022 年 7 月 7 日.

VI. メディア

- テレビ出演 1 件
- 新聞掲載 4 件
- 雑誌掲載 2 件
- オンラインメディア掲載 1 件
- その他 1 件

VII. 受賞

- 1) 野口泰司. 高齢者にやさしいまちは家族介護負担による抑うつを軽減するか: JAGES. 第 33 回日本疫学会学術総会口演賞.
- 2) 黒田佑二郎, 杉本大貴, 佐藤健一, 中川 威, 斎藤 民, 野口泰司, 小松亜弥音, 内田一彰, 小野 玲, 荒井秀典, 櫻井 孝. もの忘れ外来受診者における意欲の指標と生命予後との関連 NCGG-STORIES. 日本認知症学会/日本老年精神医学会合同奨励賞.
- 3) 小林江里香, 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(1)36-48 2021). 老年社会科学論文賞.
- 4) Saito M, Aida J, Cable N, Zaninotto P, Ikeda T, Tsuji T, Koyama S, Noguchi T, Osaka K, Kondo K. Cross-national comparison of social isolation and mortality among older adults: A 10-year follow-up study in Japan and England (Geriatrics & Gerontology International Vol21, Issue2 209-214). 第 13 回 Geriatrics & Gerontology International 優秀論文賞.

VIII. 外部資金獲得状況

- 1) 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 事業. 460 万円. (総額 900 万円)
- 2) 斎藤 民(代表). Gender disparities and their modifiable factors in care recipients and family carers. World Health Organization (WHO)高齢者のための長期介護資金のジェンダー平等の影響に関する研究. 総額\$22,400.
- 3) 斎藤 民(分担). 加齢に伴う喪失前後の変化を捉える測定法の基盤確立. 科学研究費助成事業(科研費)基盤(B). 10 万円.
- 4) 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. 科学研究費助成事業(科研費)基盤(B). 10 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. 科学研究費助成事業(科研費)国際共同研究強化(B). 15 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—. 厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 認知症政策研究. 250 万円.
- 7) 斎藤 民(代表). 認知症の人と家族の介護サービス利用や施設入所への納得と後悔に関する参加型調査研究. 杉浦記念財団. 総額 140 万円.

- 8) 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. 科学研究費助成事業(科研費)基盤(B). 220 万円. (総額 490 万円)
- 9) 中川 威(代表). 軽度要介護高齢者におけるウェルビーイング: 悉皆調査による検討. 三井住友海上福祉財団研究助成 高齢者福祉分野. 総額 110 万円.
- 10) 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. 科学研究費助成事業(科研費)基盤(B). 50 万円.
- 11) 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. 科学研究費助成事業(科研費)基盤(B). 20 万円.
- 12) 岡橋さやか(代表). 要介護者と家族に対するアートを用いた対話型気分改善プログラムの開発: 地域実装研究. 公益財団法人在宅医療助成勇美記念財団 2022 年度前期公募助成事業(2 年). 総額 200 万円.
- 13) 岡橋さやか(代表). 要介護者と家族への一体的支援に関する課題抽出と実践計画策定. 日本生命財団高齢社会若手実践的課題研究助成(1 年). 総額 94 万円.
- 14) 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. 科学研究費助成事業(科研費)基盤(C). 30 万円.
- 15) 金 雪瑩(代表). 介護老人保健施設における在宅移行期ケアの実態及び質の向上. 科学研究費助成事業(科研費)若手研究. 総額 210 万円.
- 16) 金 雪瑩(代表). 特別養護老人ホームにおける介護職員の離職率に関連する地域・施設要因の解明. 医療経済研究機構 2022 年度(第 26 回)研究助成(1 年). 99 万円.
- 17) 金 雪瑩(分担). 在宅医療を必要とする患者像の検討と地域特性に合わせた在宅医療提供体制の構築に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 健康安全確保総合研究分野 地域医療基盤開発推進研究. 15 万円.
- 18) 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. 科学研究費助成事業(科研費)若手研究. 総額 140 万円.
- 19) 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. 科学研究費助成事業(科研費)若手研究. 総額 230 万円.
- 20) 野口泰司(代表). 家族介護負担が要介護者の予後・介護費用に及ぼす影響: Dyadic コホートでの検証. 科学研究費助成事業(科研費)特別研究員奨励費. 総額 120 万円.
- 21) 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 年度前期公募助成事業(1 年). 総額 20 万円.
- 22) 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—. 愛知健康増進財団. 総額 50 万円.
- 23) 野口泰司(代表). 高齢者のアートエンゲージメントと Well-being. 公益社団法人全国老人福祉施設協議会 令和4年度調査研究助成事業. 総額 75 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: 古屋かな恵, 久保田彩

研究補助員: 小笠原仁美, 百瀬知奈, 水野俊恵, 藤井志保, 長森由紀子, 水野和佳子, 中川 舞, 中嶋万梨子, 野村美夢, 大野律子

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, 富田真紀子, 幸 篤武

外来研究員: 堀川千賀, 得田久敬, 黄 世宗, 陳 韋伶, 楽 冠好, 福岡秀記, 堂本隆史, 大山友希子, 木瀬和芳, Sala Giovanni, 朱 為民

研 究 生: 中本真理子, 小川高生

III. 2022 年度の活動内容

1. 研究活動

(1) NILS-LSA に関する研究

「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)」第 9 次調査不参加者対象の郵送調査(追加調査)を実施するとともに、NILS-LSA の既存データを用いて、脳局所容積萎縮や認知機能低下、サルコペニア・フレイルの予防などに資する疫学的知見を得るための研究を進めた。

(2) ILSA-J に関する研究

老年病発症に関する危険因子の分析的研究などを実施している国内のコホート研究を統合した「長寿コホートの総合的研究 (ILSA-J)」に NILS-LSA は一コホートとして参画している。また当部は ILSA-J の事務局としてデータ収集・管理・解析支援などの役割を担っている。2022 年度は ILSA-J 個人データベースの構築を行い、班研究として高齢者の老化を捉える基本 6 項目、身体的フレイル、認知機能の代表値の時代的推移に関する論文等を公表した。

2. 社会活動

1) Journal of Epidemiology, editorial board member(大塚 礼)

2) 日本公衆衛生雑誌編集委員(大塚 礼)

3) 日本疫学会代議員(大塚 礼)

- 4) 日本老年医学会代議員(大塚 礼)
- 5) 日本循環器病予防学会評議員(大塚 礼)
- 6) 日本栄養改善学会評議員(大塚 礼)
- 7) 科学的介護情報システム(LIFE)ワーキンググループ委員(大塚 礼)
- 8) LIFE フィードバックの活用に資する調査研究事業ワーキングチーム委員(大塚 礼)
- 9) 厚生労働省「日本人の食事摂取基準 2025 年版」策定委員会研究協力(大塚 礼)
- 10) 日本老年社会科学会監事(西田裕紀子)
- 11) 日本心理学会代議員(西田裕紀子)
- 12) 日本未病システム学会評議員(西田裕紀子)
- 13) 日本老年社会科学会査読委員(西田裕紀子)
- 14) 日本発達心理学会査読委員(西田裕紀子)
- 15) 放送大学客員准教授(西田裕紀子)

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Yasuoka M, Tange C, Nishita Y, Tomida M, Watanabe R, Shimokata H, Otsuka R, Kojima M. Longitudinal changes in physical and cognitive functions among participants with and without rheumatoid arthritis in community-dwelling middle-aged and older adults. *Ann Geriatr Med Res*, 27: 58-65, 2023.
- 2) Fukuoka H, Nishita Y, Tange C, Otsuka R, Ando F, Shimokata H. Basal ganglia lesions may be a risk factor for characteristic features of a glaucomatous optic disc: population-based cohort study in Japan. *BMJ Open Ophthalmol*, 8: e001077 (10pages), 2023.
- 3) Otsuka R, Zhang S, Furuya K, Tange C, Sala G, Ando F, Shimokata H, Nishita Y, Arai H. Association between short-chain fatty acid intake and development of muscle strength loss among community-dwelling older Japanese adults. *Exp Gerontol*, 173: 112080 (6pages), 2023.
- 4) Abe SK, Ihira H, Minami T, Imatoh T, Inoue Y, Tsutsumimoto K, Kobayashi N, Kashima R, Konishi M, Doi T, Teramoto M, Kabe I, Lee S, Watanabe M, Dohi S, Sakai Y, Nishita Y, Morisaki N, Tachimori H, Kokubo Y, Yamaji T, Shimada H, Mizoue T, Sawada N, Tsugane S, Iwasaki M, Inoue M. Prevalence of family history of cancer in the NC-CCAPH Consortium of Japan. *Sci Rep*, 13: 3128 (7pages), 2023.
- 5) Zhang S, Otsuka R, Shimokata H, Nishita Y, Tange C, Takemura M, Satake S. Serum levels of dehydroepiandrosterone sulfate are associated with a lower risk of mobility-subtype frailty in older Japanese community-dwellers. *Arch Gerontol Geriatr*, 105: 104846 (7pages), 2023.
- 6) Nishita Y, Sala G, Shinohara M, Tange C, Ando F, Shimokata H, Sato N, Otsuka R. Effects of APOEε4 genotype on age-associated change in cognitive functions among Japanese middle-aged and older adults: A 20-year follow-up study. *Exp Gerontol*, 171: 112036 (7pages), 2023.
- 7) Mizuno T, Hosoyama T, Tomida M, Yamamoto Y, Nakamichi Y, Kato S, Kawai-Takaishi M, Ishizuka S, Nishita Y, Tange C, Shimokata H, Imagama S, Otsuka R. Influence of vitamin D on sarcopenia pathophysiology: A longitudinal study in humans and basic research in knockout mice. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 13: 2961-2973, 2022.

- 8) Tange C, Nishita Y, Tomida M, Otsuka R, Ando F, Shimokata H, Arai H. Natural history trajectories of frailty in community-dwelling older Japanese adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 77: 2059-2067, 2022.
- 9) Zhang S, Otsuka R. Comments on “Predictive ability of the total score of the Kihon checklist for the incidence of functional disability in older Japanese adults: An 8-year prospective study”. *Geriatr Gerontol Int*, 22: 818, 2022.
- 10) Tokuda H, Horikawa C, Nishita Y, Nakamura A, Kato T, Kaneda Y, Obata H, Rogi T, Nakai M, Shimokata H, Otsuka R. The association between long-chain polyunsaturated fatty acid intake and changes in brain volumes among older community-dwelling Japanese people. *Neurobiol Aging*, 117: 179-188, 2022.
- 11) Nishita Y, Makizako H, Jeong S, Otsuka R, Kim H, Obuchi S, Fujiwara Y, Ohara Y, Awata S, Yamada M, Iijima K, Shimada H, Suzuki T. Temporal trends in cognitive function among community-dwelling older adults in Japan: Findings from the ILSA-J integrated cohort study. *Arch Gerontol Geriatr*, 102: 10478 (8pages), 2022.
- 12) Kato T, Nishita Y, Otsuka R, Inui Y, Nakamura A, Kimura Y, Ito K, SEAD-J Study Group. Effect of cognitive reserve on amnesic mild cognitive impairment due to Alzheimer’s disease defined by fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *Front Aging Neurosci*, 14: 932906 (10pages), 2022.
- 13) Otsuka R, Nishita Y, Nakamura A, Kato T, Ando F, Shimokata H, Arai H. Basic lifestyle habits and volume change in total gray matter among community dwelling middle-aged and older Japanese adults. *Prev Med*, 161: 107149 (9pages), 2022.
- 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 (5pages), 2022.
- 15) 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. *J Am Med Dir Assoc*, 23: 729-735, 2022.
- 16) 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 (5pages), 2022.
- 17) 絹田皆子, 五十川雅裕, 河野智子, 飯塚真理子, 大塚 礼, 櫻井 勝. 持続可能で健康的な食習慣の実現に向けたヘルスプロモーション戦略についての検討. *日本循環器病予*
- 18) 今井具子, 加藤友紀, 下方浩史, 大塚 礼. 地域在住中高年男女の七訂及び八訂日本食品標準成分表で算出した栄養素等摂取量の差の検討. *日本栄養・食糧学会誌*, 75: 161-173, 2022.

(2) 書籍・総説

- 1) Otsuka R. Nutrition for older adults. *J nutr sci vitaminol*, 68: S61-S63, 2022.
- 2) Otsuka R. Diet, nutrition, and cognitive function: A narrative review of Japanese longitudinal studies. *Geriatr Gerontol Int*, 22: 825-831, 2022.
- 3) Shimokata H, Otsuka R. Healthy Aging in Japan. *Aging Mechanisms II: Longevity, Metabolism, and Brain Aging*, (Mori N, ed), Springer Nature, pp403-420, 2022.
- 4) 下方浩史, 大塚 礼. 認知症予防のためのライフスタイルと食生活. *保健の科学*, 65: 127-133, 2023.

- 5) 西田裕紀子. 性格ってどうしようもないの？－パーソナリティの心理学. 心のなかはどうなっているの？ 高校生の「なぜ」に答える心理学. 若松養亮(編), 福村出版, pp68-72, 2023.
- 6) 大塚 礼. 疫学からみる日本人死因構造の変化:加齢・時代・世代効果. 日本老年医学会雑誌, 60: 11-18, 2023.
- 7) 大塚 礼. 高齢期の栄養・食生活. 医学のあゆみ, 284: 90-96, 2022.
- 8) 大塚 礼, 八谷 寛. 肥満・肥満症の要因(成因), 肥満症診療ガイドライン 2022. 日本肥満学会編, ライフサイエンス出版, pp32-37, 2022.
- 9) 大塚 礼. 高齢者の認知症・うつと栄養. Geriatric Medicine, 60: 1135-1139, 2022.
- 10) 大塚 礼. 食と老化・老年病:認知症を予防する(後編). 房総の国保, 718: 4-7, 2022.
- 11) 内田育恵. 聴力と認知予備能. 老年精神医学雑誌, 33: 1037-1041, 2022.
- 12) 大塚 礼. 食と老化・老年病:フレイルを予防する(前編). 房総の国保, 717: 4-7, 2022.
- 13) 小川高生, 内田育恵. 聴覚の老化とアンチエイジング. ENTONI, 274: 7-14, 2022.
- 14) 西田裕紀子. 加齢とともに成熟する能力. 保健の科学, 64: 542-547, 2022.
- 15) 内田育恵. 難聴と認知症予防－補聴器使用は有効か. Geriatric Medicine, 60: 615-618, 2022.
- 16) 富田真紀子, 丹下智香子, 田中敬子, 大塚 礼, 寺内公一. 日本人中高年女性のホットフラッシュと不眠および抑うつ気分の関連. 日本女性医学学会雑誌, 29: 594-600, 2022.
- 17) 内田育恵, 杉浦彩子. 難聴・耳鳴と認知症・うつ. 日本医師会雑誌, 151: 407-410, 2022.
- 18) 西田裕紀子. 認知症発症の時代的推移. 老年社会科学, 44: 43-50, 2022.

(3)特許

- 1) 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, 近藤寛子, 今泉 明, 鈴木克也(味の素株式会社). 発明の名称:睡眠習慣を考慮した認知機能低下の観点からの食物の評価方法. 出願年月日:国内出願 2023年 2月 16日. 出願番号:特願 2023-022901. 出願人:国立長寿医療研究センター, 味の素株式会社.
- 2) 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:国内出願 2019年 10月 18日. 出願番号:特願 2019-191495. 出願人:国立長寿医療研究センター, 味の素株式会社.

(4)その他

- 1) 大塚 礼. 老化・老年病予防のための栄養疫学研究, 食肉の栄養・機能と健康 2022 新しい食の潮流～食の多様化で再確認される食肉摂取の重要性～. pp15-24, 2023.
- 2) 大塚 礼. 牛乳・乳製品と認知機能との関連～地域住民を対象とした長期縦断疫学研究～, メディアミルクセミナーニュースレター第1～50回アーカイブ. 一般社団法人Jミルク, p120-123, 2022.
- 3) 大塚 礼. 食事・栄養(Q13～Q16), あたまとからだを元気にする MCI ハンドブック. MCI ハンドブック作成委員会制作, 国立長寿医療研究センター, pp36-43, 2022.
- 4) 大塚 礼. 新潟日報コラム 第1回～第10回, 2022.
- 5) 安岡実佳子, 小嶋雅代, 木下かほり, 大塚 礼, 渡邊良太, 小嶋俊久, 磯 博康, 村木 功. 関節リウマチ患者さんのフレイル予防お役立ちハンドブック. 国立長寿医療研究センターフレイル研究部, 2022.

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Nishita Y. Psychological resources for aging well: Evidence from an interdisciplinary study. International Symposium of Lifelong Sciences, シンポジウム. 2023 年 3 月 18 日, 京都.
- 2) Otsuka R. Preventive dietary factors for frailty, sarcopenia, and dementia; Results from NILS-LSA cohort study. IUNS-ICN 22nd International Congress of Nutrition, シンポジウム, 2022 年 12 月 7 日, 東京.
- 3) Arai H. Healthy Aging and Life Style: Results from NILS-LSA and NCGG-SGS. International Conference for Healthy Aging and Lifestyle, シンポジウム. 2022 年 11 月 11 日, Taipei(ハイブリッド開催). (NILS-LSA データを活用した研究)
- 4) Hosoyama T. Vitamin D as a biomarker candidate for sarcopenia and dynapenia; from basic and epidemiological studies. The 8th ASIAN CONFERENCE for FRAILTY AND SARCOPENIA, シンポジウム. 2022 年 10 月 28 日, 名古屋. (NILS-LSA データを活用した研究)
- 5) Zhang S, Otsuka R, Nishita Y, Arai H. Impact of significant interaction between physical and cognitive functions based on a long-term longitudinal epidemiological study. The 8th ASIAN CONFERENCE for FRAILTY AND SARCOPENIA, シンポジウム. 2022 年 10 月 27 日, 名古屋.
- 6) Nishita Y, Otsuka R, Arai H. Frailty, cognition, and regional gray matter volumes: Evidence from brain imaging analysis. 22nd World Congress of Gerontology and Geriatrics (IAGG 2022), シンポジウム. 2022 年 6 月 16 日, Web 開催.
- 7) 大塚 礼. 食からの脳老化予防: 地域住民コホート研究. 日本農芸化学会 2023 大会, シンポジウム. 2023 年 3 月 14 日, 広島.
- 8) 西田裕紀子. より良い加齢のための心理的資源: 心理的 well-being. 日本発達心理学会第 34 回大会, シンポジウム. 2023 年 3 月 3 日, 茨木.
- 9) 大塚 礼. 食事の工夫で認知機能低下リスクが 4 割減少～科学研究から見る食と脳・こころ～. 2022 年度新潟栄養・食生活学会, 特別講演, 2023 年 1 月 5-11 日, Web 開催.
- 10) 内田育恵, 杉浦彩子. 一般地域住民における認知機能と脳形態－補聴器使用の影響. 第 32 回日本耳科学会総会・学術講演会, テーマセッション, 2022 年 10 月 20 日, 横浜.
- 11) 内田育恵, 杉浦彩子. 補聴器外来受診高齢者および一般地域住民における聴力とフレイルの関連. 第 67 回日本聴覚医学会総会・学術講演会, 特別企画, 2022 年 10 月 6 日, 山形.
- 12) 内田育恵. 聴覚と脳の加齢研究から考えるアンチエイジング. 第 22 回日本抗加齢医学会総会, シンポジウム. 2022 年 6 月 17 日, 大阪(ハイブリッド開催).
- 13) 大塚 礼. 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コホート研究. 第 22 回日本抗加齢医学会総会, 特別講演, 2022 年 6 月 17 日, 大阪(ハイブリッド開催).
- 14) 大塚 礼. 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: NILS-LSA. 第 6 回日本脳神経外科認知症学会学術総会, シンポジウム. 2022 年 6 月 12 日, 秋田.
- 15) 張 姝, 大塚 礼, 西田裕紀子, 下方浩史, 荒井秀典. 地域住民における歩行速度と健康指標に関する長期縦断疫学研究. 第 64 回日本老年医学会学術集会, シンポジウム. 2022 年 6 月 3 日, 大阪.
- 16) 杉浦彩子. 認知機能と補聴の役割－研究・臨床・当事者支援を通じて－. 第 123 回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会総会・学術講演会, ランチョンセミナー, 2022 年 5 月 26 日, 神戸(ハイブリッド開催).

(2) 国際学会

- 1) Otsuka R, Shimokata H, Ando F, Kozakai R, Tange C, Zhang S, Furuya K, Nishita Y, Arai H. Degree of sensory perception of the skin and 10-year changes to step length in Japanese community dwellers. International Conference on Frailty and Sarcopenia Research (ICFSR 2023), 2023 年 3 月 23 日, Toulouse.
- 2) Shimokata H, Ando F, Yuki A, Imai T, Zhang S, Nishita Y, Otsuka R. Serum long-chain polyunsaturated fatty acid levels and sarcopenia in older Japanese community-dwellers. International Conference on Frailty and Sarcopenia Research (ICFSR 2023), 2023 年 3 月 23 日, Toulouse.
- 3) Zhang S, Sala G, Kinoshita K, Nishita Y, Otsuka R. Dietary patterns and brain atrophy in Japanese community-dwellers: the NILS-LSA project. IUNS-ICN 22nd International Congress of Nutrition, 2022 年 12 月 9 日, 東京.
- 4) Yueh KY, Nishita Y, Fujii S, Otsuka R, Watanabe S, Chang HJ, Chang HY. Comparison of factors associated with cognitive function between older adult populations in Japan and Taiwan. ADI Asia Pacific Regional Conference, 2022 年 12 月 8-11 日, Taipei (ハイブリッド開催).
- 5) Uchida K, Sugimoto T, Tange C, Nishita Y, Shimokata H, Saji N, Kuroda Y, Matsumoto N, Kishino Y, Ono R, Otsuka R, Sakurai T. Reduction of fat-free mass and muscle mass predicts faster cognitive decline among older community-dwelling men. The 8th ASIAN CONFERENCE for FRAILITY AND SARCOPENIA, 2022 年 10 月 28 日, 名古屋.
- 6) Furuya K, Zhang S, Tange C, Tomida M, Sala G, Ando F, Shimokata H, Nishita Y, Otsuka R. Association between appetite-related factors and dietary diversity in community-dwelling middle-aged and older adults. The 8th ASIAN CONFERENCE for FRAILITY AND SARCOPENIA, 2022 年 10 月 28 日, 名古屋.
- 7) Otsuka R, Zhang S, Tange C, Tomida M, Furuya K, Sala G, Ando F, Shimokata H, Nishita Y, Arai H. Short-chain fatty acid intake for maintaining muscle strength: Findings from a 7.7-year population-based study in community-dwelling older adults. The 8th ASIAN CONFERENCE for FRAILITY AND SARCOPENIA, 2022 年 10 月 28 日, 名古屋.
- 8) Zhang S, Otsuka R, Shimokata H, Nishita Y, Arai H. Implication of walking speed for the body weight management on disability prevention in older adults. The 8th ASIAN CONFERENCE for FRAILITY AND SARCOPENIA, 2022 年 10 月 28 日, 名古屋.
- 9) Nishita Y, Sala G, Tange C, Tomida M, Zhang S, Furuya K, Ando F, Shimokata H, Otsuka R, Arai H. The longitudinal association between cognitive function and physical function in community-dwelling older adults: A 20-year follow-up study. The 8th ASIAN CONFERENCE for FRAILITY AND SARCOPENIA, 2022 年 10 月 27 日, 名古屋.
- 10) Kozakai R, Nishita Y, Otsuka R, Ando F, Shimokata H. Effect of habitual physical activity on physical fitness aging among community-living middle-aged and older Japanese: A 12-year follow-up study. The 27th Annual Congress of the European College of Sport Science, 2022 年 8 月 30 日-9 月 2 日, Sevilla.
- 11) Zhang S, Otsuka R, Shimokata H, Nishita Y, Takemura M, Satake S. Serum DHEA-S levels and physical frailty in older Japanese community-dwellers. 12th annual International Conference on Frailty and Sarcopenia Research (ICFSR 2022), 2022 年 4 月 20-22 日, Boston (ハイブリッド開催).

(3)一般発表

- 1) 丹下智香子, 西田裕紀子, 富田真紀子, 安藤富士子, 下方浩史, 大塚 礼. 人生の最終段階における医療・ケアや過ごし方などに関する要望－成人中・後期者における各種要望の重要度－. 日本発達心理学会第 34 回大会. 2023 年 3 月 3 日. 茨木.
- 2) 洪 英在, 吉田裕子, Razib Mamun, Zean Song, Yupeng He, 李 媛英, 中野嘉久, 江 啓発, 平川仁尚, 大塚 礼, 太田充彦, 玉越浩司, 八谷 寛. 20 歳から中年期までの体重変化は、中年期から老年期までの体重変化から独立したフレイル発症関連要因である. 第 33 回日本疫学会学術総会. 2023 年 2 月 15 日-3 月 15 日. Web 開催.
- 3) 大塚 礼, 張 姝, 古屋かな恵, 丹下智香子, 安藤富士子, 下方浩史, 西田裕紀子, 荒井秀典. 地域一般高齢者における短鎖脂肪酸摂取量と握力低下の関連. 第 33 回日本疫学会学術総会. 2023 年 2 月 15 日-3 月 15 日. Web 開催.
- 4) 寶澤 篤, 大塚 礼, 張 姝, 菱沼英史, 元池育子, 三枝大輔, 中谷直樹, 小柴生造, 荒井秀典. 血清メタボロームと認知機能変化の関連－NILS-LSA の観察結果から. 第 33 回日本疫学会学術総会. 2023 年 2 月 3 日. 浜松.
- 5) 張 姝, 西田裕紀子, 丹下智香子, 古屋かな恵, 安藤富士子, 下方浩史, 大塚 礼. 地域在住高齢者における食品摂取の多様性とコグニティブフレイル発生との関連: Multi-state Markov model. 第 33 回日本疫学会学術総会. 2023 年 2 月 3 日. 浜松.
- 6) 今井具子, 安藤富士子, 西田裕紀子, 下方浩史, 大塚 礼. 地域在住中高年における和食スコアと血中 DHEAS の関連. 第 33 回日本疫学会学術総会. 2023 年 2 月 2 日. 浜松.
- 7) 神田麻優香, Zhang S, 高田理浩, 今泉 明, 西田裕紀子, 大塚 礼. NILS-LSA 疫学データを用いた食事摂取状況の評価スコアと将来の知的能力の変化に関する研究. 第 26 回日本病態栄養学会年次学術集会. 2023 年 1 月 13 日. 京都.
- 8) 神田麻優香, Zhang S, 高田理浩, 今泉 明, 西田裕紀子, 大塚 礼. NILS-LSA 疫学データを用いた食事摂取状況の評価スコアと将来の認知機能の変化に関する研究. 第 26 回日本病態栄養学会年次学術集会. 2023 年 1 月 13 日. 京都.
- 9) 黒田佑次郎, 後藤あや, 島田裕之, 大塚 礼, 山田 実, 藤原佳典, 清家 理, 杉本大貴, 松本奈々恵, 藤田康介, 内田一彰, 荒井秀典, 櫻井 孝. 軽度認知障害を有する高齢者への進行予防と心理的支援のための手引きの開発. 第 11 回日本認知症予防学会学術集会. 2022 年 9 月 23 日. 福岡(ハイブリッド開催).
- 10) 富田真紀子, 西田裕紀子, 丹下智香子, 藤井志保, 安藤富士子, 下方浩史, 大塚 礼. 中高年者のワーク・ファミリー・バランスと主観的健康感－交差遅延効果モデルと同時効果モデルを用いた 3 時点の縦断解析－. 日本心理学会第 86 回大会. 2022 年 9 月 10 日. 東京(ハイブリッド開催).
- 11) 丹下智香子, 西田裕紀子, 富田真紀子, 藤井志保, 安藤富士子, 下方浩史, 大塚 礼. 自分の人生の最終段階への備えに関する行動と態度－成人中・後期者におけるアドバンス・ケア・プランニングに関連した現状の把握－. 日本心理学会第 86 回大会. 2022 年 9 月 10 日. 東京(ハイブリッド開催).
- 12) 藤井志保, 西田裕紀子, 丹下智香子, 富田真紀子, 安藤富士子, 下方浩史, 大塚 礼. 自尊感情 2 側面の年代差および抑うつ症状との関連－地域在住中高年者を対象とした横断的検討－. 日本心理学会第 86 回大会. 2022 年 9 月 9 日. 東京(ハイブリッド開催).

- 13) 小川まどか, 中川 威, 増井幸恵, Giovanni Sala, 春日彩花, 西田裕紀子, 権藤恭之. 大規模研究間でのハーモナイズドデータ構築の試み. 日本老年社会科学会第 64 回大会. 2022 年 7 月 3 日. 東京.
- 14) 得田久敬, 堀川千賀, 西田裕紀子, 中村昭範, 加藤隆司, 金田喜久, 小畑秀則, 櫛木智裕, 中井正晃, 下方浩史, 大塚 礼. 地域在住高齢者における脳容積の変化とドコサヘキサエン酸、エイコサペンタエン酸およびアラキドン酸摂取の関連. NEURO2022. 2022 年 7 月 2 日. 宜野湾(ハイブリッド開催).
- 15) 飯塚真理子, 五十川雅裕, 河野智子, 絹田皆子, 大塚 礼, 櫻井 勝. 持続可能で健康的な食習慣の実現に向けたヘルスプロモーション戦略. 第 58 回日本循環器病予防学会学術集会. 2022 年 6 月 12 日. Web 開催.
- 16) 内田一彰, 杉本大貴, 丹下智香子, 西田裕紀子, 下方浩史, 大塚 礼, 佐治直樹, 櫻井 孝. 体組成の変化が認知機能に及ぼす影響:10 年間の地域縦断研究. 第 64 回日本老年医学会学術集会. 2022 年 6 月 2 日. 大阪.
- 17) 大塚 礼, 丹下智香子, 西田裕紀子, 富田真紀子, 張 姝, 安藤富士子, 下方浩史, 荒井秀典. COVID-19 流行下で実施した疫学調査における高齢者の健康と生活習慣に関する検討. 第 64 回日本老年医学会学術集会. 2022 年 6 月 2 日. 大阪.
- 18) 水野隆文, 細山 徹, 松井康素, 富田真紀子, 西田裕紀子, 丹下智香子, 石塚真哉, 下方浩史, 大塚 礼, 今釜史郎, 荒井秀典. 中高年期におけるビタミン D 欠乏は将来的な握力低下を導く. 第 96 回日本整形外科学会学術総会. 2022 年 5 月 21 日. 横浜.
- 19) 内田一彰, 杉本大貴, 丹下智香子, 西田裕紀子, 下方浩史, 大塚 礼, 佐治直樹, 櫻井 孝. 高齢者の中心性肥満と認知機能低下との関連:10 年間の地域縦断研究. 第 65 回日本糖尿病学会年次学術集会. 2022 年 5 月 14 日. 神戸(ハイブリッド開催).

(4) その他

- 1) Zhang S, Otsuka R, Nishita Y, Arai H. Importance of nutrition in old community dwelling older people. Workshop in National Sun Yat-sen University. 2022 年 11 月 20 日. Kaohsiung(ハイブリッド開催).
- 2) Zhang S, Otsuka R, Nishita Y, Arai H. Cross-country comparisons of intrinsic capacity among community-dwelling older adults. Integrated Care for Older People: International Comparisons and Implementation. 2022 年 11 月 6 日. Taipei(ハイブリッド開催).
- 3) 内田育恵. 加齢性難聴と認知症－海馬の役割に注目した難聴ケアの重要性. 第 24 回中部老年期認知症研究会. 2023 年 2 月 25 日. Web 開催.
- 4) 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. 糧食研究会 高齢者栄養分野 研究進捗報告会. 2023 年 2 月 17 日. 東京.
- 5) 内田育恵. 難聴と認知症－社会的影響と対策－. 「待ったなし! 難聴対策」メディアセミナー～待ったなし! ライフサイクルに対応した難聴対策－Hear Well, Enjoy Life－～. 2023 年 2 月 17 日. 東京.
- 6) 大塚 礼. 日々の生活からの認知症予防:老化に関する長期縦断疫学研究. 第 2 回広島県在宅保健福祉活動者の会研修会. 2023 年 2 月 6 日. 福山.
- 7) 内田育恵. 超高齢社会の難聴ケア－聞こえにくさを放っておけない訳－. 令和 4 年度日本耳鼻咽喉科頭頸外科学会高知県地方部会・高知県耳鼻咽喉科医会合同学術講演会. 2023 年 2 月 4 日. 高知.
- 8) 大塚 礼. 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)～認知症予防を目的とした栄養疫学研究の成果を中心に～. 健康長寿統合科学技術開発特別教育プログラムセミナー

- 一. 2023年1月31日. 甲府.
- 9) 杉浦彩子. 難聴と認知機能－難聴者の認知機能を保つために－. フォナック補聴器主催オンラインセミナー Well-Hearing is Well-Being－良いきこえの重要性と心身の健康にもたらす影響. 2023年1月20日. Web開催. (NILS-LSA データを活用した研究)
 - 10) 内田育恵. 脳とくに海馬との関係性に注目した高齢期の難聴. フォナック補聴器主催オンラインセミナー Well-Hearing is Well-Being－良いきこえの重要性と心身の健康にもたらす影響. 2023年1月20日. Web開催.
 - 11) 大塚 礼. 地域住民における短鎖脂肪酸摂取と握力との関連: 老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA). 熊本大学大学院生命科学研究部附属健康長寿代謝制御研究センター・国立長寿医療研究センター第1回共同シンポジウム. 2022年12月10日. 熊本(ハイブリッド開催).
 - 12) 内田育恵. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科医の本気度が問われる－超高齢社会の難聴ケア. 第22回 四国耳鼻咽喉科・頭頸部外科研究会. 2022年12月3日. 高松.
 - 13) 内田育恵. きこえのケアを広めて会話を健やかに. 日本補聴器工業会プレスセミナー. 2022年9月16日. 東京.
 - 14) 大塚 礼. 老化・老年病予防のための栄養疫学研究. 令和4年度 第1回「食肉と健康を考えるフォーラム委員会」. 2022年8月5日. 東京.
 - 15) 内田育恵. 加齢性難聴と、認知症・うつ・フレイルとの関連. 第199回御茶ノ水耳鼻咽喉・頭頸科治療研究会. 2022年8月4日. 東京(ハイブリッド開催).
 - 16) 内田育恵. 認知症リスクの視点で考える、高齢期の難聴を放っておいてはいけない理由. 第40回埼玉認知症研究会. 2022年7月15日. Web開催.
 - 17) 大塚 礼. 食生活からの認知症予防: 地域住民を対象とした長期縦断疫学研究. 2022年度全国栄養士会大会. 2022年7月8日～8月7日. Web開催.
 - 18) 大塚 礼. 在宅栄養管理各論～認知症～. 第5回在宅栄養専門管理栄養士専門研修. 2022年7月1日～8月6日. Web開催(e-learning).

V. 研究班会議の発表

- 1) Sala G, Nishita Y, Otsuka R. No appreciable effect of education on aging-associated declines in cognition: A 20-year follow-up study. 科学研究費助成事業 学術変革領域研究(A)「生涯学」第4回領域会議. 2023年8月27日. 南三陸(ハイブリッド開催).
- 2) 西田裕紀子, Sala G, 大塚 礼. 地域一般住民における海馬容積の加齢変化: 10年間の追跡. 科学研究費助成事業 学術変革領域研究(A)「生涯学」第4回領域会議. 2023年8月27日. 南三陸(ハイブリッド開催).
- 3) 小川まどか, 西田裕紀子, 大塚 礼, 権藤恭之. 地域一般住民における海馬容積の加齢変化: 10年間の追跡. 科学研究費助成事業 学術変革領域研究(A)「生涯学」第4回領域会議. 2023年8月27日. 南三陸(ハイブリッド開催).

VI. メディア

新聞掲載 1 件
オンラインメディア掲載 17 件

VII. 受賞

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. 30 万円.
- 2) 大塚 礼(分担). 高齢者への最適なりハビリテーションと栄養管理の提供を目的とした骨格筋量評価アルゴリズムの開発研究(AIと超音波を用いた医用画像解析の応用). 長寿科学研究開発事業. 50 万円.
- 3) 大塚 礼(分担). 認知機能の側面を含めたフレイルの血液バイオマーカー探索および予防介入への展開 (AMED-Frailty Biomarker Study: AMED-FBI Study). 長寿科学研究開発事業. 20 万円.
- 4) 大塚 礼(分担). 身体活動低下によるフレイルの包括的病態解明とフレイルバイオマーカー探索および予防医療への展開 (JH-Frailty Biomarker Study: JH-FBI Study). 横断的研究推進費. 100 万円.
- 5) 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. 60 万円.
- 6) 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. 65 万円.
- 7) 張 姝(代表). Nutritional approach for the cognitive frailty prevention: a 22-years cohort study of older Japanese community-dwellers. 科学研究費助成事業(科研費) 若手研究. 140 万円(総額 182 万円).
- 8) 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(科研費) 基盤研究(C). 80 万円 (総額 80 万円).
- 9) 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(科研費) 基盤研究(C). 30 万円.
- 10) 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(科研費) 基盤研究(C). 20 万円.
- 11) 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(科研費) 基盤研究(C). 10 万円.
- 12) 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(科研費) 基盤研究(C). 10 万円.
- 13) 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(科研費) 基盤研究(C). 100 万円 (総額 130 万円).
- 14) 大塚 礼(分担). 中高年者のワーク・ライフ・バランスの実現と心身の健康:12年間の学際的縦断研究. 科学研究費助成事業(科研費) 基盤研究(C). 10 万円.
- 15) 西田裕紀子(分担). 中高年者のワーク・ライフ・バランスの実現と心身の健康:12年間の学際的縦断研究. 科学研究費助成事業(科研費) 基盤研究(C). 10 万円.
- 16) 大塚 礼(代表). 脳形態学的変化から捉える感覚機能と認知機能低下の相互作用:長期縦断疫学研究. 科学研究費助成事業(科研費) 基盤研究(A). 500 万円 (総額 1,456 万円).
- 17) 西田裕紀子(分担). 脳形態学的変化から捉える感覚機能と認知機能低下の相互作用:長期縦断疫学研究

- 究. 科学研究費助成事業(科研費) 基盤研究(A). 70 万円.
- 18) 西田裕紀子(分担). 加齢に対する信念の構造と加齢プロセスに与える影響の検証. 科学研究費助成事業(科研費) 基盤研究(A). 30 万円.
 - 19) 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(科研費) 基盤研究(B). 25 万円.
 - 20) 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(科研費) 基盤研究(B). 25 万円.
 - 21) 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(科研費) 基盤研究(B). 10 万円.
 - 22) 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(科研費) 基盤研究(B). 5 万円.
 - 23) 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(科研費) 基盤研究(B). 5 万円.
 - 24) 大塚 礼(分担). 妥当性・汎用性の高い筋肉量指標の開発とサルコペニアの生活習慣要因の解明. 科学研究費助成事業(科研費) 基盤研究(B). 5 万円.
 - 25) 大塚 礼(分担). コロナ禍での持病悪化要因と持病有無が就労関連要因の心血管発症リスクに及ぼす影響. 科学研究費助成事業(科研費) 基盤研究(B). 10 万円.
 - 26) 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(科研費) 学術変革領域研究(A). 490 万円 (総額 637 万円).

フレイル研究部

I. 研究部概要

フレイル研究部は、小嶋雅代・前部長の退職に伴い、令和4年4月から佐竹昭介が部長に、令和5年1月から大須賀洋祐が副部長に着任した。新体制でのフレイル研究部の始動にあたり、以下の理念と基本方針を定め、今後の活動の基軸とすることを所属研究員とともに決定した。

<基本理念>

私たちは人の老化プロセスを踏まえ、心と身体の自立を支援する研究と啓発活動を行います。

(この理念はウィズエイジングの考え方を大切にしています)

<基本方針>

1. 人生視点であること(ライフコースアプローチ)
2. 学際的であること
3. 革新的であること

II. 構成員

部 長: 佐竹昭介

副 部 長: 大須賀洋祐

研 究 員: 木下かほり, 安岡実佳子

特任研究員: 李 嘉琦

研究補助員: 吉永京子, 木戸ゆかり, 横山しのぶ, 神谷真由美, 伊藤理恵, 和波杏奈, 出口久美子

客員研究員: 小嶋雅代

外来研究員: 辻村尚子, 藤田ひとみ, 渡邊良太

研 究 生: 野木村茜, 大関紗依

III. 2022年度の活動内容

1. 研究活動

(1) 東浦町フレイル予防事業

2021年度に実施した、要介護認定のない75歳以上住民対象の「生活状況と栄養摂取状況に関するアンケート調査」の成果報告の一つとして、朝食の欠食がフレイルと関連することを報告した。

(2) 名古屋市フレイル予防リーダー養成事業

2020年より名古屋市と連携し、市民ボランティアを対象にフレイル予防リーダーを養成している。今年度も約200名がフレイル予防リーダーに認定された。

(3) フレイルバイオマーカー探索研究

ロコモフレイルセンター、バイオバンク、ジェロサイエンス研究センター、メディカルゲノムセンター、研究推進基盤センターとの共同研究として、身体的フレイル、認知的フレイルに関連するバイオマーカー探索研究を開始した。

(4) Intrinsic Capacity (IC)に関する研究

東京都健康長寿医療センターと NCGG ロコモフレイルセンターの共同研究として、IC の簡易評価法の開発と妥当性を検証する研究を開始した。

(5) 認知的フレイル高齢者に対する介入研究

ロコモフレイル外来に通院する患者を対象として、ベルト式電気刺激療法による介入研究を開始した。

(6) 関節リウマチ患者のフレイルに関する研究

1) 高齢発症のレジストリ研究

全国 19 施設と共同し、高齢発症例の関節リウマチ患者のレジストリ調査を継続している。研究のプロトコール論文を学術誌に報告した。

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

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) 計測を行い、2 年分のデータセットを作成した。

3) 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 人を対象に、在宅でできる運動介入の成果報告として、プログラム開発の過程と介入結果についてそれぞれ学術論文にまとめた。

(7) ガイドライン作成

1) 高齢者総合機能評価 (CGA) ガイドラインの作成研究

CGA に基づく医療・ケア管理のガイドライン (仮称) 作成を目指して、CGA 評価法やその利用等について、システムティックレビューを中心とした最新知見に基づいた文献評価と解析を開始した。このうち「フレイル評価」「栄養評価」に関する一次スクリーニングを終了した。

2) サルコペニア・フレイルの予防に関するヘルスケアサービスのためのガイドライン開発研究

デジタルヘルスサービスによるフレイル、サルコペニアの予防を主としたガイドラインを作成するため、8 つの Clinical Question を作成した。

3) サルコペニア・フレイル栄養管理ガイドライン作成

フレイル、サルコペニアをすでに有する高齢者への栄養管理に関するガイドラインを作成するため、9 つの Clinical Question を作成した。

2. 社会活動

1) 日本老年医学会代議員 (佐竹昭介)

2) 日本サルコペニア・フレイル学会理事兼サルコペニア・フレイル指導士制度委員会委員長フレイル指導士制度委員会委員長 (佐竹昭介)

3) 大府市高齢者・障がい者虐待防止等連絡協議会副会長 (佐竹昭介)

4) 大府市高齢者・障がい者虐待防止ネットワーク運営委員会副委員長 (佐竹昭介)

5) イノベーション創出強化研究推進事業 (農林水産省所管国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構) 外部アドバイザー (木下かほり)

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1)原著

- 1) Takeuchi H, Ide K, Watanabe R, Miyaguni Y, Kondo K. Association between Increasing Social Capital and Decreasing Prevalence of Smoking at the Municipality Level: Repeated Cross-Sectional Study from the JAGES. *Int J Environ Res Public Health*, 19(8): 4472, 2022.
- 2) Ide K, Jeong S, Tsuji T, Watanabe R, Miyaguni Y, Nakamura Y, Kimura M, Kondo K: Suggesting Indicators of Age-Friendly City. Social Participation and Happiness, an Ecological Study from the JAGES. *Int J Environ Res Public Health*, 19(9): 5096, 2022.
- 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. *J Am Med Dir Assoc*, 23(5): 729-735. e2, 2022.
- 4) Tsuji T, Kanamori S, Watanabe R, Yokoyama M, Miyaguni Y, Saito M, Kondo K. Types of sports and exercise group participation and sociopsychological health in older adults: a 3-year longitudinal study. *Med Sci Sports Exerc*, 54(10): 1657-1664, 2022.
- 5) Watanabe R, Kojima M, Yasuoka M, Kimura C, Kamiji K, Otani T, Tsujimura S, Fujita H, Nogimura A, Ozeki S, Osawa A, Arai H. Home-Based Frailty Prevention Program for Older Women Participants of Kayoi-No-Ba during the COVID-19 Pandemic: A Feasibility Study. *Int J Environ Res Public Health*, 19(11): 6609, 2022.
- 6) 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*, 34(3): 535-543, 2022.
- 7) Nishikimi A, Watanabe K, Watanabe A, Yasuoka M, Watanabe R, Fujiwara M, Oshima H, Nakagawa T, Kitagawa Y, Tokuda H, Washimi Y, Niida S, Kojima M. Immune responses to COVID-19 vaccine BNT162b2 in workers at a research institute in Japan: 6-month follow-up survey. *J Infect*, 85(2): 174-211, 2022.
- 8) Ishida Y, Maeda K, Inoue T, Satake S, Mori N. Decreased Diversity of Gut Microbiota Is Associated with Decreased Muscle Mass and Function in Older Adults Residing in a Nursing Home. *J Nutr Health Aging*, 26(5): 537-538, 2022.
- 9) Nogimura A, Noguchi T, Otani T, Kamiji K, Yasuoka M, Watanabe R, Ojima T, Kondo K, Kojima M. Chronic obstructive pulmonary disease and the mortality risk in male older adults: role of socioeconomic factors. *Arch Gerontol Geriatr*, 102: 104741, 2022.
- 10) Inoue T, Shimizu A, Ueshima J, Murotani K, Nagano A, Ishida Y, Kinoshita K, Iizuka Y, Satake S, Matsui Y, Arai H, Maeda K. Diet-induced inflammation is associated with sarcopenia and muscle strength in older adults who visit a frailty clinic. *Aging Clin Exp Res*, 34(10): 2525-2532, 2022.
- 11) Kinoshita K, Satake S, Murotani K, Takemura M, Matsui Y, Arai H. Physical Frailty and Hemoglobin-to-Red Cell Distribution Width Ratio in Japanese Older Outpatients. *J Frailty Aging*, 11(4): 393-397, 2022.
- 12) Watanabe R, Tsuji T, Ide K, Noguchi T, Yasuoka M, Kamiji K, Satake S, Kondo K, Kojima M. Predictive validity of the modified Kihon Checklist for the incidence of functional disability among older people: A 3-year cohort study from the JAGES. *Geriatr Gerontol Int*, 22(8): 667-674, 2022.

- 13) [Li J](#), [Yasuoka M](#), [Kinoshita K](#), Maeda K, Takemura M, Matsui Y, Arai H, [Satake S](#). Validity of the Questionnaire for Medical Checkup of Old-Old (QMCOO) in screening for physical frailty in Japanese older outpatients. *Geriatr Gerontol Int*, 22(10): 902-903, 2022.
- 14) Ohashi Y, Takahashi N, Sobue Y, Suzuki M, Hattori K, Kishimoto K, Terabe K, Asai S, Kojima T, [Kojima M](#), Imagama S. Factors Associated With Frailty in Rheumatoid Arthritis Patients With Decreased Renal Function. *Mod Rheumatol*, 33(2): 323-329, 2023.
- 15) Katsuyama Y, Kondo K, [Kojima M](#), Kamiji K, Ide K, Iizuka G, Muto G, Uehara T, Noda K, Ikusaka M. Mortality risk in older Japanese people based on self-reported dyslipidemia treatment and socioeconomic status: The JAGES cohort study. *Prev Med Rep*, 27: 101779, 2022.
- 16) Yamamoto S, Tanaka A, Ohmagari N, Yamaguchi K, Ishitsuka K, Morisaki N, [Kojima M](#), Nishikimi A, Tokuda H, Inoue M, Tanaka S, Umezawa J, Okubo R, Nishimura K, Konishi M, Miyo K, Mizoue T. Use of heated tobacco products, moderate alcohol drinking, and anti-SARS-CoV-2 IgG antibody titers after BNT162b2 vaccination among Japanese healthcare workers. *Prev Med*, 161: 107123, 2022.
- 17) Sobue Y, Suzuki M, Ohashi Y, Koshima H, Okui N, Funahashi K, Ishikawa H, Inoue H, [Kojima M](#), Asai S, Terabe K, Hattori K, Kishimoto K, Takahashi N, Imagama S, Kojima T. Association between locomotive syndrome and methotrexate discontinuation due to adverse events in rheumatoid arthritis patients: A retrospective observational study. *Geriatr Gerontol Int*, 22(10): 904-905, 2022.
- 18) Nishikimi A, Nakagawa T, Fujiwara M, Watanabe K, Watanabe A, Komatsu A, [Yasuoka M](#), [Watanabe R](#), Naya M, Kitagawa Y, Tokuda H, Kondo I, Niida S, Sakurai T, Arai H, [Kojima M](#). Humoral and cellular responses to the third dose of COVID-19 vaccine BNT162b2 in workers at a research institute in Japan. *J Infect*, 86(2): e33-e35, 2023.
- 19) Zhang S, Otsuka R, Shimokata H, Nishita Y, Tange C, Marie Takemura, [Satake S](#). Serum Levels of Dehydroepiandrosterone Sulfate are Associated with a Lower Risk of Mobility-Subtype Frailty in Older Japanese Community-Dwellers. *Arch Gerontol Geriatr*, 105: 104846, 2023.
- 20) [Kinoshita K](#), [Satake S](#), Murotani K, [Li J](#), [Yasuoka M](#), Arai H. Breakfast skipping and frailty: A cross-sectional study in community-dwellers aged 75 years or over. *Geriatr Gerontol Int*, 23(1): 60-62, 2022.
- 21) [Kojima M](#), Kawahito Y, Sugihara T, Kojima T, Harada R, Hirata S, Hashimoto M, Hidaka T, Ishikawa H, Ito H, Kishimoto M, Kaneko Y, Matsui K, Matsui T, Matsushita I, Morinobu A, Nishida K, Tanaka E, Abe A, Ishitoku M, Asai S, Kida T, Onishi A, Takanashi S, Harigai M. Late-onset rheumatoid arthritis registry study, LORIS study: study protocol and design. *BMC Rheumatol*, 6(1): 90, 2022.
- 22) Inoue T, Shimizu A, Murotani K, [Stake S](#), Matsui Y, Arai H, Maeda K. Exploring biomarkers of osteosarcopenia in older adults attending a frailty clinic. *Exp Gerontol*, 172: 112047, 2023.
- 23) [Yasuoka M](#), Tange C, Nishita Y, Tomida M, [Watanabe R](#), Shimokata H, Otsuka R, [Kojima M](#). Longitudinal changes in physical and cognitive functions among participants with and without rheumatoid arthritis in community-dwelling middle-aged and older adults. *Ann Geriatr Med Res*, 27(1): 58-65, 2023.
- 24) [Yasuoka M](#), Shinozaki M, [Kinoshita K](#), [Li J](#), Takemura M, Yamaoka A, Arahata Y, Kondo I, Arai H, [Satake S](#). Prediction of Nursing Home Admission Using the FRAIL-NH Scale Among Older Adults in Post-Acute Care Settings. *J Nutr Health Aging*, 27(3): 213-218, 2023.

- 25) 安岡実佳子, 肥田 武, 藤川寛之, 永谷祐子, 川口洋平, 黒柳 元, 上用祐士, 坂井宏章, 三井祐人, 渡邊良太, 渡邊美貴, 鈴木貞夫, 小嶋雅代. 関節リウマチ患者のフレイル予防行動の継続に関わる要因の検討—運動・食生活・社会参加の自由記述調査から—. 東海公衆衛生雑誌, 10(1): 196-202, 2022.
- 26) 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. 日本公衆衛生雑誌, 69(11): 861-873, 2022.

(2) 書籍・総説

- 1) 佐竹昭介. フレイル・サルコペニア. *Biophilia*, 11(1): 28-33, 2022.
- 2) 木下かほり. 高齢者における栄養管理. *老年科*, 5(3): 160-166, 2022.
- 3) 佐竹昭介. COVID-19とCGA. *Geriatr Med*, 60(5): 413-417, 2022.
- 4) 佐竹昭介. Intrinsic Capacity. *MB Med Reha*, 274: 17-22, 2022.
- 5) 佐竹昭介. 廃用症候群, サルコペニア, フレイル. 高齢者診療のための臨床検査ガイド. 診断と治療社, pp102-103, 2022.
- 6) 佐竹昭介. Frailtyの概念・評価法のUpdate. *Geriatr Med*, 60(6): 473-477, 2022.
- 7) 佐竹昭介. フレイルとは: 評価方法とサルコペニアの関連に関する最新知見. *Current Therapy*, 40(5): 10-15, 2022.
- 8) 佐竹昭介. フレイルの評価. *日本医師会雑誌*, 151(4): 620-621, 2022.
- 9) 佐竹昭介. カンファレンスで考えるポリファーマシー 20)転倒とポリファーマシー その対応. *Geriatr Med*, 60(8): 750-758, 2022.
- 10) 木下かほり. フレイル・サルコペニア高齢者の栄養問題と対応. *食と医療*, 22: 30-36, 2022.
- 11) 柴田陽光, 小嶋雅代, 横山彰仁, 室 繁郎, 佐竹昭介, 荒井秀典, 反町良子, 橋本 修. 人生100年時代におけるCOPD受診・診断・治療介入の重要性—健康寿命の延伸に向けて—. *Ther Res*, 43(8): 650-660, 2022.
- 12) 西井久枝, 上條駿介, 神谷正樹, 青山貴文, 加納 優, 佐竹昭介, 野宮正範. 事例とともに考える高齢者の泌尿器疾患 フレイル・認知症高齢者に対する尿閉の検査・治療・看護. *Uro-Lo*, 27(4): 31-37, 2022.
- 13) 佐竹昭介. リハビリテーションにおける疾患・病態に応じた薬剤管理. *J Clin Rehabil*, 32(3): 263-268, 2023.
- 14) Yamada M, Kinoshita K, Satake S, Matsui Y, Arai H. Sarcopenia: Current Topics and Future Perspective. *Aging Mechanisms II –Longevity, Metabolism, and Brain Aging*. Springer Singapore, pp209-225, 2022.

(3) 特許

(4) その他

- 1) 木下かほり, 大塚 礼, 荒井秀典. 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. 味の素株式会社. *Care Net* (WEB サイト掲載). 2022 年 4 月 6 日.
- 2) 木下かほり, 大塚 礼. タンパク質で筋力維持、朝食に何を食べるのがベスト?. *Care Net* (WEB サイト掲

載). 2022年4月13日.

- 3) 木下かほり, 大塚 礼, 荒井秀典. 朝食で良質なタンパク質を摂ることが認知機能低下を防ぐ可能性 日本人 541 人を 4 年間追跡. 味の素株式会社. スポーツ栄養(WEB サイト掲載). 2022 年 5 月 3 日.
- 4) 佐竹昭介. 2022 年 6 月 1 日. Geriatric Medicine(編集アドバイザー).
- 5) 木下かほり. 家族の介護と健康を支える学研の情報サイト 健達ねっと. 2022 年 10 月 15 日. ドクターズコラム 51 高齢者の栄養不足を防ぎ、認知機能の低下を予防しよう.
- 6) 佐竹昭介. OPJ リエゾン. 2022 年 9 月. 「第 64 回日本老年医学会学術集会」シンポジウム 5.
- 7) 佐竹昭介. 病院 HP. 2022 年 9 月. 健康長寿ナビ「歳のせい?」:健康長寿を失う些細な兆候とは?.
- 8) 佐竹昭介, 木下かほり, 安岡実佳子, 李 嘉琦. 2022. 高齢者総合機能評価(CGA)ガイドライン 高齢者総合機能評価(CGA)ガイドライン策定委員会.

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 佐竹昭介, 荒井秀典. 後期高齢者健診の実践的活用法~後期高齢者健診の実践的活用法~老年科医師からのアプローチ. 第 64 回日本老年医学会学術集会, シンポジウム. 2022 年 6 月 2 日. 大阪.
- 2) 渡邊 剛, 西原恵司, 前田圭介, 川嶋修司, 佐竹昭介, 松井寛樹, 荒井秀典, 松井康素, 酒井義人. 老年内科医が関わるFLSの実例. 第 64 回日本老年医学会学術集会, シンポジウム. 2022 年 6 月 3 日. 大阪.
- 3) 佐竹昭介. シンポジウム 2「人間ドックで評価するフレイルのイグを考える」. 第 63 回日本人間ドック学会学術大会, シンポジウム. 2022 年 9 月 2 日. 千葉.
- 4) 佐竹昭介. サルコペニア・フレイルのみかた. 第 9 回日本サルコペニア・フレイル学会, 教育講演. 2022 年 10 月 29 日. 滋賀.
- 5) 木下かほり. COVID-19 とサルコペニア・フレイル. 第 26 回日本病態栄養学会年次学術集会, パネルディスカッション. 2023 年 1 月 14 日. 京都.
- 6) 木下かほり. フレイル・サルコペニアを考慮した糖尿病食事療法~朝食のたんぱく質の質に関する縦断研究を含めて~. 第 26 回日本病態栄養学会年次学術集会, ランチョンセミナー. 2023 年 1 月 15 日. 京都.

(2) 特別講演・シンポジウム

- 1) Zhang S, Otsuka R, Shimokata H, Nishita Y, Takemura M, Satake S. Serum DHEA-S levels and physical frailty in older Japanese community-dwellers. 12th annual International Conference on Frailty and Sarcopenia Research (ICFSR 2022). 2022 年 4 月 20 日. Boston (ハイブリッド開催).
- 2) Kinoshita K, Satake S, Arai H. Association between Dietary Changes during the COVID-19 Pandemic and Adverse Health Outcomes: A Community-Based Cohort Study of Japanese Older Adults. 22nd World Congress of Gerontology and Geriatrics IAGG 2022. 2022 年 6 月 12 日~16 日. Web 開催.
- 3) Kinoshita K, Satake S, Arai H. Association of the Ratio of Hemoglobin to Red Cell Distribution Width with Frailty in the Outpatients of a Frailty Clinic. 22nd World Congress of Gerontology and Geriatrics IAGG 2022. 2022 年 6 月 12 日~16 日. Web 開催.
- 4) Inoue T, Shimizu A, Ueshima J, Murotano K, Nagano A, Ishida Y, Kinoshita K, Iizuka Y, Satake S, Matsui Y, Arai H, Maeda K. Diet-induced inflammation increases the likelihood of sarcopenia in older adults. 22nd

World Congress of Gerontology and Geriatrics IAGG 2022. 2022 年 6 月 12 日～16 日. Web 開催.

- 5) Maeda K, Ishida Y, Shimizu A, Ueshima J, Kinoshita, Satake S. Relationship between geriatric nutrition indices and gut microbiota diversity in nursing home residents. 22nd World Congress of Gerontology and Geriatrics IAGG 2022. 2022 年 6 月 12 日～16 日. Web 開催.
- 6) Nishihara K, Satake S, Kitagawa Y, Fujishiro K, Kawabata Y, Fukata S, Arai H. Predictive ability of accumulated low intrinsic capacity for the incidence of postoperative complications in older patients undergoing surgery. 22nd World Congress of Gerontology and Geriatrics IAGG 2022. 2022 年 6 月 12 日～16 日. Web 開催.
- 7) Shimizu A, Inoue T, Satake S, Matsui Y, Ueshima J, Murotani K, Arai H, Maeda K. Sarcopenia by SDOC criteria is associated with ADL decline and depression in Japanese adults. 22nd World Congress of Gerontology and Geriatrics IAGG 2022. 2022 年 6 月 12 日～16 日. Web 開催.
- 8) Inoue T, Shimizu A, Satake S, Matsui Y, Ueshima J, Murotani K, Arai H, Maeda K. Osteosarcopenia increases the likelihood of cognitive frailty compared to osteoporosis and sarcopenia in older outpatients visiting a frailty clinic. 22nd World Congress of Gerontology and Geriatrics IAGG 2022. 2022 年 6 月 12 日～16 日. Web 開催.
- 9) Kinoshita K, Satake S, Li J, Yasuoka M, Arai H. Breakfast Skipping and Frailty: A Cross-Sectional Study of Community-Dwelling Older Adults Aged 75 Years and Over. The 8th Asian Conference for Frailty and Sarcopenia. 2022 年 10 月 27 日. 名古屋.
- 10) Yasuoka M, Shinozaki M, Kinoshita K, Li J, Takemura M, Yamaoka A, Arahata Y, Kondo, Arai H, Satake S. Association between the use of home-visit or daycare services and acute illness or mental stress in patients discharged from a community-based integrated care ward. The 8th Asian Conference for Frailty and Sarcopenia. 2022 年 10 月 27 日. 名古屋.

(3)一般発表

- 1) 木下かほり, 佐竹昭介, 荒井秀典. 地域在住後期高齢者の社会的交流制限による食生活変化と不良な健康アウトカムとの縦断的関連. 第 64 回日本老年医学会学術集会. 2022 年 6 月 4 日. 大阪.
- 2) 小嶋雅代, 杉原毅彦, 松井利浩, 田中榮一, 小嶋俊久, 大西 輝, 伊藤 宣, 川人 豊, 針谷正祥. 高齢発症関節リウマチの治療戦略の確立:既存疫学データによる治療実態の把握. 第 64 回日本老年医学会学術集会. 2022 年 6 月 2 日. 大阪.
- 3) 井上達朗, 清水昭雄, 佐竹昭介, 松井康素, 上島順子, 室谷健太, 荒井秀典, 前田圭介. オステオサルコペニアと認知的フレイルは関連する. 第 64 回日本老年医学会学術集会. 2022 年 6 月 4 日. 大阪.
- 4) 松井康素, 竹村真里枝, 渡邊 剛, 鈴木康雄, 佐竹昭介, 前田圭介, 荒井秀典. 大腿四頭筋筋量および筋質と認知症との関連. 第 64 回日本老年医学会学術集会. 2022 年 6 月 4 日. 大阪.
- 5) 清水昭雄, 井上達朗, 佐竹昭介, 松井康素, 上島順子, 室谷健太, 荒井秀典, 前田圭介. SDOC 基準のサルコペニアは低 ADL および抑うつ状態と関連する. 第 64 回日本老年医学会学術集会. 2022 年 6 月 2 日. 大阪.
- 6) 宮原周三, 前田圭介, 大仲将美, 真野 滯, 西川満則, 川嶋修司, 西原恵司, 安田晃之, 加納 優, 佐竹昭介. 老年内科入院高齢者におけるサルコペニアの摂食嚥下障害の有病率. 老年内科入院高齢者におけるサルコペニアの摂食嚥下障害の有病率. 第 64 回日本老年医学会学術集会. 2022 年 6 月 3 日.

大阪.

- 7) 大仲將美, 前田圭介, 西川満則, 川嶋修司, 西原恵司, 安田晃之, 宮原周三, 加納 優, 佐竹昭介. GLIMcriteria による低栄養診断と舌圧との関連についての検討. 第 64 回日本老年医学会学術集会. 2022 年 6 月 3 日. 大阪.
- 8) 小嶋雅代, 安岡実佳子, 浅井秀司, 祖父江康司, 西梅 剛, 鈴木望人, 高橋伸典, 黒柳 元, 川口洋平, 上用祐士, 坂井宏章, 永谷祐子, 小嶋俊久. 関節リウマチ患者の予後予測指標としてのフレイルの妥当性検証. 第 66 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2022 年 4 月 27 日. 横浜.
- 9) 北村明彦, 陣内裕成, 柿花宏信, 安岡実佳子, 村木 功, 羽山実奈, 高田 碧, 清水悠路, 本田瑛子, 山岸良匡, 今野弘規, 岡田武夫, 木山昌彦, 磯 博康. 高齢期のフレイル該当者の壮年期における健診所見の特徴. 第 81 回日本公衆衛生学会総会. 2022 年 10 月 7 日. 甲府.
- 10) 石原真穂, 今野弘規, 村木 功, 山岸良匡, 羽山実奈, 丸山広達, 田中麻理, 木山昌彦, 岡田武夫, 高田 碧, 清水悠路, 岸田里恵, 木原朋未, 安岡実佳子, 磯 博康. 非糖尿病一般地域住民の日常生活における血糖モニタリングデータと飲酒習慣との関連. 第 81 回日本公衆衛生学会総会. 2022 年 10 月 7 日. 甲府.
- 11) 安田晃之, 西原恵司, 前田圭介, 大仲將美, 加納 優, 佐竹昭介, 横井克典. 新型コロナワクチン接種後に一過性意識障害を生じた一例. 第 33 回日本老年医学会東海地方会. 2022 年 10 月 22 日. 名古屋.
- 12) 西原恵司, 安田晃之, 西川満則, 川嶋修司, 前田圭介, 佐竹昭介. 胸腰椎くも膜のう腫手術後に糖尿病ケトアシドーシスを発症した SGLT2 阻害薬による薬物治療中の 2 型糖尿病の 1 例. 第 33 回日本老年医学会東海地方会. 2022 年 10 月 22 日. 名古屋.
- 13) 渡邊良太, 木下かほり, 安岡実佳子, 李 嘉琦, 林 尊弘, 松井康素, 荒井秀典, 佐竹昭介. ロコモフレイル外来受診高齢者の社会孤立と 1 年後の身体機能との関連. 第 9 回日本サルコペニア・フレイル学会. 2022 年 10 月 29 日. 草津.
- 14) 安岡実佳子, 篠崎未生, 木下かほり, 李 嘉琦, 竹村真里枝, 山岡朗子, 新畑 豊, 近藤和泉, 荒井秀典, 佐竹昭介. 地方包括ケア病棟から自宅退院 3 か月後の訪問・通所サービス利用と急性疾患及び精神的ストレスとの関連. 第 9 回日本サルコペニア・フレイル学会. 2022 年 10 月 29 日. 草津.
- 15) 古谷基樹, 菅沼睦美, 秋山真太郎, 光森理沙, 細山 徹, 竹村真里枝, 松井康素, 佐竹昭介, 中野由紀子, 尾崎浩一, 重水大智. 網羅的遺伝子発現解析によるサルコペニアに関わるバイオマーカーの探索. 第 9 回日本サルコペニア・フレイル学会. 2022 年 10 月 29 日. 草津.
- 16) 松井康素, 竹村真里枝, 渡邊 剛, 前田圭介, 佐竹昭介, 荒井秀典, 新井竜雄, 西 俊一. 広範囲に筋肉描出が可能な超音波診断装置の開発. 第 9 回日本サルコペニア・フレイル学会. 2022 年 10 月 29 日. 草津.
- 17) 小嶋俊久, 鈴木望人, 大橋禎史, 浅井秀司, 高橋伸典, 寺部健哉, 岸本賢治, 服部恭典, 永井 薫, 今釜史郎, 小嶋雅代. 関節リウマチ患者におけるフレイルと、その治療選択との関連. 第 66 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2022 年 4 月 25 日. 横浜.
- 18) 小嶋雅代, 平光良充, 李 嘉琦, 佐竹昭介. KDB データと自記式質問紙調査を用いたフレイルハイリスク者の把握. 第 81 回日本公衆衛生学会学術大会. 2022 年 10 月 9 日. 甲府.

(4)その他

- 1) 佐竹昭介. フレイル(総論)について. 千種つるかめセミナー・つるクラス 5 月. 2022 年 5 月 24 日. 名古屋.
- 2) 木下かほり. フレイル・サルコペニアと栄養管理. 第 2 回神奈川がん支持療法セミナー. 2022 年 6 月 20 日. Web 開催.
- 3) 佐竹昭介. フレイル・サルコペニア. 高齢者医療研修会. 2022 年 7 月 2 日. Web 開催.
- 4) 木下かほり. 2030 年を見据えたフレイル・サルコペニアと心・腎・代謝連関(パネルディスカッション). エンパグリフロジン:Frailty Scientific Exchange Meeting 2022. 2022 年 7 月 17 日. 東京.
- 5) 佐竹昭介. 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 8 月 17 日. 名古屋.
- 6) 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 8 月 17 日. 名古屋.
- 7) 木下かほり. フレイル、がん悪形質と栄養管理. エドルミズ適正使用セミナー2022. 2022 年 8 月 24 日. Web 開催.
- 8) 木下かほり. フレイル対策における食習慣の重要性. 第 17 回ファンクショナルフード学会研修会. 2022 年 9 月 9 日. 東京.
- 9) 佐竹昭介. 老年生理・疾病治療論. 半田常滑看護専門学校. 2022 年 9 月 13 日, 20 日. Web 開催.
- 10) 佐竹昭介. フレイルに関する最近の話題について. 山口県医師会健康スポーツ医学研修会. 2022 年 10 月 1 日. 山口.
- 11) 木下かほり. フレイル・サルコペニアと栄養管理ー朝食のたんぱく質の質に着目した研究成果を踏まえてー. 広島県医師会主催 日本医師会認定健康スポーツ医再研修会. 2022 年 10 月 13 日. 広島.
- 12) 木下かほり. フレイルと栄養管理. 国立精神・神経医療研究センター 気分障害センター オンライン市民公開講座. 2022 年 10 月 29 日. Web 開催.
- 13) 佐竹昭介. データから理解するフレイルー予防の必要性和効果的な取組ー. かかりつけ医向け地域リハビリテーション基礎研修. 2022 年 11 月 13 日. 静岡.
- 14) 佐竹昭介. 老年生活援助論. 愛知県立大学看護学部. 2022 年 12 月 6 日. 名古屋市.
- 15) 佐竹昭介. 幸福長寿のためのフレイル対策. フレイル予防講演会. 2022 年 12 月 7 日. 名古屋.
- 16) 佐竹昭介. 高齢者の健康課題と認知症・介護予防の役割. あいちオレンジリーダー養成研修会. 2022 年 12 月 16 日. 東浦.
- 17) 佐竹昭介. 高齢化の現状、要介護になる要因、フレイル、ロコモティブシンドローム、サルコペニア、オーラルフレイル、それぞれの概念・評価方法、予防方法(運動を中心に)コグニサイズ、研究センターの活動と地域医療への期待. フレイル・ロコモ事業 講演会. 2022 年 12 月 9 日. Web 開催.
- 18) 木下かほり. サルコペニア・ロコモ・フレイルの栄養対策. サルコペニア・フレイル指導士 WEB 研修. 2022 年 12 月 11 日. Web 開催.
- 19) 小嶋雅代. こころの健康とリウマチ. 日本リウマチ友の会 愛知支部 療養医療講演会. 2022 年 10 月 2 日. 名古屋.
- 20) 木下かほり. 高齢者の低栄養予防と地域連携の重要性ーフレイル対策を踏まえてー. 令和 4 年度高齢者の食と健康対策研修会(岐阜県恵那保健所). 2023 年 1 月 16 日. Web 開催.
- 21) 木下かほり. フレイル・サルコペニアを考慮した食事療法ー朝食のたんぱく質の質に関する縦断研究を含めてー. 高齢者糖尿病と栄養食事指導学術講演会. 2023 年 1 月 28 日. 大阪.
- 22) 佐竹昭介. moderator. 8th Geriatric Innovation Forum. 2023 年 1 月 21 日. 名古屋.

- 23) 佐竹昭介. Functional Aging case-presentation. e-TRIGGER. 2023年1月14日. Web開催.
- 24) 木下かほり. 高齢者のフレイル対策—食事量が低下した方への対応を含めて—. 千葉県海匝保健所管内栄養士会第3回研修会. 2023年2月22日. Web開催.
- 25) 佐竹昭介. 健康長寿に向けての対策. 鯉城学園専門講座. 2023年3月1日. 名古屋.
- 26) 佐竹昭介. フレイル・サルコペニアについて. 高齢者医療研修会. 2023年3月4日. Web開催.
- 27) 大須賀洋祐. 健康寿命延伸のためのサルコペニア・フレイル対策. 2022年度日本健康運動指導士更新必須口座. 2023年3月19日. 安芸.
- 28) 安岡実佳子. 地域在住高齢者のフレイル予防に関する知見について. 岐阜県地域包括・在宅介護支援センター協議会令和4年度第5回研修会. 2023年2月20日. Web開催.
- 29) 佐竹昭介. 総括. 名古屋市フレイル予防リーダー養成講座. 2023年3月1日. 名古屋.
- 30) 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. 2023年3月1日. 名古屋.

V. 研究班会議の発表

- 1) 佐竹昭介. 横断的研究推進費「身体活動低下によるフレイルの包括的病態解明とフレイルバイオマーカー探索および予防医療への展開(JH-Frailty Biomarker Study: JH-FBI Study)」令和4年度横断的研究推進費課題中間報告会. 2022年10月14日. Web開催.

VI. メディア

VII. 受賞

- 1) 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. 第64回日本老年医学会学術集会. 第29回日本老年医学会優秀論文賞. 2022年6月.
- 2) 木下かほり, 佐竹昭介, 荒井秀典. 第64回日本老年医学会学術集会. 第64回日本老年医学会学術集会. 会長奨励演題賞. 2022年6月4日.
- 3) 木下かほり. 日本サルコペニア・フレイル学会. Best Reviewer Award 2021. 2022年7月.

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. 長寿科学研究開発事業. 200万円(総額1300万円)
- 2) 佐竹昭介(代表). 高齢者における内在能力の簡易評価票の開発のためのコホート研究. 科学研究費助成事業(科研費)基盤研究(B). 100万円(総額340万円)
- 3) 佐竹昭介(代表). 認知機能の側面を含めたフレイルの血液バイオマーカーの探索および予防介入への展開. 長寿科学研究開発事業. 280万円(総額1,600万円)
- 4) 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(科研費)基盤研究(B). 10万円
- 5) 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(科研費)基盤研究(B). 40万円

- 6) 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(科研費)基盤研究(C). 3 万円
- 7) 佐竹昭介(分担). サルコペニアの接触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(科研費)基盤研究(B). 5 万円
- 8) 木下かほり(代表). たんぱく質の筋力・身体機能向上効果に及ぼす食事性酸負荷の影響:縦断疫学研究. 科学研究費助成事業(科研費)若手研究. 110 万円(総額 143 万円)
- 9) 木下かほり(分担). 高齢者における内在能力の簡易評価票の開発のためのコホート研究. 科学研究費助成事業(科研費)基盤研究(B). 20 万円
- 10) 木下かほり(分担). サルコペニアの接触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(科研費)基盤研究(B). 5 万円
- 11) 安岡実佳子(代表). 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と効果検証に関する研究. 科学研究費助成事業(科研費)若手研究. 130 万円(総額 169 万)
- 12) 安岡実佳子(分担). 妥当性・汎用性の高い筋肉量指標の開発とサルコペニアの生活習慣要因の解明. 科学研究費助成事業(科研費)基盤研究(B). 10 万円
- 13) 佐竹昭介(分担). サルコペニア・フレイルの予防に関するヘルスケアサービスのためのガイドライン開発研究. 長寿科学研究開発事業. 160 万円
- 14) 木下かほり(分担). 高齢者への最適なリハビリテーションと栄養管理の提供を目的とした骨格筋量評価アルゴリズムの開発研究(AIと超音波を用いた医用画像解析の応用). 長寿科学研究開発事業. 50 万円
- 15) 大須賀洋祐(分担). 高齢者への最適なリハビリテーションと栄養管理の提供を目的とした骨格筋量評価アルゴリズムの開発研究(AIと超音波を用いた医用画像解析の応用). 長寿科学研究開発事業. 65 万円
- 16) 大須賀洋祐(分担). 労働災害防止を目的とした高年齢労働者の身体機能を簡易に測定するためのプログラム開発と実装検証. 厚生労働科学研究費補助金. 110 万円
- 17) 大須賀洋祐(代表). 通いの場の機能を強化する包括的フレイル解消プログラムの開発と有効性検証. 科学研究費助成事業(科研費)基盤研究(B). 370 万円(総額 481 万円)
- 18) 大須賀洋祐(分担). 赤外線深度センサーを用いた高齢者の介護予防システムの開発. 科学研究費助成事業(科研費)基盤研究(C). 30 万
- 19) 大須賀洋祐(代表). フレイルのデジタルバイオマーカーの開発と臨床的有用性の確立:UK biobank の利活用. 科学研究費助成事業(科研費)国際共同研究加速基金(国際共同研究強化(A)). 990 万円 (総額 1287 万円)
- 20) 大須賀洋祐(分担). シルバー人材センター会員に着目した高年齢就業者の安全・健康管理に向けた要因の解明. 科学研究費助成事業(科研費)基盤研究(B). 10 万

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、50以上の市町村と共同し、介護予防・日常生活圏域ニーズ調査を兼ねた日本老年学的評価研究(Japan Gerontological Evaluation Study, JAGES)2022調査を行い、ビッグデータの構築を進めた。今後、構築したデータで実証分析を進める。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

研究補助員: 塩岡沙織, 藤田欽也

客員研究員: 後藤 励, 斉藤雅茂, 近藤尚己

外来研究員: 奥野琢也, 中込敦士, 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, 上地香杜, 田中あき子

III. 2022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。

3年毎に保険者(市町村/広域連合)と共同して「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。

2022年度は大規模調査実施年であり、66保険者(市町村/広域連合)で「健康とくらしの調査」を実施し、約23万人から回答いただいた。今後、データクリーニング等整備し、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)の構築を進め、参加保険者と共有をはかる。また、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とともに、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く。

(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。

2022年度は、2021年度に構築した多市町村の高齢者述べ10万人超のJAGES(Japan Gerontological Evaluation Study, 日本老年学的評価研究)大規模縦断データベースを評価ロジックモデルや保険者との共同研究で収集した声を参考に分析し、多数の評価方法の開発と評価方法間の検討を実施した。

その結果、(1)通いの場で実施するプログラムが多いほど、基本チェックリストの総得点が低下すること、(2)通いの場参加により、ソーシャルキャピタルが醸成されること、(3)他者支援・社会貢献型の社会参加により、生きがい喪失リスクが低下すること、を報告した。

今後、新たに収集したデータを構築済のJAGESデータベースに組み込み、ロジックモデルに基づいた効果評価事例をさらに蓄積し、保険者との共同研究を通じ、社会的処方箋としての一般介護予防事業等の効果評価法の開発を進める。

2. 社会活動

- 1) 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) 公益財団法人医療科学研究所 理事(近藤克則)
- 4) 公益財団法人医療科学研究所 倫理審査委員会委員(近藤克則)
- 5) 公益財団法人医療科学研究所 自主研究委員会委員(近藤克則)
- 6) 公益財団法人医療科学研究所 研究員育成委員会委員(近藤克則)
- 7) 公益財団法人長寿科学振興財団 審査評価委員会委員(近藤克則)
- 8) 令和4年国民健康・栄養調査企画解析検討会委員(近藤克則)

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Shioya R, Nakagomi A, Ide K, Kondo K. Video call and depression among older adults during the COVID-19 pandemic in Japan: The JAGES one-year longitudinal study. *Soc Sci Med*, 321:115777, 2023.
- 2) Shiba K, Daoud A, Hikichi H, Yazawa A, Aida J, Kondo K, Kawachi I. Uncovering Heterogeneous Associations Between Disaster-Related Trauma and Subsequent Functional Limitations: A Machine-Learning Approach. *Am J Epidemiol*, 192(2):217-229, 2023.
- 3) Hosokawa R, Ojima T, Myojin T, Aida J, Kondo K, Kondo N. Association between the Standardized Mortality Ratio and Healthy Life Expectancy in Japan. *JMA J*, 6(1):27-35, 2023.
- 4) Nakazawa N, Kusama T, Takeuchi K, Kiuchi S, Yamamoto T, Kondo K, Osaka K, Aida J. Co-Payments and Inequality in Gingival Bleeding and Dental Visits. *Int Dent J*, doi: 10.1016/j.identj.2022.11.009, 2023.
- 5) Kawaguchi K, Abe N, Hiratsuka Y, Kojima K, Kondo K. Self-reported hearing and vision impairment and incident frailty in Japanese older people: A 3-year longitudinal analysis of the Japan Gerontological Evaluation Study. *Arch Gerontol Geriatr*, 104:104834, 2023.
- 6) Saito K, Sato K, Kondo K. Associations of influenza and pneumococcal vaccinations with burdens of older family caregivers: The Japan Gerontological Evaluation study (JAGES) cross-sectional study. *Vaccine*, 41(2):444-451, 2023.

- 7) Kusama T, Takeuchi K, Kiuchi S, Aida J, Kondo K, Osaka K. Weight Loss Mediated the Relationship between Tooth Loss and Mortality Risk. *J Dent Res*, 102(1):45-52, 2023.
- 8) Saito J, Murayama H, Ueno T, Saito M, Haseda M, Saito T, Kondo K, Kondo N. Functional disability trajectories at the end of life among Japanese older adults: findings from the Japan Gerontological Evaluation Study (JAGES). *Age Ageing*, 51(11): Afac260, 2022.
- 9) Kimura M, Ide K, Sato K, Bang E, Ojima T, Kondo K. The relationships between social participation before the COVID-19 pandemic and preventive and health-promoting behaviors during the pandemic: the JAGES 2019–2020 longitudinal study. *Environ Health Prev Med*, 27:45, 2022.
- 10) Saito K, Sato K, Kondo K. Association of functional competencies with vaccination among older adults: a JAGES cross-sectional study. *Sci Rep*, 12(1):17247, 2022.
- 11) Khairan P, Shirai K, Shobugawa Y, Cadar D, Saito T, Kondo K, Sobue T, Iso H. Pneumonia and subsequent risk of dementia: Evidence from the Japan Gerontological evaluation study. *Int J Geriatr Psychiatry*, 37(11), 2022.
- 12) Tsuji T, Kanamori S, Watanabe R, Yokoyama M, Miyaguni Y, Saito M, Kondo K. Types of sports and exercise group participation and sociopsychological health in older adults: a 3-year longitudinal study. *Med Sci Sports Exerc*, 54(10):1657-1664, 2022.
- 13) Nogimura A, Noguchi T, Otani T, Kamiji K, Yasuoka M, Watanabe R, Ojima T, Kondo K, Kojima M. Chronic obstructive pulmonary disease and the mortality risk in male older adults: role of socioeconomic factors. *Arch Gerontol Geriatr*, 102:104741, 2022.
- 14) Nagai M, Hikichi H, Shiba K, Kondo K, Kawachi I, Aida J. Long-Term Trend in the Association Between Disaster Damage and Happiness Before and After the Great East Japan Earthquake. *Int J Public Health*, 67:1604901, 2022.
- 15) Kawaguchi K, Ide K, Kondo K. Family social support and stability of preferences regarding place of death among older people: a 3-year longitudinal study from the Japan Gerontological Evaluation Study. *Age Ageing*, 51(9): afac210, 2022.
- 16) Koga C, Tsuji T, Hanazato M, Sato K, Kondo K. The association between elder abuse and refrainment from daily activities during the COVID-19 pandemic among older adults in Japan: A cross-sectional study from the Japan Gerontological Evaluation Study. *SSM Popul Health*, 19:101229, 2022.
- 17) Ikeda T, Cooray U, Hariyama M, Aida J, Kondo K, Murakami M, Osaka K. An Interpretable Machine Learning Approach to Predict Fall Risk Among Community-Dwelling Older Adults: a Three-Year Longitudinal Study. *J Gen Intern Med*, 37(11):2727-2735, 2022.
- 18) Chen YR, Hanazato M, Koga C, Ide K, Kondo K. The association between street connectivity and depression among older Japanese adults: the JAGES longitudinal study. *Sci Rep*, 12(1):13533, 2022.
- 19) Takemura Y, Sato K, Kondo K, Kondo N. Characteristics associated with optimistic or pessimistic perception about the probability of contracting COVID-19: A cross-sectional study of Japanese older adults. *SSM Popul Health*, 19: 101186, 2022.
- 20) Koda M, Kondo K, Takahashi S, Ojima T, Shinozaki M, Ichikawa M, Harada N, Ishida Y. Spatial statistical analysis of regional disparities in suicide among policy units in Japan: Using the Bayesian hierarchical model. *PLOS Global Public Health*. 2(8): e0000271, 2022.

- 21) Watanabe R, Tsuji T, Ide K, Noguchi T, Yasuoka M, Kamiiji K, Satake S, Kondo K, Kojima M. Predictive validity of the modified Kihon Checklist for the incidence of functional disability among older people: A 3-year cohort study from the JAGES. *Geriatr Gerontol Int*, 22(8):667-674, 2022.
- 22) Ueno T, Nakagomi A, Tsuji T, Kondo K. Association between social participation and hypertension control among older people with self-reported hypertension in Japanese communities. *Hypertens Res*, 45(8):1263-1268, 2022.
- 23) Kato H, Goto R, Tsuji T, Kondo K. The effects of patient cost-sharing on health expenditure and health among older people: Heterogeneity across income groups. *Eur J Health Econ*, 23(5):847-861, 2022.
- 24) Shiba K, Hikichi H, Okuzono S, VanderWeele T, Arcaya M, Daoud A, Cowden R, Yazawa A, Zhu D, Aida J, Kondo K, Kawachi I. Long-Term Associations between Disaster-Related Home Loss and Health and Well-Being of Older Survivors: Nine Years after the 2011 Great East Japan Earthquake and Tsunami. *Environ Health Perspect*, 130(7):77001, 2022.
- 25) Kojima K, Okada E, Ojima T, Aida J, Hiratsuka Y, Kondo K. Association between Social Activity and Development of Dementia in Hearing Impairment: A Cohort Study in Japan from Japan Gerontological Evaluation Study. *Gerontol Geriatr Med*, 8:233372142211100621, 2022.
- 26) Yazawa A, Shiba K, Inoue Y, Okuzono S, Inoue K, Kondo N, Kondo K, Kawachi I. Early childhood adversity and late-life depressive symptoms: unpacking mediation and interaction by adult socioeconomic status. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 57(6):1147-1156, 2022.
- 27) Tsubokawa T, Shobugawa Y, Iguchi S, Suzuki T, Watanabe M, Saito R, Kondo K. Do Community Social Capital and Built Environment Associate With Homebound in Older Adults? The JAGES Niigata Study. *J Epidemiol*, 32(6):254-269, 2022.
- 28) Yamamoto T, Hikichi H, Kondo K, Osaka K, Aida J. Community intervention programs prolong the onset of functional disability among older Japanese. *Geriatr Gerontol Int*, 22(6):465-470, 2022.
- 29) Fujihara S, Miyaguni Y, Tsuji T, Kondo K. Community-level social participation and functional disability among older adults: A JAGES multilevel longitudinal study. *Arch Gerontol Geriatr*, 100:104632, 2022.
- 30) Wang Y, Shirai K, Ohira T, Hirosaki M, Kondo N, Takeuchi K, Yamaguchi C, Tamada Y, Kondo K, Cadar D, Iso H. Occasions for laughter and dementia risk: Findings from a six-year cohort study. *Geriatr Gerontol Int*, 22(5):392-398, 2022.
- 31) Ashida T, Fujiwara T, Kondo K. Childhood socioeconomic status and social integration in later life: Results of the Japan Gerontological Evaluation Study. *SSM Popul Health*, 18:101090, 2022.
- 32) Ide K, Jeong S, Tsuji T, Watanabe R, Miyaguni Y, Nakamura H, Kimura M, Kondo K. Suggesting Indicators of Age-Friendly City: Social Participation and Happiness, an Ecological Study from the JAGES. *Int J Environ Res Public Health*, 19(9):5096, 2022.
- 33) Takeuchi H, Ide K, Watanabe R, Miyaguni Y, Kondo K. Association between Increasing Social Capital and Decreasing Prevalence of Smoking at the Municipality Level: Repeated Cross-Sectional Study from the JAGES. *Int J Environ Res Public Health*, 19(8):4472, 2022.
- 34) 中村恒穂, 井手一茂, 鄭 丞媛, 高橋 聡, 香田将英, 尾島俊之, 近藤克則. 都道府県レベルにおけるソーシャル・キャピタル指標と自殺死亡率との関連—社会生活基本調査を用いた横断研究—. *厚生*の指標, 70 (1): 16-23, 2023.

- 35) 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. 日本公衆衛生雑誌, 69(11):861-873, 2022.
- 36) 福定正城, 齊藤雅茂, 近藤克則, 斎藤 民. 対面・非対面交流のタイプ別にみた高齢者の主観的健康: JAGES2019 横断研究. 厚生指標, 69(12):1-9, 2022.
- 37) 小林秀輔, 辻 大士, 上野貴之, 近藤克則. 郵送調査の管理強度・高回収率・督促で地域相関分析の相関係数は高くなるか. 介護予防・健康づくり研究, 10: 1-10, 2022.
- 38) 平井 寛, 近藤克則. 外出頻度を尋ねる際の外出の定義の有無により生じる「閉じこもり」群の要介護リスクの違い. 日本公衆衛生雑誌, 69(7):505-516, 2022.
- 39) 塩谷竜之介, 井手一茂, 前田梨沙, 木之村里香, 近藤克則. コロナ禍におけるオンライン「通いの場」導入支援のプログラム評価. 月刊地域医学, 36(5): 396-405, 2022.
- 40) 大田康博, 齊藤雅茂, 中込敦士, 近藤克則. 高齢者のインターネット利用と健康・幸福感の関連ー JAGES2016 横断断究ー. 老年社会科学, 44(1):9-18, 2022.

(2) 書籍・総説

- 1) 熊澤大輔, 近藤克則. 災害後の高齢者のメンタルヘルスとソーシャル・キャピタル. 精神科, 42(2): 275-281, 2023.
- 2) 五十嵐隆, 近藤克則, 和田浩, 武田裕子. (座談会)健康格差社会の現状と対応. 日本医師会雑誌, 151(10):1745-1756, 2023.
- 3) 近藤克則. 未来の医学への提言: 社会疫学の立場から. 日本医師会雑誌, 151(10):1761-1764, 2023.
- 4) 井手一茂, 近藤克則. 介護予防の効果ー医療経済的な立場からー. 老年社会科学, 44(4):392- 398, 2023.
- 5) 井手一茂, 近藤克則. 地域間健康格差. 老年科, 6(2):111-118, 2022.
- 6) 木村哲也, 石川鎮清, 中村好一, 近藤克則, 尾島俊之, 菅原琢磨. 社会医学系研究人材を取り巻く環境と課題ー社会医学分野の大学教員数の量的推移及びインタビュー調査における質的検討ー. 医療と社会, 32(2):235-243, 2022.
- 7) 近藤克則. 12月講演「健康格差ー子どもの貧困の影響」. 千葉県高等学校教育研究会養護部会 50周年記念会報, 50(4):54-61, 2022.
- 8) 河口謙二郎, 近藤克則. 老年評価(Geriatric Assessment). Urology Today, 29(2):4-8, 2022.
- 9) 近藤克則. 健康格差社会 第2版ー何が心と健康を蝕むのか. 医学書院, 2022.
- 10) 東馬場要, 近藤克則. 地域包括ケアシステム. 総合リハビリテーション, 50(6), 2022.
- 11) 井上祐介, 鄭丞媛, 井手一茂, 近藤克則. 住民主体の「通いの場」の介護予防効果システマティック・レビュー. 地域保健, 53(3):72-75, 2022.
- 12) 近藤克則. 創刊 50周年記念巻頭言「総合リハビリテーション」誌がなかったら. 総合リハビリテーション, 50(4):329, 2022.

(3) 特許

(4) その他

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 近藤克則. 健康長寿実現のための地域社会のあり方—ゼロ次予防の視点から—. 第 64 回日本老年医学会学術集会, シンポジウム. 2022 年 6 月 3 日. 大阪市.
- 2) 近藤克則. 高齢者領域におけるデータ結合による DX の可能性と課題. 第 81 回日本公衆衛生学会総会, シンポジウム. 2022 年 10 月 7 日. 甲府市.

(2) 国際学会

(3) 一般発表

- 1) 山田彩恵, 小林周平, 井手一茂, 中込敦士, 近藤克則. 【セッション:地域 7】高齢者における社会参加と生きがいの関連—JAGES2013-2016-2019 縦断パネル研究—. 第 56 回日本作業療法学会. 2022 年 9 月 17 日. 京都市.
- 2) 山口佳小里, 井手一茂, 横山芽衣子, 辻 大士, 近藤克則. 【セッション:地域 7】高齢者における通いの場への参加・プログラム種類数と高次生活機能—JAGES2016-2019 縦断パネル研究—. 第 56 回日本作業療法学会. 2022 年 9 月 17 日. 京都市.
- 3) 河口謙二郎, 上野貴之, 井手一茂, 近藤克則. サービス付き高齢者向け住宅入居者の社会参加:傾向スコア法での JAGES データとの比較. 第 81 回日本公衆衛生学会総会. 2022 年 10 月 7 日. 甲府市.
- 4) Chen Yu-Ru, 花里真道, 斉藤雅茂, 古賀千絵, 吉田紘明, 中込敦士, 西垣美穂, 近藤克則. 高齢者における近隣環境と介護費用の関連:JAGES2010-2016 コホート研究. 第 81 回日本公衆衛生学会総会. 2022 年 10 月 7 日. 甲府市.
- 5) 藤原聡子, 辻 大士, 中込敦士, 宮國康弘, 花里真道, 武藤 剛, 近藤克則. 地域レベルのソーシャルキャピタルと認知症リスクとの関連:JAGES 9 年間縦断研究. 第 81 回日本公衆衛生学会総会. 2022 年 10 月 8 日. 甲府市.
- 6) 熊澤大輔, 田村元樹, 井手一茂, 近藤克則. 高齢者における道の駅利用と主観的健康感:準実験的デザイン研究. 第 81 回日本公衆衛生学会総会. 2022 年 10 月 8 日. 甲府市.
- 7) 田村元樹, 井手一茂, 花里真道, 竹内寛貴, 塩谷竜之介, 阿部紀之, 王 鶴群, 近藤克則. 高齢者におけるグリスロ利用と孤立・孤独感の変化:傾向スコア法による縦断研究. 第 81 回日本公衆衛生学会総会. 2022 年 10 月 8 日. 甲府市.
- 8) 木村美也子, 井手一茂, 尾島俊之, 近藤克則. 高齢者の新型コロナ流行前の社会参加と流行期の感染予防/健康行動:JAGES 縦断研究. 第 81 回日本公衆衛生学会総会. 2022 年 10 月 8 日. 甲府市.
- 9) 李 嘉琦, 白井こころ, 磯 博康, 近藤克則. ストレス対処能力(SOC)と要介護認知症発症との関連:JAGES プロジェクト. 第 81 回日本公衆衛生学会総会. 2022 年 10 月 8 日. 甲府市.
- 10) 宮澤拓人, 横山芽衣子, 井手一茂, 辻 大士, 近藤克則. 通いの場におけるプログラムの種類数と 3 年後の高齢期うつとの関連—JAGES 縦断研究. 第 81 回日本公衆衛生学会総会. 2022 年 10 月 9 日. 甲府市.
- 11) 森優太, 井手一茂, 渡邊良太, 横山芽衣子, 飯塚玄明, 辻 大士, 山口佳小里, 宮澤 拓人, 近藤

- 克則. 通いの場プログラム種類数と3年後の高齢者総合的機能評価の関連: JAGES 縦断研究. 第81回日本公衆衛生学会総会. 2022年10月9日. 甲府市.
- 12) 松岡洋子, 花里真道, 西垣美穂, Chen Yu-Ru, 古賀千絵, 平石智美, 吉田紘明, 近藤克則. 高齢者における住まいの満足度・居住期間とうつリスクとの関連: 横断研究. 第81回日本公衆衛生学会総会. 2022年10月9日. 甲府市.
 - 13) 渡邊良太, 辻 大士, 井手一茂, 斎藤雅茂, 近藤克則, 佐竹昭介. 要介護認定発生率減少と社会参加: JAGES2010-13と16-19の2コホート比較研究. 第81回日本公衆衛生学会総会. 2022年10月9日. 甲府市.
 - 14) 中澤典子, 竹内研時, 草間太郎, 木内 桜, 近藤克則, 小坂 健. 高齢者における歯科補綴装置の使用が抑うつ発症リスクへもたらす効果: JAGES 縦断研究. 第81回日本公衆衛生学会総会. 2022年10月9日. 甲府市.
 - 15) 井手一茂, 山口佳小里, 辻 大士, 渡邊良太, 宮國康弘, 横山芽衣子, 尾島俊之, 近藤克則, 近藤尚己. 保険者機能強化推進交付金評価指標と高齢者の社会参加: JAGES マルチレベル横断研究. 第81回日本公衆衛生学会総会. 2022年10月9日. 甲府市.
 - 16) 玉田雄大, 草間太郎, 竹内研時, 木内 桜, 小坂 健, 近藤克則, 田淵貴大. 【ポスター発表】高齢者の喫煙状況と健康・Well-being との関連: Outcome-wide 縦断研究. 第81回日本公衆衛生学会総会. 2022年10月7日~9日. 甲府市.
 - 17) 川込あゆみ, 斎藤雅茂, 井手一茂, 尾島俊之, 近藤克則. 【ポスター発表】認知症サポーター養成講座等受講による認知症の人への理解度の相違: JAGES 横断研究. 第81回日本公衆衛生学会総会. 2022年10月7日~9日. 甲府市.
 - 18) 小林周平, 井手一茂, Chen Yu-Ru, 中込敦士, 花里真道, 近藤克則. 【ポスター発表】近隣の生鮮食料品店と高齢者の健康・well-being: JAGES2013-2016-2019 outcome-wide 分析. 第81回日本公衆衛生学会総会. 2022年10月7日~9日. 甲府市.
 - 19) 西垣美穂, 花里真道, 古賀千絵, 吉田紘明, 松岡洋子, 平石智美, Chen Yu-Ru, 近藤克則. 【ポスター発表】水辺訪問と健康行動・うつとの関連: 高齢者における横断研究. 第81回日本公衆衛生学会総会. 2022年10月7日~9日. 甲府市.
 - 20) 平井 寛, 近藤克則. 【ポスター発表】傾向スコアマッチングを用いた高齢者優遇乗車制度の利用と高齢者の活動性の関連の検討. 第81回日本公衆衛生学会総会. 2022年10月7日~9日. 甲府市.
 - 21) 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. 高齢者にやさしいまちは家族介護負担による抑うつを軽減するか: JAGE. 第33回日本疫学会学術総会. 2023年2月2日. 浜松市.
 - 22) 渡邊良太, 斎藤雅茂, 上野貴之, 井手一茂, 辻 大士, 斎藤 民, 近藤克則. 【ポスター発表】死亡前3年間の介護サービス給付費の利用パターンの抽出: 9年間のJAGES 縦断研究. 第33回日本疫学会学術総会. 2023年2月2日. 浜松市.
 - 23) 井手一茂, 阿部紀之, 方恩知, 近藤克則. 【ポスター発表】互助コミュニティ型資源回収ステーションの利用と心理指標の変化: 半年間の縦断研究. 第33回日本疫学会学術総会. 2023年2月2日. 浜松市.
 - 24) 児玉知子, 岡田栄作, 尾島俊之, 近藤克則. 【ポスター発表】介護予防教室の参加とスポーツ・趣味の会の参加頻度増加の関連. 第33回日本疫学会学術総会. 2023年2月2日. 浜松市.

- 25) 山元絹美, 竹内研時, 木内 桜, 草間太郎, 中澤典子, 玉田雄大, 近藤克則, 小坂 健. 高齢者における口腔機能と要介護発生との関連: JAGES コホート研究. 第 33 回日本疫学会学術総会. 2023 年 2 月 3 日. 浜松市.
- 26) 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・キャピタルは避難訓練参加増を説明するか: JAGES 3 年縦断研究. 第 33 回日本疫学会学術総会. 2023 年 2 月 3 日. 浜松市.
- 27) 田近敦子, 中込敦士, 宮國康弘, 古賀千絵, 尾島俊之, 近藤克則. 低学歴高齢者におけるインターネット利用による機能的な能力低下の抑制効果: JAGES 2016-2019. 第 33 回日本疫学会学術総会. 2023 年 2 月 3 日. 浜松市.
- 28) 田村元樹, 辻 大士, 井手一茂, 近藤克則, 花里真道, 高杉 友, 尾島俊之. 地域ボランティアグループ参加割合と健康・幸福の関連: 3 年間の JAGES 縦断マルチレベル分析. 第 33 回日本疫学会学術総会. 2023 年 2 月 3 日. 浜松市.
- 29) 西垣美穂, 松岡洋子, Chen Yu-Ru, 吉田紘明, 平石智美, 近藤克則, 花里真道. 緑地訪問頻度や活動種類と幸福感・うつとの関連: 高齢者における横断研究. 第 33 回日本疫学会学術総会. 2023 年 2 月 3 日. 浜松市.
- 30) 長谷田真帆, 尾島俊之, 近藤克則, 近藤尚己. 高齢者の死因ごとの死亡場所と所得との関連: JAGES 縦断研究. 第 33 回日本疫学会学術総会. 2023 年 2 月 3 日. 浜松市.
- 31) 上野貴之, 井手一茂, 佐藤豪竜, 近藤克則. 高齢者の社会参加割合と高血圧・糖尿病の一人当たり医療費の地域相関分析. 第 33 回日本疫学会学術総会. 2023 年 2 月 3 日. 浜松市.
- 32) 辻 大士, 岡田栄作, 斉藤雅茂, 金森 悟, 宮國康弘, 花里真道, 近藤克則, 尾島俊之. 地域のスポーツグループ参加割合と全死因・死因別死亡: 7 年間の JAGES マルチレベル縦断研究. 第 33 回日本疫学会学術総会. 2023 年 2 月 3 日. 浜松市.
- 33) 森 優太, 辻 大士, 渡邊良太, 花里真道, Yu-Ru Chen, 近藤克則. 近隣環境とフレイル発症の関連とその媒介要因の検証: JAGES 縦断研究. 第 33 回日本疫学会学術総会. 2023 年 2 月 3 日. 浜松市.
- 34) 井上祐介, 鄭 丞媛, 芳我ちより, 方 恩知, 近藤克則. (示説)【ポスター発表】SIB による健康ポイント事業の参加者の運動, 栄養・食生活, 社会参加, ソーシャル・キャピタルの 3 年間の変化. 第 33 回日本疫学会学術総会. 2023 年 2 月 3 日. 浜松市.
- 35) 鄭 丞媛, 井上祐介, 芳我ちより, 方 恩知, 近藤克則. (示説)【ポスター発表】健康ポイント事業における「ウォーキングポイント」は医療費の抑制につながったのか. 第 33 回日本疫学会学術総会. 2023 年 2 月 3 日. 浜松市.
- 36) 斉藤雅茂, 尾島俊之, 渡邊良太, 近藤克則, 藤田欽也. (示説)【ポスター発表】高齢者の他者とのつながりによる自殺発生の相違: 7 年間の前向きコホート・データより. 第 33 回日本疫学会学術総会. 2023 年 2 月 3 日. 浜松市.
- 37) 熊澤大輔, 田村元樹, 井手一茂, 近藤克則. 【ポスター発表】高齢者における道の駅利用と外出頻度の関連: 道の駅開設前後の縦断研究. 第 33 回日本疫学会学術総会. 2023 年 2 月 3 日. 浜松市.
- 38) 笠原正幸, 井手一茂, 近藤克則. 【ポスター発表】年齢階層別にみた高齢者の多剤服用と要支援・要介護認定との関連: JAGES2013-19 縦断研究. 第 33 回日本疫学会学術総会. 2023 年 2 月 3 日. 浜松市.

- 39) 近藤克則, 上野貴之, 阿部紀之, 原 新. 【ポスター発表】人工知能を用いた認知症発症リスク予測アルゴリズムの改良: JAGES 縦断研究. 第 33 回日本疫学会学術総会. 2023 年 2 月 3 日. 浜松市.
- 40) 塩田千尋, 草間太郎, 竹内研時, 木内 桜, 近藤克則, 小坂 健. 【ポスター発表】自立高齢者における口腔の健康状態と体重減少の関連: JAGES コホート研究. 第 33 回日本疫学会学術総会. 2023 年 2 月 3 日. 浜松市.

(4) その他

- 1) 近藤克則. 健康長寿のまちづくり. 都市地域開発 KMN×保健医療 KMN×社会保障 KMN 合同勉強会 高齢社会・健康まちづくり～いくつかになっても、健康で安全・安心・活力ある都市・まちづくり～. 2022 年 5 月 30 日. Web 開催.
- 2) 近藤克則. 健康長寿のまちづくり. 島根県在宅保健師等研修会. 2022 年 5 月 31 日. 松江市(ハイブリッド開催).
- 3) 近藤克則. 長生きできるまち—情けは人のためならず—. 令和 4 年度民生委員児童委員中堅研修(神戸市社協). 2022 年 6 月 3 日. 神戸市(Web 公開).
- 4) 近藤克則. (研修講師) コロナ禍におけるフレイル・介護予防 ～エビデンスに基づく命とくらしを守る政策づくり～. 千葉県健康福祉部高齢者福祉課 介護予防事業従事者研修会. 2022 年 8 月 5 日. Web 開催.
- 5) 近藤克則. 【基調講演】認知症とフレイルの少ないまちづくり. 武蔵野市高齢者支援課. 2022 年 9 月 10 日. 武蔵野市.
- 6) 近藤克則. 座長 DX 時代の予防・健康増進—多様な取り組みの成果と今後の課題—. 医療科学研究所シンポジウム 2022. 2022 年 9 月 16 日. 東京都千代田区(ハイブリッド開催)
- 7) 近藤克則. 健康長寿のための知見の活用: JAGES(日本老年学的評価研究)コホートからの教訓. つくばデジタルバイオ国際拠点 - デジタルバイオを展開するコホート研究の現状と未来 -. 2022 年 9 月 26 日. Web 開催.
- 8) 近藤克則. 【一般講演】健康格差の縮小は可能か? ～20 年かけてわかったこと. MED2022. 2022 年 10 月 9 日. 東京都江東区(ハイブリッド開催).
- 9) 近藤克則. 【基調講演】ポストコロナ時代の『通いの場』のカタチ. 厚生労働省医学事業「通いの場全国フェスティバル」. 2022 年 10 月 10 日. 東京都中央区.
- 10) 近藤克則. 【特別講演】健康格差社会—ポストコロナ時代の処方せん—. 第 119 回日本保険医学会定時総会. 2022 年 10 月 14 日. 東京都千代田区.
- 11) 近藤克則. 【基調講演】中山間地の健康格差対策～医療・介護従事者にできること～. 令和 4 年度「天竜区在宅医療・介護連携事業」講演会. 2022 年 10 月 15 日. 浜松市.
- 12) 近藤克則. 【研修講師】フレイルが少ないまちづくり. 令和 4 年度第 1 回日常生活圏域別多職種協働研修会. 2022 年 10 月 16 日. 豊川市.
- 13) 近藤克則. 【特別講演】1, 健康格差社会とは 2, 超高齢化社会における健康格差と健康長寿延伸. 2040 独立自尊プロジェクト: 健康寿命延伸プロジェクトシンポジウム「健康は誰の手に渡るのか: グローバル高齢化の観点をふまえて」“Is health distributed equally?-Global aging, Healthy aging-“. 2022 年 10 月 20 日. Web 開催.
- 14) 近藤克則. やるべきことが見える—「研究の育て方」入門. 医学書院セミナー. 2022 年 11 月 19 日.

Web 開催.

V. 研究班会議の発表

- 1) 近藤克則. 厚労科研「PDCA サイクルに沿った介護予防の取組を推進するための通いの場等の効果検証のための研究」. 2022 年度班会議. 2023 年 3 月 17 日. Web 開催.
- 2) 近藤克則.
- 3) 長寿医療研究開発費「長寿コホートの総合的研究(ILSA-J)-2次的データ収集と分析-」. 2022 年度班会議. 2023 年 2 月 7 日. 東京都千代田区.

VI. メディア

新聞掲載 1 件
雑誌掲載 2 件
オンラインメディア掲載 4 件

VII. 受賞

- 1) 近藤克則. 第 33 回日本疫学会学術総会. 功労賞

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). 96.2 万円
- 2) 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
- 3) 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

医療経済研究部

I. 研究部概要

医療経済研究部は 2022 年 6 月に活動を開始した。臨床や生活の場面で日常的に収集される大規模なリアルワールドデータ (real world data, RWD) を活用して、高齢者の医療および介護サービスの質の評価、費用推計や費用対効果分析などの経済評価を行っている。

II. 構成員

副 部 長：大寺祥佑

研 究 員：藤澤 岬

研究補助員：柴田由美, 菅原まゆ美

III. 2022 年度の活動内容

1. 研究活動

(1) 全国レセプト情報等を用いた高齢者の医療及び介護サービスの質に関する研究

高齢者は様々な要因によって身体機能に障害を受けやすく、日常生活機能を再獲得するためには医療と介護の連携した質の高いケアの提供が重要である。高齢者に対するケアの質にはばらつきがあることが示唆されるが、これまでは個人を縦断的に追跡できるデータが不足していたため詳細な分析が行われてこなかった。当研究部では全国から収集した保険請求情報であるレセプト情報・特定健診等情報データベース (NDB) と匿名介護情報等データベース (介護 DB) を用いて、高齢者に対する医療および介護サービスの質のばらつきとその要因の解明や政策介入の効果検証など実施し、わが国全体における適切な医療および介護サービスの提供体制について提言を行う。

令和 4 年度はレセプト情報等オンサイトリサーチセンターの NDB データを利用して国内の人工股関節前置換術後患者約 5 万名を対象にリハビリテーションの利用のばらつきと関連要因を明らかにし、結果をまとめて論文投稿を行った。また人工膝関節置換術後患者におけるリハビリテーションの利用状況や訓練の頻度、強度、時間等の違いによるアウトカムへの影響などに関する分析に着手した。さらに入院した要介護者の介護サービスへの移行の実態、高齢期に多く発症し予後不良とされる多発性骨髄腫に対する診療の実態、高齢者の精神疾患に対する診療の実態に関する分析に着手した。

(2) LIFE データの活用に関する研究

エビデンスに基づく介護の促進に向けて科学的介護情報システム (LIFE) が厚生労働省によって構築運用が行われている。LIFE で日常的に収集されるデータは介護現場からの貴重な情報源として期待されているがデータの有効な活用方法については十分に検討が行われていない。そこで LIFE データの活用可能性について検討を行うため、介護 DB に格納されている LIFE データの第三者提供申出を行い、分析環境の構築に着手した。

(3) 歯科医療体制の評価に関する研究

高齢者における口腔機能の維持は健康寿命に影響するため、適切な歯科医療体制の構築は本邦において重要な課題である。地域の実情を踏まえた歯科医療体制を構築するために歯科医療サービスの質を可視化する必要がある。本研究では NDB データを活用して歯科医療体制の質を評価する指標を確立す

ることを目的とする。令和4年度は本研究に関するNDB第三者提供申出について厚生労働省による承認を受け、レセプト情報等オンサイトリサーチセンター(京都)におけるデータ分析に着手した。

2. 社会活動

- 1) 科学的介護情報システムワーキンググループ委員(大寺祥佑)
- 2) 科学的介護情報システムにおけるフィードバックの活用に関する調査研究事業ワーキングチーム(大寺祥佑)

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Tsuji N, Takahashi Y, Sakai M, Ohtera S, Kaneyama J, Cho K, Kato G, Ohtsuru S, Nakayama T. Trend of anticoagulant therapy in elderly patients with atrial fibrillation considering risks of cerebral infarction and bleeding. *Sci Rep*, 13(1):192, 2023.
- 2) Muroi D, Ohtera S, Saito Y, Koyake A, Higuchi T. Pathophysiological and motor factors associated with collision avoidance behavior in individuals with stroke. *NeuroRehabilitation*, 52(2):155-163, 2022.
- 3) Ueda A, Nakakita B, Chigusa Y, Mogami H, Ohtera S, Kato G, Mandai M, Kondoh E. Impact of efforts to prevent maternal deaths due to obstetric hemorrhage on trends in epidemiology and management of severe postpartum hemorrhage in Japan: a nationwide retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth*, 17;22(1):496, 2022

(2) 書籍・総説

(3) 特許

(4) その他

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

- 1) 大寺祥佑, 新城大輔. データ分析概論. 東京医科歯科大学 医療管理政策学(MMA)コースD P C データ分析概論. 2022年11月28日. Web開催.
- 2) 大寺祥佑. NDBの利用について. 京都大学 医療データ人材育成拠点形成事業ビジネス特化型インテュンシップコースKUPEP-DHI dot.b. 2022年7月4日. Web開催.

V. 研究班会議の発表

- 1) 岩本哲哉, 大寺祥佑. 介護費用の取り扱いについて. 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)「医薬品・医療機器等の費用対効果評価における分析ガイドラインの改定に資する研究」2022年度第三回班会議. 2023年3月30日. Web開催.

VI. メディア

VII. 受賞

VIII. 外部資金獲得状況

- 1) 大寺祥佑(代表). 大規模データ解析による医療介護サービスに関するエビデンス診療ギャップの解明. 科学研究費助成事業(科研費) 基盤研究(B). 260万円(総額 1,370万円)
- 2) 大寺祥佑(分担). 人工膝関節置換術および術前後のリハビリテーションは健康寿命を延伸させるか?. 科学研究費助成事業(科研費) 基盤研究(C). 150万円.
- 3) 大寺祥佑(分担). NDB等を活用した歯科医療提供体制の評価に資する持続可能な指標の確立のための研究. 厚生労働科学研究費補助金・地域医療基盤開発推進研究事業(科研費) 60万円.
- 4) 大寺祥佑(分担). LIFEで収集された情報を用いた介護保険事業(支援)計画の進捗管理に資する研究. 厚生労働科学研究費補助金(科研費). 100万円.
- 5) 大寺祥佑(分担). LIFE関連加算算定のために評価・収集される情報を活用した介護業務プロセスの構築と効果検証). 厚生労働科学研究費補助金(科研費). 100万円.

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、視線、表情や動作解析、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で内在機能の向上を目指し、ひいては健康長寿の延伸に資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, 神谷優里, 浅井あづさ

外来研究員:水口暢章(立命館大学), 土元翔平, 武見充晃, 伊藤真美

III. 2022 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。2022 年度においては、移乗支援 (Hug, リショナー Plus, マッスルスーツ)、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) について検証を進め、特にケアの質や被介護者の生活の質の向上に繋がるロボット介護機器の使用法について提案を行った。それに伴い、6件の国際会議発表や、関連する刊行物として4件の原著論文と1件の総説を刊行した。

(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。

そのための実証空間として、高齢者の在宅/施設環境を模擬した「生活支援実証室」の整備を進めた。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検証を行うための室内空間 (玄関, リビング, キッチン, 寝室, 拡張可能な浴室・トイレ等) と室外空間 (スロープ, 階段, 悪路等) を装備するが、スロープを延長し手すりを装備するなどの改良を行った。実証室全面に、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が装備されるが、その有効性について検証した。

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) 更衣動作 5) スロープや階段における転倒に関して、

マーカー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。本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、シナリオ中における問題点の抽出とそれに対する未来の介護ロボットの介入ポイントについてのアンケート調査を行った。

2. 社会活動

- 1) 経済産業省事業「Healthcare Innovation Hub (InnoHub)」サポーター団体(国立長寿医療研究センター)
- 2) 厚生労働省 介護ロボット等による生産性向上の取組に関する効果測定事業 実証委員会 委員(加藤健治)
- 3) あいちロボット産業クラスター推進協議会 第10回 委員代理出席(加藤健治) 2023/3/27.

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) 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. *Assistive Technology*35(3):271-278, doi:10.1080/10400435.2022.2039324, 2022.
- 2) Yoshimi T, Kato K, Tsuchimoto S, et al. Investigating proficiency using a lift-type transfer support device for effective care: comparison of skilled and unskilled nursing homes. *Disability and Rehabilitation: Assistive Technology*: 1-10. doi:10.1080/17483107.2022.2128444, Published online: 30 Sep 2022
- 3) Kato K, Aimoto K, Kawamura K, Yoshimi T, Itoh N, Kondo I. Novel Bathing Assist Device Decreases the Physical Burden on Caregivers and Difficulty of Bathing Activity in Care Recipients: A Pilot Study. *Applied Sciences*;12(19):10131. doi:10.3390/app121910131, 2022.
- 4) Kato K, Yoshimi T, Aimoto K, Sato K, Itoh N, Kondo I. A rise-assisting robot extends life space and improves facial expressions of nursing home residents. *BMC Health Services Research*;22(1):1588. doi:10.1186/s12913-022-08952-w, 2022.

(2) 書籍・総説

- 1) 加藤健治, 平田泰久, 吉見立也, 近藤和泉, 加賀谷斉. 高齢者の生活支援のためのリビングラボの開発. *Geriat. Med*, 60(11): 1017-1021, 2022.

(3) 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. 公開日:2023年 1月25日. 公開番号:特開 2023-012087.

(4) その他

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 加藤健治, 吉見立也, 相本啓太, 神谷正樹, 塚田智也, 伊藤直樹, 近藤和泉. 転倒衝撃緩和装置を活用した実証実験プラットフォームの構築. Building empirical experiment platforms with a falling impact reduction device. 第 21 回日本生活支援工学会大会 (LIFE2022), 2022 年 8 月 21 日. Web 開催.
- 2) 加藤健治, 相本啓太. 高齢者の生活を支えるロボット介護機器. 第 8 回 一般社団法人全国ノーリフティング推進協会 全国大会, 2022 年 8 月 30 日. 一宮市.
- 3) Kato K, Yoshimi T, Shimotori D, Aimoto K, Itoh N, Okabe K, Kubota N, Hirata Y, Kondo I. Design of a demonstration space, the “Living Lab,” for monitoring daily activities in the older adult and the assessment of assistive technologies. The 10th International Symposium on Computational Intelligence and Industrial Applications (ISCIIA2022). Proceedings C2-4, 2022 年 9 月 24 日. Beijing, China. Web 開催.
- 4) 加藤健治. AI・ロボット技術による高齢者の介護支援と臨床応用. 第 37 回日本整形外科学会基礎学術集会, 2022 年 10 月 13 日. 宮崎市.
- 5) 関口拓郎, 大保武慶, Azhar Aulia, Saputra, 久保田直行, 加藤健治, 山本淳一. 外骨格型パワーアシストロボットを用いた体験による自己効力感変化の検証. 第 23 回計測自動制御学会システムインテグレーション部門講演会 (SI2022), 2022 年 12 月 14 日. 千葉市.
- 6) 岡部康平, 久保田直行, 加藤健治, 平田泰久. 適応自在 AI ロボットによる介護支援に向けたデジタルプラットフォームの開発. 第 23 回計測自動制御学会システムインテグレーション部門講演会 (SI2022), 2022 年 12 月 14 日. 千葉市.

(2) 国際学会

- 1) Kenji Kato. "Building a Living Lab with a Falling Impact Reduction Device." Japanese European Workshop on “Co-evolving AI and Robots towards 2050. 2022 年 9 月 22 日. Zurich.
- 2) Kenji Kato. Design of a demonstration space, the “Living Lab,” for monitoring daily activities in the older adult and the assessment of assistive technologies. The 10th International Symposium on Computational Intelligence and Industrial Application (ISCIIA2022). 2022 年 9 月 23 日. Web 開催.
- 3) Kenji Kato. Assistive Robots for Older People and Its Applications in Nursing Care Field. 3rd Joint ERCIM - JST Workshop (2022). 2022 年 10 月 21 日. Paris.
- 4) Kenji Kato. Robotics for the care of older people. Workshop in National Sun Yat-sen University. 2022 年 11 月 19 日. Web 開催.
- 5) Kenji Kato. Geriatric facilities in Japan and research goals on the Moonshot. Workshop on Ageing and SCI Rehabilitation Outcome metrics: towards automated measuring systems. 2023 年 3 月 29 日. Nottwil.

(3) 一般発表

- 1) 蕪木梨乃, 吉見立也, 加藤健治, 大保武慶, 久保田直行. ロボットパートナーによる介護支援のための GNG を用いた被介護者情報テキストの分析. 第 3 回 継続学習と知能の創発研究会. 2022 年 6 月 24 日. 日野市(ハイブリッド開催).
- 2) 久保田直行, 岡部康平, 加藤健治, 平田泰久. 社会実装にむけたトレーラー型リビングラボにおける継続学習. 第 3 回 継続学習と知能の創発研究会. 2022 年 6 月 24 日. 日野市(ハイブリッド開催).

- 3) 加藤健治, 吉見立也, 近藤和泉. 離床支援ロボットの長期活用による施設入居者の生活圏拡大. 第 27 回日本在宅ケア学会学術集会. 2022 年 7 月 30 日. 東京都千代田区(オンデマンド開催).
- 4) 吉見立也, 加藤健治, 近藤和泉. E 移乗支援機器による寝たきり高齢者の生活範囲拡大、Life space extension of bedridden older adults by utilizing transfer support device. 第 37 回ライフサポート学会大会(LIFE2022). 2022 年 8 月 21. Web 開催.
- 5) 大西航平, 武田湖太郎, 加藤健治, 下田信明. 手の心的回転課題の試行回数による応答時間と遂行方略の変化. 第 28 回脳機能とリハビリテーション研究会. 2022 年 9 月 1 日. Web 開催.
- 6) 塚田智也, 相本啓太, 神谷正樹, 加藤健治, 吉見立也, 下澤大地, 伊藤直樹, 近藤和泉. 若年健康者における懸架装置を用いた転倒速度減少効果の検証. 第 38 回東海北陸理学療法学会大会. 2022 年 10 月 30 日. Web 開催.
- 7) Kenji Kato. Subdural spinal electrical stimulation for muscle activations of upper limb in an incomplete tetraparesis: A case report in a patient with spinal tumor. Society for Neuroscience 2022. 2022 年 11 月 13 日. San Diego. Web 開催.
- 8) 加藤健治. 不全麻痺患者における上肢筋活性化のための硬膜下脊髄電気刺激法. 第 100 回日本生理学会. 2023 年 3 月 7 日. 京都市(ハイブリッド開催).

(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.

V. 研究班会議の発表

VI. メディア

テレビ出演	1 件
新聞掲載	2 件
雑誌掲載	1 件

VII. 受賞

- 1) Kenji Kato. Design of a demonstration space, the “Living Lab,” for monitoring daily activities in the older adult and the assessment of assistive technologies. The 10th International Symposium on Computational Intelligence and Industrial Application (ISCIIA2022). 2022 年 9 月 23 日. Session Best Presentation Award 受賞.

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. 1,153.9 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. 総額 330 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バ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. 10 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. 20 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. 10 万円
- 6) 加藤健治(分担). 胚培養士の能力接続による易しい顕微授精システム(050200515). JST. AIP 加速. 530 万円
- 7) 加藤健治(分担). スケール制約を突破するイマーシブ・ミクروسペースの創成(22H03630). 日本学術振興会科学研究費. 20 万円
- 8) 加藤健治(代表). 音源定位・音響シーン分析による非接触型見守りシステムの開発. 堀科学芸術振興財団. 100 万円
- 9) 加藤健治(代表). 分野横断で要求されるアシストスーツのニーズ及び作業姿勢による腰負担評価指標に係る V&V 試験方法の標準化. 産業標準化推進事業委託費(戦略的国際標準化加速事業:政府戦略分野に係る国際標準開発活動). 312.9474 万円
- 10) 吉見立也(代表). QOL 関連指標取得に特化した音響を用いた見守りシステムの開発(22K12942). 日本学術振興会科学研究費. 110 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、誰もが生き生きと暮らせる社会を目指し、テクノロジーを活かして高齢者や障害者の日常生活を支えるための研究活動を行う。具体的には①活動を評価するテクノロジーの臨床応用に関わる研究、②活動・参加を支援する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

研 究 員：霜鳥大希

研究補助員：小倉あゆみ(R5年1月～)、神谷佳美(R5年2月～)

III. 2022年度の活動内容

1. 研究活動

(1) 障害者・高齢者の活動を評価するテクノロジーの臨床応用

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。そこで本研究では、入院中から在宅まで実践可能な活動量計測システムを実装し、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した。昨年度の文献レビューおよび臨床現場のヒアリング調査をもとに、今年度は訪問リハビリテーション、通所リハビリテーション、特別養護老人ホームの各々において、スタッフのサポート下で日常生活における継続的なウェアラブルデバイス装着システムの試験的運用を実施した。特に通所リハビリテーションでは利用者5名に対して3ヶ月以上継続的に活動量計測を実施し(平均装着日数 140 ± 78.4 日、平均歩数 1280 ± 1499.5 歩増加)、家事動作や趣味活動を再獲得した結果、IADLの指標であるFrenchay Activity Indexが平均9→12点と改善した。また、理学・作業療法士から具体的な運動時間および活動内容の提案を行うことで歩数の増加率が上昇する傾向が明らかとなった。

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の適切な管理を行うために、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った。テクノホライゾン社との共同研究にて、当院循環器病棟および回復期リハビリテーション病棟の入院患者を対象とし、ベッドマットレス下に同機器を設置して、身体的接触なく脈拍数・呼吸数を自動取得した。また、同機器の設置期間中、医療従事者による従来法(自動血圧計および呼吸運動の目視)の脈拍数・呼吸数測定を、対象者1名につき計3回(1日1回、計3日間)実施した。それぞれの測定方法により得られた脈拍数・呼吸数の差について、Bland-Altman分析により比較を行った。2023年1月末時点で34名よりデータを取得し、明らかな加算誤差は認められなかった。しかし系統誤差として、脈拍数は真の値が小さいほど非接触測定において過大評価されやすく、呼吸数は真の値が大きいほど過小評価されやすい傾向がみられ

た。

C. 嚥下 CT を用いた嚥下運動の加齢変化の観察：

嚥下機能における加齢変化については、未だ運動生理学的に解明されていない。近年、嚥下運動を 320 列面検出型 CT で撮影する嚥下 CT の手法が確立し、従来の評価方法では捉えられなかった嚥下運動の動的かつ定量的な可視化が可能となった。そこで本研究では、この嚥下 CT を用いて高齢者における嚥下運動を 4 次元の動的かつ定量的に評価し、量や物性に応じた嚥下諸器官の調整機構を高齢者において検証した。飲水時の CT 撮影を 1 人あたり合計 5 回行うプロトコルを策定し、今年度は主に、当院回復期リハビリテーション病棟入院患者で明らかな嚥下障害のない者を対象とした。撮影された画像は専用のワークステーションを用いて嚥下関連器官(舌骨、軟口蓋、咽喉頭など)の運動時間や体積変化の計測を行い、今後とろみ濃度および負荷量ごとに相違があるか統計学的検討を行う予定である。同時に次年度に向け、国立長寿医療研究センター近隣のボランティアセンター登録者および介護予防・日常生活支援総合事業対象者に対して、研究ボランティア参加を呼びかけるよう関連団体に順次依頼を行った。

(2) 障害者・高齢者の活動・参加を支援するテクノロジーの社会実装

A. 要介護者の社会参加とテクノロジー利用の実態調査：

近年の要介護者における活動・参加の実態を把握するため、社会参加とテクノロジー利用の現状およびその阻害要因について調査を行った。愛知県刈谷市在住の要介護認定取得者 700 名を対象に、ケアマネジャーを通じて質問紙を配布し、外出頻度とその詳細、自宅内の高次生活行為の実施状況、外出しづらい理由、社会的孤独感、基本的な生活自立度について聴取中である。本データは社会参加を促進・支援するための戦略立案に寄与する基礎的データとなる。

B. 要介護者への認知情動支援テクノロジー実装

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 例のうち、反応群(n=7)では非反応群(n=21)と比較し、Barthel Index が有意に高値であった(85.0[10.8]対 60.2[25.7]点、 $p=0.017$ 、効果量 1.072)。また非反応群では、視覚・聴覚・触覚全ての刺激を与えたときに有意な増加を認めた($p<0.001$)。つまり比較的反応の乏しい認知症者でも、見るだけでなく音を聞いたり触ったりと様々な感覚を与えることで反応が引き出され、ポジティブな感情が喚起されると考えられる。本結果は認知症者ケアの現場において、社会支援ロボットを効果的に使用するうえでの重要な知見となる。

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。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、被介護者の心身機能の変化を、介護者が捉えて職員間で共有することが、更なるロボット使用に繋がると示唆された。

2. 社会活動

・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)を担当した。今年度の実績は相談対応 60 件(施設 27 件、企業 33 件)、研修会 1 回(視聴アカウント数 87+オンデマンド配信)、介護施設伴走支援 3 件、見学受入 172 名であった。

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Otaka E, Oguchi K, Yagihashi K, Hoshino T, Munakata S, Hayakawa A and Otaka Y. Feasibility and efficacy of an activity-monitoring approach using pedometer in patients undergoing subacute rehabilitation: A pilot study. *Front Rehabil Sci*, 22;4:1050638, 2023.
- 2) 大沢愛子, 前島伸一郎, 伊藤直樹, 植田郁恵, 吉村貴子, 川村皓生, 大高恵莉, 神谷正樹, 佐藤弥生, 近藤和泉, 荒井秀典. 認知症診療および研究に用いられる神経心理学的検査など評価法一覧の作成. *日老医誌*,60:76-78,2023.

(2) 書籍・総説

- 1) 大高恵莉, 大沢愛子. 特集:CGA アップデート—最近のエビデンス—臨床に役立つ Q&A 2. 認知症の臨床試験において有用な神経心理学的検査について教えてください. *Geriat. Med.* 60(5):429-433, 2022.

(3) 特許

(4) その他

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 大高恵莉. Implementation and challenges of the latest technologies to support activities of daily living. The 17th International Symposium on Geriatrics and Gerontology, シンポジウム. 2022 年 12 月 3 日. 大府市(ハイブリッド開催).

(2) 国際学会

- 1) Kato K, Yoshimi T, Shimotori D, Aimoto K, Itoh N, Okabe K, Kubota N, Hirata Y, and Kondo I. Design of a Demonstration Space, the “Living Lab,” for Monitoring Daily Activities in the Older Adult and the Assessment of Assistive Technologies. The 10th International Symposium on Computational Intelligence and Industrial Applications. 2022 年 9 月 24 日. Beijing, China.

(3) 一般発表

- 1) 伊藤直樹, 大沢愛子, 前島伸一郎, 植田郁恵, 吉村貴子, 川村皓生, 大高恵莉, 神谷正樹, 佐藤弥生, 加賀谷斉, 荒井秀典. 認知症診療および研究に用いられる日常生活活動ならびに生活の

- 質に関する評価一覧表の作成. 第 46 回日本高次脳機能障害学会. 2022 年 12 月 3 日. 山形市.
- 2) 佐藤健二, 生川理恵, 伊藤圭, 神谷武, 伊藤直樹, 神里千瑛, 大高恵莉, 尾崎健一, 大沢愛子, 加賀谷齊, 三浦久幸, 近藤和泉. 回復期リハビリテーション病棟を退院した地域在住高齢者に対する訪問リハビリテーションの効果. 第 33 回日本老年医学会東海地方会. 2022 年 11 月 22 日. 名古屋市.
 - 3) 大高恵莉, 大沢愛子, 橋出秀清, 水野勝広. 認知症者における感覚刺激への心理・情動反応評価: パイロット研究. 第 59 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 2022 年 6 月 24 日. 横浜市.
 - 4) 伊藤直樹, 大沢愛子, 植田郁恵, 佐藤弥生, 大高恵莉, 神谷正樹, 川村皓生, 吉村貴子, 前島伸一郎, 荒井秀典. 認知症診療に用いられる神経心理学的検査一覧表の作成. 第 59 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 2022 年 6 月 23 日. 横浜市.

(4) その他

- 1) 大高恵莉. 地域高齢者の生活支援における ICT 活用とその課題. 令和 4 年度愛知県認知症地域人材育成推進事業 認知症高齢者等行方不明者見守りネットワークの強化に係る研修会. 2022 年 10 月 7 日. 名古屋市(ハイブリッド開催).
- 2) 大高恵莉. 高齢者の生活を支援するコミュニケーションロボット活用の可能性. あいちロボット産業クラスター推進協議会第 20 回医療・介護等分野ロボット実用化ワーキンググループセミナー. 2023 年 2 月 16 日. 大府市(ハイブリッド開催).

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

- 1) 大高恵莉(代表). 嚙下 CT を用いた嚙下運動の調整機構における加齢変化の運動生理学的解明. 科学研究費助成事業(科研費) 基盤研究(C). 86 万円(総額 320 万円)
- 2) 大高恵莉(代表). リハビリテーション後の社会参加促進に資する情報項目抽出のための地域実態調査. 公益財団法人大同生命厚生事業団地域保健福祉研究助成. 30 万円.
- 3) 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. 65 万円(総額 200 万円)

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

研究員：小井手一晴

客員研究員：根本哲也

III. 2022 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

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おり、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。そこで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。その結果、抱きかかえ動作における胸部まわりの外力を想定した、接触による皮膚への影響について周辺環境を変化させた条件下における機械的性質の変化を検討し、接触面における摩擦において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、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。このことからロボット開発においては、接触面の摩擦をなるべく低下させることが皮膚組織への損傷性の低減化という視点で見ただけでは望ましいことがわかった。また、接触面の摩擦が低下した場合には、外力に対して接触面を大きくとることが望ましいが、接触面設計には対象者の年齢や姿勢による皮膚特性変化を考慮した材料選定が重要となることが示唆された。

(2) 衝撃による人体損傷を低減する時間依存性材料の検討

一般に人体損傷を誘発する外力としては衝撃荷重の伝搬によることが多い。たとえば立位から転倒などにより大腿骨骨折に至る過程は、高齢者が生活をおくる介護施設では問題となっており、衝撃による人体リスクを低減する構造材料・システムの開発は喫緊の課題となっている。転倒時の衝撃を吸収する部材は、すでに多くの製品が上市されているものの、常態設置を考えられておらず、介助者や事業者の負担を大きくするものであった。一方でスポーツ科学的視点から衝撃吸収を行う部材はすでに多くの実績をもって実用化されているが、沈み込みと反発が大きく歩きにくいことや転がり抵抗が大きく車いすが重くなるなど、日常生活には不向きであった。そこで、シェル・うみしま構造の複合的構造により時間的に変形能が異なり時間依存性によるエネルギー吸収と解放を促す部材を試験的に製作し、歩行などの生活動作におよぼす影響を調べた。本研究では床材への使用を想定し、従来品と建材メーカーで試作された部材の衝撃吸収性と機械的性質について調べたところ、一次ピークに明らかな減衰傾向がみられ衝撃吸収が行われるものの、

部材表面変形は認められず外力による転がり性を阻害していないことがわかった。このような部材の普及を進めることにより、転倒による骨折などのリスクを抑えることができることから、積極的な運動を促すことにもつながり、援用的効果ではあるが体力低下の抑止にも貢献できると考えられる。

2. 社会活動

- 1) 日本実験力学学会人体損傷評価分科会副幹事(根本哲也)
- 2) 山梨県富士河口湖町高齢ドライバー支援事業実行委員会委員(根本哲也)

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) 小島徳子, 根本哲也, 山田隆一, 伊藤安海. 皮膚ひずみ測定による褥婦の乳房緊満評価. 実験力学. Vol.22, No.3, (2022), pp.19-24(2022年10月).
- 2) 伊藤安海, 山田隆一, 新村魁斗, 山下拓也, 渡邊大樹, 鍵山善之, 根本哲也. 転倒時の大腿骨骨折リスクに基づく床材安全評価手法の開発. 日本機械学会論文集(電子版). Vol.89 No.917, 2023.1.25.

(2) 書籍・総説

(3) 特許

(4) その他

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

(2) 国際学会

- 1) Z Kangrui, Ito Y, Yamada R, Sato Y, Kagiya Y, Nemoto T. Application of FEM to Improve Accuracy of Skin Viscoelasticity Quantitative Evaluation Techniques, International Workshop on Advanced Experimental Mechanics for Students and Young Researchers 2022 (IWAEM '22), General Poster Session PG004 (A048).2022年11月25日-26日. Web開催.
- 2) Sato Y, Ito Y, Yamada R, Kagiya Y, Nemoto T, Sugita T, Sakuramoto, Mitsui H. Development of Quantitative Evaluation Technique for Viscoelastic Properties of Human Skin in Vivo -Investigation of skinsites, tissue structure, and effects of aging-, International Workshop on Advanced Experimental Mechanics for Students and Young Researchers 2022 (IWAEM '22), General Poster Session PG005 (A049).2022年11月25日-26日. Web開催.
- 3) Watanabe T, Ito Y, Kunugi Y, Watanabe I, Yamada R, Kagiya Y, Nemoto T, Kurata K, Harama T. A Study of a Method for Estimating Mechanism of Injury to Children Caused by External Force: Collisions of Children With the Floor, Proceedings of American Academy of Forensic Sciences 75th Anniversary

Scientific Conference, p.415, D28. 2023 年 2 月 15 日. Rosen Shingle Creek Resort. Orlando, Florida.

(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

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. 2022 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)を開発している。信頼性と妥当性を検証した後,電子機器で使用できるよう,アプリ化に向けたプログラム開発をおこなっている。また,各評価項目に対応したリハビリテーション訓練や生活指導・環境整備プログラムの開発にも取り組んでいる。

(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,発行した。

(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,新しく出された本領域の論文レビューを行い,その結果をまとめ,「軽度認知症と認知症の人ならびに家族介護者のための非薬物的介入」に関するガイドラインを発行した。

2. 社会活動

- 1) 義肢装具士国家試験作成委員会委員
- 2) 日本意識障害学会理事
- 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・長谷川賞選考委員会委員
- 4) 日本脳卒中学会評議員
- 5) 日本認知症学会代議員
- 6) 日本神経心理学会評議員
- 7) 日本認知症予防学会代議員
- 8) 日本サルコペニア・フレイル学会代議員

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1)原著

- 1) Yoshitake M, Maeshima E, Maeshima S, Sasaki k, Osawa A. Association between cognitive function and olfactory identification ability in community-dwelling older individuals. *J. Phys. Ther. Sci*, 34: 459–462, 2022.
- 2) Kawamura K, Osawa A, Tanimoto M, Itoh N , Matsuura T, Kondo I, Arai H. Prediction of the possibility of return to home based on frailty assessment at the time of admission to the COVID-19 treatment unit. *Geriatrics & Gerontology International*, 22, 815-817. <https://doi.org/10.1111/ggi.14460>, 2022.
- 3) Kawamura K, Maeshima S, Osawa A, Arai H. Overarching Goal and Intervention for Healthy Aging in Older People during and after the COVID-19 Pandemic: Impact of Rehabilitation. *IntechOpen*, "COVID-19 Pandemic, Mental Health and Neuroscience - New Scenarios for Understanding and Treatment", 2022.
- 4) Suzumura S, Osawa A, Kanada Y, Maeda K, Takano E, Sugioka J, Maeda N, Nagahama T, Shiramoto K, Kuno K, Kizuka S, Satoh K, Sakurai H, Sano Y, Mizuguchi T, Kandori A, Kondo I. Finger Tapping Test for Assessing the Risk of Mild Cognitive Impairment. *Hong Kong J Occup Ther*, 35(2):137-145, 2022. DOI: 10.1177/15691861221109872.
- 5) Yoshitake M, Maeshima E, Maeshima S, Osawa A, Ito N, Ueda I, Kamiya M. Olfactory identification ability in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease. *J Phys Ther Sci* 34:710-714, 2022.
- 6) Nakao Y, Kawamura K, Iwase T, Osawa A, Maeshima S, Arai H. Decrease in six-minute walk distance among frail older people. *Geriatr Gerontol Int*. 23(3) :248-249, 2023. doi: 10.1111/ggi.14555.
- 7) Suzumura S, Ito K, Narukawa R, Kawamura, Kamiya M, Osawa A, Kondo I. Self-exercise training instructional items and continuation rates in patients with cerebrovascular disease post-discharge. *Geriatr Gerontol Int*. 23(3) :251-252, 2023. doi: 10.1111/ggi.14564.
- 8) Kamiya M, Osawa A, Shinoda Y, Hishii H, Kondo I. The Current State of Family Caregiver Burden and Support of Toilet Problems for Elderly with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer’s Disease. *International Journal of Urology*, 30(6) :539-546, 2023. doi: 10.1111/iju.15171.
- 9) 大沢愛子. カンファレンスで考えるポリファーマシー:ポリファーマシーと摂食・嚥下機能障害とその対応. *Geriatric Medicine(老年医学)* 60 (11):556-564, 2022.
- 10) 前島伸一郎, 神里千瑛, 大沢愛子. 高齢者の認知機能障害に対するリハビリテーション. *Geriatric Medicine(老年医学)*, 60 (11):487-492, 2022.
- 11) 大沢愛子, 前島伸一郎, 伊藤直樹, 植田郁恵, 吉村貴子, 川村皓生, 大高恵莉, 神谷正樹, 佐藤弥生, 近藤和泉, 荒井秀典. 認知症診療および研究に用いられる神経心理学的検査など評価法一覧の作成. *日本老年医学会誌*, 60 (1):76-78, 2023.

(2)書籍・総説

- 1) 大高恵莉, 大沢愛子. 特集:CGA アップデート—最近のエビデンス—臨床に役立つ Q&A 2. 認知症の臨床試験において有用な神経心理学的検査について教えてください. *Geriat. Med*, 60(5) :429 ~433, 2022.

- 2) 神谷正樹, 大沢愛子, 加賀谷齊. 認知症/ 認知機能低下に対する排尿関連動作支援. WOC Nursing, 10(5), 2022, 54-62.
- 3) 大沢愛子, 永坂元臣. ポリファーマシーと摂食嚥下機能障害とその対応 薬剤の内服と摂食嚥下機能障害～言語聴覚士の立場から～. Geriat. Med, 60(11) :1060～1068, 2022.
- 4) 神谷正樹, 大沢愛子, 西井久枝, 近藤和泉. 認知症高齢者の下部尿路機能障害に関する家族の介護負担感の現状と家族支援のあり方の検討. 日本老年泌尿器科学会誌 2022, 35(2): 67-70.
- 5) 大沢愛子, 前島伸一郎, 荒井秀典. CGA 以外の ADL 評価法とその問題. Geriatric Med (老年医学), 60 (5):419-423, 2022.
- 6) 荒井秀典, 前島伸一郎, 大沢愛子, 療法士 10 数名. 軽度認知障害と認知症の人および家族・介護者のためのリハビリテーションマニュアル. 株式会社ライフ・サイエンス, 2022.
- 7) 櫻井孝, 荒井秀典, 大沢愛子, 大塚礼, 音部雄平, 木下文恵, 島田裕之, 鈴木宏幸, 清家理, 土井剛彦, 藤原佳典, 安野史彦, 山下真里, 山田実. あたまとからだを元気にする MCI ハンドブック. 国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター(発行), 2022.
- 8) 荒井秀典, 前島伸一郎, 大沢愛子, 伊藤直樹, 植田郁恵, 相本啓太, 神谷正樹, 他. 認知症と軽度認知障害の人および家族介護者への支援・非薬物的介入ガイドライン 2022. 新興医学出版社, 2022.

(3)特許

(4)その他

- 1) HEPOP 作成委員会. (大沢愛子, 前島伸一郎, 近藤和泉, 荒井秀典, 他). 国立長寿医療研究センター 在宅活動ガイド NCGG Home Exercise Program for Older People (NCGG-HEPOP) 一般高齢者向け基本運動・活動編 ver1.3. 2022.

2. 学会発表

(1)特別講演・シンポジウム

- 1) 大沢愛子. 認知症と軽度認知障害の人および家族介護者への支援・非薬物療法的介入ガイドライン 2022. 日本認知症予防学会 ランチョンセミナー. 2022 年 9 月 25 日. 福岡市.
- 2) 大沢愛子. 認知症のリハビリテーション. 大川原脳神経外科リハビリテーションセミナー. 2022 年 9 月 10 日. 室蘭市.
- 3) 大沢愛子. 認知症の生活障害とリハビリテーション. KAWASAKI 認知症セミナー. 2022 年 10 月 8 日. Web 開催.
- 4) 大沢愛子. 認知症診療における専門性～リハビリテーション専門医の立場から. 第 41 回日本認知症学会学術集会(シンポジウム). 2022 年 11 月 26 日. 東京.
- 5) 大沢愛子. 私の推奨する認知症リハビリテーション. 第 41 回日本認知症学会学術集会(シンポジウム). 2022 年 11 月 27 日. 東京.
- 6) 前島伸一郎, 大沢愛子, 川村皓生, 吉村貴子, 大高恵莉, 佐藤弥生, 植田郁恵, 伊藤直樹, 近藤和泉, 荒井秀典. 本邦における認知症診療における神経心理学的評価の実態. 第 41 回日本認知症学会学術集会(シンポジウム). 2022 年 11 月 26 日. 東京.

- 7) 大沢愛子. サルコペニア・ロコモ・フレイルの運動療法・リハビリテーション. 日本サルコペニア・フレイル学会サルコペニア・フレイル指導士研修会(講演). 2022年12月11日. Web開催.
- 8) 大沢愛子. 認知症の生活障害に対するリハビリテーション・生活指導. 北海道医師会 令和4年度認知症サポート医フォローアップ研修(特別講演). 2023年1月14日. 札幌市.
- 9) 大沢愛子. 意識障害のリハビリテーション. 2022年度 第7回日本意識障害学会 Webセミナー(講演). 2023年1月29日. Web開催.
- 10) 大沢愛子. 認知症の非薬物的介入～エビデンスと実践～. 尾張北部医療圏愛知県認知症疾患医療センター(講演)2022年度第4回専門職研修会. 2023年2月4日. 春日井市. Web開催.
- 11) 大沢愛子. 高齢者のフレイル予防:自宅における運動・生活指導. 第7回稲城生活習慣病予防セミナー(講演). 2023年2月14日. Web開催.
- 12) 大沢愛子. 認知症と生活障害:評価に基づくアプローチ(排泄・摂食・嚥下を中心に). 愛媛大学附属病院看護実践教育研究サポートセンター 令和4年度看護実践セミナー(講演). 2023年2月18日. 松山市(ハイブリッド開催).

(2)国際学会

- 1) Izumi Kondo, Aiko Osawa, Minoru Yamada, Jun Matsumura, Keita Aimoto, Naoki Itoh, Shinichiro Maeshima, Hidenori Arai. Rasch analysis for novel ADL scale for older adults - NCGG-Practical ADL Scale (NCPAS). ISPRM 2022. July 3-7,2022, Lisboa. (ハイブリッド開催).
- 2) Izumi Kondo, Kenichiro Maki, Kenichi Ozaki, Aiko Osawa, Keita Aimoto, Naoki Itoh, Hiroyuki Miyasaka, Shinichiro Maeshima. Rasch Analysis for Functional Skills Measure After Paralysis (FSMAP) and Tasks in ReoGO-J - Robot for Upper Extremity Exercise. 12th World Congress for Neurorehabilitation, E-poster session. Dec 15th, 2022, Vienna.

(3)一般発表

- 1) 神谷正樹, 大沢愛子, 近藤和泉. 軽度認知障害および認知症者への卓上テーブル型ゲーム機器を使用したグループ課題の実行可能性の検証. 第64回日本老年医学会学術集会. 2022年6月2日. 大阪市(ハイブリッド開催).
- 2) 神谷正樹, 大沢愛子, 西井久枝, 近藤和泉. 認知症高齢者の下部尿路機能障害に関する家族の介護負担感の現状と家族支援のあり方の検討. 第35回日本老年泌尿器科学会. 2022年6月10日. 山梨(ハイブリッド開催).
- 3) 青山貴文, 神谷正樹, 西井久枝, 伊藤直樹, 大沢愛子, 野宮正範, 加賀谷斉. "回復期リハビリテーション病棟入院患者の下着の種類と日常生活自立度～リハビリテーションパンツとオムツに着目した探索的検討～". 第29回日本排尿機能学会. 2022年9月2日. 札幌市.
- 4) サブレ森田さゆり, 松浦悠子, 石丸伸枝, 松枝圭子, 栗山恵美, 加納周美, 大沢愛子, 加賀谷斉. デイパートナーシップを使用した看護師と介護福祉士の協働に関する効果の検討. 第76回国立病院総合医学会. 2022年10月7日. 熊本市.
- 5) 谷本 正智, 松井 孝之, 牧 賢一郎, 伊藤 直樹, 大沢愛子, 加賀谷 斉, 近藤 和泉. 国立長寿リハビリテーションセンター 回復期リハビリテーション病院の特徴. リハビリテーションケア合同研究大会. 2022年9月30日. 苫小牧.

- 6) 後藤美姿紀, 尾崎健一, 大沢愛子, 近藤和泉. 血糖管理を必要とした重度嚥下障害症例の在宅療養に向けた栄養指導. 第28回日本摂食嚥下リハビリテーション学会学術大会. 2022年9月24日. 幕張.
- 7) 佐藤 健二, 伊藤 圭, 伊藤 直樹, 神里 千瑛, 大高 恵莉, 尾崎 健一, 大沢愛子, 加賀谷 斉, 三浦 久幸, 近藤和泉. 回復期リハビリテーション病棟を退院した地域在住高齢者に対する訪問リハビリテーションの効果. 日本老年医学会 東海地方会. 2022年10月22日. 名古屋.
- 8) 中尾優人, 岩瀬拓, 川村皓生, 伊藤直樹, 大沢愛子, 前島伸一郎, 加賀谷斉, 松井 康素, 荒井秀典. 6分間歩行距離とフレイルの関連. 第9回日本サルコペニア・フレイル学会学術集. 2022年10月29日. 草津.
- 9) 神里 千瑛, 大沢愛子, 前島伸一郎, 加賀谷斉, 近藤和泉. アルツハイマー型認知症と軽度認知障害における活動性の検討. 2022年11月4日. 岡山.
- 10) 神里 千瑛, 大沢愛子, 前島 伸一郎, 武田 章敬, 近藤 和泉, 荒井 秀典. アルツハイマー型認知症と軽度認知障害における脳萎縮と記憶機能との関連. 第41回日本認知症学会学術集会 第37回日本老年精神医学会 合同開催. 2022年11月26日. 東京.
- 11) 伊藤 直樹, 大沢愛子, 前島 伸一郎, 植田 郁恵, 吉村 貴子, 川村 皓生, 大高 恵莉, 神谷 正樹, 佐藤 弥生, 加賀谷 斉, 荒井 秀典. 認知症診療に用いられる日常生活活動ならびに生活の質に関する評価一覧. 第46回日本高次脳機能障害学会. 2022年12月3日. 山形市.
- 12) 植田郁恵, 大沢愛子, 吉村貴子, 川村皓生, 神谷正樹, 伊藤直樹, 加賀谷斉, 前島伸一郎, 荒井秀典. 認知症の人と家族介護者の認知症の評価に対する要望調査. 第46回日本高次脳機能障害学会学術総会. 2022年12月3日. 山形市.

(4)その他

V. 研究班会議の発表

VI. メディア

テレビ出演	1件
新聞掲載	8件

VII. 受賞

VIII. 外部資金獲得状況

- 1) 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(21de0107003h0003) 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.
- 2) 大沢愛子(分担). 視線を活かした認知症の人のコミュニケーション支援-視線を読み取り意思をアシスト-(22K12952) 科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成金) 10万円
- 3) 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) 20 万円

- 4) 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) 科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成金) 50 万円
- 5) 大沢愛子(分担). 生活期におけるリハビリテーション・栄養・口腔管理の協働に関するケアガイドラインおよびマニュアルの整備に資する研究(22GA1003) 10 万円
- 6) 大沢愛子(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(21GB01003) 2.5 万円

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る。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. 2022 年度の活動内容

1. 研究活動

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。22 年度末時点で 86 例のエントリーがあった。12 ヶ月評価までが完了しデータ入力がされている 67 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。22 年度末の時点で 51 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

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

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Hashimoto K, Hirashiki A, Ozaki K, Kawamura K, Sugioka J, Tanioku S, Sato K, Ueda I, Itoh N, Nomoto K, Kokubo M, Shimizu A, Kondo I. Benefits of a Balance Exercise Assist Robot in the Cardiac Rehabilitation of Older Adults with Cardiovascular Disease: A Preliminary Study. J Cardiovasc Dev Dis, 9:191, 2022.
- 2) Aimoto K, Matsui T, Asai Y, Tozawa T, Tsukada T, Kawamura K, Ozaki K, Kondo I. Gait improvement in stroke patients by Gait Exercise Assist Robot training is related to trunk verticality. The Society of Physical Therapy Science, 34: 715–719, 2022.

(2) 書籍・総説

- 1) 武藤芳照, 鈴木みずえ, 萩野浩, 大高洋平編. 尾崎健一ら著. 転倒予防白書 2023. 第4章 国内外の転倒予防に関わる学術研究の動向, 9 ロボット. 日本医事新報社.

(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) 佐藤健二, 生川理恵, 伊藤 圭, 神谷 武, 伊藤直樹, 神里千瑛, 大高恵莉, 尾崎健一, 大沢愛子, 加賀谷斉, 三浦久幸, 近藤和泉. 回復期リハビリテーション病棟を退院した地域在住高齢者に対する訪問リハビリテーションの効果. 第33回日本老年医学会 東海地方会. 2022年10月22日. 名古屋市.
- 2) 梅村美月, 岩瀬拓, 川村皓生, 伊藤直樹, 尾崎健一, 加賀谷斉. 運動の特異性に着目した在宅運動の指導にて身体機能が向上した症例. 第38回東海北陸理学療法学会. 2022年10月29日-30日. Web開催.
- 3) 後藤美姿紀, 木暮杏奈, 神谷正樹, 伊藤直樹, 尾崎健一, 大沢愛子, 近藤和泉. 血糖管理を必要とした重度嚥下障害症例の在宅療養に向けた栄養指導. 第28回日本摂食嚥下リハビリテーション学会学術大会. 2022年9月24日. 千葉市.

- 4) 尾崎健一, 橋本 駿, 加賀谷 斉, 近藤 和泉. BEAR (Balance Exercise Assist Robot)を併用した心臓リハビリテーションの予備的検証. 第 51 回日本リハビリテーション医学会中部・東海地方会. 2022 年 8 月 27 日. 豊明市.
- 5) 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.
- 6) 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.

(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) 尾崎健一(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). 30 万円.
- 2) 尾崎健一(分担). 生活期におけるリハビリテーション・栄養・口腔管理の協働に関するケアガイドラインおよびマニュアルの整備に資する研究(22GA1003). 厚生労働科学研究費補助金(長寿科学政策研究事業). 42.5 万円.

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利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: 尾崎浩一(併任)

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研究部長: 重水大智

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, 中野佐弥香

リサーチコンシェルジュ: 村瀬朋子, 高畑俊美, 森田聡美, 光村さとみ

研究補助員: 伊藤佐知代, 岡田 夕, 小島久美

III. 2022 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:

2022 年度は 1,181 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、新たに 2 つの NCGG 内研究プロジェクトの支援を決定し、収集を開始した。

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。2022 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 47 件の配布を行った。有償での配布は 6 件であった。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:

2022 年度は NCBN 経由で 35 件、直接 9 件の問い合わせがあった。

4) 試料等を利用した研究成果:

2022 年度のバイオバンク試料を活用した研究成果は 15 報(累計 198 報)であった。利活用例として、当バイオバンクに登録されている日本人レビー小体型認知症(DLB)患者 61 名と認知機能正常高齢者(CN)45 名の全ゲノム解析(WGS)データと、7,274 名からなる大規模日本人検証コホートをを用いた検証実験から、MFSD3 遺伝子の変異(C296X)が DLB の遺伝リスク因子であることを見いだした。WGS で見つかった他の候補遺伝子についてさらに解析を行い、MRPL43 遺伝子の変異(p.N81H)も遺伝リスク因子であると推定された。

5) その他:

バイオバンク運営委員会を定期開催と随時メール審議の二通りとし、それぞれ 5 回、18 回開催した。プロジェクト支援について枠組みと現在受け入れているプロジェクトについて再評価を行った。情報セキュリティポリシーに則り情報の格付の実施、ならびに緊急時対応計画を策定した。

業務逼迫のため、令和4年9月1日から令和5年3月末まで利活用制限期間を設定し、作業調整を行った。

ステークホルダーアンケートとして、NCGG 職員を対象としたウェブアンケートを実施し、業務改善・発展のためのインプットとしてバイオバンクへの期待や要望の情報収集を行った。

機器の更新として、超低温フリーザー4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、文書管理システムの本格稼働、手順の見直しと制定、要員のスキル評価やリスクマネジメントを実施した。また、追加の内部監査員講習を完了した。

(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。NCGG が参画したコントロール群全ゲノム解析が完了し利活用のフェーズに移行した。

2. 対外活動

- 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)

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Hioki T, Kuroyanagi G, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O, Tokuda H. Oncostatin M attenuates tumor necrosis factor- α -induced synthesis of macrophage colony-stimulating factor via suppression of Akt in osteoblasts. *Connect. Tissue Res*, 64(2): 139-147, 2023.
- 2) Nishikimi A, Nakagawa T, Fujiwara M, Watanabe K, Watanabe A, Komatsu A, Yasuoka M, Watanabe R, Naya M, Oshima H, Kitagawa Y, Tokuda H, Kondo I, Niida S, Sakurai T, Kojima M, Arai H. Humoral and cellular responses to the third COVID-19 BNT162b2 vaccine dose in research institute workers in Japan. *J. Infect*, 86(2): e33-e35, 2023.
- 3) Iida H, Onuma T, Nakashima D, Mizutani D, Hori T, Ueda K, Hioki T, Kim W, Enomoto Y, Doi T, Matsushima-Nishiwaki R, Yamaguchi S, Tachi J, Tanabe K, Ogura S, Iwama T, Kozawa O, Tokuda H. Tramadol regulates the activation of human platelets via Rac but not Rho/Rho-kinase. *PLoS One*, 18(1): e0279011, 2023.
- 4) Sugimoto T, Tokuda H, Miura H, Kawashima S, Ando T, Kuroda Y, Matsumoto N, Fujita K, Uchida K, Kishino Y, Sakurai T. Cross-sectional association of metrics derived from continuous glucose monitoring with cognitive performance in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 25(1): 222-228, 2023.
- 5) Kuroyanagi G, Tachi J, Fujita K, Kawabata T, Sakai G, Nakashima D, Kim W, Tanabe K, Matsushima-Nishiwaki R, Otsuka T, Iida H, Kozawa O, Tokuda H. HSP70 inhibitors upregulate prostaglandin E₁-

- induced synthesis of interleukin-6 in osteoblasts. PLoS One, 17(12): e0279134, 2022.
- 6) 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- β via suppression of p44/p42 MAP kinase and JNK in osteoblasts. Biomed. Res, 43(2): 41-51, 2022.
 - 7) Hioki T, Matsushima-Nishiwaki R, Tokuda H, Kozawa O. Selective estrogen receptor modulators, acting as agonists of estrogen receptor α in osteoblasts, reduce the TGF- β -induced synthesis of macrophage colony-stimulating factor via inhibition of JNK signaling pathway. Biomed. Res, 43(6): 211-221, 2022.
 - 8) Hori T, Mizutani D, Onuma T, Okada Y, Kojima K, Doi T, Enomoto Y, Iida H, Ogura S, Sakurai T, Iwama T, Kozawa O, Tokuda H. Relationship between the responsiveness of amyloid β protein to platelet activation by TRAP stimulation and brain atrophy in patients with diabetes mellitus. Int. J. Mol. Sci, 23(22): 14100, 2022.
 - 9) Yamamoto S, Tanaka A, Ohmagari N, Yamaguchi K, Ishitsuka K, Morisaki N, Kojima M, Nishikimi A, Tokuda H, Inoue M, Tanaka S, Umezawa J, Okubo R, Nishimura K, Konishi M, Miyo K, Mizoue T. Use of heated tobacco products, moderate alcohol drinking, and anti-SARS-CoV-2 IgG antibody titers after BNT162b2 vaccination among Japanese healthcare workers. Prev. Med, 161: 107123, 2022.
 - 10) Nishikimi A, Watanabe K, Watanabe A, Yasuoka M, Watanabe R, Fujiwara M, Oshima H, Nakagawa T, Kitagawa Y, Tokuda H, Washimi Y, Niida S, Kojima M. Immune response to COVID-19 vaccine BNT162b2 in workers at a research institute in Japan: 6-month follow-up survey. J. Infect, 85(2): 174-211, 2022.
 - 11) 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(4): 359-369, 2022.
 - 12) Doi T, Hori T, Onuma T, Mizutani D, Ueda K, Enomoto Y, Matsushima-Nishiwaki R, Tanabe K, Hioki T, Tokuda H, Iwama T, Iida H, Kozawa O, Ogura S. Thrombopoietin and collagen in low doses cooperatively induce human platelet activation. Acute. Med. Surg, 9(1): e769, 2022.
 - 13) Kuroyanagi G, Tokuda H, Fujita K, Kawabata T, Sakai G, Kim W, Hioki T, Tachi J, Matsushima-Nishiwaki R, Otsuka T, Iida H, Kozawa O. Upregulation of TGF- β -induced HSP27 by HSP90 inhibitors in osteoblasts. BMC Musculoskelet Disord, 23(1): 495, 2022.

(2) 書籍・総説

(3) 特許

(4) その他

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 徳田 治彦. 教育講演「健康長寿」を目指す総合健診システム:長寿ドック.
第33回日本老年医学会九州地方会. 2023年3月4日. 北九州市.

(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

新聞掲載 1 件

VII. 受賞

1) 徳田治彦. 理事長奨励賞. 2023 年 3 月 17 日.

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(20dc0107002h0002). 認知症対策官民イノベーション実証基盤整備事業. 30 万円.
- 2) 徳田治彦(代表). 骨マクロファージと骨芽細胞の相互作用により骨代謝制御機構の分子基盤に関する研究. 科学研究費助成事業(科研費) 基盤研究(C). 125 万円(総額 315 万円).

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活動している。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ている。また、NCGG 病院から依頼される臨床シークエ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

研 究 員: 呉谷 文, 光森理紗, 森園 隆

研究補助員: 浅山照美, 鈴木三恵, 笹岡 文, 錦 匠, 山根美奈

研 究 生: 古谷元樹

III. 2022 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)によるジェノタイピングデータとして 2022 年度 4,576 例(累計 39,610 例)、全ゲノム配列(WGS)解析データとして 305 例(累計 3,704 例)、トランスクリプトームデータとして 462 例(累計 2,143 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。

本年度の成果として、さらに大規模かつクオリティーコントロールを精査した LOAD の GWAS を民族特異的アレイによるジェノタイピングデータをインピュートすることによりさらに進めた。日本人 LOAD 5,638 サンプル、コントロール 11,363 サンプルにおいて、前回よりもさらにクオリティーコントロールを精査した GWAS を行ったところ、さらに新たな示唆的有意性を示す新規 LOAD 感受性候補座位群を同定している。これらの中には東アジア人に特徴的なバリエーションも含まれていた。このデータにおけるネットワーク解析では細胞接着や炎症シグナルに関連するインテグリン関連分子と APOE および BIN1 の有意な関連が新たに認められた。また、遺伝子発現量関連染色体座位(eQTL; 遺伝的バリエーションが遺伝子発現量に与える量的影響)解析では、関連バリエーションがインテグリン関連分子に加え周辺遺伝子の脳における発現に影響することが示された。また、NCGG の血液トランスクリプトームデータにおいてもこのバリエーションにおいて TNF シグナル

関連遺伝子の発現に有意に影響し、その遺伝子発現を LOAD 患者群とコントロール群で比較したところ LOAD 群における非常に有意な発現上昇が認められバイオマーカーになる可能性が示唆されている。さらに遺伝子ベースでの GWAS においても新規に有意な 3 遺伝子を同定している。また、GWAS に加え Transcriptome-wide association study (TWAS)も施行した。TWAS とは GWAS の結果と eQTL データを統合して患者群における関連遺伝子の発現量を推定し関連遺伝子を同定する手法である。この TWAS により上記インテグリン関連分子も含めた新規 4 LOAD 関連遺伝子を同定した。UK バイオバンク使用許可データを用いたトランスエスニックメタ解析では新規候補遺伝子座位として 6 座位を同定している。これらの遺伝子群の中で第 2、4、7 番染色体座位については脳および血液細胞における eQTL を GTEx データベースにより確認した。トランスエスニックメタ解析における遺伝子ベースの GWAS においても新規 1 遺伝子(細胞増殖、脂質代謝に関連)を発見している。これらのデータを用いたドラッグリポジショニング解析では、日本人のみおよび日本人と欧米人との統合データで共に血圧および高脂血症における治療薬が LOAD 治療薬候補として統計学的有意性を持って挙がってきている。

(3) 全エクソーム、全ゲノム解析による認知症関連レアバリエントの同定

これまでに先行してアジア人特異的な孤発性アルツハイマー病(LOAD)関連機能性バリエント(G186R)を発見していた SHARPIN 遺伝子については本研究においてさらに LOAD およびコントロールの全ゲノム配列データを高深度に解析し、頻度(約 1%)の上記とは異なる別の機能性アジア人特異的バリエント(R274W;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)することを発見して報告している(Asanomi Y, Ozaki K et al. 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(Rojas et al. Nature Comm. 2021、Bellenguez et al. Nature Genet. 2022)。SHARPIN については現在進行中の機能解析として、CRISPR system を用いたゲノム編集による Sharpin 変異型ノックインマウスの作製を完了しており、今後インテリケージシステムを用いた行動解析を外注にて進める。また、ノックイン培養細胞株についても作製を施行しており、in vitro におけるファンクショナルジェノミクスも進めている。また、レビー小体認知症(DLB)における全ゲノム解析データを用いた遺伝子変異の蓄積解析も進めたところ MFSD3 という遺伝子に民族特異的な関連変異 p.C296X を同定し、7380 サンプル(79 DLB, 1959 AD, and 5342 CN)による関連解析により DLB との関連を精査した(DLB vs CN; $P = 0.00063$ 、OR = 4.32、DLB vs AD; $P = 0.0096$ 、OR = 2.96)。この変異により、アセチルコリンの加水分解酵素で、DLB 治療薬であるアリセプトのターゲット、ブチリルコリンエステラーゼの血中濃度が上昇する($N = 1206$)(Shigemizu D, Ozaki K, et al. Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatric Genetics 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を現在進めている。本年度残り新たに約 200 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 配列決定を進める予定である。これら日本人における大規模ゲノム解析を基盤として同定された(今後される)認知症関連遺伝子座位群がどのようなメカニズムで認知症の発症に影響を与えるのかということおよびそれらの情報を利用したポリジェニックリスクスコア等からバイオマーカーの開発やドラッグリポジショニングも含めた創薬の可能性についてさらに精査している段階である。

(5) クリニカルシーケンス

本年度は5症例(CADASIL 疑い2例、FTDP-17 疑い1例、若年性FTLD 疑い1例、家族性AD 疑い1例)について全ゲノム配列解析を用いたクリニカルシーケンスを行った。その結果、若年性FTLD 疑いの1例について、ClinVar で Pathogenic 登録されている既知疾患原因変異を同定した。この変異は VCP(valosin containing protein)遺伝子内に存在し、VPCトランスクリプトバリエント1で R93C、VPCトランスクリプトバリエント2で R48C ミスセンス変異を誘導し Frontotemporal dementia and/or amyotrophic lateral sclerosis-6 (FTDALS6)の原因変異であることが報告されている。また、家族性AD 疑いの1例において PSEN2 遺伝子内にアルツハイマー病との関連が不明なミスセンス変異(R163C)が見つかった。

2. 社会活動

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

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Miyazawa K, Ito K, Ito M, Zou Z, Kubota M, Nomura S, Matsunaga H, Koyama S, Ieki H, Akiyama M, Kurosawa R, Yoshida H, Ozaki K, et al. Cross-ancestry genome-wide analysis of atrial fibrillation unveils disease biology and enables cardioembolic risk prediction. *Nature Genetics*, 55(2): 187–97, 2023.
- 2) Fujisawa C, Saji N, Takeda A, Kato T, Nakamura A, Sakurai K, Asanomi Y, Ozaki K, et al. Early-onset Alzheimer disease associated with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 37(1): 85-87, 2023.
- 3) Ieki H, Ito K, Saji M, Kawakami R, Nagatomo Y, Takada K, Kariyasu T, Machida H, Koyama S, Yoshida H, Kurosawa R, Matsunaga H, Miyazawa K, Ozaki K, et al. Deep learning-based age estimation from chest X-rays indicates cardiovascular prognosis Plain language summary, doi.org/10.1038/s43856-022-00220-6, 2022.
- 4) Shigemizu D, Akiyama S, Mitsumori R, Niida S, Ozaki K. Identification of potential blood biomarkers for early diagnosis of Alzheimer's disease through immune landscape analysis. *npj Aging*, 8(1): 1–9, 2022.
- 5) Shigemizu D, Asanomi Y, Akiyama S, Higaki S, Sakurai T, Niida S, Ozaki K. Network-based meta-analysis and the candidate gene association studies reveal novel ethnicity-specific variants in MFSD3 and MRPL43 associated with dementia with Lewy bodies. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 189(5): 139–50, 2022.

(2) 書籍・総説

- 1) 重水大智. 疾患ゲノム解析 I: NGS 解析. *医学のあゆみ*, 281(8): 854-858, 2022.
- 2) 重水大智. 疾患ゲノム解析 II: GWAS 解析. *医学のあゆみ*, 281(9): 920-923, 2022.
- 3) 重水大智. 疾患バイオマーカーとしてのマイクロRNAと診断応用. シーエムシー出版, I(22): pp176-181, 2022.
- 4) 尾崎浩一. 日本人における大規模ゲノム・オミクス解析を用いた認知症研究. *脳神経内科*, 98(2): 171-

178, 2022.

(3)特許

(4)その他

2. 学会発表

(1)特別講演・シンポジウム

- 1) Shigemizu D. RNA-sequencing analysis identification of potential biomarkers for diagnosis of sarcopenia. Sarcopenia Symposium. 2022 年 12 月 19 日. Seoul.
- 2) 重水大智. 大規模ヒトゲノム・オミクス解析における認知症原因・感受性遺伝子の同定と発症予測モデルの開発. 熊本大学大学院生命科学研究部附属健康長寿代謝制御研究センター・国立長寿医療研究センター, 第一回共同シンポジウム. 2022 年 12 月 10 日. 熊本.
- 3) 重水大智. 大規模ゲノム・オミクス解析を使った認知症研究の最前線. 第 765 回新潟医学会例会, シンポジウム. 2022 年 5 月 19 日. Web 開催.

(2)国際学会

- 1) X. LIU, Koyama S, Koike Y, Tomizuka K, Hikino K, Koido M, Ito S, Otomo N, Suetsugu H, Yoshino S, Akiyama M, Benner C, Natarajan P, Ellinor P, Mushiroda T, Horikoshi M, Ikeda M, Iwata N, The Biobank Japan Project, Niida S, Ozaki K., et al. Population-specific non-coding and coding putative causal variants shape quantitative traits. The American Society of Human Genetics, ASHG 2022 Annual meeting. 2022 年 10 月 28 日. Los.
- 2) Miyazawa K, Ito K, Ito M, Zhaonan Z, Kubota M, Nomura S, Matsunaga H, Koyama S, Ieki H, Koike Y, Akiyama M, Kurosawa R, Yoshida H, Ozaki K., et al. Genome-wide analysis reveals novel mechanisms underlying atrial fibrillation and the clinical utility of a polygenic predictor for cardioembolic risk. The American Society of Human Genetics, ASHG 2022 Annual meeting. 2022 年 10 月 27 日. Los.
- 3) Furutani M., Suganuma M, Akiyama S, Mitsumori R., Hosoyama T, Takemura M, Matsui Y, Satake S, Nakano Y, Niida S, Ozaki K., and Shigemizu D. Identification of potential blood biomarkers for Sarcopenia through RNA sequencing analysis. The 8th Asian Conference for Frailty and Sarcopenia. 2022 年 10 月 28 日. 名古屋.

(3)一般発表

- 1) 重水大智. 大規模ヒトゲノム・オミクス解析における認知症研究. 第 21 回ゲノム医科学とバイオインフォマティクスの接点と集学研究. 2023 年 2 月 22 日. 三島.
- 2) 木村哲晃, 浅海裕也, 秋山真太郎, 光森理紗, 森園 隆, 新飯田俊平, 尾崎浩一, 重水大智. 全ゲノムシーケンスによるアルツハイマー病に関連した MLKL 遺伝子の日本人に特異的な新規希少バリエーションの発見. 日本人類遺伝学会第 67 回大会. 2022 年 12 月 16 日. 横浜.
- 3) 浅海裕也, 重水大智, 秋山真太郎, 光森理紗, 新飯田俊平, 尾崎浩一. 日本人における遅発性アルツハイマー病関連遺伝子 SHARPIN の同定と解析. 日本人類遺伝学会第 67 回大会. 2022 年 12 月 15

日. 横浜.

- 4) 荻原康子, 鈴木江莉奈, 宮戸真美, 黒木陽子, 尾崎浩一, 新飯田俊平, 深見真紀. 日本人 Y 染色体の生殖細胞系列構造多型および体細胞性数的異常の同定. 日本人類遺伝学会第 67 回大会. 2022 年 12 月 15 日. 横浜.
- 5) 古谷元樹, 森園 隆, 光森理紗, 呉谷 文, 中野由紀子, 新飯田俊平, 重水大智, 尾崎浩一. 日本人集団における QTL 解析. 日本人類遺伝学会第 67 回大会. 2022 年 12 月 15 日. 横浜.
- 6) 光森理紗, 浅海裕也, 重水大智, 秋山真太郎, 森園 隆, 新飯田俊平, 尾崎浩一. 日本人および民族間横断的ゲノムワイド関連解析によるレビー小体認知症感受性座位の探索. 日本人類遺伝学会第 67 回大会. 2022 年 12 月 15 日. 横浜.
- 7) 加藤さやか, 山陰 一, 松波雅俊, 尾崎浩一, 前田士郎, 浅原哲子. 肥満症の減量治療抵抗性に関連する遺伝素因同定と精密医療の確立: G-FORCE study. 第 43 回日本肥満学会・第 40 回日本肥満症治療学会. 2022 年 12 月 3 日. 那覇.
- 8) 呉谷 文, 森園 隆, 秋山真太郎, 新飯田俊平, 尾崎浩一, 重水大智. 日本人大規模データを用いたアルツハイマー病トランスクリプトームワイド関連解析. 第 45 回日本分子生物学会年会. 2022 年 11 月 30 日. 幕張.
- 9) 菊地正隆, 宮下哲典, 原 範和, 春日健作, 尾崎浩一, 新飯田俊平, 桑野良三, 岩坪 威, 中谷明弘, 池内 健. J-ADNI コンソーシアム日本人におけるアルツハイマー病ポリジェニックリスク効果の検証. 第 41 回日本認知症学会学術集会・第 37 回日本老年精神医学会. 2022 年 11 月 26 日. 東京.
- 10) 古谷元樹, 菅沼睦美, 秋山真太郎, 光森理紗, 細山 徹, 竹村真里枝, 松井康素, 佐竹昭介, 中野由紀子, 尾崎浩一, 重水大智. 網羅的遺伝子発現解析によるサルコペニアに関わるバイオマーカーの探索. 第 9 回日本サルコペニア・フレイル学会大会. 2022 年 10 月 30 日. 滋賀・草津 (ハイブリッド開催).
- 11) 浅海裕也, 重水大智, 秋山真太郎, 光森理紗, 新飯田俊平, 尾崎浩一. Identification of a novel functional missense variant associated with late-onset Alzheimer's disease in Japanese. 第 11 回生命医薬情報学連合大会. 2022 年 9 月 14 日. 大阪.
- 12) 重水大智. 全ゲノム解析による認知症関連レアバリエント解析. 第 11 回生命医薬情報学連合大会. 2022 年 9 月 14 日. 大阪.
- 13) 光森理紗, 中村昭範, 新畑豊, 尾崎浩一, 重水大智, 新飯田俊平, 下田修義. メチローム解析によるアルツハイマー型認知症血液マーカーの探索. 第 15 回日本エピジェネティクス研究会年会. 2022 年 6 月 9 日. 福岡.

(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. 九州大学セミナー. 2022 年 9 月 22 日. 福岡.
- 2) 尾崎浩一. 疾患ゲノム疫学の現状と近未来. 広島大学大学院セミナー. 2022 年 8 月 9 日. Web 開催.
- 3) 尾崎浩一. ゲノム医科学概論. 広島大学医学部 3 学年講義. 2022 年 5 月 18 日. Web 開催.

V. 研究班会議の発表

- 1) 尾崎浩一. AMED 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業「心房細動・重篤合併症予防を

実現する多層的・統合的エビデンス創出研究」. 2022 年度第一回班会議. 2022 年 9 月 5 日. Web 開催.

- 2) 尾崎浩一. 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要因の同定と精密医療の確立」. 2022 年度第一回班会議. 2022 年 8 月 30 日. Web 開催.
- 3) 尾崎浩一. AMED 認知症研究開発事業「認知症疾患コホートを活用したゲノム統合解析による認知症層別化と脳内病態メカニズムの解明」キックオフ会議. 2022 年 6 月 22 日. Web 開催.

VI. メディア

オンラインメディア掲載 4 件

VII. 受賞

VIII. 外部資金獲得状況

- 1) 尾崎浩一(分担). 認知症疾患コホートを活用したゲノム統合解析による認知症階層化と病態メカニズムの解明. AMED 認知症研究開発事業. 3100 万円.
- 2) 尾崎浩一(分担). 心房細動・重篤合併症予防を実現する多層的・統合的エビデンス創出研究. AMED 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業. 600 万円.
- 3) 尾崎浩一(分担). マルチオミッ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. 1400 万円.
- 4) 尾崎浩一(分担). 肥満症における減量治療反応性・抵抗性に関連する遺伝要因の同定と精密医療の確立. AMED 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業. 50 万円.
- 5) 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(科研費) 基盤研究(S). 200 万円.
- 6) 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(科研費) 基盤研究(B). 30 万円.
- 7) 尾崎浩一(分担). マルチオミッ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(科研費) 基盤研究(B). 50 万円.
- 8) 尾崎浩一(分担). ゲノム情報を基盤とした非肺動脈起源心房細動の病態解明と至適治療法選択への応用. 科学研究費助成事業(科研費) 基盤研究(C). 20 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、すなわちプレジジョン・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, 木村哲晃

特任研究員: 浅海裕也, 菅沼睦美, 山川明子

研究補助員: 花村愛子

III. 2022 年度の活動内容

1. 研究活動

(1) レビー小体型認知症の新たな発症リスク遺伝子変異同定に関する研究

レビー小体型認知症 (Dementia with Lewy bodies: DLB) は、認知症の中でアルツハイマー病 (Alzheimer's Disease: AD) に次いで患者数が多く、認知症患者全体の約 4.6% を占める。現在 DLB 患者に対する効果的な治療法はなく、AD 患者よりも死亡率が高く、QOL が低いことが知られている。これまでの遺伝学的研究から DLB 発症には遺伝的因子が 36% 程度寄与 (遺伝率) していると推定されているが、発症リスク遺伝子が *SNCA* (α -シヌクレイン)、*APOE* (アポリポプロテイン E)、*GBA* (グルコシルセラミダーゼ) の 3 遺伝子以外明らかになっていない。

そこで国立長寿医療研究センター (NCGG) バイオバンクに登録されている日本人 DLB 患者 61 名と認知機能正常高齢者 (Cognitively normal: CN) 45 名の全ゲノムシーケンスデータを解析し、遺伝子ベースのレアバリエーション関連解析、さらには 7,000 名を超える本邦最大規模の日本人コホートによる検証実験から

MFSD3 遺伝子のストップゲイン変異(図1a)が DLB 発症のリスクを高めることを見出しました。また、DLB 発症関連遺伝子群のタンパク質間相互作用ネットワーク解析から主要なハブ遺伝子を同定し、大規模日本人コホートによる検証実験から **MRPL43 遺伝子のミスセンス変異(図1b)も同様に DLB 発症のリスクを高める**ことを明らかにした。本研究で得られた知見は DLB の発症メカニズムの解明や認知症の病型鑑別に関する研究に資するものであり、認知症のゲノム医療や治療法開発につながると期待される。

この研究成果は、神経科学分野の国際専門誌「Neuropsychiatric Genetics」に掲載された。

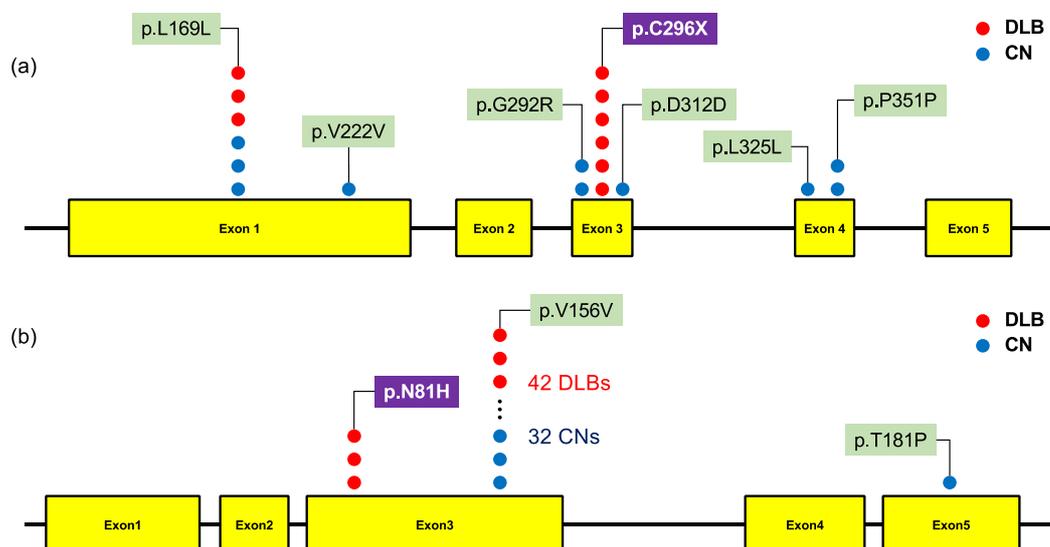


図1 全ゲノム解析で見つかった *MFSD3* 遺伝子と *MRPL43* 遺伝子上のレアバリエント
(a) *MFSD3* 遺伝子のストップゲイン変異 p.C296X が DLB 発症リスク遺伝子変異、(b) *MRPL43* 遺伝子のミスセンス変異 p.N81H が DLB 発症リスク遺伝子変異。

(2) レパトア解析によるアルツハイマー病進行予測モデルの開発に関する研究

AD は高齢者でもっとも多くみられる認知症で、年間 10~15%の軽度認知症障害 (Mild Cognitive Impairment : MCI) 者が AD に移行する。その多くは 5 年以内に AD へ移行する一方、MCI 状態を長く維持したり認知機能正常に戻ったりするケースもある。この AD への移行リスクを早期に診断できるバイオマーカーを同定することができれば、AD 移行が高リスクな MCI 者の判定に役立ち、早期介入により AD 移行を遅延させることができるかもしれない。

現在報告されている AD 発症リスク因子の多くが免疫に関連している。そこで NCGG バイオバンクに保存されている AD 患者 317 名、CN 者 107 名、MCI 者 432 名の血中の全 RNA シークエンス (RNA-Seq) データを用いて、免疫細胞組成の違い、獲得免疫の抗原特異的な受容体 (T 細胞受容体: TRA, TRB, TRG, TRD、B 細胞受容体: IGH, IGK, IGL) (レパトア) の多様性の違いに着目したバイオマーカー探索を行った。その結果、好中球、形質細胞、B 細胞、T 細胞の細胞組成が認知機能低下に伴い変化すること、**レパトアの多様性は高齢化に伴い減少するが、B 細胞受容体は男性、T 細胞受容体は性差なく顕著に減少すること(図2)**、さらには **IGH, IGK, TRA の多様性が認知機能低下に伴い減少することを見出した**。

病型の予測には、コックス比例ハザードモデルを応用し、学習群データのクロスバリデーションから最適な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、2種のレパトア (IGK, TRA)、1種の遺伝子発現 (*WDR37*) をバイオマーカーとして用いることで、AD 移行リスクを早期に予測できる判別モデルが得られ、検証群による解析でもこのモデルが機能することが示された。判別精度はまだ高くはない

が、免疫機能を考慮した判別モデルの有効性が示された。今後ゲノム情報と組み合わせた再検証、症例数を増やした再検証が精度を向上させると期待している。

本研究の成果は、オンライン英国科学誌「npj Aging」に掲載された。

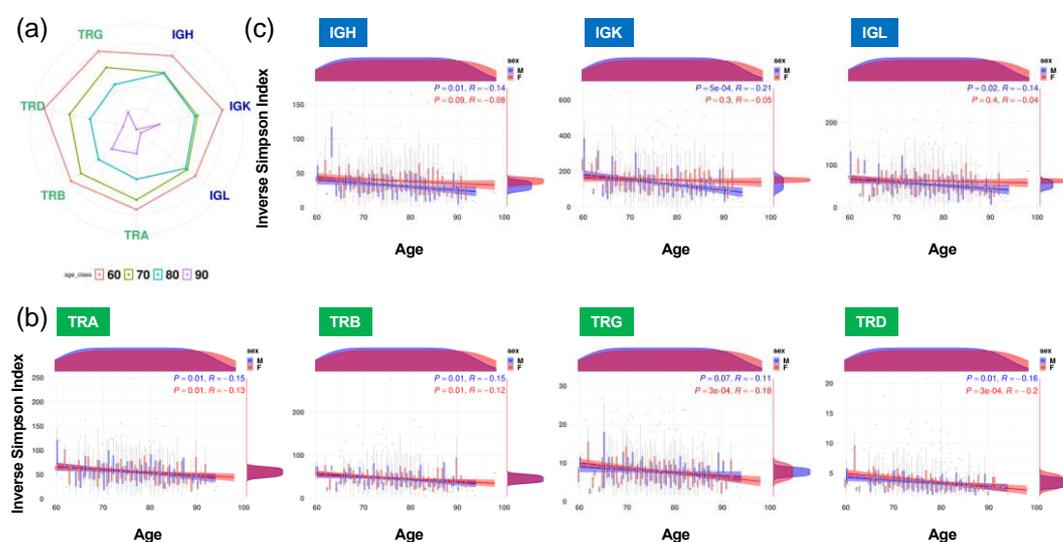


図 2 高齢化に伴い B 細胞受容体と T 細胞受容体の多様性の変化

(a) B 細胞受容体と T 細胞受容体の多様性を示したレーダーチャート、(b) T 細胞受容体の多様性、(c) B 細胞受容体の多様性を年齢と性別で分けて表記。

2. 社会活動

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) [Shigemizu D, Akiyama S, Mitsumori R, Niida S, Ozaki K.](#) Identification of potential blood biomarkers for early diagnosis of Alzheimer's disease through immune landscape analysis. *NPJ Aging*, 4;8(1): 15, 2022.
- 2) [Shigemizu D, Asanomi Y, Akiyama S, Higaki S, Sakurai T, Ito K, Niida S, Ozaki K.](#) Network-based meta-analysis and the candidate gene association studies reveal novel ethnicity-specific variants in *MFSD3* and *MRPL43* associated with dementia with Lewy bodies. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 189(5): 139-150, 2022.

(2) 書籍・総説

- 1) [重水大智.](#) バイオインフォマティクスの世界. 別冊 医学のあゆみ, pp.51-59, 2023.
- 2) [重水大智.](#) 疾患バイオマーカーとしてのマイクロ RNA と診断応用. シーエムシー出版, 第I編第 22 章 pp.176-181, 2022.

(3) 特許

(4) その他

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 重水大智. 大規模ヒトゲノム・オミクス解析における認知症原因・感受性遺伝子の同定と発症予測モデルの開発. 熊本大学大学院生命科学研究部附属健康長寿代謝制御研究センター・国立長寿医療研究センター 第一回共同シンポジウム. 2022 年 12 月 10 日. 熊本.
- 2) 重水大智. 全ゲノム解析による認知症関連レアバリエーション解析. 第 11 回生命医薬情報学連合大会. 2022 年 9 月 14 日. 大阪.
- 3) 重水大智. 大規模ゲノム・オミクス解析を使った認知症研究の最前線. 第 765 回新潟医学会例会シンポジウム. 2022 年 5 月 19 日. Web 開催.

(2) 国際学会

- 1) Shigemizu D. RNA-sequencing analysis identification of potential biomarkers for diagnosis of sarcopenia, Sarcopenia Symposium 2022. Seoul, Korea. 2022 年 12 月 20 日. Web 開催.

(3) 一般発表

- 1) 古谷元樹, 森園 隆, 光森理紗, 呉谷 文, 中野由紀子, 新飯田俊平, 重水大智, 尾崎浩一. 日本人集団における QTL 解析. 日本人類遺伝学会第 67 回大会. 2022 年 12 月 15 日. 横浜.
- 2) 光森理紗, 浅海裕也, 重水大智, 秋山真太郎, 森園 隆, 新飯田俊平, 尾崎浩一. 日本人および民族間横断的ゲノムワイド関連解析によるレビー小体認知症感受性座位の探索. 日本人類遺伝学会第 67 回大会. 2022 年 12 月 15 日. P-12-12, 横浜.
- 3) 浅海裕也, 重水大智, 秋山真太郎, 光森理紗, 新飯田俊平, 尾崎浩一. 日本人における遅発性アルツハイマー病関連遺伝子 SHARPIN の同定と解析. 日本人類遺伝学会第 67 回大会. 2022 年 12 月 15 日. 横浜.
- 4) 木村哲晃, 浅海裕也, 秋山真太郎, 光森理紗, 森園 隆, 新飯田俊平, 尾崎浩一, 重水大智. 全ゲノムシーケンスによるアルツハイマー病に関連した MLKL 遺伝子の日本人に特異的な新規希少バリエーションの発見. 日本人類遺伝学会第 67 回大会. 2022 年 12 月 16 日. 横浜.
- 5) 呉谷 文, 森園 隆, 秋山真太郎, 新飯田俊平, 尾崎浩一, 重水大智. 日本人大規模データを用いたアルツハイマー病トランスクリプトームワイド関連解析. 第 45 回日本分子生物学会年会. 2022 年 11 月 30 日. 幕張.
- 6) 古谷元樹, 菅沼睦美, 秋山真太郎, 光森理紗, 細山 徹, 竹村真里枝, 松井康素, 佐竹昭介, 中野由紀子, 尾崎浩一, 重水大智. 網羅的遺伝子発現解析によるサルコペニアに関わるバイオマーカーの探索. 第 9 回日本サルコペニア・フレイル学会大会. 2022 年 10 月 29-30 日. 滋賀・草津.
- 7) Furunani M, Suganuma M, Akiyama S, Mitsumori R, Hosoyama T, Takemura M, Matsui Y, Satake S, Nakano Y, Niida S, Ozaki K, and Shigemizu D. Identification of potential blood biomarkers for Sarcopenia through RNA sequencing analysis. The 8th Asian Conference for Frailty and Sarcopenia. 2022 年 10 月 28 日. 名古屋.
- 8) Asanomi Y, Shigemizu D, Akiyama S, Mitsumori R, Niida S, and Ozaki K. Identification of a novel functional missense variant associated with late-onset Alzheimer's disease in Japanese. 第 11 回生命医薬

情報学連合大会. 2022 年 9 月 14 日. 大阪.

(4) その他

- 1) 重水大智. 大規模ヒトゲノム・オミクス解析における認知症研究. ゲノム医科学とバイオインフォマティクスの接点と集学研究. 2023 年 2 月 22 日. 三島.
- 2) 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. 九州大学セミナー. 2022 年 9 月 22 日. 福岡.

V. 研究班会議の発表

- 1) 木村哲晃. AMED 難治性疾患実用化研究事業「J-RDMM モデル生物コーディネーティングネットワークによる希少・未診断疾患メカニズム解析」2022 年度班会議. 2023 年 1 月 13 日. 東京.

VI. メディア

VII. 受賞

- 1) 重水大智. 2022 年度中京長寿医療研究推進財団助成賞受賞.

VIII. 外部資金獲得状況

- 1) 重水大智 (分担). 認知機能の側面を含めたフレイルの血液バイオマーカーの探索および予防介入への展開. 長寿科学研究開発事業. 520 万円.
- 2) 重水大智 (分担). 薬剤性パーキンソニズムのファーマコゲノミクスに関する医療実装開発. ゲノム創薬基盤推進研究事業. 200 万円.
- 3) 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. 認知症研究開発事業. 主任一括計上.
- 4) 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. 認知症対策官民イノベーション実証基盤整備事業. 30 万円.
- 5) 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. 科学研究費助成事業 (科研費). 基盤研究 (B). 220 万円 (総額 270 万円).
- 6) 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. 1,100 万円.
- 7) 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. 150 万円.
- 8) 重水大智 (代表). 免疫細胞組成・免疫レパトア統合解析による早期アルツハイマー病予測モデルの開発. 一般財団法人中京長寿医療研究推進財団 第 10 回 (令和 3 年度) 医学研究助成. 30 万円 (総額 30 万円).
- 9) 重水大智 (代表). 免疫細胞組成・免疫レパトア統合解析による AD 移行予測診断システムの開発. 公益財団法人堀科学芸術振興財団 2021 年度第 30 回研究助成. 100 万円 (総額 100 万円).
- 10) 浅海裕也 (代表). 新規アルツハイマー病関連因子 SHARPIN における疾患関連変異の機能解析. 公益財団法人堀科学芸術振興財団 2021 年度第 30 回研究助成. 100 万円 (総額 100 万円).

- 11) 木村哲晃 (分担). J-RDMM モデル生物コーディネーティングネットワークによる希少・未診断疾患メカニズム解析. 難治性疾患実用化研究事業. 231 万円.

データ管理室

I. 管理室概要

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, 山下小百合

III. 2022 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

バイオバンクのサンプル情報と提供者の臨床症状(病院の電子カルテから掃き出された標準化ストレージデータを利用)さらには院内の独自データなどを統合した「カタログデータベースシステム」の構築を続けている。

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

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1) 原著

(2) 書籍・総説

(3) 特許

(4) その他

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、実験動物施設、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、研究開発支援室の1施設5室からなり、国立長寿医療研究センター(NCGG)における研究をより高度に、より効率的に推進するための各種機器の維持管理や最新の研究手法の提供や技術指導を行なっている。また、研究推進基盤センターではスタッフ独自の研究活動も行なっている。

実験動物施設では質の高い加齢育成動物を飼育し、センター内外の研究者に提供している。共同利用推進室はレーザー顕微鏡や質量分析装置などの共有機器の維持管理、利活用促進を担っている。バイオセーフティ管理室では感染実験室や RI 実験室の管理運用のほか、ウイルスの変異株解析といった病院業務支援も行っている。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、創薬支援研究室では新規の化合物合成などを通して研究支援を進めている。研究開発支援室では AMED などの公募する競争的資金の獲得支援、プロジェクトの管理等の支援を行なっている。研究インフラの充実は研究機関のアクティビティーを支える重要な要素である。研究推進基盤センターの役割は研究所のみならず、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

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・運営に努めている。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ている。

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)の指導等を行っている。

実験動物施設棟には、行動実験や外科的処置を行った一時飼育室である実験飼育室2部屋に個別換気(IVC)ラックを導入し、飼育率の向上に向けて整備を行っている。

II. 構成員

室 長：小木曾昇

技 術 員：アルムニア フリオ

技術補助者：秋山彩子, 河崎晴香, 森川信子

客員研究員：澤田浩秀, 北川 章, 青木正博, 木村展之, 杉本昌隆

外来研究員：大岡史治

研 究 生：倉橋仁美

III. 2022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4年度の実験動物施設棟の利用者は、のべ3,357人(前年比3.0%減)あった(図1)。

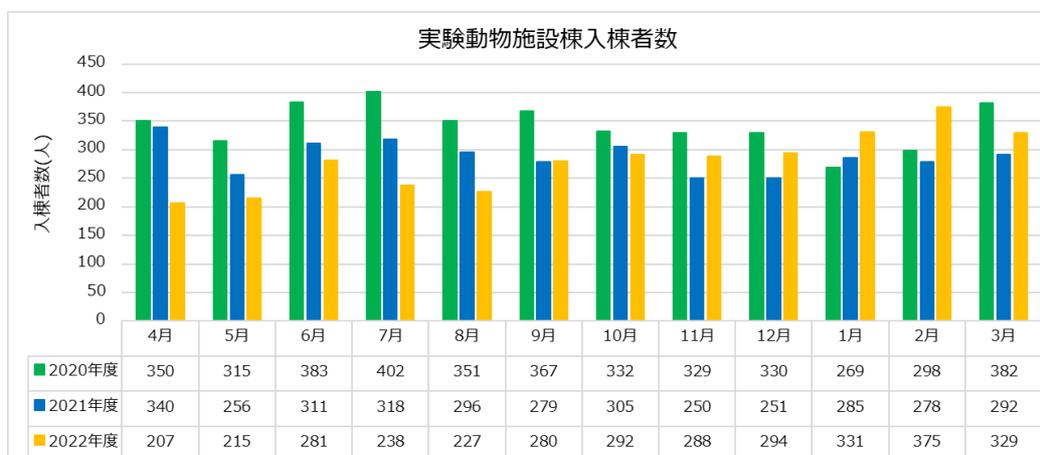


図1 実験動物施設棟の年度別月間入棟者数

(2) 実験動物等の搬出入

ブリーダーや他の研究機関から 154 件(マウス 130 件 2,356 匹(前年比 7.4%増)、ラット 24 件 274 匹(前年比 2.8%減)の動物の搬入の他、3 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 2 件、凍結精子 3 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 3 件(エレクトロポレーション 3 回)実施した。技術支援業務としては 9 研究部(室)・PT から 48 件(前年比 0.98%増)の依頼があった。凍結胚からの蘇生 3 件(3 系統)、精子凍結保存 18 件(18 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体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 26 件(26 系統)、遺伝子組換え動物の作製 1 件(エレクトロポレーション 1 回)を行った。その中でも海外を含む研究機関から、搬入個体 3 系統、凍結精子 4 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(3 研究部 4 件)が急増した。

(4) エイジングファーム動物供給状況

2022 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 25 件であった。内訳は、C57BL/6NCRSlc マウス(16 件)雄 96 匹、雌 26 匹、C57BL/6J マウス(9 件) 雄 76 匹、雌 13 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

洗浄室シンクの水漏れ、RO 水製造装置の不具合(電磁弁、一時タンク、送水ポンプ)、ガス発生器ガス濃度上昇不良、2F 解剖処分室エアコン不調、オフィス天井より水漏れ、AC 記録紙内部センサー不良、空調機(AHU-2)不調の修理を行った。

(6) 実験動物施設棟の環境衛生整備

実験飼育室 1, 2 に個別換気ラックを導入し、約 67%のケージ収容率を向上することにより慢性的な高飼育率を解消した。

(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 56 件(承認 55 件、非承認および非該当取り下げ 1 件)で、年度内の変更申請件数は、26 件であった。また、実験動物保管施設 1 件(全 5 件)、実験区域 2 件(全 20 件)の新規および変更申請があった。

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(68 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、13 回(臨時特別再講習 1 回含む)の開催で 32 名の受講があった。

(一財)日本医薬情報センターによる動物実験に関わる外部認証の現地調査が 7 月に実施された。その際に遺伝子組換え動物の取扱いに対して指導され、遺伝子組換え実験安全委員会および動物実験倫理委員会で情報共有しつつ適切に対応した。その他、動物実験の実施や感染事故に繋がるような大きなトラブルは発生しなかった。

(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。

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 ヶ月ごとに導入し、一部の加齢育成にはエンリッチメントを導入し、生涯飼育すること

により老齢化させて生理・生体学的に網羅的な解析を進めた。

結果、ロータロッド試験では、B6 マウス両系統の雌雄ともに加齢に伴って走行時間が減少し、雄では加齢よりも体重の影響を強く受ける傾向が認められた。Y 字迷路試験では、加齢に伴い新しいアームへの入室回数が減少傾向を示すと共に、マウス亜系統の差が見られた(図 2)。環境エンリッチメント導入による生理学解析から、体重では B6J 雌雄マウスおよび B6N 雌マウスの実験群は、コントロール群よりも低い傾向を示した。行動学的解析から、ロータロッド試験において、コントロール群と比較し、両系統ともに加齢による運動機能等の低下は観察されなかった。

今回の結果から、亜系統による加齢変化が明らかとなったこと、環境エンリッチメントの効果または一部の行動実験影響することが確認できた頃から、AF 動物におけるこれらの基礎データは加齢動物を用いて研究を行う上で非常に有益な情報のひとつとなり得る。

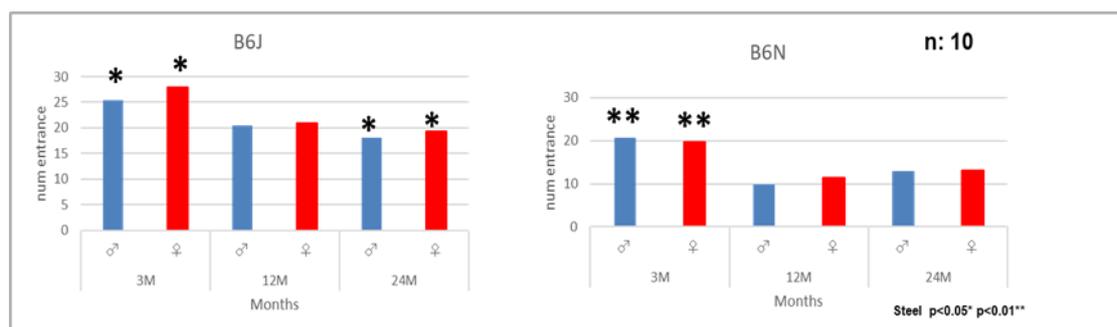


図 2 Y 字迷路試験による加齢変化

2. 社会活動

- 1) (公社) 日本実験動物学会評議員, 外部検証小委員会委員, 外部検証事業専門員, 教育研修委員会委員, 広報・情報公開検討委員会委員 (小木曾昇)
- 2) 日本基礎老化学会 あり方委員会委員 (小木曾昇)
- 3) 厚生労働省関係研究機関動物実験施設協議会 会長(7 月まで), 役員(外部検証委員会委員) (小木曾昇)
- 4) (公社) 日本実験動物協会 通信教育小委員会委員 (小木曾昇)
- 5) 至学館大学 動物実験委員会外部委員 (小木曾昇)
- 6) 東海実験動物研究会 世話人 (小木曾昇)

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Furukawa M, Tada H, Wang J, Yamada M, Kurosawa M, Satoh A, Ogiso N, Shikama Y, Matsushita K. Molar loss induces hypothalamic and hippocampal astrogliosis in aged mice. Sci.Rep DOI: 10.1038/s41598-022-17094-2, 2022.

(2) 書籍・総説

- 1) 小木曾昇. 健康長寿を目指すモデル動物研究 —動物実験におけるフレイル、サルコペニアの基礎研究から最新知見—, オベリスク Vo.28 No.1: 3-13, 2022.

- 2) 小木曾昇, 山海直. 連載特集企画「厚生労働省所管機関における動物実験—厚生労働科学特別研究事業の実施報告—」 5.「使用動物数の削減のための考え方の整理, 提案について」, LABIO21, 86: 16-20, 2022.
- 3) 小木曾昇. JH 横断的研究推進費, 「動物実験に関する倫理研修用コンテンツ」についての紹介, LABIO21, 86: 21-25, 2022.

(3)特許

(4)その他

2. 学会発表

(1)特別講演・シンポジウム

- 1) 小木曾昇. JH 横断的研究推進費「動物実験に関する倫理研修用コンテンツ」についての紹介. 日本動物実験代替法学会第35回大会, シンポジウム. 2022年11月20日. 静岡(ハイブリッド開催).
- 2) 小木曾昇. 自然老化マウスの育成と加齢変化—亜系統の比較からエンドポイント設定—. 第64回日本老年医学会学術集会・教育講演2(老年医学研究シリーズ). 2022年6月2日. 大阪(ハイブリッド開催).

(2)国際学会

- 1) Almunia J, Suzuki Y, Ogiso N. Innovative Disinfection System Using Gas Phase Nucleic Acid Digestion Technology to Support Laboratory Animal Management in Geriatrics Research. AALAS 73rd National Meeting. 2022年10月25日. Louisville.
- 2) Ogiso N, Tomita K, Sakamoto C, Takano K, Kawasaki H, Morikawa N, Almunia J. Utility and Evaluation of Environmental Enrichment in Naturally-Aged Mice Breeding. AALAS 73rd National Meeting. 2022年10月25日. Louisville.
- 3) Ogiso N, Tomita K, Sakamoto C, Takano K, Kawasaki H, Morikawa N, Almunia J. Utility of Environmental Enrichment in Naturally-Aged Mice Breeding. 15th FELASA Congress. 2022年6月13日. Marseille(ハイブリッド開催).

(3)一般発表

- 1) 山田聖士, 高野一路, 富田耕平, 小木曾昇. ハンドリングチューブを用いたマウスのケージ交換法の普及に向けた検討. 第56回日本実験動物技術者協会総会. 2022年10月14日. 松本.
- 2) 河崎晴香, アルムニアフリオ, 山田聖士, 高野一路, 森川信子, 小木曾昇. B6系ハイブリッドマウスにおける老化モデル動物の有用性. 第56回日本実験動物技術者協会総会. 2022年10月14日. 松本.
- 3) 小木曾昇, 河崎晴香, 高野一路, 山田聖士, 山田祐輝, 森川信子, アルムニアフリオ. 加齢育成マウスにおける適切な飼育環境の標準化に向けた試み 2. 第56回日本実験動物技術者協会総会. 2022年10月14日. 松本.
- 4) アルムニアフリオ, 河崎晴香, 高野一路, 山田聖士, 山田祐輝, 森川信子, 小木曾昇. 加齢育成マウスにおける適切な飼育環境の標準化に向けた試み 1. 第56回日本実験動物技術者協会総会. 2022年

10月14日. 松本.

- 5) 高野一路, 坂本千夏, 富田耕平, アルムニアフリオ, 河崎晴香, 小木曾昇. 自然加齢育成マウスを用いた生理的老化を知るための基礎データの蓄積と加齢変化について. 第 69 回日本実験動物学会総会. 2022 年 5 月 19 日. 仙台.
- 6) アルムニアフリオ, 富田耕平, 高野一路, 野間聡子, 河崎晴香, 森川信子, 小木曾昇. 自然老化ラットの血液学・病理形態学的な加齢変化について —長期飼育に適正な環境の標準化を目指して—. 第 69 回日本実験動物学会総会. 2022 年 5 月 19 日. 仙台.

(4) その他

- 1) 小木曾昇. 長寿医療研究の実験動物飼育管理を支える新たなる除染装置の運用について. 厚生労働省令和 4 年度実験動物管理者等研修会. 2023 年 2 月 8 日. Web 開催.
- 2) 小木曾昇. 自然老化マウスの長期飼育による環境統御と表現型解析システムの構築について. 令和 4 年度日本実験動物学会維持会員懇談会. 2022 年 11 月 11 日. 川崎.
- 3) 小木曾昇. 長寿医療研究の実験動物飼育管理を支える新たなる除染装置の運用について. 令和 4 年度厚生労働省関係研究機関動物実験施設協議会 総会・研修会. 2022 年 7 月 22 日. 大府(ハイブリッド開催).
- 4) 小木曾昇. 令和 3 年度 JH 横断的研究推進費「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 4 年度厚生労働省関係研究機関動物実験施設協議会 総会・研修会. 2022 年 7 月 22 日. 大府(ハイブリッド開催).
- 5) 小木曾昇. 長寿医療研究の実験動物飼育管理を支えるコストと多様性に富んだ 新たなる除染装置の運用について. 第 69 回日本実験動物学会総会, ランチョンセミナー. 2022 年 5 月 19 日. 仙台.
- 6) 小木曾昇. 令和 3 年度 JH 横断的研究推進費「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. 第 69 回日本実験動物学会総会・LAS セミナー2. 2022 年 5 月 19 日. 仙台.
- 7) 小木曾昇. 動物実験施設における除染法の現状と新たなる除染法の紹介. 第 69 回日本実験動物学会総会・LAS セミナー1. 2022 年 5 月 18 日. 仙台.

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

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. 2022 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。本年度も前年度に引き続き、研究所のスペース再配置の検討を行った。また、第 2 研究棟 5 階に新たに連携ラボを作るにあたっての契約や規定など立ち上げのためのサポートと機器の整備を行った。共用機器に関しては、カールツァイス社の共焦点レーザー顕微鏡 LSM、バイオ・ラッド社のデジタル PCR QX100 の講習会及び共焦点レーザースキヤン顕微鏡とウェスタンブロットティングに関するテクニカルセミナーを開催した。共用機器の管理については、ライカ社振動刃マイクローム、滑走式マイクローム、カールツァイス社共焦点レーザー顕微鏡 LSM700、LSM780、ベックマン社高機能高速冷却遠心機、遠心分離システム、BD 社 FACS Canto II フローサイトメーター、サーモフィッシャー社 DNA シーケンサー、質量分析装置、MICHROM 社液体クロマトグラフィー、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、オートクレーブ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。さらに、ドラフトチャンバーの配管調査、第一種特定製品の簡易点検のサポートを行った。

(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、病院精神科からアルツハイマー病患者の血清 32 検体、血漿 32 検体、脳脊髄液 32 検体について、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 Free BDNF、また、炎症系サイトカインとして TNF- α 、IL-1 β /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、MALDI-TOF-MS による A β の測定支援、SDS 電気泳動によるバンドのサンプルの LC-MS 用いたタンパク質の解析支援、プロテオーム解析に関する実験方法についての支援を行った。

(3) 血中タンパク質の解析に関する研究

アルツハイマー病 (AD)、血管性認知症 (VD)、レビー小体型認知症 (DLB)、前頭側頭型認知症 (FTLD)、正常圧水頭症 (NPH) といった認知症のみならず、その他の疾患、認知症の前段階である軽度認知障害 (MCI) 及び認知機能正常者 (CN) の血漿を用いて、AD に関連するタンパク質で血液中に分泌されているタンパク質について、ウエスタンブロットで解析を試みた。

AD の初期の病理学的変化である老人斑の構成タンパク質は A β である。このアミロイド β タンパク質前駆体をコードする APP は、 α セクレターゼもしくは β セクレターゼによって切断され、可溶性の APP である sAPP α もしくは sAPP β が細胞外に分泌する。 β セクレターゼによって切断された C 末端側の APP 切断産物はさらに γ セクレターゼ (プレセニリン) によって切断され A β を産生する。これらによって、脳内からさまざまなアミロイドベータ (A β) ペプチドおよびその他の APP 切断産物が産生される。

APP 抗体 (22C11) を用いたウエスタンブロットで脳脊髄液 (CSF) 中の約 100kDa の sAPP は 5ul もあれば容易に検出することが可能である。一方で、約 4kDa の A β に関しては、CSF5ul では A β 抗体 (6E10) を用いたウエスタンブロットで全く検出できず、共通のエピトープ部分を有する sAPP α のみが検出される。A β を検出するには大量の CSF を用いた免疫沈降で濃縮するか、高感度のサンドイッチ ELISA で検出するしかない。CSF 中の A β 42 はおおよそ 100pM 程度、一方 sAPP は数 10nM 程度であるとされており圧倒的に量が異なる (Olsson A et al Exp Neurol. 74-80, 2003)。すなわち A β を検出するよりも sAPP を検出する方が遥かに容易である。血漿中でも検討の結果、僅か 1ul で sAPP を検出できることを確認しており、AD、VaD、DLB、FTLD、NPH、その他、MCI 及び CN の血漿を用いてウエスタンブロットによって比較を試みた。APP 抗体 (22C11) で反応する sAPP は MCI 及び CN と比較して AD、VaD、DLB、FTLD、NPH で増加しており、6E10 で反応する sAPP は AD、VaD、NPH、MCI で増加していることが判明した。

その他、AD の危険因子である ApoE 抗体を用いたウエスタンブロットでは、AD と DLB で増加していた。また、ApoB 抗体を用いたウエスタンブロットでは、AD と NPH で増加していた。このように血中で変動している幾つかのタンパク質を比較定量することによって、認知症の鑑別診断ができないか検討を行っている。今後、他のタンパク質での検討及び検体数を増やし変化がないか解析を行う予定である。

2. 社会活動

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Nishikimi, A, Nakagawa T, Fujiwara M, Watanabe K, Watanabe A, Komatsu A, Yasuoka M, Watanabe R, Naya M, Oshima H, Kitagawa Y, Tokuda H, Kondo I, Niida S, Sakurai T, Kojima M, Arai H. Humoral and cellular responses to the third COVID-19 BNT162b2 vaccine dose in research institute workers in Japan. J. Infect., Feb;86(2):e33-e35, 2023.
- 2) Yasuno F, Kimura Y, Ogata A, Ikenuma H, Abe J, Minami H, Nihashi T, Yokoi K, Hattori S, Shimoda N, Watanabe A, Kasuga K, Ikeuchi T, Takeda A, Sakurai T, Ito K, Kato T. Involvement of inflammation in the medial temporal region in the development of agitation in Alzheimer's disease: an in vivo positron emission tomography study. Psychogeriatrics. Jan;23(1):126-135, 2023.

- 3) Yasuno F, Watanabe A, Kimura Y, Yamauchi Y, Ogata A, Ikenuma H, Abe J, Minami H, Nihashi T, Yokoi K, Hattori S, Shimoda N, Kasuga K, Ikeuchi T, Takeda A, Sakurai T, Ito K, Kato T. Estimation of blood-based biomarkers of glial activation related to neuroinflammation. *Brain Behav Immun Health.*, Nov 5;26:100549, 2022.
- 4) Zhou C, Jung CG, Kim MJ, Watanabe A, Abdelhamid M, Taslima F, Michikawa M. Insulin Deficiency Increases Sirt2 Level in Streptozotocin-Treated Alzheimer's Disease-Like Mouse Model: Increased Sirt2 Induces Tau Phosphorylation Through ERK Activation. *Mol. Neurobiol.*, Sep;59(9):5408-5425, 2022.
- 5) Nishikimi A, Watanabe K, Watanabe A, Yasuoka M, Watanabe R, Fujiwara M, Oshima H, Nakagawa T, Kitagawa Y, Tokuda H, Washimi Y, Niida S, Kojima M. Immune responses to COVID-19 vaccine BNT162b2 in workers at a research institute in Japan: 6-month follow-up survey. *J. Infect.*, Aug;85(2):174-211, 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

- 1) 武倉アブドグプル, 鈴掛雅美, 篠原 充, 人見淳一, 渡邊 淳, 新堂晃大, 富本秀和, 長谷川成人, 里直行. DS タウを用いたタウ伝播における慢性脳低灌流の影響の解明. 第 41 回日本認知症学会学術集会. 2022 年 11 月 26 日, 東京.

(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). アルツハイマー病に伴う精神症状の原因因子としての全身性炎症に関する研究. 科学研究費助成事業(科研費) 基盤研究(C). 5 万円

2) 渡邊 淳(分担). 運動による老化細胞除去機構の解明—慢性呼吸器疾患治療モデルへの展開. 科学研究費補助事業(科研費) 挑戦的研究(萌芽). 10万円

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。また、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(～2022年4月)、近藤遼平(2022年12月～)

研究補助員：廣川順子

管理補助員：今井康雄(千代田テクノル)

客員研究員：中西章

外来研究員：藤原光宏(2022年5月～)

III. 2022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、治験における細胞の取扱いに対応できるよう実験室を整備し、運用を開始した。

(2) 放射線管理

2022年度に23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。2023年3月時点で71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。2022年11月25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。

(3) 危険物、毒劇物の管理

2022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、2023年3月に各部署の危険物保管状況の調査を実施した。また、2022年12月の査察に際して、遺伝子組換え実験に実施状況に関する査察を行った。

(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。2023年度は、95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 T 細胞や老化関連 B 細胞の蓄積があげられる。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、*in vitro* および *in vivo* での効果を検討した。また、加齢関連 B 細胞において、発現が亢進している細胞骨格制御因子を見出し、これらの因子を介して運動能が亢進していることを明らかにした。

最近、当センターでクローニングされた *DOCK11* 遺伝子の変異に起因する遺伝性疾患が複数家系で明らかになった。*DOCK11* 欠損マウスを用いて解析したところ、*DOCK11* が T 細胞のサイトカイン産生制御に重要な役割を果たしていることが明らかになった。

(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。オミクロン株の感染拡大を受けて、ウイルスの感染により産生される N 抗体の保有率は昨年度までと比較して大幅に上昇した。また、3 回目のワクチン接種後の S 抗体の抗体価や細胞性免疫活性の変遷について調査し、ワクチン施主に応答した細胞性免疫活性には個人差が大きいこと、また、接種から時間を経過するごとに抗体価と細胞性免疫活性との間の相関が高まることを見出した。

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)
- 3) Cells, editorial board member(錦見昭彦)

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Sugiyama Y, Harada T, Kamei Y, Yasuda T, Mashimo T, Nishikimi A, Maruyama M. A senolytic immunotoxin eliminates p16INK4a-positive T cells and ameliorates age-associated phenotypes of CD4⁺ T cells in a surface marker knock-in mouse. *Exp Gerontol*, 0174:112130, 2023.
- 2) Nishikimi A, Nakagawa T, Fujiwara M, Watanabe K, Watanabe A, Komatsu A, Yasuoka M, Watanabe R, Naya M, Oshima H, Kitagawa Y, Tokuda H, Kondo I, Niida S, Sakurai T, Kojima M, Arai H. Humoral and cellular responses to the third COVID-19 BNT162b2 vaccine dose in research institute workers in Japan. *J Infect* 86: e33-e35, 2023.
- 3) Yamamoto S, Tanaka A, Ohmagari N, Yamaguchi K, Ishitsuka K, Morisaki N, Kojima M, Nishikimi A, Tokuda H, Inoue M, Tanaka S, Umezawa J, Okubo R, Nishimura K, Konishi M, Miyo K, Mizoue T. Use of heated tobacco products, moderate alcohol drinking, and anti-SARS-CoV-2 IgG antibody titers after BNT162b2 vaccination among Japanese healthcare workers. *Prev Med*, 161: 107123, 2022.
- 4) Nishikimi A, Watanabe K, Watanabe A, Yasuoka M, Watanabe R, Fujiwara M, Oshima H, Nakagawa T, Kitagawa Y, Tokuda H, Washimi Y, Niida S, Kojima M. Immune responses to COVID-19 vaccine BNT162b2 in workers at a research institute in Japan: 6-month follow-up survey. *J Infect*, 85: 174-211, 2022.

(2) 書籍・総説

- 1) 錦見昭彦. 加齢にともなう液性免疫機能の低下. 臨床免疫・アレルギー科, 79:26-32, 2023.

(3) 特許

(4) その他

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) Sugiyama Y, Fujiwara M, Sakamoto A, Nishikimi A, Maruyama M. Deduced function of DOCK11 in B cells in secondary immune responses with protein antigens. 第 51 回日本免疫学会学術集会. 2022 年 12 月 7 日. 熊本.
- 2) 杉山悠真, 原田種展, 錦見昭彦, 丸山光生. 細胞老化マーカーp16INK4a 発現に付随したクラスター遺伝子制御と個体老化の関連について. 第 45 回日本分子生物学会年会. 2022 年 12 月 1 日. 千葉.
- 3) 錦見昭彦, 藤原光宏. 老化関連 B 細胞における細胞骨格再構成の促進. 第 95 回日本生化学会大会. 2022 年 11 月 9 日. 名古屋.
- 4) Sugiyama Y, Harada T, Nishikimi A, Maruyama M. p16Ink4a-associated CC-chemokine gene cluster expression evokes a diversity in cellular senescence. 第 45 回日本基礎老化学会大会. 2022 年 7 月 27 日. 京都(ハイブリッド開催).

(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) 藤原光宏(代表). SA-T 細胞を抑制する化合物の探索とその加齢性疾患改善への応用. 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. 90 万円(総額 180 万円).
- 2) 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(科研費) 基盤研究 B. 100 万円(総額 210 万円).
- 3) 錦見昭彦(分担). 老化リンパ球による免疫制御機構の解明と賦活化方法の開発. 科学研究費助成事業(科研費) 若手研究. 40 万円

分子機能解析室

I. 研究室概要

分子機能解析室は、2021 年度に発足した研究推進基盤センターに、NCGG 内外の核酸解析全般を支援する研究室として設けられた。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、所内研究者のリクエストに応じてマウスやゼブラフィッシュのノックアウトやノックイン動物を作成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プングなど、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。なお分子機能解析室は組織再編のため本年度をもって閉鎖となるが、支援事業は新年度から、メディカルゲノムセンター内のゲノム機能解析室で引き続き行う予定である。

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. 2022 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、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。2022 年度は、センター内研究者から要望のあった、認知症に関連する遺伝子のノックインマウスの作出 3 件、同じくノックアウトマウスの作出 1 件、免疫関連遺伝子のノックアウトマウス作成 1 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 1 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。ホモ化した変異マウス 2 系統、ヘテロ変異マウス 1 系統、そしてホモ変異ゼブラフィッシュ 1 系統を依頼元に引き渡し、順次機能解析を始めている。

(2) DNA メチル化に関する研究 ① 老化の作動原理

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。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。哺乳類でも仕組みは異なるがやはり初期胚でエピジェネティックドリフトが解消される。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、脊椎動物の初期胚においてエピジェネティックドリフトが解消されなければ、その個体は短命となることが予想される。ゼブラフィッシュゲノムには 6 種類の *de novo* メチル化酵素遺伝子が存在し、そのうちのひとつあるいは複数がエピジェネティックドリフトの解消に寄与すると予想された。そこでゼブラフィッシュゲノムの有する 6 種類の *de novo* メチル化酵素遺伝子すべて

に変異をもつ6重変異体の作出を目指し、一つひとつの *de novo* メチル化酵素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きた。そして本年度、6重変異体にまで到達した。この6重変異体の子孫ではエピジェネティックドリフトが解消されないまま、次世代へと古いエピゲノムが持ち越されると予想され、この変異体の解析は老化の原因解明に役立つことが期待される。

(3) DNA メチル化に関する研究 ②アルツハイマー病診断

DNA メチル化は安定な DNA の修飾様式であり、疾患と関連する DNA メチル化の変化が見つかれば診断バイオマーカーとして役立つと期待されている。当室では、メディカルゲノムセンター、バイオバンク、CAMD、病院の研究者や医師の協力を得て、血液 DNA におけるアルツハイマー病特異的な DNA メチル化変動を探索している。今年度、次世代シーケンサーを用いた網羅的な DNA メチル化解析から、5つの DNA メチル化差異領域(DMR)を見出すことに成功した。

2. 社会活動

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Shirai M, Shimoda N, Takahashi H, Takayama K, Kikuchi Y. Microarray Transcriptome datasets of maternal-zygotic DNA methyltransferase 3aa^{-/-} zebrafish during early developmental stages. Data Brief, 47: 108967, 2023.
- 2) Yasuno F, Kimura Y, Ogata A, Ikenuma H, Abe J, Minami H, Nihashi T, Yokoi K, Hattori S, Shimoda N, Watanabe A, Kasuga K, Ikeuchi T, Takeda A, Sakurai T, Ito K, Kato T. Involvement of inflammation in the medial temporal region in the development of agitation in Alzheimer's disease: an in vivo positron emission tomography study. Psychogeriatrics, 23: 126-135, 2023.
- 3) Yasuno F, Watanabe A, Kimura Y, Yamauchi U, Ogata A, Ikenuma H, Abe J, Minami H, Nihashi T, Yokoi K, Hattori S, Shimoda N, Kasuga K, Ikeuchi T, Takeda A, Sakurai T, Ito K, Kato T. Estimation of blood-based biomarkers of glial activation related to neuroinflammation. Brain Behav Immun Health, 26: 100549, 2022.
- 4) Shirai M, Takayama K, Takahashi H, Hirose Y, Fujii M, Awazu A, Shimoda N, Kikuchi Y. Methylome data derived from maternal-zygotic DNA methyltransferase 3aa^{-/-}. Data Brief, 44: 108514, 2022.
- 5) Shirai M, Nara T, Takahashi H, Takayama K, Chen Y, Hirose Y, Fujii M, Awazu A, Shimoda N, Kikuchi Y. Identification of aberrant transcription termination at specific gene loci with DNA hypomethylated transcription termination sites caused by DNA methyltransferase deficiency. Genes Genet Syst, 97: 139-152, 2022.

(2) 書籍・総説

- 1) 新飯田俊平, 下田修義. 診断バイオマーカーとしての DNA メチル化. 基礎老化研究, 46: 35-45, 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

- 1) 光森理紗, 中村昭範, 新畑 豊, 尾崎浩一, 新飯田俊平, 下田修義. メチローム解析によるアルツハイマー型認知症血液マーカーの探索. 第15回日本エピジェネティクス研究会, 年会. 2022年6月9日. 福岡.

(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 員：小関弘恵知

客員研究員：河合昭好

III. 2022 年度の活動内容

1. 研究活動

(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ティング法による PET イメージングを目標として、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。昨年度に引き続き、複数種の標識 PET リガンドをデザイン・合成した。合成した PET リガンドをラットに静脈内投与し、PET イメージングによりリガンドの中枢移行性を確認した。特異的反応性タグを結合させた抗体を調製し、タグのロード量を PET リガンドとの反応性より算出した。タグ修飾抗体と標識 PET リガンドを予め反応させたものを、ラット脳内に投与して撮像した所、投与部位に留まることが確認された。現在、タグ修飾抗体をラット脳内に投与後、標識 PET リガンドを静脈内投与し PET 撮像する実験を検討中である。

(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 β 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 β 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。

我々はこれまでに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 β 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) 特許
- (4) その他

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. 支援室概要

当室は、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、多岐にわたる研究に関わる業務を、研究者が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し、他のセンター内研究支援部門と連携して研究推進支援を行っている。主な活動内容は、外部研究費獲得に関する支援である。

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. 2022 年度の活動内容

2022 年度の主な活動として、外部研究費獲得に関する支援や、研究環境整備に関する相談、研究関連書類の作成支援を行った。研究費獲得に関する支援においては、プレアワードの分野に力をいれ、研究費獲得のための情報提供やアドバイスをを行い、公募申請書やプレゼン資料の作成支援やヒヤリング対策支援を行った。また、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) 課題において、とくに若手についてはポストアワードに関する支援も行った。さらに、研究推進のため、多施設共同研究に係る環境整備についての相談にも対応を行った。

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