

(国研) 国立長寿医療研究センター
研究所年報

令和 5 (2023) 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、国立長寿医療研究センターの理念「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」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ます。

研究所には、以下の6つのセンターがあり、これらは複数の研究部(研究室)やプロジェクトチームで構成されています。研究部およびプロジェクトチームは、それぞれの専門領域の研究に加え、部門横断的な研究班を形成し、日本医療研究開発機構や国立高度専門医療センター(ナショナルセンター)の医療研究連携推進本部などの研究班にも参加しています。各年度の研究活動については、NCGG および各センターのホームページをご覧ください。

- ジェロサイエンス研究センター:老化のメカニズム、サルコペニア・フレイル、高齢者の糖尿病・骨代謝の病態生理、睡眠や口腔機能に関する研究を行っています。
- 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、認知症予防を目指した多因子介入研究やその社会実装に向けた研究を進めています。
- 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通じて、フレイルや認知障害を中心に、高齢者の自立支援、社会参加、自動車運転などに関連する健康・社会的問題に対する実証研究を行っています。
- 健康長寿支援ロボットセンター:高齢者や介護者を含む長寿医療の現場に即した工学研究の推進およびロボット開発支援を行っています。
- メディカルゲノムセンター:ゲノム医療の基盤構築と、認知症などのゲノム医学研究を行っています。
- 研究推進基盤センター:最先端の研究技術の開発やエイジングファームの運営を行い、バイオバンク事業も運営しています。国内外の研究者に対してゲノム情報やバイオバンクの試料を提供しています。

当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、我が国の老年医学研究の重要な基盤となります。今後とも、皆さまのご活用とともに、ご指導・ご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。

令和6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..... 4
 - 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..... 48
 - 1) 脳機能画像診断開発部
 - 2) 分子基盤研究部
 - 3) 神経遺伝学研究部
 - 4) バイオマーカー開発研究部
 - 5) 予防科学研究部

3. 老年学・社会科学研究センター..... 91
 - 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
 - 7) 科学的介護推進チーム

4. 健康長寿支援ロボットセンター..... 168
 - 1) ロボット臨床評価研究室
 - 2) 認知症支援・ロボット応用研究室
 - 3) 生活支援ロボット・人工知能開発研究室
 - 4) 健康長寿テクノロジー応用研究室
 - 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..... 190
- 1) 疾患ゲノム研究部
 - 2) バイオインフォマティクス研究部
 - 3) ゲノム機能解析室
 - 4) オミクスデータ統合解析室
6. 研究推進基盤センター..... 214
- 1) バイオバンク
 - 2) 実験動物管理室
 - 3) 共同利用推進室
 - 4) バイオセーフティ管理室
 - 5) 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：佐藤重希子

統合神経科学研究部長：田口明子(～23.12.31)

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。また、健康寿命の延伸に寄与する糖尿病治療の開発と実践に向けて、病院診療部門と連携し、高齢者糖尿病のエビデンス構築のための基盤的研究を進めている。

II. 構成員

部 長：徳田治彦

副 部 長：大村卓也

客員研究員：小澤 修

外来研究員：黒柳 元，西脇理英，日置智之

III. 2023 年度の活動内容

1. 研究活動

1) 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 oncostatin M による prostaglandin (PG)D2 刺激により惹起される osteoprotegerin (OPG) および interleukin-6 (IL-6) 産生に対する増強作用

- ① Oncostatin M は PGD2 刺激により惹起される OPG および IL-6 遊離あるいは mRNA 発現を増強した。
- ② Oncostatin M は PGD2 刺激により惹起される p38 mitogen-activated protein (MAP) kinase、p44/p42 MAP kinase および stress-activated protein kinase/c-Jun N terminal kinase (SAPK/JNK) のリン酸化に影響しなかった。
- ③ ヒト骨芽細胞 (NHOst) においても、oncostatin M は PGD2 により惹起される OPG 産生および IL-6 産生を増強した。

(2) 骨芽細胞における oncostatin M による basic fibroblast growth factor (bFGF) 刺激により惹起される OPG 産生増強および M-CSF 産生抑制作用

- ① Oncostatin M は、bFGF により惹起される OPG 遊離および mRNA 発現を増強した。
- ② Oncostatin M は、bFGF により惹起される M-CSF 遊離および mRNA 発現を抑制した。
- ③ p38 MAP kinase の阻害剤である SB203580 および SAPK/JNK の阻害剤である SP600125 は、bFGF により惹起される M-CSF 遊離を抑制したが、MEK1 の阻害剤である PD98059 は何ら影響しなかった。
- ④ Oncostatin M は、bFGF により惹起される p38 MAP kinase のリン酸化を増強したが、SAPK/JNK のリン酸化を抑制した。一方、p44/p42 MAP kinase のリン酸化に影響しなかった。
- ⑤ SB203580 は、bFGF により惹起される OPG 遊離に対する oncostatin M の増強作用を抑制した。

- (3) 骨芽細胞におけるレスベラトロールによる basic fibroblast growth factor (bFGF) により惹起される M-CSF 産生に対する抑制作用
- ① bFGF は M-CSF の遊離および mRNA 発現を促進した。
 - ② レスベラトロールおよび sirtuin 1 (SIRT1) の活性化物質である SRT1720 は bFGF による M-CSF 産生を抑制した。
 - ③ Akt 阻害剤である deguelin および phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-kinase) の阻害剤である LY294002 は、bFGF により惹起される M-CSF 産生を抑制した。
 - ④ Inauhzin は、bFGF により惹起される Akt リン酸化に対するレスベラトロールの抑制作用を解除した。
- (4) 骨芽細胞における bFGF により惹起される IL-6 産生に対する HSP70 阻害剤の作用
- ① HSP70 阻害剤である VER-155008 は、bFGF により惹起される IL-6 遊離を増強した。この作用は NHOst においても同様であった。
 - ② VER-155008 は bFGF により惹起される IL-6 mRNA 発現を増強した。
 - ③ VER-155008 は bFGF により惹起される p38 MAP kinase のリン酸化を増強した。この作用は、VER-155008 とは構造の異なる HSP70 阻害剤である YM-08 においても同様であった。
 - ④ SB203580 は bFGF により惹起される IL-6 遊離に対する VER-155008 の増強作用を抑制した。

骨芽細胞において、oncostatin M は PGD2 により惹起される OPG および IL-6 の産生を増強するが、その機序は MAP kinase ファミリーの上流ではないこと、bFGF により惹起される OPG 産生を増強する一方で IL-6 産生を抑制しているが、この双方向的な制御には p38 MAP kinase 活性化の増強および SAPK/JNK 活性化の抑制が共役していること、レスベラトロールは Akt を介し bFGF により惹起される M-CSF 産生を抑制し、この作用は SIRT1 の活性化によるものであること、HSP70 阻害剤が bFGF 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を明らかとした。

2) 高齢者糖尿病のエビデンス構築のための基盤的研究に着手し、以下の成果を得た。

(1) 高齢者糖尿病の血糖コントロール目標におけるカテゴリー分類

- ① 当センター代謝内科に入院・通院している 65 歳以上の糖尿病患者を対象に、生活機能質問票 (Daily Function Score-8、以下 DAFS-8) を用いて高齢者糖尿病の血糖コントロール目標におけるカテゴリー分類 (185 例) を行った。
- ② 全体の平均年齢は 78 (±6.4) 歳、男性は 109 名 (59%)、平均 HbA1c は 7.8 (±1.4) %であった。
- ③ カテゴリーが進む毎に平均年齢は高くなり、HbA1c 値も高値になる傾向があった。
- ④ カテゴリー毎に定められた HbA1c のコントロール目標に対し、カテゴリー II において、血糖コントロール目標の達成割合が最も低値であった。

(2) 持続グルコースモニター (Continuous Glucose Monitoring、以下 CGM)

- ① 2023 年 3 月末までに 96 例実施し、84 例の有効データを取得した。
- ② 平均年齢は 80 (±5.4) 歳、男性 49 名 (61%)、平均 HbA1c 7.9 (1.3)% であった。
- ③ カテゴリー I、II、III の割合はそれぞれ、43 例 (51.2%)、26 例 (31.0%)、15 例 (17.9%) であった。
- ④ CGM を測定した症例の内、32 例で骨塩定量検査を実施し、カテゴリーと骨密度 (大腿骨) には負の相関があることが確認された。

(3) 薬剤と CGM 指標との関連

- ① 2023 年度に新規 GIP/GLP-1 受容体作動薬 (チルゼパチド) が本邦で上市された。わが国の高齢患者では、本剤の使用経験の報告が少ないことから、チルゼパチドと CGM 指標との関連を 4 例で解析した。
- ② 対象の平均年齢は 79.5 歳、平均 BMI は 24.6 kg/m² であった。
- ③ チルゼパチド投与直後から高血糖は著明に改善し、TIR、TAR はそれぞれ、53.2%から 78.9% (standard deviation [SD] : 18.2%, p=0.041)、45.8%から 19.7% (SD : 18.6%, p=0.038) に改善した。TBR は 1.0%から 1.5% (SD : 1.5%, p=0.206) であった。

2. 社会活動

- 1) 国立研究開発法人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 委員長 (徳田治彦)
- 3) 愛知県健康づくり振興事業団 倫理審査・利益相反委員会 委員 (徳田治彦)
- 4) 日本老年医学会 評議員 (徳田治彦)
- 5) 日本内分泌学会 評議員 (徳田治彦)
- 6) 「日本人の食事摂取基準(2025 年版)」策定討論会 ワーキンググループ (大村卓也)
- 7) 令和 5 年度愛知県糖尿病性腎症重症化予防推進研修会 講師 (大村卓也)
- 8) 令和 5 年度愛知県国保連合会における保健事業関係の研修会 講師 (大村卓也)
- 9) 令和 5 年度西三河南部東医療圏地域在宅医療・介護連携推進支援事業研修会 講師 (大村卓也)
- 10) 日本老年医学会 代議員 (大村卓也)

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Osuka Y, Kojima N, Daimaru K, Ono R, Sugie M, Omura T, Motokawa K, Ueda T, Maruo K, Aoyama T, Inoue S, Sasai H. Effects of Radio-Taiso on health-related quality of life in older adults with frailty: A randomized controlled trial. *J. Epidemiol.* doi: 10.2188/jea.JE20230317.2024.
- 2) Kamihara T, Tabuchi M, Omura T, Suzuki Y, Aritake T, Hirashiki A, Kokubo M, Shimizu A. Evolution of a large language model for preoperative assessment based on the Japanese circulation society 2022 guidelines on perioperative cardiovascular assessment and management for noncardiac surgery. *Circulation Reports.* 2024; 6(4):142-148.
- 3) Sugimoto T, Sakurai T, Uchida K, Kuroda Y, Tokuda H, Omura T, Noguchi T, Komatsu A, Nakagawa T, Fujita K, Matsumoto N, Ono R, Crane P, Saito T. Impact of type 2 diabetes and glycated hemoglobin levels within the recommended target range on mortality in older adults with cognitive impairment receiving care at a Memory clinic:NCGG-STORIES. *Diabetes Care.* 2024;147(5):864-872.
- 4) Omura T, Inami A, Sugimoto T, Kawashima S, Sakurai T, Tokuda H. Tirzepatide and glycemic control metrics using continuous glucose monitoring in older patients with type 2 diabetes mellitus: An observational pilot study. *Geriatrics.* 2024;9(2):27.
- 5) Tokuda H, Hori T, Mizutani D, Hioki T, Kojima K, Onuma T, Enomoto Y, Doi T, Matsushima-Nishiwaki R, Ogura S, Iida H, Iwama T, Sakurai T, Kozawa O. Inverse relationship between platelet Akt activity and

- hippocampal atrophy: A pilot case-control study in patients with diabetes mellitus. *World J. Clin. Cases.* 2024;12(2):302-313.
- 6) Kawai Y, Watanabe Y, Omae Y, Miyahara R, Khor S, Noiri E, Kitajima K, Shimanuki H, Gatanaga H, Hata K, Hattori K, Iida A, Ishibashi-Ueda H, Kaname T, Kanto T, Matsumura R, Miyo K, Noguchi M, Ozaki K, Sugiyama M, Takahashi A, Tokuda H, Tomita T, Umezawa A, Watanabe H, Yoshida S, Goto Y, Maruoka Y, Matsubara Y, Niida S, Mizokami M, Tokunaga K. Exploring the genetic diversity of the Japanese population: Insights from a large-scale whole genome sequencing analysis. *PLoS Genet.* 2023;19(12):e1010625.
 - 7) Omura T, Katsumi A, Kawashima S, Naya M, Tokuda H. Prolonged COVID-19 infection in a patient with complete remission from follicular lymphoma with hyperosmolar hyperglycemic syndrome. *Geriatrics.* 2023;8(6):110.
 - 8) Hioki T, Tachi J, Ueda K, Matsushima-Nishiwaki R, Iida H, Kozawa O, Tokuda H. Oncostatin M enhances osteoprotegerin synthesis but reduces macrophage colony-stimulating factor synthesis in bFGF-stimulated osteoblast-like cells. *Exp. Ther. Med.* 2023;27(1):34.
 - 9) Kuroyanagi G, Hioki T, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O, Tokuda H. HSP70 inhibitor amplifies the bFGF-induced release of IL-6 in osteoblasts. *Mol. Med. Rep.* 2023;28(6):230.
 - 10) Sugimoto T, Tokuda H, Miura H, Kawashima S, Omura T, Ando T, Kuroda Y, Matsumoto N, Fujita K, Uchida K, Kishino Y, Sakurai T. Longitudinal association of continuous glucose monitoring-derived metrics with cognitive decline in older adults with type 2 diabetes: A 1-year prospective observational study. *Diabetes Obes. Metab.* 2023;25(12):3831-3836.
 - 11) Kuroyanagi G, Hioki T, Tachi J, Matsushima-Nishiwaki R, Iida H, Tokuda H, Kozawa O. Resveratrol inhibits basic fibroblast growth factor-induced macrophage colony-stimulating factor synthesis via the PI3-kinase/Akt pathway in osteoblasts. *Biosci. Biotech. Biochem.* 2023;87(12):1462-1469.
 - 12) Enomoto Y, Onuma T, Hori T, Tanabe K, Ueda K, Mizutani D, Doi T, Matsushima-Nishiwaki R, Ogura S, Iida H, Iwama T, Kozawa O, Tokuda H. Synergy by ristocetin and CXCL12 in human platelet activation: Divergent regulation by Rho/Rho kinase and Rac. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(11):9716.
 - 13) Kuroyanagi G, Hioki T, Tachi J, Matsushima-Nishiwaki R, Iida H, Kozawa O, Tokuda H. Oncostatin M stimulates prostaglandin D2-induced osteoprotegerin and interleukin-6 synthesis in osteoblasts. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 2023;192:102575.
 - 14) Li J, Nakagawa T, Kojima M, Nishikimi A, Tokuda H, Nishimura K, Umezawa J, Tanaka S, Inoue M, Ohmagari N, Yamaguchi K, Takeda K, Yamamoto S, Konishi M, Miyo K, Mizoue T. Underlying medical conditions and anti-SARS-CoV-2 spike IgG antibody titers after two doses of BNT162b2 vaccination: A cross-sectional study. *PLoS One.* 2023;18(4):e0283658.

(2) 書籍・総説

- 1) 大村卓也, 櫻井孝. 運動と認知機能について. *べんちのひと*, 133(34):12-13,2024.
- 2) 徳田治彦. 高齢化社会に向けた人間ドック・健診の取り組み. *臨床検査*, 68(1):6-12,2024.
- 3) 大村卓也, 徳田治彦. 糖尿病と認知症 認知機能の評価法. *Progress in Medicine*, 43(12):1097-1102,2023.

4) 大村卓也. I .高齢者糖尿病の背景・特徴. 高齢者糖尿病診療ガイドライン 2023, 南江堂, 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

- 1) Osuka Y, Kojima N, Daimaru K, Ono R, Sugie M, Omura T, Ueda T, Maruo K, Inoue S, Sasai H. Effects of the Japanese National Health Exercise (Radio-Taiso) on healthrelated quality of life and physical fitness in older adults with frailty: A randomized controlled trial. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023, 2023年6月14日. 横浜.
- 2) Omura T, Fukunaga T, Noda Y, Kono M, Fujita Y, Ohsawa I, Shigemoto K. Discovery of changes in mitochondrial function and morphology with muscle aging. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023, 2023年6月13日. 横浜.
- 3) Kono M, Omura T, Mori S, Kurihara S, Koseki H, Shigemoto K. Development of an in vitro analysis system for type transition and the metabolic changes in muscle fibers. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023, 2023年6月12日. 横浜.

(3)一般発表

- 1) 岡崎洋樹, 大村卓也, 川嶋修司, 南谷昌弘, 小原史也, 勝見章, 徳田治彦. 高浸透圧性高血糖症候群で発症し COVID-19 遷延感染を呈した完全寛解中の濾胞性リンパ腫の1例. 第 252 回日本内科学会東海地方会. 2024年2月18日. 岐阜.
- 2) 山崎栄晴, 田口大輔, 新美佳奈, 高橋渚, 植田郁恵, 野辺由美, 真野滯, 前田篤史, 伊藤直樹, 川嶋修司, 徳田治彦, 加賀谷斉. 多職種の協働介入によって自宅退院が可能となった認知症を合併した糖尿病患者の1例. 第 77 回国立病院総合医学会. 2023年10月21日. 広島.
- 3) 大村卓也, 徳田治彦, 川嶋修司, 田中颯, 三浦久幸. GIP/GLP 受容体作動薬チルゼパチドと Time in Range: 当科での3例の検討. 第 34 回日本老年医学会東海地方会. 2023年10月21日. 名古屋.
- 4) 大村卓也. 高齢糖尿病患者における「カテゴリー分類の推移」の解析. 第 10 回日本糖尿病協会年次学術集会. 2023年7月22日. 京都.
- 5) 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, 藤田康介, 内田彰, 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低下との関連: 一年間の前向き観察研究. 第 65 回日本老年医学会学術集会. 2023年6月18日. 横浜.
- 6) 杉本大貴, 佐治直樹, 中村昭範, 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, 藤田康介, 内田 彰, 岸野義信. 高齢者2型糖尿病における持続血糖モニタリングによって評価した血糖指標と脳小血管病との関連. 第 66 回日本糖尿病学会年次学術集会. 2023年5月12日. 鹿児島.

(4)その他

V. 研究班会議の発表

VI. メディア

VII. 受賞

- 1) Omura T, Fukunaga T, Noda Y, Kono M, Fujita Y, Ohsawa I, Shigemoto K. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023. Outstanding Poster Presentation Award.

VIII. 外部資金獲得状況

- 1) 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)
- 2) 大村 卓也(代表). 持続血糖モニターを基盤とした高齢者糖尿病ケアの開発. 科学研究費助成事業(科研費) 若手研究. 130 万円(総額 481 万円)
- 3) 大村 卓也(代表). CGM 指標に基づいた「高齢者糖尿病の血糖マネジメント目標」に向けた基盤的研究. 中京長寿医療研究推進財団. 40 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。22 年 4 月からは部長グループが単独で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のメカニズムを、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。また、高齢者の QOL の維持につながる健康長寿社会の実現に向けた企業との共同研究にも積極的に取り組んでいる。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（～23.6.30）、原田種展、川邊揚一郎（24.1.1～）

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

外来研究員：川口耕一郎

III. 2023 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。加齢に伴って検出が顕著になる ink4A-hCD2 マウス由来の脾臓老化リンパ球細胞を選択的にその細胞表面に発現した hCD2 に対する抗体に植物毒素として知られるサポニンを結合させた抗 CD2_SAP 抗体を用いたイムノキシン法にて除去できることを確認した。さらに老化 T 細胞を中心に分化した T 細胞サブセットの老化細胞に対する解析を継続し、免疫老化における免疫応答の活性化に細胞老化したリンパ球がどのような影響を与えるのかを明らかにした。

「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ている。

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

(2) 書籍・総説

- 1) 丸山光生, 「植物油とジェロサイエンス研究 後要旨」植物油 INFORMATION 第 109 号 2023 年 12 月 12 日. <https://www.oil.or.jp/info/109/page03.html>.
- 2) 丸山光生, 「ジェロサイエンス研究が紡ぐ持続可能な健康長寿社会」医療の広場, 第 63 巻,12 号, p6-11, 2023 年 12 月 10 日, 公益財団法人 政策医療振興財団.
- 3) 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」Functional Food Research, vol.19 p10-15, 2023 年 10 月 12 日, ファンクショナルフード学会.
- 4) 丸山光生, 免疫系の老化, 血液内科, 科学評論社, Vol.87 No.3, Sept.2023.
- 5) 丸山光生, II アンチエイジング(抗加齢)医学の基礎, G. 免疫とアンチエイジング(抗加齢)医学 1. 免疫老化とは? 第 4 版アンチエイジング医学の基礎と臨床 2023 年 6 月 10 日株式会社メジカルレビュー社.
- 6) 丸山光生, IV アンチエイジング(抗加齢)医学の実践・診断学 I. アンチエイジングドック 15. 免疫力の評価, 第 4 版アンチエイジング医学の基礎と臨床、2023 年 6 月 10 日株式会社メジカルレビュー社.

(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, 分子の目で見えるジェロサイエンス研究 ジェロサイエンス研究と免疫系の老化, 第 46 回日本分子生物学会年会, シンポジウム(1PS-02), 2023 年 12 月 6 日, 神戸.
- 2) 丸山光生, 「サルコペニアを考慮した腸内環境と治療戦略」ジェロサイエンスで考える腸内環境の老化とその制御, 第 10 回日本サルコペニア・フレイル学会大会, シンポジウム, 2023 年 11 月 4 日, 東京.
- 3) 丸山光生, 老化を制御するプロテオスタシスとその変容, 第96回日本生化学会大会 シンポジウム 2S06e, 2023年11月1日, 福岡.

(2)国際学会

- 1) Sugiyama Y, Harada T, Maruyama M. A senolytic immunotoxin eliminates $p16^{INK4a}$ -positive T cells in a surface marker knock-in mouse and ameliorates age-associated phenotypes of T cells. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023 June, 14 2023, Yokohama.

(3)一般発表

- 1) 野畑重教, 原田種展, 岡 健太, 西村 聡, 太田祐子, 丸山光生. 慢性炎症の制御に向けた温泉藻類抽出物 RG92 の抗炎症効果の検証, 第 20 回ファンクショナルフード学会学術集会, 一般発表, 2024 年 1 月 20 日, 米子.
- 2) 原田種展, 丸山光生.「Skin Aging における細胞老化の関与とその生理的意義の追究」, 第 46 回日本分子生物学会年会, 一般発表, 2023 年 12 月 6 日, 神戸.
- 3) 原田種展, 杉山悠真, 青木優, 辻恵子, 杉山大二郎, 丸山光生. Skin Aging における細胞老化の関与とその生理的意義の検証, 第 46 回日本基礎老化学会大会, 2023 年 6 月 18 日, 横浜.
- 4) 杉山悠真, 原田種展, 錦見昭彦, 丸山光生. セノリティックイムノキシンによる $p16^{INK4a}$ 陽性 T 細胞の除去と T 細胞集団における加齢に伴う表現型の緩和, 第 46 回日本基礎老化学会大会, 2023 年 6 月 18 日, 横浜.

(4)その他

- 1) 丸山光生, 科学の目からみる健康長寿とジェロサイエンス研究?~, 2023 年度大河講座「新・ひとの大学」「我々はどこから来て、どこへ行くのか、我々は何者か」, NHK 文化教室名古屋, 2024 年 3 月 27 日, 名古屋.
- 2) 丸山光生, 老化研究の最前線～免疫を中心に, 第 101 回 信毎健康フォーラム,「人は、なぜ老いるのか」, 2024 年 3 月 22 日, 松本.
- 3) 丸山光生, ジェロサイエンス研究がつなぐ免疫老化と健康長寿社会, キリンホールディングス ヘルスサイエンス研究所 講演会, 2024 年 3 月 18 日, 藤沢.

- 4) 丸山光生, 令和5年度 あいちシルバーカレッジ, 「生きがい健康学科」, 2024年2月6日, 名古屋.
- 5) 丸山光生, 免疫老化とアンチエイジング, 日本抗加齢医学会 応用・実践編講演会, 2023年11月19日, 大阪.
- 6) 丸山光生, 植物油とジェロサイエンス研究 ～健康長寿をめざす PUFA と腸内細菌代謝物のお話～, 第31回植物油栄養懇話会, 2023年10月20日, 東京.
- 7) 丸山光生, 老化の研究の最前線～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?～, 令和5年度 あいちシルバーカレッジ 「生きがい健康学科」, 2023年10月16日, 名古屋.
- 8) 丸山光生, 「分子・細胞レベルから紐解く個体老化の解明をめざして」, 名古屋大学大学院医学系研究科 2023年度 大学院説明会 2023年6月3日 Web online.
- 9) 丸山光生, 加齢に伴う腸内環境の変化と栄養介入による腸管免疫、炎症抑制への影響について, 森下仁丹 大阪テクノセンター 講演会, 2023年6月2日, 大阪.
- 10) 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?～, 令和5年度 あいちシルバーカレッジ, 2023年5月24日, 東海市.

V. 研究班会議の発表

VI. メディア

新聞掲載 3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). 624万円 (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. 110万円 (総額 270万円).
- 3) 丸山光生 (代表), 老化細胞可視化制御モデルマウスを用いた免疫老化関連の SASP 特異性セカンドメッセンジャーの探索 (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, 多田敬典,

研 究 生: 清塚麻衣, 丸山葉穂, 永田聖雅, 高島 光

III. 2023 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ことを旨とし、遺伝子改変動物や食餌制限などのモデルマウスを用いた解析を行ってきた。今年度は、視床下部背内側部に発現している PR-domain containing protein 13 (Prdm13) を背内側部特異的にノックアウトした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発表された (アクセプトは昨年度末、Tsuji *et al. Life Sci Alliance* 2023)。今年度は、視床下部内の Prdm13 の分子作用メカニズムの解明を目指した解析を進めた。特に、エピゲノム変化に着目したオミクス解析も実施した。さらに、遺伝子改変動物と新たな解析ツールを組み合わせることで脳の神経活動を網羅的に解析する手法を見出し、睡眠制御による脳全体の機能変化を報告した (Urushihata *et al. Front Neurosci* 2023)。その結果、睡眠制限で変化する脳全体の神経活動変化が明らかにされた。今後は、視床下部の機能変化、または視床下部の機能変化と脳老化との間の関係性をさらに解明していく予定である。

(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

背内側部特異 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、最終的に寿命が短縮する。Prdm13 欠損による寿命への作用メカニズムは不明である。そこで、昨年度から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、その検証を行なっている。昨年度までに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、Prdm13 欠損により末梢臓器の機能低下 (異常) が増加する知見を得た。当該年度は、この変化が中枢のネットワーク以上に起因している可能性について検討を行った。

(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脳老化の指標となりうる可能性を見出しそのメカニズム解明を進め

ている。同時に、脳老化のバイオマーカーとなりうる物質の探索も行っている。当該年度は、老化疫学研究部との共同研究において、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論文投稿した。

2. 社会活動

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Urushihata T, Goto M, Kabetani K, Kiyozuka M, Maruyama S, Tsuji S, Tada H, Satoh A. Evaluation of cellular activity in response to sleep deprivation by a comprehensive analysis of the whole mouse brain. *Front Neurosci*. 2023; 17: 1252689.
- 2) Tsuji S, Brace CS, Yao R, Tanie Y, Tada H, Rensing N, Mizuno S, Almunia J, Kong Y, Nakamura K, Furukawa T, Ogiso N, Toyokuni S, Takahashi S, Wong M, Imai SI, Satoh A. Sleep-wake patterns are altered with age, Prdm13 signaling in the DMH, and diet restriction in mice. *Life Sci Alliance*. 2023; 6: e202301992.

(2) 書籍・総説

- 1) 辻将吾, 佐藤亜希子. 加齢に伴う睡眠変化に関与する視床下部神経細胞の同定. *実験医学*. 2023; DOI:10.18958/7323-00003-0000586-00.
- 2) 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.
- 3) 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) 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. 哺乳類における睡眠覚醒形態老化への視床下部 Prdm13 陽性神経の役割. 第46回日本分子生物学会, シンポジウム. 2023年12月6日. 神戸.
- 2) 佐藤亜希子. 睡眠調節を介した中枢性老化寿命制御機構. 第3回日本オートファジーコンソーシアム, 講演. 2023年11月22日. 横浜.
- 3) 佐藤亜希子. 脳は老化寿命制御の中心なのだろうかー哺乳類の中枢性老化寿命制御機構の紹介ー. 第63回 生命科学夏の学校 生化学若い研究者の会, シンポジウム. 2023年8月27日. 新潟.
- 4) 佐藤亜希子. 視床下部による哺乳類の老化寿命制御機構. DUAL Seminar in Tokai. 2023年6月28日. 名古屋(ハイブリッド開催).

(2) 国際学会

(3) 一般発表

- 1) 漆畑拓弥, 後藤三緒, 壁谷慶子, 清塚麻衣, 丸山栞穂, 辻将吾, 多田敬典, 佐藤亜希子. マウス全脳網羅的解析による睡眠制限への神経活動応答の評価. 第46回日本分子生物学会, 一般演題. 2023年12月8日. 神戸.
- 2) Wei-Min Chu, Mio Goto, Keiko Kabetani, Yukiko Nishita, Hiroshi Shimokata, Akiko Satoh, Rei Otsuka. Circulating miR-323a-3p as a novel potential plasma biomarker for multimorbidity burden in middle aged and older adults: results from NILS-LSA in Japan. IAGG, 一般演題. 2023年6月12-14日. 横浜.

(4) その他

V. 研究班会議の発表

- 1) 佐藤亜希子. 学術変革 B 領域会議「マルつと生物学」. 2023年度第一回班会議. 2023年12月18-19日. 京都.
- 2) 佐藤亜希子. 学術変革 B 領域会議「マルつと生物学」. 2023年度第一回班会議. 2024年2月26-27日. 広島.

VI. メディア

VII. 受賞

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). 460万円(総額 1,350万円)
- 2) 佐藤亜希子(代表). 視床下部神経の機能変化と新規中枢性老化寿命制御機序の探索. 科学研究費助成事業(科研費) 学術変革領域研究(B). 990万円(総額 2,970万円)
- 3) 佐藤亜希子(分担). マルチスケール 4D 生物学の創成. 科学研究費助成事業(科研費) 学術変革領域研究(B). 40万円
- 4) 佐藤亜希子(代表). 老化脳に認められる神経過剰興奮の抑制と抗老化作用. 科学研究費助成事業(科研費) 挑戦的研究(萌芽). 300万円(総額 500万円)
- 5) 佐藤亜希子(分担). 時計生物学に立脚した時間医療イノベーション. 科学研究費助成事業(科研費) 基盤研究(S). 100万円
- 6) 佐藤亜希子(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). 1万円
- 7) 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. 130万円(総額 360万円)
- 8) 漆畑拓弥(代表). 覚醒・睡眠を区別可能な小動物 MRI 測定系開発と加齢と睡眠障害による脳機能変化の解明. 科学研究費助成事業(科研費) 若手研究. 260万円(総額 360万円)

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(～2023年9月)
特任研究員： 酒井和哉
研究補助員： 小川敦子, 中村美沙希, 森ひろよ
客員研究員： 大澤匡弘
外来研究員： 田之頭大輔, 王 蔚

III. 2023年度の活動内容

1. 研究活動

(1) アルツハイマー病における糖代謝調節経路の変化についての検討

アルツハイマー病(AD)患者死後脳で、糖代謝調節経路インスリンシグナルの主要調節因子であるインスリン受容体基質1 (Insulin Receptor Substrate1:IRS1) のセリンリン酸化の亢進が発見されたことから、AD 脳の病態ではインスリンシグナルの細胞内シグナルの活性低下が生じている可能性が考えられる。病態進行段階の異なる AD 患者死後脳の検体(新潟大学脳研より分与)を用いた解析から、前脳においては、IRS1 とファミリー分子には異なった発現変動が見られるが、これらの下流で働くタウや Glycogen Synthase Kinase 3 β (GSK3 β)などのキナーゼの定常状態におけるリン酸化レベルに変化が観察された他、温度依存的なイオンチャネル分子、ミトコンドリア関連分子、および糖輸送タンパク質に有意な発現変動が生じていることが判った。一方で、今回新たに検定され送付されてきた海馬の IRS1 とファミリー分子は前脳同様の発現変化が見られたが、IRS1 およびミトコンドリア関連分子は、前脳や海馬の IRS1 ファAMILY分子とは異なる発現変化が生じており、糖輸送タンパク質については、前脳とは反対の発現変動が観察された。

(2) タンパク質摂取不足が認知機能へ与える影響についての解析

高齢者のタンパク質摂取不足による栄養障害は、フレイルやサルコペニアの要因であるだけでなく、認知機能低下を誘導することが報告されているが、その機序については不明な部分を多く残している。この機序の解明のため、野生型(B6J)マウスに低タンパク質食 (Low Protein Diet:LPD) を長期投与し、タンパク質摂取不足モデルとして LPD-WT マウスを作製した。LPD-WT マウスは、顕著な体重減少、血糖値低下、深部体温低下を示した。この時、肝臓では糖新生マーカーの有意な発現変化が観察され、視床下部弓状核では、摂食促進神経ペプチドの有意な発現増加と摂食抑制神経ペプチドの発現低下が確認された。また、当該モデルでは筋肉量と筋力の低下としてサルコペニア様の変化が観察され

た。行動解析による認知機能の検討から、短期記憶と不安様行動に変化は見られなかったが、顕著な自発活動量低下が認められた。一方、海馬では、神経活動マーカー発現の有意な減少とインスリンシグナルの活性化低下が観察されると共に空間作業記憶の低下が生じていることを明らかにした。

(3) 認知機能調節におけるグリアの糖代謝調節経路の役割についての検討

グリア細胞における糖代謝調節経路インスリンシグナル分子欠損マウスは、若齢期から老齢期に至る随時血糖値に異常は見られなかったが、若齢期で耐糖能異常を呈し、この時、海馬依存のおよび海馬前脳に関連した空間認知障害と海馬関連認知機能と正の相関が見られる神経細胞神経の低下が観察された。神経炎症についてミクログリアに変化は見られなかったが、アストロサイトでは、認知機能障害を呈する 2 型糖尿病モデルで観察された老化様の形態変化が生じていた。この時、アストロサイト-神経細胞間のエネルギー源の輸送調節分子であるグルコーストランスポーター、モノカルボン酸トランスポーターの各々のレベルの有意な変化およびミトコンドリア関連因子の発現と L-乳酸量の有意な低下が確認された。一方、老齢期においては耐糖能および認知機能に変化は認められず、一部の認知機能については欠損マウスでより良好な成績が観察された。この時、栄養エネルギー輸送調節分子の発現変化のパターンは若齢期とは異なり、若齢期では観察されなかったインスリンシグナル分子ファミリー因子の代償的な活性化が生じていることを見出した。

2. 社会活動

- 1) 日本学術振興会国際事業委員会委員(田口明子)
- 2) 日本糖尿病肥満動物学会評議員(田口明子)
- 3) 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)
- 4) 日本神経内分泌学会評議員(田口明子)
- 5) 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)
- 6) 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
- (2) 書籍・総説
 - 1) Taguchi A. Brain insulin signaling and metabolic disorder and cognitive dysfunction. *Diabetes Journal*, 50(2); pp6-14, 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. 栄養代謝とその調節シグナルの変化と認知機能障害. 第 101 回日本生理学会大会, 2024 年 3 月 30 日. 北九州.
- 2) 田口明子. 認知症未病マーカー探索に資する食バランスと脳機能評価システムの重要性. 日本学術振興会 R021 食と未病マーカー産学協力委員会 第 17 回定例研究会, 2024 年 2 月 8 日. 東京.

(2) 国際学会

- 1) Taguchi A, Sakai K, Tsuji R, Wang W, Nakamura M, Ogawa A, White MF. Involvement of astrocytic insulin signaling in the regulation of memory functions. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023, June 12, 2023, 横浜.

(3) 一般発表

- 1) 酒井和哉, 王蔚, 辻竜平, 田之頭大輔, 中村美沙希, 小川敦子, Morris White, 田口明子. 脳内乳酸経路を介した認知機能および糖代謝調節機構へのグリアインスリンシグナルの関与. 第 37 回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集. 2024 年 3 月 15 日. 弘前.
- 2) 酒井和哉, 王蔚, 辻竜平, 田之頭大輔, 中村美沙希, 小川敦子, Morris White, 田口明子. 認知機能および体系的糖代謝調節機構における成体脳グリアインスリンシグナルの役割. 第 17 回神経発生討論会・第 20 回成体脳のニューロン新生懇談会 合同大会. 2024 年 3 月 8 日. 名古屋.
- 3) 酒井和哉, 王蔚, 辻竜平, 田之頭大輔, 中村美沙希, 小川敦子, Morris White, 田口明子. 認知機能および糖代謝調節におけるアストロサイトインスリンシグナルの役割. 第 29 回海馬と高次脳機能学会. 2023 年 9 月 30 日. 東京.
- 4) 辻竜平, 田之頭大輔, 王蔚, 酒井和哉, 中村美沙希, 小川敦子, 斎藤貴志, 西道隆臣, 田口明子. 2 型糖尿病はアミロイド β とは独立に海馬の糖代謝経路変化を伴い認知機能を悪化させる. 第 65 回日本老年医学会学術集会. 2023 年 6 月 16 日. 横浜.
- 5) 酒井和哉, 王蔚, 辻竜平, 田之頭大輔, 中村美沙希, 小川敦子, Morris White, 田口明子. アストロサイト IRS1 による脳内乳酸経路を介した認知機能および体系的糖代謝調節機構. 第 65 回日本老年医学会学術集会. 2023 年 6 月 16 日. 横浜.
- 6) 酒井和哉, 王蔚, 田之頭大輔, 辻竜平, 山口真広, 小川敦子, 中村美沙希, Morris F White, 田口明子. グリア細胞のインスリンシグナルを標的とした認知機能障害およびエネルギー代謝異常発症機構の解明 第 31 回日本医学会総会 6NC リトリートポスターセッション. 2023 年 4 月 22 日. 東京.

(4) その他

- 1) 田口明子. 「栄養と脳」東京農業大学大学院応用生物科学研究科 2023年12月21日, 東京.

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) 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). 260 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). 認知機能障害発症におけるアストロサイトのインスリン作用機構の関与についての検討. 三井住友海上福祉財団. 180 万円(総額 180 万円).
- 5) 田口明子 (代表). グリアインスリンシグナルを介した認知機能調節機構の解明. 先進医薬研究振興財団. 100 万円(総額 100 万円).

ケミカルバイオロジー研究部

I. 研究部概要

高齢者の健康寿命延伸法の開発を目標としている。特にタンパク質分解促進剤の開発を目標としている。本 2023 年よりアルツハイマー型認知症原因因子の一つであるアミロイド前駆体タンパク質分解促進剤の開発を行った。

II. 構成員

部 長: 今井 剛
研 究 員: 大岩祐基

III. 2023 年度の活動内容

1. 研究活動

(1) 糖尿病に関する研究

UDP グルコースと E3 ユビキチンリガーゼセレブロンによるグルコキナーゼタンパク質分解機構を解明した。興味深いことに UDP グルコース依存的タンパク質分解抵抗性変異は若年性糖尿病 2 型であり、感受性変異は乳児持続性高インスリン血性低血糖症 (persistent hyperinsulinemic hypoglycemia in infancy、PHHI) であった。即ち、UDP グルコース(誘導体)依存的グルコキナーゼタンパク質分解は生体内で起きており、その分解異常は(インスリン分泌異常による)糖代謝異常症の原因の一つとなりうることが証明された。

(2) アミロイド前駆体タンパク質分解促進剤

糖尿病とアルツハイマー型認知症の相関関係は極めて高い。当センター里部長・篠原副部長のグループの論文によると、アルツハイマー型認知症患者はその他の認知症患者に比べて糖負荷テスト後一過的に血中アミロイド Aβ40・Aβ42 がともに上昇した。この現象は↑のグルコキナーゼ分解と全く同様である。そのため、アミロイド前駆体タンパク質分解機構の同定に成功した。化合物の最適化を行い、その結果 3 種類の化合物を選定した。同 3 種の化合物はアルツハイマー型認知症モデルマウス 5XFAD へ投与し、神経細胞死抑制活性が見られた。

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, Horikawa Y, Oiwa Y, Hoshomichi K, Yabe D, Imai T. Glucokinase Variant Proteins Are Resistant to Fasting-Induced Uridine Diphosphate Glucose-Dependent Degradation in Maturity-Onset Diabetes of the Young Type 2 Patients. Int J Mol Sci.2023 Oct 31;24(21) :15842.doi: 10.3390/ijms242115842.

(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

オンラインメディア掲載 3 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, 高石美菜子
研究補助員: 丸山めぐみ, 谷口弓佳, 十鳥夕子
客員研究員: 保住建太郎

III. 2023 年度の活動内容

1. 研究活動

(1) 脊椎・関節疾患に関する研究

高齢者の日常生活動作を制限し、罹患者も多い変形性関節症や変形性脊椎症は加齢が大きな要因とされるものの、手術以外のエビデンスで支持される治療選択肢は限られている。基盤となる分子病理の知見を得るため、変形性関節症の自然発症マウス系統の解析から、新たな **Ferroptosis** 関連遺伝子の変異を同定、さらに NCGG 整形外科、メディカルゲノムセンターとの共同で変形性関節症患者に同遺伝子の変異を発見した。その遺伝子変異は機能低下型変異で **Ferroptosis** への感受性が高まっていた。さらにビタミン K が軟骨細胞の細胞死を抑制することを見出した。ビタミン K 不足では変形性関節症の治療(関節置換術)に及ぶリスクが高まっていることが知られており、軟骨細胞への直接的な影響も示唆された。

脊柱管狭窄に関しては、発症に関わる画像パラメータである脊柱管の各椎間における横断面積及び黄色靭帯肥厚に関してゲノム関連 QTL 解析、また、関連遺伝子座群によるパスウェイ解析を行ったところ、黄色靭帯肥厚については FGF シグナルの関与、脊柱管断面積に関しては脊柱管の発生に関与する神経の発生や形態形成のパスウェイが抽出されており、人種や遺伝的背景で差異があることがゲノムワイドの解析でも示されたと考えられる。これらの知見が、患者の層別化や個別化につながることを期待される。

(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、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。昨年度までに ERK 遺伝子長期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示し、本マウスがサルコペニア病態の一部を模倣している可能性を示してきた。これら一連の結果は、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。今年度はさらに詳細な検討として、休止状態の幹細胞を可視化できる p27 トランスジェニックマウスを導入し、ERK 欠損が骨格筋幹細胞の細胞周期エントリー

を遅延させていることを確認した。このことは、ERK 欠損もしくはそのシグナル伝達の阻害によって生じる細胞周期エントリーの遅延が、骨格筋幹細胞の減少を導いている可能性を示している。さらに今年度は、サルコペニア・フレイルのバイオマーカー探索を進める中で、間葉系前駆細胞において VDR が高発現すること、さらに、ビタミン D が間葉系前駆細胞の脂肪化に抑制的に働いていることを見出した。間葉系前駆細胞は高齢者に頻発する筋内脂肪蓄積(霜降り化)の細胞起源とされることから、霜降り化機構の一端が解明されたと考えられる。研究成果の一部を学術論文として報告した(Hosoyama et al., *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2024)。

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 (2023 年 12 月まで)(細山 徹)

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Suganuma M, Furutani M, Hosoyama T, Akiyama S, Mitsumori R, Otsuka R, Takemura M, Matsui Y, Nakano Y, Niida S, Ozaki K, Satake S, Shigemizu D. Identification of potential blood-based biomarkers for frailty by using an integrative approach. *Gerontology*. 2024;70(6):630-638.
- 2) Goto H, Kimura K, Oshima Y, Tanida R, Kamoshita K, Leerach N, Abuduwaili H, Oo HK, Li Q, Galicia-Medina CM, Takayama H, Ishii KA, Nakano Y, Takeshita Y, Iba T, Naito H, Honda M, Harada K, Yamamoto Y, Takamura T. Diabetes Accelerates Steatohepatitis in Mice: Liver Pathology and Single-Cell Gene Expression Signatures. *Am J Pathol*. Epub 2024 Feb 1.
- 3) Hosoyama T, Kawai-Takaishi M, Iida H, Yamamoto Y, Nakamichi Y, Watanabe T, Takemura M, Kato S, Uezumi A, Matsui Y. Lack of vitamin D signaling in mesenchymal progenitors causes fatty infiltration in muscle. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2024; 15(3): 907-918.
- 4) Kawai-Takaishi M, Miyagawa Y, Honda T, Inui M, Hosoyama T. Postnatal *Pdzn3* deficiency causes acute muscle atrophy without alterations in endplate morphology. *Biochem Biophys Res Commun*. 2024; 696: 149542.
- 5) Li J, Hosoyama T, Shigemizu D, Yasuoka M, Kinoshita K, Maeda K, Takemura M, Matsui Y, Arai H, Satake S. Association between circulating levels of CXCL9 and CXCL10 and physical frailty in older adults. *Gerontology*. 2024; 70(3): 279-289.
- 6) Sakai Y, Watanabe T, Wakao N, Matsui H, Osada N, Kaneko R, Watanabe K. Skeletal Muscle and Fat Mass Reflect Chronic Pain in Older Adult. *Gerontol. Geriat. Med*. 2023; 9:1-7.
- 7) Abuduwaili H, Kamoshita K, Ishii KA, Takahashi K, Abuduyimiti T, Qifang L, Isobe Y, Goto H, Nakano Y, Takeshita Y, Takayama H, Harada K, Takamura T. Selenoprotein P deficiency protects against immobilization-induced muscle atrophy by suppressing atrophy-related E3 ubiquitin ligases. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2023; 324(6):E542-E552.
- 8) Furutani M, Suganuma M, Akiyama S, Mitsumori R, Takemura M, Matsui Y, Satake S, Nakano Y, Niida S,

Ozaki K, Hosoyama T, Shigemizu D. RNA-sequencing analysis identification of potential biomarkers for diagnosis of sarcopenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2023; 78(11): 1991-1998.

- 9) Li Q, Ishii KA, Kamoshita K, Takahashi K, Abuduwaili H, Takayama H, Galicia-Medina CM, Tanida R, Ko Oo H, Gafiyatullina G, Yao X, Abuduyimiti T, Hamazaki J, Goto H, Nakano Y, Takeshita Y, Harada K, Murata S, Takamura T. PAC1 Deficiency Protects Obese Male Mice From Immobilization-Induced Muscle Atrophy by Suppressing FoxO-AtroGene Axis. *Endocrinology*. 2023; 164: 1-13.

(2) 書籍・総説

- 1) 細山 徹. 改めて知りたいビタミンDの底力—サルコペニアのバイオマーカーとしての可能性— 医歯協 MATE(日経 BP) No.337, 7. 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) 細山 徹. ビタミンD欠乏とサルコペニア・フレイルリスク. 第26回健康栄養シンポジウム「人体最大器官<皮膚、血管、骨格筋>の健康維持と栄養」, 2024年2月17日, 東京.
- 2) 細山 徹. ビタミンDとサルコペニア—骨格筋に対するビタミンDの多様な作用と疾患との関わり—. 第71回日本職業・災害医学会学術大会シンポジウム, 2023年12月9日, 福岡.
- 3) Hosoyama T. Role of Vitamin D in Muscle Homeostasis. NCGG-ICAH-TMIG Joint Symposium 2023 IAGG-AOR Satellite, Oct 17. 2023, Tokyo.
- 4) Hosoyama T. Impact of cell-cell communications and environmental changes surrounding muscle on IMAT formation. IAGG-AOR2023. Symposium 15. June 14, 2023, Yokohama.

(2) 国際学会

- 1) Suganuma M, Furutani M, Hosoyama T, Akiyama S, Mitsumori R, Otsuka R, Takemura M, Matsui Y, Nakano Y, Niida S, Ozaki K, Satake S, Shigemizu D. Identification of potential blood-based biomarkers for frailty by using an integrative approach. ASHG Annual Meeting 2023, Nov 1-5th. 2023, Washington DC.
- 2) Kimura T, Suganuma M, Sawamura K, Asanomi Y, Shimoda N, Hosoyama T, Ogiso N, Niida S, Ozaki K, Shigemizu D. Functional analysis of *MFS3* associated with dementia with Lewy bodies. ASHG Annual Meeting 2023, Nov 1-5th. 2023, Washington DC.
- 3) Hosoyama T, Kawai-Takaishi M, Watanabe T, Matsui Y, Urushihata U, Satoh A, Watanabe K. Dual transcriptome analysis identified novel age-related myokine. The 9th Asian Conference for Frailty and Sarcopenia, Oct 27-28th. 2023, Singapore.
- 4) Ishii K, Ma L, Shigemizu D, Nakamura H, Watanabe T, Sakai Y, Asanomi Y, Ozaki K, Watanabe K. Potential involvement of a rare variant in a gene encoding a novel ferroptosis-related transporter in

- osteoarthritis. Human Genetics Asia 2023, October 12-14, 2023. Tokyo.
- 5) Shigemizu D, Sakai Y, Honjo K, Wakao N, Matsui H, Shimada H, Mitsumori R, Ozaki K, Watanabe K. Genome-wide association study for non-specific chronic pain in Japanese elderly. Human Genetics Asia 2023, October 12-14, 2023. Tokyo.
 - 6) Hosoyama T, Kawai-Takaishi M, Iida H, Watanabe T, Matsui Y, Uezumi A, Watanabe K. Vitamin D signaling plays an inhibitory role in intramuscular adipogenesis of FAPs. 16th International Conference on Sarcopenia, Cachexia & Wasting Disorders. June 17-19, 2023, Stockholm.
 - 7) Li J, Hosoyama T, Shigemizu D, Yasuoka M, Kinoshita K, Maeda K, Takemura M, Matsui Y, Arai H, Satake S. Circulating CXCL9 levels, but not CXCL10 levels, were associated with frailty in older adults. IAGG-AOR2023. June 12-14, 2023, Yokohama.
 - 8) Li J, Yasuoka M, Kinoshita K, Hirano Y, Maeda K, Takemura M, Matsui Y, Hosoyama T, Shigemizu D, Arai H, Satake S. Association between spatio-temporal gait parameters and the risk of falls in older adults. IAGG-AOR2023. June 12-14, 2023, Yokohama.
 - 9) Tsushima H, Asai A, Hosoyama T, Tada H, Watanabe A, Sugimoto M. Characterization of muscle-derived seno-suppressor. IAGG-AOR2023. June 12-14, 2023, Yokohama.
 - 10) Suganuma M, Furutani M, Hosoyama T, Akiyama S, Mitsumori R, Otsuka R, Takemura M, Matsui Y, Nakano Y, Niida S, Ozaki K, Satake S, Shigemizu D. Identification of blood-based biomarkers for early diagnosis of frailty through a combined analysis of the clinical data, gene-expression data, and aging-related factors. IAGG-AOR2023. June 12-14, 2023, Yokohama.
 - 11) Suganuma M, Furutani M, Hosoyama T, Akiyama S, Mitsumori R, Otsuka R, Takemura M, Matsui Y, Nakano Y, Niida S, Ozaki K, Satake S, Shigemizu D. RNA-sequencing analysis identification of potential biomarkers for diagnosis of frailty. IAGG-AOR2023. June 12-14, 2023, Yokohama.
 - 12) Kimura T, Suganuma M, Sawamura K, Hosoyama T, Ogiso N, Niida S, Ozaki K, Shigemizu D. *MFSD3* loss of function with dementia with Lewy bodies causes an increase of butyrylcholinesterase activity in the brain. IAGG-AOR2023. June 12-14, 2023, Yokohama.
 - 13) Hosoyama T, Iida H, Kawai-Takaishi M, Uezumi A, Watanabe K. Vitamin D signaling plays an inhibitory role in formation of intramuscular adipose tissue. IAGG-AOR2023. June 12-14, 2023, Yokohama.
 - 14) Ishii K, Ma L, Shigemizu D, Asanomi Y, Nakamura H, Ozaki K, Watanabe K. Ferroptotic aspects of cartilage degeneration in mouse osteoarthritis. IAGG-AOR2023. June 12-14, 2023, Yokohama.

(3) 一般発表

- 1) Kawai-Takaishi M, Watanabe K, Hosoyama T. Age-related structural deteriorations of muscle spindle in mice. The 101st Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, 2024 年 3 月 28-30 日, 福岡.
- 2) 細山 徹, 高石美菜子. ERK 長期欠損が骨格筋幹細胞維持と骨格筋に与える影響. 第 23 回日本再生医療学会総会, 2024 年 3 月 21-23 日, 新潟.
- 3) 高石美菜子, 渡邊 研, 細山 徹. マウス筋紡錘の加齢性形態変化. 第 8 回若手による骨格筋細胞研究会, 2024 年 2 月 22-23 日, 東京.
- 4) 石井清朗, 馬 凌云, 重水大智, 中村博幸, 渡邊 剛, 酒井義人, 浅海裕也, 尾崎浩一, 渡邊 研. 変形性関節症マウスにおける Ferroptosis の軟骨変性への関与. 第 36 回日本軟骨代謝学会, 2024 年

2月16-17日, 豊中.

- 5) 木村哲晃, 菅沼睦美, 澤村嘉代子, 浅海裕也, 細山 徹, 下田修義, 小木曾昇, 新飯田俊平, 尾崎浩一, 重水大智. 日本人集団で見つかったレビー小体型認知症に関連する *MFSD3* 多型の機能解析. 第42回日本認知症学会大会, 2023年11月24-26日, 奈良.
- 6) 細山 徹, 飯田浩貴, 高石美奈子, 上住聡芳, 渡邊 剛, 竹村真里枝, 松井康素. ビタミン D シグナル阻害やビタミン D 欠乏は骨格筋内脂肪浸潤を導く. 第10回日本サルコペニア・フレイル学会大会, 2023年11月4-5日, 東京.
- 7) Suganuma M, Furutani M, Hosoyama T, Akiyama S, Mitsumori R, Otsuka R, Takemura M, Matsui Y, Nakano Y, Niida S, Ozaki K, Satake S, Shigemizu D. Identification of potential blood-based biomarkers for frailty by using an integrative approach. 日本人類遺伝学会第68回大会, 2023年10月11-14日, 東京.
- 8) Kimura T, Suganuma M, Hosoyama T, Sawamura K, Shimoda N, Ogiso N, Niida S, Ozaki K, Shigemizu D. Functional analysis of *MFSD3* associated with dementia with Lewy bodies. 日本人類遺伝学会第68回大会, 2023年10月11-14日, 東京.
- 9) 木村哲晃, 菅沼睦美, 澤村嘉代子, 細山 徹, 下田修義, 小木曾昇, 新飯田俊平, 尾崎浩一, 重水大智. 日本人集団で見つかったレビー小体型認知症に関連する *MFSD3* 多型の機能解析. 第12回日本認知症予防学会学術集会, 2023年9月15-17日, 新潟.
- 10) 高石美菜子, 飯田浩貴, 渡邊 剛, 酒井義人, 渡邊 研, 細山 徹. 筋紡錘の加齢性形態変化に関する研究. 第9回日本筋学会学術集会, 2023年8月18-19日, 大阪.
- 11) 津島博道, 浅井あづさ, 細山 徹, 多田敬典, 杉本昌隆. マウス骨格筋由来抗細胞老化因子 (*Seno-suppressor*) の解析. 第46回日本基礎老化学会大会 2023年6月16-18日, 横浜.
- 12) 水野隆文, 細山 徹, 富田真紀子, 石塚真哉, 西田裕紀子, 丹下智香子, 下方浩史, 今釜史郎, 大塚礼. サルコペニアの病態にビタミン D が及ぼす影響 ―ヒトにおける縦断的研究およびノックアウトマウスを用いた基礎研究―. 第23回日本抗加齢医学会総会. 2023年6月10日, 東京.
- 13) 津島博道, 浅井あづさ, 細山 徹, 多田敬典, 杉本昌隆. 筋由来 *Seno-suppressor* の機能および運動モデルにおける動態解析. 第23回日本抗加齢医学会総会. 2023年6月10日, 東京.

(4)その他

V. 研究班会議の発表

VI. メディア

VII. 受賞

- 1) Hosoyama T. Vitamin D signaling plays an inhibitory role in formation of intramuscular adipose tissue. IAGG-AOR2023 Outstanding Poster Presentation Award.
- 2) 細山 徹. ビタミン D シグナル阻害やビタミン D 欠乏は骨格筋内脂肪浸潤を導く. 第10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) 細山 徹(代表). ビタミン D シグナルによる骨格筋維持機構とサルコペニア病態生理の解明, 文部科学省科学研究費補助金, 基盤 C. 1,170 千円(総額 4,160 千円).
- 2) 細山 徹(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, 文部科学省科学研究費補助金, 基盤 B. 600 千円.
- 3) 細山 徹(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 (AMED-Frailty Biomarker Study: AMED-FBI Study), AMED 長寿科学研究開発事業. 8,500 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 APMK 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：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、石原央子

研 究 生：四釜由佳

III. 2023 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。合わせて、対象者の口腔細菌叢を解析し、それらと認知機能や口腔の健康との関連性を探索している。

2) 軟食摂取と脳機能低下との関連性の解析

3 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 であるメトホルミンが唾液腺 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、3名の社会人大学院生(九州大学大学院博士後期課程2名、東北大学大学院修士課程1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) 日本抗加齢医学会評議員(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, Raju R, Wang J, Yokoi H, Yamada M, Shikama Y, Saito T, Saido T, Matsushita K. Effects of Tooth Loss on Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in App Knock-in Mice.

Journal of Oral biosciences, S1349-0079(24)00074-4, 2024.

- 2) Yokoi H, Wang J, Ikuyo Y, Yamada M, Shikama Y, Furukawa M, Matsushita K. Long-term sorbitol consumption affects the hippocampus and alters cognitive function in aged mice. *Genes to Cells*, 29(5):432-437, 2024.
- 3) Furukawa M, Yokoi H, Wang J, Ikuyo Y, Tada H, Yamada M, Shikama Y, Matsushita K. Premature gray hair development in the interbrow region owing to the loss of maxillary first molars in young mice. *Genes to Cells*, 29(5):417-422, 2024.
- 4) Giri S, Takada A, Paudel D, Uehara O, Kurashige Y, Kuramitsu Y, Furukawa M, Matsushita K, Arakawa T, Nagasawa T, Abiko Y, Furuichi Y. Oral infection with *Porphyromonas gingivalis* augmented gingival epithelial barrier molecules alteration with aging. *J Oral Biosci*, 66(1):126-133, 2024.
- 5) Saji N, Ishihara Y, Murotani K, Uchiyama A, Takeda A, Sakurai T, Matsushita K. Cross-sectional analysis of periodontal disease and cognitive impairment conducted in a memory clinic: the Pearl study. *J Alzheimers Dis*, 96(1):369-380, 2023.
- 6) Tada H, Nishioka T, Ishiyama R, Song LT, Onoue S, Kawahara K, Nemoto E, Matsushita K, Sugawara S. Macrophage migration inhibitory factor-mediated mast cell extracellular traps induce inflammatory responses upon *Fusobacterium nucleatum* infection. *Biochem Biophys Res Commun*, 24:674:90-96, 2023.
- 7) Yokoi H, Furukawa M, Wang J, Aoki Y, Raju R, Ikuyo Y, Yamada M, Shikama Y, Matsushita K. Erythritol Can Inhibit the Expression of Senescence Molecules in Mouse Gingival Tissues and Human Gingival Fibroblasts. *Nutrients*, 19;15(18):4050, 2023.
- 8) Furukawa M, Tada H, Raju R, Wang J, Yokoi H, Ikuyo Y, Yamada M, Shikama Y, Matsushita K. Long-Term Capsaicin Administration Ameliorates the Dysfunction and Astrogliosis of the Brain in Aged Mice with Missing Maxillary Molars. *Nutrients*, 25;15(11):2471, 2023.
- 9) Furukawa M, Tada H, Raju R, Wang J, Yokoi H, Yamada M, Shikama Y, Matsushita K. Long-Term Soft-Food Rearing in Young Mice Alters Brain Function and Mood-Related Behavior. *Nutrients*, 20;15(10):2397, 2023.

(2) 書籍・総説

- 1) 松下健二. 歯周病とアルツハイマー病 特集「歯周病と全身疾患」, アニムス 28(2):19-24, LSI メディエンス, 2023.
- 2) 松下健二, 阪井丘芳. 8.口腔年齢の評価, アンチエイジング医学の基礎と臨床 p344-345, メジカルビュー社, 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) 松下健二. 口腔の健康と認知症の関連性. 公募シンポジウム『口腔疾患がアルツハイマー病分子病

態に及ぼす影響の分子メカニズムの検討』第 64 回日本神経病理学会・第 66 回日本神経科学会合同大会, 2023 年 7 月 6 日, 神戸.

(2) 国際学会

- 1) Furukawa M, Yokoi H, Ikuyo Y, Matsushita K. Capsaicin intake suppresses the increase of GFAP in the hippocampus. IAGG Asia Oceania Regional Congress2023, Jun 12, 2023, 横浜.

(3) 一般発表

- 1) 四釜洋介, 松下健二. メトホルミンによる唾液腺機能変容を介した新型コロナウイルス感染制御の可能性. 第 28 回日本エンドトキシン・自然免疫研究会, 2023 年 12 月 2 日, 名古屋.
- 2) 多田浩之, 西岡貴志, 松下健二. 歯周病原細菌プロテアーゼと NETs のクロストークによる脳機能障害. 第 28 回日本エンドトキシン・自然免疫研究会, 2023 年 12 月 2 日, 名古屋.
- 3) 四釜洋介. 唾液腺における AMPK を介した ACE2, TMPRSS2 発現, 及び IgA 陽性細胞集積制御の可能性. 第 33 回日本口腔内科学会, 2023 年 9 月 22 日, 宇都宮.
- 4) 四釜洋介, 古川匡恵, 松下健二. メトホルミンによる唾液・唾液腺における ACE2, TMPRSS2, IgA 発現の制御. 第 65 回歯科基礎医学会学術大会, 2023 年 9 月 18 日, 東京.
- 5) 幾代以子, 横井春奈, 古川匡恵, 王 静舒, 四釜洋介, 松下健二. 老化歯肉におけるカプサイシンの β -defensin 誘導能 —老齢マウスと老化歯周細胞培養系における解析—. 第 65 回歯科基礎医学会学術大会, 2023 年 9 月 18 日, 東京.
- 6) 横井春奈, 古川匡恵, 青木 優, 王 静舒, 幾代依子, 四釜洋介, 松下健二. エリスリトールはマウス歯肉およびヒト歯肉線維芽細胞における老化分子の発現を抑制する. 第 65 回歯科基礎医学会学術大会, 2023 年 9 月 16 日, 東京.
- 7) リュウ ドウシン, 多田浩之, 西岡貴志, 松下健二, 菅原俊二. 歯周病マウスモデルにおける *Porphyromonas gingivalis* と好中球による脳機能障害の検討. 第 65 回歯科基礎医学会学術大会, 2023 年 9 月 16 日, 東京.
- 8) 山田(古川)匡恵, 横井春奈, 青木 優, 杉山大二郎, 王 静舒, 幾代以子, 嶋田智紀, 松下健二. エリスリトールはマウス歯周組織およびヒト歯肉線維芽細胞における老化分子の発現を抑制する. 第 23 回抗加齢医学会, 2023 年 6 月 11 日, 東京(ハイブリッド開催).
- 9) 幾代以子, 王 静舒, 山田(古川)匡恵, 横井春奈, 松下健二. カプサイシンは *Streptococcus mutans* の増殖を抑制する～in vitro での解析～. 第 23 回抗加齢医学会, 2023 年 6 月 11 日, 東京(ハイブリッド開催).
- 10) 湯之上志保, 石原裕一, 武儀山みさき, 細久保和美, 伊土美南海, 野原佳織, 新明 桃, 内山 章, 松下健二. もの忘れ外来患者の認知機能は口腔清掃状態と相関する. 第 72 回日本口腔衛生学会学術大会, 2023 年 5 月 20 日, 大阪.

(4) その他

- 1) 松下健二. 咀嚼機能と脳機能のアンチエイジング. 日本抗加齢医学会 専門医・指導士認定委員会講習会基礎・受験編, 2024 年 3 月 24 日, 大阪.
- 2) 松下健二. 歯科領域における高齢者医療の現状と課題について. 2023 年度第 4 回日本抗加齢医学

会 WEB メディアセミナー, 2024 年 3 月 21 日, Web 開催.

- 3) 松下健二. 教育講演 II 歯周病菌のコントロールによる認知症予防の可能性. 第 10 回東海口腔ケアフォーラム, 2024 年 3 月 10 日, 名古屋.
- 4) 松下健二. 講演 3 咀嚼機能と脳機能～口腔から始める抗加齢の新展開～. 第 27 回抗加齢歯科医学研究会, 2024 年 1 月 21 日, 東京.

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」. 2023 年度第二回班会議, 2024 年 3 月 27 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」. 2023 年度第一回班会議, 2023 年 7 月 18 日, Web 開催.

VI. メディア

雑誌掲載 2 件
オンラインメディア掲載 1 件

VII. 受賞

- 1) 山田(古川)匡恵. エリスリトールはマウス歯周組織およびヒト歯肉線維芽細胞における老化分子の発現を抑制する. 第 23 回抗加齢医学会, 優秀演題賞.

VIII. 外部資金獲得状況

- 1) 松下健二(代表). 歯周病菌とアルツハイマー病周辺症状の関連性とその制御に関する総合的研究. 科学研究費助成事業(科研費)基盤研究(B). 330 万円(総額 420 万円)
- 2) 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(科研費)基盤研究(C). 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(科研費)基盤研究(C). 5 万円
- 4) 松下健二(分担). 口腔・気道内薬剤耐性菌の定着阻害に関する研究開発. AMED 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業. 120 万円
- 5) 四釜洋介(代表). 加齢及び自己免疫疾患に起因する唾液分泌障害に共通する基盤病態の解明. 科学研究費助成事業(科研費)基盤研究(B). 300 万円(総額 320 万円)
- 6) 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(科研費)特別研究員奨励費. 90 万円(総額 90 万円)
- 7) 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(科研費)基盤研究(C). 123 万円(総額 123 万円)
- 8) 山田(古川)匡恵(分担). 歯周病菌とアルツハイマー病周辺症状の関連性とその制御に関する総合的研究. 科学研究費助成事業(科研費)基盤研究(B). 30 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事が期待できる。

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の審査を終え、厚生科学審議会で審議している。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。この治療も実際に治験が始まっている。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思われる。企業と協力して開発した象牙質誘導デバイスをイヌの抜髄モデルに適応した所、歯髄面上に大量の象牙質を再生させることに成功した。

II. 構成員

部 長：庵原耕一郎

研 究 員：富永三千代(5月~)

特任研究員：富永三千代(~4月)

研究補助員：長井綾乃、藤井陽子、中村理恵、坪井麻美、丸山奈緒美(~8月)

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

III. 2023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年度に引き続きフィブロネクチンおよびトリプシンにより象牙質から抽出したタンパク質等をコーティングしたインプラント体にイヌ歯髄幹細胞を注入し、イヌ抜歯窩治癒モデルに移植した。28日後、移植体を取り出し、インプラント周囲

及び内部に付着した組織およびインプラント内部の軟組織を採取した。この結果、歯根膜に似た膜状組織が、トリプシン抽出象牙質タンパクやフィブロネクチンをコーティングしていないインプラントでも、内部に歯髓細胞を注入することで形成された。この組織を免疫染色すると、歯根膜のマーカーである Periostin がインプラントと接する面で発現しており、Real-Time PCR においても同様に発現がみられたことから、少なくとも歯根膜に近い組織が形成されていると考えられる。一方、コーティングなしで歯髓幹細胞も移植していないインプラントでは、基質の形成は見られるものの、膜の形成はなく、この状態は通常のインプラント治療での骨癒着と同様と考えられた。これにより、歯根膜様組織を形成するには、インプラント内部に歯髓細胞を移植する必要があることが明らかとなった。さらに、インプラント内部に軟組織が形成される現象は、トリプシン抽出象牙質タンパクをコーティングし、歯髓幹細胞を注入したインプラントで観察された。この組織はインプラント周囲の軟組織とは異なり、正常な歯髓に近い様態を示した。この組織より RNA を採取してを Real-Time PCR にて確認すると、歯髓マーカーの発現がみられたことから歯髓に近い組織が形成されたと考えられた。一方、コーティングや歯髓幹細胞を移植していないインプラント内部では、血餅による骨様組織が形成されることが確認された。今後、歯根膜様組織を形成させる適切な移植細胞数が検討する必要があることや、歯根膜様組織形成量の差を評価するために薄切方法を検討していく必要がある。

再生歯科医療研究室: 庵原耕一郎、富永三千代

(2) 歯髓・象牙質再生に関する研究

歯髓幹細胞移植による歯髓・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髓再生治療の応用、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髓再生治療法の開発、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、in vivo において、イヌを用いた象牙歯質が変性した根管における象牙質コーティングによる歯髓再生促進治療法の開発を行った。この結果、Fibronectin、Collagen、Laminin の混合物もしくは EDTA による象牙質抽出物を根管に適応したものと、何も適応してないもので歯髓再生量に差はみられなかった。これは、半年間の根管充填期間中に根管が感染し、根尖病変を形成してしまい、病変部へ移植細胞が根尖外へ遊出してしま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、2023年度は引き続き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、歯髓再生治療を行う基準を決定することが容易で正確性が上がる事が明らかとなった。③に関して、臨床研究を行うために PMDA 対面助言後、治験届を提出し受理され治験がはじまっている。今年度はメカニズムについて検討を進めた。また、④について新規に開発した象牙質誘導デバイスをイヌの抜髓モデルにおいて同種移植を行った所、歯髓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おり、同様に大量の象牙質を誘導することに成功した。

再生歯科医療研究室: 庵原耕一郎、富永三千代

2. 社会活動

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Sakatoku S, Hayashi Y, Futenma T, Sugita Y, Ishizaka R, Nawa H, Iohara K. Periostin Is a Candidate Regulator of the Host Microenvironment in Regeneration of Pulp and Dentin Complex and Periodontal Ligament in Transplantation with Stem Cell-Conditioned Medium. Stem Cells Int. 2024 23;2024:7685280. doi: 10.1155/2024/7685280.
- 2) Iohara K, Tominaga M, Watanabe H, Nakashima M. Periapical bacterial disinfection is critical for dental pulp regenerative cell therapy in apical periodontitis in dogs. Stem Cell Res Ther. 2024; 15(1):17. doi: 10.1186/s13287-023-03628-6.

(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) 庵原耕一郎, 富永三千代, 中島美砂子. 根尖性歯周炎における歯髄再生治療を成功へ導く細菌検出法および移植時基準の検討. 第159回日本歯科保存学会. 2023年11月12日. 浜松.

(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). 130万円(総額130万円)

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 3 件、共同研究 5 件、寄付金 1 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：佐藤穂佳、山本利奈、上條真弘(~23.12月)

客員研究員：竹下 淳、野尻英俊、嶋本 顕、村上一馬

III. 2023 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・理事(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・世話人(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) Tamagawa S, Sakai D, Nojiri H, Nakamura Y, Warita T, Matsushita E, Schol J, Soma H, Ogasawara S, Munesada D, Koike M, Shimizu T, Sato M, Ishijima M, Watanabe M. SOD2 orchestrates redox homeostasis in intervertebral discs: A novel insight into oxidative stress-mediated degeneration and therapeutic potential. Redox Biol 71, 103091 2024.
- 2) 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.
- 3) Taniwa K, Murakami K, Sakaguchi Y, Izuo N, Hanaki M, Sampa N, Kume T, Shimizu T, Irie K. Detection

of dietary chalcone and flavonoid metabolites in mice using UPLC–MS/MS and their modulatory effects on amyloid β aggregation. J Agric Food Chem, 71, 14289-14299 2023.

- 4) Izuo N, Watanabe N, Noda Y, Saito T, Saido TC, Yokote K, Hotta H, Shimizu T. Insulin resistance induces earlier initiation of cognitive dysfunction mediated by cholinergic deregulation in a mouse model of Alzheimer's disease. Aging Cell, 22, e13994 2023.

(2) 書籍・総説

- 1) 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.
- 2) 清水孝彦. 老化遺伝子とアンチエイジング. 第 4 版アンチエイジング医学の基礎と臨床, 編集: 山田秀和, 日本抗加齢医学会. 54-56 2023.
- 3) 渡辺憲史, 澁谷修一, 清水孝彦. マウス胎仔線維芽細胞の樹立. 組織培養の技術 第 4 版, 日本組織培養学会編, 朝倉書店. 110-115 2023.
- 4) 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を用いた運動機能改善物質の探索. Functional Food Res, 19, 45-49 2023.
- 5) 清水孝彦. 早老症モデルを用いた食品素材の機能性解析. Functional Food Res, 19, 5-9 2023.
- 6) 清水孝彦. アンチエイジング研究の基礎. J Mamm Ova Res, 40(2), 27-33 2023.

(3) その他

(4) 特許

- 1) アサイー含有製剤(特願 2024-031850: 2024 年 3 月 4 日)発明者: 清水孝彦, マリオ・ホセ・ビジェガス・ヤタ, 出願者: 株式会社フルッタフルッタ.
- 2) フレイル予防・改善剤(特願 2024-020211: 2024 年 2 月 14 日)発明者: 清水孝彦, 山本貴司, 出願者: 全薬工業株式会社, 国立長寿医療研究センター.

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 清水孝彦. ファンクショナルフードの未来. 第 20 回ファンクショナルフード学会学術集会, 2024 年 1 月 6-7 日. 米子.
- 2) 清水孝彦, 渡辺憲史, 澁谷修一. 運動器疾患のジェロサイエンス研究. 第 46 回日本分子生物学会年会, 2023 年 12 月 6-8 日. 神戸.
- 3) 清水孝彦, 渡辺憲史, 澁谷修一. 骨細胞老化と核ラミナ構造変化. 第 96 回日本生化学会大会, 2023 年 10 月 31-11 月 2 日. 福岡.
- 4) 清水孝彦. 骨細胞老化における統合的ストレス応答の寄与. 第 23 回日本抗加齢医学会, 2023 年 6 月 9-10 日. 東京.
- 5) 清水孝彦. アンチエイジングの基礎. 第 64 回日本卵子学会, 2023 年 5 月 20-21 日. つくば.

(2) 国際学会

- 1) Shimizu T, Watanabe K, Shibuya S. Mitochondrial stress response in osteocytes regulates nuclear structure and bone metabolism via ATF4-lamins-sclerostin axis in aged bone. SAGL First Anniversary International Symposium. 2024 年 2 月 17 日.福岡.
- 2) Tamagawa S, Sakai D, Nojiri H, Warita T, Schol J, Shimizu T, Sato M, Ishijima M, Watanabe M. SOD2 deficiency accelerates age-related spontaneous intervertebral disc degeneration in mice. Orthopaedic Research Society 2024 Annual Meeting. 2024 年 2 月 2-6 日. California.
- 3) Shibuya S, Watanabe K, Shimizu T. Wrn and Recq15 deletions promote adipose senescence and dyslipidemia. Korea-Japan joint symposium 2023. 2023 年 7 月 13-14 日. Seoul.
- 4) Shimizu T, Shibuya S, Watanabe K, Yata MJV. Acai berry, the Brazilian Amazon palm plant, transiently upregulates erythropoietin by inducing a renal hypoxic condition in mice. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023 年 6 月 12-14 日. 横浜.
- 5) Watanabe K, Shibuya S, Nojiri H, Shimizu T. Integrated stress response caused by mitochondrial dysfunction induce age-related bone loss through nuclear deformation in osteocytes. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023 年 6 月 12-14 日. 横浜
- 6) Shibuya S, Watanabe K, Shimizu T. Wrn and Recq15 deletions promote adipose senescence and dyslipidemia. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023 年 6 月 12-14 日. 横浜.

(3) 一般発表

- 1) 澁谷修一, 上條真弘, 渡辺憲史, 清水孝彦. MMP2 制御は酸化ストレスによる老化様皮膚病態を改善する. 日本農芸化学会 2024 年度大会, 2024 年 3 月 25-27 日. 東京.
- 2) 澁谷修一, 上條真弘, 渡辺憲史, 清水孝彦. 細胞外マトリックス制御による老化様皮膚病態の改善作用. 第 20 回ファンクショナルフード学会学術集会, 2024 年 1 月 6-7 日. 米子.
- 3) 桜庭大樹, 澁谷修一, 渡辺憲史, 阿部卓哉, 大平はる香, 山本貴司, 永田岳史, 山口芳正, 清水孝彦. SOD1 欠損マウスを用いた健康食品の抗老化作用の評価. 第 20 回ファンクショナルフード学会学術集会, 2024 年 1 月 6-7 日. 米子.
- 4) 澁谷修一, 上條真弘, 渡辺憲史, 清水孝彦. Regulation of MMP2 restores aging-related skin atrophy induced by SOD1 deficiency. 第 46 回日本分子生物学会年会, 2023 年 12 月 6-8 日. 神戸.
- 5) 渡辺憲史, 澁谷修一, 野尻英俊, 清水孝彦. Mitochondria stress response induced ATF4 activation associated with nuclear deformation resulted in age-related bone loss. 第 46 回日本分子生物学会年会, 2023 年 12 月 6-8 日. 神戸.
- 6) 徳本裕乃, 畠山瑞生, 前田真奈, 上園帆風, 森永真衣, 嶋本顕, 清水孝彦, 川上広宣, 篠原久明, 堀江一郎. 老化モデルマウスにおいて加齢に伴い骨髄由来免疫抑制細胞が増加する. 第 40 回日本薬学会九州山口支部大会, 2023 年 11 月 18-19 日. 福岡.
- 7) 泉尾直孝, 渡辺信博, 野田義博, 斉藤貴志, 西道隆臣, 横手幸太郎, 堀田晴美, 清水孝彦. インスリン抵抗性はアルツハイマー病モデルマウスにおいてアセチルコリン神経系異常を伴って早期の認知機能障害を引き起こす. 第 76 回日本自律神経学会総会, 2023 年 10 月 28-29 日. 埼玉.
- 8) 清水孝彦. 老化ストレス制御によるアンチエイジング食品の開発. 食品開発展 2023, 2023 年 10 月 4-6 日. 東京.
- 9) 村上一馬, 谷輪厚太, 坂口嘉紀, 泉尾直孝, 花木瑞穂, 川瀬泰司, 廣瀬賢治, 清水孝彦, 入江一浩.

青ジソに含まれるアミロイドβ42 のオリゴマー形成阻害物質の作用機構とマウスにおける生体内代謝.
第 65 回 天然有機化合物討論会, 2023 年 9 月 13-15 日. 東京.

- 10) 池上 晋, 清水孝彦, 中堅三弥子, 金子洋之. 核型トランスグルタミナーゼによるイトマキヒトデ胚・幼生のヒストン共有結合性二量化. 日本動物学会第 94 回大会, 2023 年 9 月 7-9 日. 山形.
- 11) 澁谷修一, 上條真弘, アルムニアフリオ, 小木曾昇, 渡辺憲史, 清水孝彦. 低栄養マーカーを改善する機能性物質の解析. 第 8 回 NCGG サマーセミナー, 2023 年 8 月 24 日. 大府.
- 12) 澁谷修一, 渡辺憲史, 清水孝彦. 新規ウェルナー早老症モデルマウスの老化病態解析. JH リトリート 第 31 回日本医学会総会, 2023 年 4 月 21-23 日. 東京.

(4) その他

- 1) 清水孝彦. 老化をもたらすもの. 第 101 回信毎健康フォーラム, 2024 年 3 月 22 日. 松本.

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). 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. 140 万円(総額 490 万円)
- 2) 澁谷修一(代表). 新規 WRN 早老症モデルマウスにおける RECQL5 の脂質代謝制御機構の解明. 科学研究費若手研究 B. 140 万円(総額 320 万円)
- 3) 渡辺憲史(代表). 骨細胞のミトコンドリア機能不全による核膜構造異常の分子機構解明. 文部科学省科学研究費若手研究 B. 110 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ア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. 2023 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

サルコペニアにおける中枢性の要因に着目している。特に外側視床下部における NAD⁺代謝の低下に注目し、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。2023 年度は 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 が骨格筋機能、骨格筋代謝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 マウスの解析を行った。アデノ随伴ウイルス(AAV)を用いた骨格筋特異的 Nampt knockdown マウスの解析により、骨格筋 NAD⁺の低下依存的に誘導される因子として GDF11 を発見し、肝臓・脂肪といった他の代謝臓器に与える影響を解析した。さらに、Nampt flox マウスおよびタモキシフェン依存的かつ骨格筋特異的 Cre マウスの掛け合わせにより、骨格筋特異的 Nampt knockout マウスを作成し、その機能解析を実施した。

(3) 加齢個体に生じる異常筋線維に関する研究

加齢個体特異的に生じる異常筋線維に着目し、異常筋線維を分離する方法論の確立、および異常筋線維特異的な RNAseq 解析などを実施した。また異常筋線維特異的に生じる分子・代謝的变化に着目し、新しい筋力制御因子を同定し、その機能解析を実施した。

2. 社会活動

- 1) 日本筋学会第8回学術集会 学術集会 WG(伊藤尚基)

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Eguchi T, Tezuka T, Watanabe Y, Inoue-Yamauchi A, Sagara H, Ozawa M, Yamanashi Y. Calcium-binding protein 7 expressed in muscle negatively regulates age-related degeneration of neuromuscular junctions in mice. *iScience*. 2024; 27(2): 108997.
- 2) E Sugimoto T, Sakamaki C, Kimura T, Eguchi T, Miura S, Kamei Y. Peroxisome Proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α regulates downstream of tyrosine kinase-7 (Dok-7) expression important for neuromuscular junction formation. *Sci Rep*. 2024; 14(1): 1780.

(2) 書籍・総説

- 1) 伊藤尚基, 今井眞一郎. 中枢と骨格筋の NAD⁺代謝に着目したサルコペニアの分子機序, 基礎老化研究, 基礎老化学会, 2024; 48(1): 21-26.
- 2) 伊藤尚基, 今井眞一郎. 交感神経系を介した骨格筋代謝-運動機能制御機構とサルコペニアとの関連, 実験医学, 羊土社, 2023; 41(20): 45-50.
- 3) 伊藤尚基, 今井眞一郎. 加齢によるNAD⁺の低下とサルコペニア・フレイルの病態, 日本生化学会誌, 日本生化学会, 2023; 95(3): 351-354.

(3) 特許

(4) その他

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 伊藤尚基. 加齢個体特異的な異常筋線維の解析に基づいたサルコペニアの分子病態の解明. 2023年度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2回共同シンポジウム. 2024年3月30日. 愛知.
- 2) 伊藤尚基. 中枢(視床下部)におけるNAD代謝が骨格筋機能・サルコペニア病態に与える影響. 第96回日本生化学会大会. 2023年11月1日. 福岡.
- 3) 江口貴大. 神経筋接合部(NMJ)の維持機構とNMJ標的治療技術の開発. 第31回日本運動生理学会大会. 2023年8月23日. 筑波.
- 4) 伊藤尚基. サルコペニアと骨格筋可塑性. 合同学術集会 第9回日本筋学会学術集会 第10回筋ジストロフィー医療研究会. 2023年8月19日. 大阪.
- 5) 伊藤尚基. 中枢-骨格筋連関による骨格筋代謝・運動機能制御の分子機構. 第41回日本骨代謝学会学術集会. 2023年7月29日. 東京.

(2) 国際学会

- 1) Ito N. Regulation of skeletal muscle by NAD⁺ metabolism-related genes in the hypothalamus and its relationship to sarcopenia. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023 年 6 月 13 日. 東京.

(3) 一般発表

- 1) 伊藤尚基. 外側視床下部における NAD 代謝関連分子による骨格筋制御機構とサルコペニアの関係について. 第 10 回日本サルコペニア・フレイル学会. 2023 年 11 月 5 日. 東京.
- 2) 山梨裕司, 江口貴大. 筋管中央部特異的に発現する NMJ 関連遺伝子の解析. 合同学術集会 第 9 回日本筋学会学術集会 第 10 回筋ジストロフィー医療研究会. 2023 年 8 月 18 日. 大阪.
- 3) 伊藤尚基. 中枢における NAD⁺代謝関連分子による骨格筋制御機構とサルコペニアとの関係について. 第 33 回日本老年学会総会 合同ポスター発表(老年医学会部門). 2023 年 6 月 16 日. 横浜.
- 4) 伊藤尚基. 外側視床下部における NAD⁺代謝関連分子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. 6NC リトリート. 2023 年 4 月 22 日. 東京.

(4) その他

- 1) 伊藤尚基. NAD⁺代謝に着目したサルコペニアの分子病態の解明. 第 8 回若手による骨格筋細胞研究会. 2024 年 2 月 23 日. 東京.
- 2) 江口貴大, 伊藤尚基. 肝臓-骨格筋連関に着目したサルコペニア発症メカニズムの解明. 第 8 回若手による骨格筋細胞研究会. 2024 年 2 月 23 日. 東京.
- 3) Ito N. Regulation of skeletal muscle by NAD⁺ metabolism-related genes in the hypothalamus. 1st Symposium on "Skeletal muscle cells in Growth and Disease". 2023 年 5 月 2 日. 大阪.

V. 研究班会議の発表

- 1) 伊藤尚基. 加齢マウス特異的な異常筋線維の解析に基づいたサルコペニアの分子病態の解明. 精神・神経疾患研究開発費「疾患モデルを駆使した筋ジストロフィーの治療法開発」班. 2023 年 12 月 20 日. 東京.

VI. メディア

VII. 受賞

- 1) 伊藤尚基. 中枢における NAD⁺代謝関連分子による骨格筋制御機構とサルコペニアとの関係について. 第 33 回日本老年学会総会合同ポスター(老年医学会部門)最優秀演題賞.
- 2) 伊藤尚基. サルコペニア研究に向かうまで. 日本筋学会奨励賞.

VIII. 外部資金獲得状況

- 1) 伊藤尚基(代表). 中枢における NAD⁺メタボリズムを起点としたサルコペニアの分子機序の解明. 科学研究費助成事業(科研費) 基盤研究(B). 990 万円(総額 1,480 万円).
- 2) 伊藤尚基(代表). 中枢-骨格筋連関を担う神経細胞の同定. 科学研究費助成事業(科研費) 挑戦的研究(萌芽). 340 万円(総額 500 万円).

- 3) 伊藤尚基(代表). サルコペニア・筋ジストロフィーに共通する分子病態の解明. 国立高度専門医療研究センター医療研究連携推進本部横断的研究推進費若手研究助成. 85 万円(総額 200 万円).
- 4) 伊藤尚基(代表). ”骨格筋を動かすシグナル”が生活習慣病改善効果・抗老化効果を発揮する分子機序の解明. 鈴木謙三記念医科学応用研究財団令和 5 年度調査研究助成. 200 万円(総額 200 万円).
- 5) 伊藤尚基(代表). 代謝・運動機能連関を基盤としたサルコペニアの病態解明と治療法開発. 内藤記念科学振興財団第 8 回(2023 年度)内藤記念次世代育成支援研究助成. 200 万円(総額 600 万円).
- 6) 伊藤尚基(代表). 加齢筋特異的な異常筋線維の解析を基盤としたサルコペニアの分子病態の解明. 堀科学芸術振興財団 2023 年度(第 32 回)研究助成事業. 200 万円(総額 200 万円).
- 7) 江口貴大(代表). 骨格筋量制御に向けた筋萎縮シグナルの解明. 科学研究費助成事業(科研費) 若手研究. 208 万円(総額 455 万円).
- 8) 吉岡潔志(代表). 血中の NAMPT が制御する NAD⁺代謝に着目した運動と健康長寿を繋ぐメカニズム解明. 科学研究費助成事業(科研費) 若手研究. 200 万円(総額 468 万円).
- 9) 吉岡潔志(分担). 中枢における NAD⁺メタボリズムを起点としたサルコペニアの分子機序の解明. 科学研究費助成事業(科研費) 基盤研究(B). 50 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、5つの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、STREAM 研究等の大規模多施設研究を主導している。

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。特に、青斑核ノルアドレナリン神経軸索編成に機序解明と保護法の探索を行っている。研究分子基盤研究部では、肥満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、認知症リスクの解明とリスク低減のためのエビデンスを創出する研究を行っている。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)」の社会実装のための研究を行った。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継時変化), 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。両 AMED 研究費は、令和 5 年度で終了したため、今後はデータの固定、解析に注力することになる。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、被検者組み入れについて、ベースライン検査を完了するとともに経過観察調査を開始した。

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, 山田貴史, 小縣 綾, 山田雅之, 境 崇行

研究技術員: 池沼 宏

リサーチアシスタント: 大島禎生(5月~)

研究補助員: 山内実幸, 小栗真由美, 篠田恭子, 森部千華, 服部沙織(~12月), 栗 智美, 栗崎亭子, 西川幸江, 須山知子, 濱嶋 恵, 岩月真梨, 大塚和子(2月~)

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, 毛利彰宏, 高橋竜一, 古山浩子, 季 斌, 鈴木正昭

外来研究員: 関 千江, 大釜典子(~6月), 今村真一(7月~)

研 究 生: 田中郁子, 加藤志保, 岩田香織, 中村善行, 深谷直彦, 田中美香, 大島禎生(~4月), 鈴木寿恵, 下川 巧, 井狩彌彦, 加藤 彰, 加地英明

Ⅲ. 2023 年度の活動内容

1. 研究活動

(1) 分子・機能画像を用いた認知症および正常加齢の臨床研究

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。認知機能正常者, 軽度認知障害患者, 認知症患者に対して実施してきたベースラインおよび経過観察での検査数の累計は, F-18 標識薬剤のアミロイド PET 検査 266 例および 140 例、タウ PET 検査 255 例および 86 例、脳糖代謝 PET 検査 179 例および 22 例に達した。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。以上の画像に対して、学会基準、独自開発の方法を用いて、視覚読影ならびに定量的評価を行った。タウの縦断的広がりを推定する解析結果を日本認知症学会で発表し、奨励賞を受賞した。アミロイド PET の定量評価を行う複数のプログラム間で計算した Centiloid scale が良好に一致することを確認し論文発表した。
- ② 東京都健康長寿医療センターと連携して実施する研究(主任研究者:鳥羽研二東京都健康長寿医療センター理事長)である。軽度認知障害(MCI)が時間経過の中で、Conversion, Stable, Reversion に分かれる層別化の要因を、生活機能などの総合機能調査、MRI 脳画像検査と血液バイマーカーの観点から明らかにし、その病態解明に繋げていくことを目的とする。調査項目は、ベースライン時に、総合機能調査、身体測定、認知機能検査、採血、MRI の検査を実施する。PET 検査はオプションとする。1 年ごとに3年間(2027 年 3 月まで)にわたり経過観察し、どの臨床カテゴリに移行するかを判定する。長寿医療研究センターでは、予防科学研究部グループと脳機能画像診断開発部グループとであわせて370 例の参加者に対してベースラインの訪問を実施し、研究計画の基準に合致した計 349 例を組み込み、目標症例数を達成した。

(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, 池沼 宏, 大島禎生, 小縣 綾, 山田貴史, 山田雅之, 木村泰之)

分子探索子開発チームの目標は、認知症の診療を向上させる新たな PET イメージングを開発することである。認知症の病態に深く関わる新たな標的分子を選定し、その分子に結合する化合物を、陽電子放出核種によって標識する。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 イメージングとして開発する。また、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。令和 5 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}C 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。昨年度から今年度にかけて、若年男性健常ボランティア 9 例において、その安全性と定量性を確認することができた。本年度は、 ^{11}C NCGG401 の有効性を見るための新たな特定臨床研究を開始した。これまでに、高齢健常ボランティア 1 名とアルツハイマー病患者 5 名において、 ^{11}C NCGG401 による PET イメージングとアミロイド PET イメージングを行なった。今後症例数を増やして、アルツハイマー病における ^{11}C NCGG401 の分布容積の特徴や、認知機能指標、アミロイド PET による老人斑の分布と ^{11}C NCGG401 集積の空間的関連を明らかにする予定である。

また、新たな標的分子として選定し、神経変性疾患に関わるタウやシヌクレインのタンパク質構造の品質管理に関わるヒートショックプロテイン (HSP90) を標的とした PET リガンド、 ^{11}C BIIB021 を開発し、その有効性を *in vitro* や *in vivo* で評価を行った。 ^{11}C BIIB021 は、良好な脳取り込みと特異結合を認め、臨床利用に向けての手続きを開始する予定である。

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}C PiB でおこなった。 ^{11}C PiB のアミロイドプラークへの特異結合を反映する分布容積比(DVR)は、TgF344-AD ラットの海馬や帯状回において、12 ヶ月齢以降の月齢で高値を示したが、視床では差を認めなかった。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}C DPA713 でおこなった。 ^{11}C DPA713 の DVR は、海馬や帯状回において、6-24 ヶ月の全ての月齢の TgF344-AD ラットで高値を示したが、視床では 12-15 ヶ月齢でのみ高値を示した。次に、各領域における ^{11}C DPA713 (TSPO)と ^{11}C PiB (アミロイドプラーク)の DVR について、TgF344-AD ラットと wild type の比を算出し、経時的に評価した。6-9 ヶ月齢において、 ^{11}C DPA713 の DVR 比は海馬や基底核など限られた領域のみで高値であったが、12 ヶ月齢においては、幅広い領域で高値を示し、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}C DPA713 の DVR 比が持続的に高値を示す領域では、 ^{11}C PiB の DVR 比が高値である傾向を認めた。アミロイドプラークが蓄積する領域における、ミクログリアの持続的な活性化を画像化できている可能性がある。

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 63 回日本核医学会学術総会 運営組織委員会 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) Shang C, Sakurai K, Nihashi T, Arahata Y, Takeda A, Ishii K, Ishii K, Matsuda H, Ito K, Toyama H, Kato T, Nakamura A. Comparison of Consistency in Centiloid Scale Among Different Analytical Methods in

- Amyloid PET: the CapAIBL, VIZCalc, and Amyquant Methods. *Annals of Nuclear Medicine*. 2024; 38(6):460-467.
- 2) Tachibana K, Hirayama R, Sato N, Hattori K, Kato T, Takeda H, Kondoh M. Association of Plasma Claudin-5 with Age and Alzheimer Disease. *Int J Mol Sci*. 2024; 24;25(3):1419.
 - 3) Zhang S, Sala G, Nakamura A, Kato T, Furuya K, Shimokata H, Gao X, Nishita Y, Otsuka R. Associations of dietary patterns and longitudinal brain-volume change in Japanese community-dwelling adults: results from the national institute for longevity sciences-longitudinal study of aging. *Nutrition Journal*. 2024; 23(1):34.
 - 4) Nihashi T, Sakurai K, Kato T, Kimura Y, Ito K, Nakamura A, Terasawa T. Blood levels of glial fibrillary acidic protein for predicting clinical progression to Alzheimer's disease in adults without dementia: a systematic review and meta-analysis protocol. *Diagn Progn Res*. 2024; 8(1):4.
 - 5) Sakai T, Ogata A, Ikenuma H, Yamada T, Hattori S, Abe J, Imamura S, Ichise M, Tada M, Kakita A, Koyama H, Suzuki M, Kato T, Ito K, Kimura Y. A novel PET probe to selectively image heat shock protein 90 α / β isoforms in the brain. *EJNMMI Radiopharm Chem*. 2024; 9(1):19.
 - 6) Ikenuma H, Ogata A, Koyama H, Ji B, Ishii H, Yamada T, Abe J, Seki C, Nagai Y, Ichise M, Minamimoto T, Higuchi M, Zhang MR, Kato T, Ito K, Suzuki M, Kimura Y. Synthesis and evaluation of a novel PET ligand, a GSK'963 analog, aiming at autoradiography and imaging of the receptor interacting protein kinase 1 in the brain. *EJNMMI Radiopharm Chem*. 2023; 8(1):31.
 - 7) Ogata A, Ikenuma H, Abe J, Yamada T, Hattori S, Ichise M, Suzuki M, Kato T, Kimura Y. Radiosynthesis of [¹¹C]MNS for PET imaging of NLRP3 Inflammasome with [¹¹C]nitromethane in One-Pot and its Evaluation in Rat Brains. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*. 2023; 332:4591-4595.
 - 8) Sakurai K, Kaneda D, Morimoto S, Uchida Y, Inui S, Kimura Y, Kato T, Ito K, Hashizume Y. Asymmetric Cerebral Peduncle Atrophy: A Simple Diagnostic Clue for Distinguishing Frontotemporal Lobar Degeneration from Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2023; 95(4):1657-1665.
 - 9) Sakai T, Hattori S, Ogata A, Yamada T, Abe J, Ikenuma H, Ichise M, Suzuki M, Ito K, Kato T, Kimura Y. Noradrenaline transporter PET reflects neurotoxin-induced noradrenaline level decrease in the rat hippocampus. *EJNMMI Res*. 2023; 13(1):82.
 - 10) 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. Neuroimaging biomarkers of glial activation for predicting the annual cognitive function decline in patients with Alzheimer's disease. *Brain Behav Immun*. 2023; 114:214-220.
 - 11) Yamamoto Y, Takahata K, Kubota M, Takeuchi H, Moriguchi S, Sasaki T, Seki C, Endo H, Matsuoka K, Tagai K, Kimura Y, Kurose S, Mimura M, Kawamura K, Zhang MR, Higuchi M. Association of Protein Distribution and Gene Expression Revealed by Positron Emission Tomography and Postmortem Gene Expression in the Dopaminergic System of the Human Brain. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023; 50(13):3928-3936.
 - 12) Nakanishi S, Kinoshita K, Kurauchi Y, Seki T, Kimura Y, Suzuki M, Suzuki K, Koyama H, Kagechika H, Katsuki H. Acyclic retinoid peretinoin reduces hemorrhage-associated brain injury in vitro and in vivo. *Eur J Pharmacol*. 2023; 954:175899.

- 13) Kitamura S, Kimura Y, Takahata K, Moriguchi S, Kubota M, Shimada H, Endo H, Takado Y, Kawamura K, Zhang MR, Suhara T, Higuchi M. Serotonergic neurotransmission in limbic regions may reflect therapeutic response of depressive patients: A PET study with ¹¹C-WAY-100635 and 18F-MPPF. Int J Neuropsychopharmacol. 2023; 26(7):474-482.
- 14) Ogata A, Yamada T, Hattori S, Ikenuma H, Abe J, Tada M, Ichise M, Suzuki M, Ito K, Kato T, Amaike K, Hirota T, Kakita A, Itami K, Kimura Y. Development of a novel PET ligand, [¹¹C]GO289 targeting CK2 expressed in the brain. Bioorg Med Chem Lett. 2023; 90:129327.

(2) 書籍・総説

- 1) 櫻井圭太, 二橋尚志, 金田大太, 伊藤健吾, 橋詰良夫, 加藤隆司. 画像診断医が知っておくべき抗アミロイド抗体疾患修飾薬「レカネマブ(レケンビ®)」にまつわる ABC. 臨床画像. 2024; 40 (1): 104-113.
- 2) 櫻井圭太, 打田佑人, 金田大太, 伊藤健吾, 橋詰良夫, 加藤隆司. V認知症における画像診断技術と臨床の最前線 3. 認知症診断における画像診断の最前線-装置, 撮像法など技術を中心に. インナービジョン. 2024; 39(1):43-46.
- 3) 加藤隆司, 櫻井圭太, 二橋尚志. アミロイド PET イメージング —アミロイド抗体薬による治療を迎えて. 医学のあゆみ. 2023; 287(13): 952-957.
- 4) 加藤隆司, 二橋尚志, 櫻井圭太, 木村泰之, 中村昭範, 伊藤健吾. 4.画像 1.タウ PET による認知症イメージング. Annual Review 神経 2023. 中外医学社. 2023; 40-45.

(3) 特許

(4) その他

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 加藤隆司. 核医学総論・脳. 第 11 回日本医学放射線学会放射線科レジデントセミナー, 教育講演. 2023 年 12 月 17 日. 東京(ハイブリッド開催).
- 2) 加藤隆司. タウ PET イメージング. 第 63 回日本核医学会学術総会, 教育講演. 2023 年 11 月 16 日. 大阪.
- 3) 加藤隆司. 「疾患修飾薬の登場でアルツハイマー病診療はこう変わる」:アミロイド PET 画像読影の要点と課題. 第 39 回 Brain Function Imaging Conference, シンポジウム. 2023 年 10 月 7 日. web 開催.
- 4) 加藤隆司. 変性性認知症のPETイメージング:アミロイド, タウ, 神経変性. 第28回東海脳神経核医学研究会, 特別講演. 2023年9月2日. 名古屋(ハイブリッド開催).
- 5) 加藤隆司. アミヴィッドPETの検査と画像評価. 日本核医学会PET核医学分科会PETサマーセミナー 2023, セッション. 2023年8月26日. 成田.
- 6) Kato T. Amyloid, tau, and neuro-degenerative imaging of aging and dementia. Symposium: Innovative Neuroimaging for cognitive impairment and its related disorders. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023, シンポジウム. 2023 年 6 月 13 日. 横浜.

(2) 国際学会

- 1) Kaneko N, Takahashi R, Kato T, Arahata Y, Sekiya S, Iwamoto S, Tanaka K, Nakamura A, BATON study group. Analysis of Neurogranin ratios for an exploration of neurodegeneration biomarker. Alzheimer's & Parkinson's Diseases Conference (AD/PD) 2024, 2024年3月5-9日. Lisbon (ハイブリッド開催).
- 2) Nakamura A, Kato T. Imaging and blood biomarkers for early diagnosis and early intervention of dementia. 画像や血液バイオマーカーによる認知症の早期診断と検診・診療への応用. Independent Ageing 2023, 2023年10月5日. 常滑 (ハイブリッド開催).
- 3) Kaneko N, Takahashi R, Kato T, Arahata Y, Sekiya S, Iwamoto S, Tanaka K, Nakamura A, BATON study group. Exploratory research on Neurogranin ratios for biomarkers of neurodegeneration. Alzheimer's Association International Conference (AAIC)2023, 2023年7月16-20日. Amsterdam (ハイブリッド開催).
- 4) Ishii K, Yamada T, Hanaoka K, Kaida H, Ishii K, Kato T, Nakamura A, BATON Study Group. Validation of a Glucose Metabolism to Tau Deposition Ratio Image in the Alzheimer's Continuum. SNMMI 2023, 2023年6月24日. Chicago (ハイブリッド開催).
- 5) 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. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023, 2023年6月14日. 横浜.
- 6) Kato T, Nishida H, Ono H, Utsumi S, Iwata K, Sakurai K, Nihashi T, Kimura Y, Takeda A, Arahata Y, Ishii K, Ishii K, Ito K, Nakamura A, BATON study group. Inter-rater consistency of visual binary read of flutemetamol amyloid PET. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023, 2023年6月13日. 横浜.
- 7) Cai C, Kato T, Iwata K, Arahata Y, Nakamura A, MULNIAD study group. Altered functional connectivity between the primary visual cortex and cerebellum in Alzheimer's disease. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023, 2023年6月12日. 横浜.

(3) 一般発表

- 1) 尚 聡, 櫻井圭太, 二橋尚志, 岩田香織, 加藤隆司, 伊藤健吾, 新畑 豊, 武田章敬, 中村昭範, BATON Study Group. 異なる解析法における Centiloid スケール一致性の検討ー CapAIBL法と VIZCalc法の比較ー. 第42回日本認知症学会学術集会, 2023年11月25日. 奈良.
- 2) 岩崎千絵, 大森智織, 須藤裕子, 平賀経太, 勝野雅央, 山田誉大, 石井一成, 新飯田俊平, 文堂昌彦, 加藤隆司, 中村昭範. 血中マイクロ RNA を用いた認知症疾患の層別化. 第42回日本認知症学会学術集会, 2023年11月25日. 奈良.
- 3) 櫻井圭太, 蔡 暢, 二橋尚志, 新畑 豊, 武田章敬, 岩田香織, 中村昭範, 加藤隆司, 伊藤健吾. BATON Study Group. Tau covariance network 解析によるアルツハイマー病連続体の病態解析. 第42回日本認知症学会学術集会, 2023年11月24日. 奈良.
- 4) 岩田香織, 櫻井圭太, 二橋尚志, 加藤隆司, 里 直行, 新畑 豊, 田中美香, 新飯田俊平, 中村昭範, BATON Study Group. 認知機能正常高齢者におけるTau病変の拡がり と ATNバイオマーカーとの関係. 第42回日本認知症学会学術集会, 2023年11月24日. 奈良.
- 5) 安野史彦, 渡邊 淳, 木村泰之, 山内夢叶, 小縣 綾, 阿部潤一郎, 南 博之, 二橋尚志, 横井克典,

- 服部沙織, 下田信義, 春日健作, 池内 健, 武田章敬, 櫻井 孝, 伊藤健吾, 加藤隆司. アルツハイマー型認知症における精神行動症状と血漿IL-6濃度の関係について. 第42回日本認知症学会学術集会, 2023年11月24日. 奈良.
- 6) 小林良太, 川勝 忍, 森岡大智, 平岡宏太良, 富田尚希, 四月朔日聖一, MESFIN Berihu, WU Yingying, 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, 石井賢二, 加藤隆司, 原田龍一, 古本祥三, 岡本信行, 田代 学. 前頭側頭葉変性症における^[18F]AMBT-1 PET所見. 第42回日本認知症学会学術集会, 2023年11月24日. 奈良.
 - 7) 田代 学, 平岡宏太良, 富田尚希, 小林良太, TEKEA Berihu, WU Yingying, 原田龍一, 菊池飛鳥, 武田和子, 草場美津江, 菊池昭夫, 古川勝敏, 渡部浩司, 麦倉俊司, 川勝 忍, 石井賢二, 二橋尚志, 加藤隆司, 古本祥三, 岡本信行. 認知症疾患の層別化における^[18F]SMBT-1の有効性の検討プロジェクトの経過報告2023. 第42回日本認知症学会学術集会, 2023年11月24日. 奈良.
 - 8) 田代 学, 平岡宏太良, 富田尚希, 石木愛子, TEKEA Berihu, WU Yingying, 原田龍一, 菊池飛鳥, 武田和子, 草場美津江, 菊池昭夫, 古川勝敏, 渡部浩司, 麦倉俊司, 小林良太, 川勝 忍, 石井賢二, 加藤隆司, 古本祥三, 岡本信行. 新規PET薬剤^[18F]SMBT-1を用いたAD疾患連続体の進行予後予測に関する早期観察結果. 第42回日本認知症学会学術集会, 2023年11月24日. 奈良.
 - 9) 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. 神経変性バイオマーカー探索のための血漿Neurogranin比の解析. 第42回日本認知症学会学術集会, 2023年11月24日. 奈良.
 - 10) 二橋尚志, 櫻井圭太, 加藤隆司, 木村泰之, 伊藤健吾, 中村昭範, 寺澤晃彦. アルツハイマー型認知症の診断に使用される血液 GFAP の臨床エビデンスマップ. 第42回日本認知症学会学術集会, 2023年11月24日. 奈良.
 - 11) 服部沙織, 池沼 宏, 山田貴史, 小縣 綾, 濱嶋 恵, 戸次雄一, 阿部潤一郎, 市瀬正則, 伊藤健吾, 加藤隆司, 木村泰之. アルツハイマー病モデルラットにおけるアミロイドβとミクログリアの経時的PETイメージング. 第63回日本核医学会学術総会, 2023年11月18日. 大阪.
 - 12) 小縣 綾, 池沼 宏, 二橋尚志, 安野史彦, 市瀬正則, 服部沙織, 佐藤弥生, 森下 浩, 伊藤健吾, 加藤隆司, 木村泰之. ミクログリア特異的に発現する CSF1R を標的とした新規脳 PET 製剤^[11C]NCGG401 の First in human 試験. 第 63 回日本核医学会学術総会, 2023 年 11 月 16 日. 大阪.
 - 13) 櫻井圭太, 二橋尚志, 加藤隆司, 岩田香織, 池沼 宏, 木村泰之, 武田章敬, 新畑 豊, 伊藤健吾, 中村昭範. BATON Study Group. ¹⁸F-MK6240PETによるアルツハイマー病連続体T (Tau) の評価 -部分容積効果補正の影響-. 第63回日本核医学会学術総会, 2023年11月16日. 大阪.
 - 14) 加藤隆司, 納富恵至, 小野北斗, 石井賢二, 石井一成, 岩田香織, 櫻井圭太, 二橋尚志, 中村昭範. BATON Study Group. FlutemetamolアミロイドPETの中央読影における読影者間一致率の検討. 第63回日本核医学会学術総会, 2023年11月16日. 大阪.
 - 15) 二橋尚志, 徳田隆彦, 金子直樹, 櫻井圭太, 建部陽嗣, 新畑 豊, 武田章敬, 加藤隆司, 伊藤健吾, 中村昭範. BATON Study Group. 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の検討. 第63回日本核医学会学術総会, 2023年11月16日. 大阪.
 - 16) 櫻井圭太, 二橋尚志, 加藤隆司, 岩田香織, 池沼 宏, 木村泰之, 武田章敬, 新畑 豊, 伊藤健吾, 中村昭範. BATON Study Group. アルツハイマー病連続体ATN因子におけるカットオフ値の決定 -各種画像検査を用いた検討-. 第63回日本核医学会学術総会, 2023年11月16日. 大阪.

- 17) 古山浩子, 鈴木恵一, 渡邊涼夏, 木村泰之, 小縣 綾, 池沼 宏, 椎名貴彦, 高須蒼生, 江坂幸宏, 加藤隆司, 鈴木正昭. 中枢神経活性¹¹C標識非環式レチノイドの創製と脳内送達分子機構の解明. 第63回日本核医学会学術総会, 2023年11月16日. 大阪.
- 18) 池沼 宏, 木村泰之, 戸次雄一, 阿部潤一郎, 原田龍一, 岡村信行, 古本祥三, 田代 学, 加藤隆司. [¹⁸F]SMBT-1のHPLC分析条件の最適化. 第63回日本核医学会学術総会, 2023年11月16日. 大阪.
- 19) 境 崇行, 池沼 宏, 山田貴史, 服部沙織, 小縣 綾, 戸次雄一, 阿部潤一郎, 市瀬正則, 加藤隆司, 伊藤健吾, 木村泰之. ヒートショックプロテイン90を標的とする脳PETイメージングリガンドの開発研究. 第63回日本核医学会学術総会, 2023年11月16日. 大阪.
- 20) 櫻井圭太, 加藤隆司, 金田大太, 橋詰良夫. 強迫神経症で発症し, 紛らわしい画像所見を呈した認知症の1例. 第18回認知症ファイヤーカンファレンス, 2023年7月1日. Web開催.

(4)その他

V. 研究班会議の発表

VI. メディア

VII. 受賞

- 1) 櫻井圭太, 蔡 暢, 二橋尚志, 新畑 豊, 武田章敬, 岩田香織, 中村昭範, 加藤隆司, 伊藤健吾, BATON Study Group. Tau covariance network 解析によるアルツハイマー病連続体の病態解析. 第42回日本認知症学会学術集会, 2023年11月24日. 奈良. 日本認知症学会奨励賞受賞.

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. 600万円.
- 3) 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.
- 4) 加藤隆司(分担). 患者層別化マーカー探索技術の開発/医療ニーズの高い特定疾患・薬剤に対する患者層別化基盤技術の開発. 日本医療研究開発機構. 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業. 主任一括計上.
- 5) 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. 276万円.
- 6) 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)(一般). 10万円.
- 7) 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.

- 8) 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.
- 9) 加藤隆司(分担). 生体直交反応とPET を用いた生体内細胞トラッキング法の開発. 科学研究費助成事業(科研費) 挑戦的研究(萌芽). 5 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). 125 万円 (総額 360 万円).
- 11) 木村泰之(代表). 生体直交反応とPET を用いた生体内細胞トラッキング法の開発. 科学研究費助成事業(科研費) 挑戦的研究(萌芽). 140 万円 (総額 250 万円).
- 12) 木村泰之(分担). 悪性脳腫瘍に特異的に発現する酵素類を標的とした機能性 PET プローブの開発. 科学研究費助成事業(科研費) 基盤研究(C). 15 万円.
- 13) 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.
- 14) 池沼 宏(代表). 膵臓β細胞および脳に発現する遊離脂肪酸受容体を標的とした新規 PET プローブ開発. 堀科学財団. 200 万円 (総額 200 万円).
- 15) 池沼 宏(代表). 膵臓β細胞および脳に発現する遊離脂肪酸受容体を標的とした新規 PET プローブの創製. 科学研究費助成事業(科研費) 若手研究. 70 万円 (総額 70 万円).
- 16) 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.
- 17) 池沼 宏(分担). 生体直交反応と PET を用いた生体内細胞トラッキング法の開発. 科学研究費助成事業(科研費) 挑戦的研究(萌芽). 5 万円.
- 18) 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. 202 万円 (総額 202 万円).
- 19) 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.
- 20) 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. 110 万円 (総額 110 万円).
- 21) 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.
- 22) 境 崇行(分担). 生体直交反応と PET を用いた生体内細胞トラッキング法の開発. 科学研究費助成事業(科研費) 挑戦的研究(萌芽). 5 万円.
- 23) 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.
- 24) 石井英樹(代表). ^{11}C 標識二硫化炭素を用いた新規 ^{11}C 標識化合物の開発研究. 科学研究費助成事業(科研費) 基盤研究(C). 103 万円 (総額 103 万円).
- 25) 石井英樹(分担). てんかん病態における AMPA-TARPg8 複合体の機能変化に関する PET イメージング研究. 科学研究費助成事業(科研費) 基盤研究(C). 10 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 (AD) 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 アブドグブル

研究補助員: 田尻友美, 齋藤美帆, 佐藤朝巳, 岳野章絵, 武信千咲子, 中武知加

客員・外来研究員: 福森亮雄, 長野清一, 河合昭好, 林真一郎

研 究 生: 松本昇也, 花崎潤弥

III. 2023 年度の活動内容

1. 研究活動

(1) 肥満・糖尿病による認知症修飾作用の解明

これまでに肥満・糖尿病合併 AD モデルマウス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)マウスを作成し、解析をすすめた。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報告した(Suzuki, Sato, et al. J Neuroinflammation, 2021)。本年度は、当 KO マウスと、早期から老人斑を蓄積するアルツハイマー病モデル 5xFAD マウスとを交配し、9 か月齢にて行動実験を行い、脳組織などを回収、組織変化を解析した。しかしながら、行動変容や組織変化について、コントロールに比べて当遺伝子 KO において特に認めることはできなかった。現在、タウを蓄積する PS19 マウスと交配し、解析を進めている。また、その他の 3 つの遺伝子(Dusp1, Cyr61, LSS)の KO マウスについても、同様に解析を進めており、そのうち Dusp1 と 5xFAD マウスの交配から、Dusp1 は A β の蓄積に影響することが分かり、その作用機序を現在検討している。

後述するように、臨床病理データベースを用いて、肥満が認知症に対して保護的に働く(肥満パラドックス)作用を見出すとともに、その作用機序として肥満による A β の蓄積の抑制作用があるのではという相関関係を見出し報告した(Shinohara, Sato, et al. JNNP 2023)。興味深いことに、肥満・糖尿病合併 AD モデルでも

脳内の A β 蓄積は低下することから(Shinohara, Sato, et al. FASEB BioAdvances, 2021)、同モデルは肥満による認知症保護効果を解く鍵になると考え、その作用機序について、単一細胞レベルの遺伝子発現解析(一細胞解析)も取り入れつつ解析を進めた。それら得られた解析結果から肥満による A β 抑制作用についての仮説を本年度は構築した。現在、薬剤などを持ちいてその仮説を証明するための実証実験を行っている。

(2) 加齢による認知症促進の因子の解明

数年をかけて独自に作成してきた時間・空間的 A 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 カ月間 A β を発現すると、認知機能低下が起きたが、若齢時からの同期間発現ではそのような作用は認められなかった。現在、論文化に必要なとみられるその他のデータ取得を行っている。

凝集タウを播種することによる神経原線維変化進展モデルを導入し、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。現在、論文を投稿している。

加齢の影響をより早く動物モデルで評価するために、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て、アルツハイマー病モデルと交配、解析を進めた。

(3) APOE 遺伝子多型の作用機序についての研究、治療薬開発

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ことで血液中での APOE や脂質プロファイルが APOE2 と同様の表現型を示すことを確認した。また脳に直接投与することにより脳内の APOE についても APOE2 と同様の表現型を示した。治療効果について検討を現在行っている。

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、5FAD や PS19 との交配を進めている。最近 R136S 変異が A β 蓄積を抑制するとともに A β によって惹起されるタウの伝搬も抑制されるという動物モデルの結果が海外のグループから報告されており(Chen et al., Cell 2024)、我々の研究と競合するが、導入するモデルも異なるため同じ結果が得られるか確認するのは重要と考え、引き続き PS19 と交配したモデルなどの解析を進めている。

(4) 危険因子間の相互作用の検討

米国メイヨークリニックとの共同研究により、米国の National Alzheimer's Coordinating Center (NACC) の臨床病理データベースを解析し、肥満の認知機能や認知症に対する影響(肥満パラドックス)が APOE 多型によって修飾されるという興味深い知見を得た。その結果を、Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry に 2023 年 7 月に発表した。同誌9月号の Editorial commentary でも取り上げられるとともに、Editor's choice にも唯一選ばれた。

(5) 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関連する遺伝子、経路について、ELISA や real-time PCR による検証作業を進めた。また動物モデルの解析に先行して、細胞モデルでの解析も進めた。動物モデルの解析を進めている。

家族性変異 PSEN1 にも有効な A β 産生阻害剤の検証作業を進めたものの、期待していた A β 38 の増加をもたらす化合物を同定することはできなかった。スクリーニング評価系の再検討も考えたが、予算や人員の関係からこれ以上続行は難しいと判断した。

(6) 認知症およびフレイルに対する次世代テイラーメイド全人医療の開発

いくつかの神経変性関連マーカーについて SIMOA による超高感度 ELISA の開発を行い、従来の ELISA よりも感度が 100~1000 倍程度増加する測定系を開発することができた。またその他の ELISA も立ち上げている。現在、脳脊髄液や血液中においてこれら蛋白の測定が可能か否か、また疾病の有無の影響などについて、検討を進め、興味深い結果が得られた。論文の準備を進めている。

「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で検者間信頼性および再現性の検証を行った。両者ともに良好なデータが得られており、論文投稿したところ、高齢者のデータを求められ、倫理申請を行ったうえでデータを再度取得した。良好な結果が得られたので論文と再投稿した。

「マイエブリサイズ®」のワンアームの試験を行い、「20 歳前後の若い世代」と「30 歳~64 歳の幅広い世代」のデータをとり解析したところ、「マイエブリサイズ®」の効果を支持する良好な結果を得た。論文投稿の準備をしている。

「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)
- 3) 日本認知症学会 代議員(篠原 充)

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1) 原著

- 3) Tachibana K, Hirayama R, Sato N, Hattori K, Kato T, Takeda H, Kondoh M. Association of Plasma Claudin-5 with Age and Alzheimer Disease. Int J Mol Sci.2024 Jan 24;25(3):1419.
- 4) Mitsuru Shinohara, Ghupurjan Gheni, Junichi Hitomi, Guojun Bu, Naoyuki Sato. APOE genotypes modify the obesity paradox in dementia. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 2023 Sep;94(9):670-680.

(2) 書籍・総説

里 直行. アルツハイマー病と生活習慣病リスク, BIO Clinica, アルツハイマー病最前線, Vol.39 No.4, APR.2024.

(3) 特許

(4)その他

2. 学会発表

(1)特別講演・シンポジウム

- 5) 篠原 充. 危険因子や保護因子の作用から解き明かすアルツハイマー病の発症機序と治療戦略. 第42回日本認知症学会学術集会, シンポジウム 41. 2023年11月25日. 奈良市.
- 6) Naoyuki Sato. INTERACTION BETWEEN APOE GENOTYPE AND DIABETES IN LONGEVITY AND DEMENTIA. Cancer Research UK Cambridge Institute, 招待講演. 2023年4月3日. Cambridge.

(2)国際学会

- 2) Ghupurjan Gheni, Mitsuru Shinohara, Masami Masuda Suzukake, Akihiko Shindo, Hidekazu Tomimoto, Atsushi Watanabe, Masato Hasegawa, Naoyuki Sato. Effects of chronic cerebral hypoperfusion on tau propagation. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023年6月14日. 横浜.

(3)一般発表

- 1) 篠原 充. ApoE と受容体の結合を阻害する薬剤の検討. 脳とこころの研究センター第8回東海地区拡大ワークショップ, 2023年12月9日. 名古屋市.
- 2) 武倉 アブドグブル, 篠原 充, 鈴掛雅美, 新堂晃大, 渡邊淳, 富本秀和, 長谷川成人, 里 直行. 慢性脳低灌流はタウの蓄積伝播を抑制する. 第42回日本認知症学会学術集会, 2023年11月25日. 奈良市.
- 3) 篠原 充, 武倉 アブドグブル, 里 直行. ApoE と受容体の結合を阻害する薬剤の検討. 第42回日本認知症学会学術集会, 2023年11月25日. 奈良市.
- 4) Mitsuru Shinohara, Ghupurjan Gheni, Guojun Bu, Naoyuki Sato. Clinical stroke is associated with fewer Alzheimer's and Lewy body pathologies. 第42回日本認知症学会学術集会, 2023年11月25日. 奈良市.

(4)その他

- 5) 里 直行. 老化・老年病の分子基盤研究～細胞の老化等と日常診療とのつながりをふくめて～. 第148回 内科臨床研究会. 2024年3月2日. 名古屋市.
- 6) 里 直行. 認知機能の加齢による変化. 専門医・指導士認定委員会講習会 基礎・受験編. 2024年2月18日. 東京都(ハイブリッド開催).
- 7) 篠原 充. ヒトの脳などにおける認知症の分子病態. 大阪医科薬科大学大学院講義(領域統合型先端科学持論). 2024年1月18日. 大阪府.
- 8) 篠原 充. 脂質と老化. 大阪大学大学院薬学系研究科 講義. 2023年5月22日. 大阪府.
- 9) 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. 2023年5月11日. 名古屋市.

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) 里 直行, (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(科研費) 基盤研究(B). 10 万円.
- 3) 里 直行, (分担) 血液バイオマーカーを用いた超早期アルツハイマー病コホートの構築. 認知症研究開発事業. 200 万円.
- 4) 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. 国立研究開発法人日本医療研究開発機構. 320 万円(総額 416 万円).
- 5) 篠原 充, (代表) 高脂血症関連因子の認知症保護作用の分子機序の解明. 公益財団法人 堀科学芸術振興財団 2023 年度(第 32 回)研究助成(第 1 部). 200 万円.
- 6) 篠原 充, (代表) アルツハイマー病原因蛋白質と領域相関するセマフォリンと受容体の役割の解明. 公益財団法人 日本脳神経財団 2023 年度一般研究助成. 50 万円.

神経遺伝学研究部

I. 研究部概要

当研究部は、老年性認知症の最大の原因であるアルツハイマー病(AD)の発症前から初期に、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: 榎原泰史(7月~)

研究補助員: 竹井喜美, 近松幸枝(名古屋市立大学大学院薬学研究科博士後期課程), 西島里咲, 佐治多美子(11月~)

客員研究員: 齊藤貴志

外来研究員: 廣田湧(日本学術振興会 特別研究員 PD), 赤木一考, 山城梨沙(日本学術振興会 特別研究員 PD, 令和5年10月~令和6年2月まで)

研究生: 山城梨沙(名古屋市立大学大学院薬学研究科博士後期課程, 令和5年9月まで), 山本洵(名古屋市立大学大学院薬学研究科博士前期課程, 10月~)

III. 2023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

ADのプレクリニカル期の血液バイオマーカーとして、リン酸化タウが近年注目を集めている。AD患者死後脳の病理解析から、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、脳内のAβ病理とそれらリン酸化タウとの関係を明らかにするために、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、一方、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病理モデルマウスではそれらの軸索がAβ斑の周辺で変性様の形態として観察されることを見出した。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、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、Aβ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1)。

本年度は、Aβ病理モデルマウスで見出した血液バイオマーカーリン酸化タウの脳内局在が、ヒト剖検脳でも認められるかについての検証を行なった。東京都健康長寿医療センターより、Aβ陰性の認知機能健

常の高齢者(健常高齢者), A β 病理を呈する認知機能健常の高齢者(A β 陽性高齢者), そして A β 病理とともに顕著なタウ病理を呈する AD 患者(ともに 50~70 代)の脳皮質(第二前頭回)のパラフィン切片を分与いただき, A β 病理の形成と血液バイオマーカーリン酸化タウの脳内局在の関係を調べた。その結果, A β 斑の沈着のない健常高齢者の脳では, p-tau 217 のシグナルは検出されなかった。一方, A β 陽性高齢者の脳では, 顕著なタウ病理は認められないが, A β 病理モデルマウスで報告したように A β 斑の周囲のみで点状の p-tau 217 のシグナルが局在することを見出した。これら p-tau 217 のシグナルは, シナプスマーカーと共局在することも見出しており, 定量解析を進めている。これらの結果から, プレクリニカル期から AD 初期の血液バイオマーカーである p-tau 217 は, ヒト脳においても A β 病理周辺で生じるシナプス変性を反映している可能性が示された。p-tau 231, p-tau 181 の脳内局在についてもヒト剖検脳を用いた解析を進め, A β 病理モデルマウスのデータと概ね一致する結果を得ている(論文準備中)。

参考文献

1. Hirota Y. et.al. *Journal of Alzheimer's Disease*. 93:1065-1081, 2023.

(2) 青斑核ノルアドレナリン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, A β 病理モデルマウスの青斑核ノルアドレナリン神経細胞に特異的な遺伝子発現変化を解析し, 青斑核神経軸索変性のメカニズムの解明を進めた。さらに, 選定した治療標的候補については, 遺伝学的・薬理的な手法を用いて, A β 病理モデルマウスで見られるノルアドレナリン神経軸索の変性への抑止効果を検討した(論文準備中)。さらに, ヒト剖検脳を用いて, 老化から AD に至る過程で見られる青斑核ノルアドレナリン神経変性の機序を解明する研究を開始した。

(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, ショウジョウバエを用い, 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, AD のタウ病理で蓄積が見られる p-tau 202/205/208, p-tau 181, p-tau 217, p-tau 262 などのリン酸化タウが認められ, 生存率の有意な減少も認められた。また, 羽化後 5 週齢および 7 週齢においては, コントロールと比較して睡眠時間の減少が増悪することを見出した。本年度は, 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スクリーニングを行った。同定した分子について, *in vitro* の系にてタウのリン酸化実験を行ったところ, ヒトのタウを直接リン酸化することも見出した。さらに, これらの分子について, 生存

率や加齢に伴う睡眠の変化に与える影響を検討している(論文準備中)。

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、ショウジョウバエ脳で見られるグリア貪食能が加齢依存的に低下することを明らかにし、その背景にある分子メカニズムの解析を進めた。さらに、食餌による栄養状態の変化とグリア細胞の貪食活性の関係について解析を進めた。

2. 社会活動

- 1) 日本認知症学会代議員(飯島浩一)
- 2) 日本生化学会評議員, 代議員(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) 日本認知症学会代議員(関谷倫子)
- 6) 日本認知症学会若手委員(関谷倫子)
- 7) 日本生化学会評議員, 代議員(関谷倫子)

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Shinno K., Miura Y., Iijima K.M., Suzuki, E., and Ando, K. Axonal distribution of mitochondria maintains neuronal autophagy during aging via eIF2b. *eLife*, 2024, <https://doi.org/10.7554/eLife.95576.1>.
- 2) Maruko A., Iijima K.M., and Ando K. How the daily feeding pattern is generated: the feeding/fasting episodes are generated by peripheral CLOCK/CYCLE proteins and synchronized by neuronal molecular clocks. *iScience*, 26(11):108164, 2023.
- 3) 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) 書籍・総説

- 1) 関谷倫子, 飯島浩一, アルツハイマー病の遺伝学的リスク因子と診断・治療への薬理遺伝学的な意義(最前線), *ファルマシア*, 60 (3), 197-202, 2024.
- 2) 関谷倫子, アミロイド抗体薬の投与対象者を定める血液バイオマーカー(実験医学ミニレビュー), *実験医学*, 42(4), 561-563, 2024.

(3) 特許

(4)その他

2. 学会発表

(1)特別講演・シンポジウム

- 1) 山城梨沙, 関谷倫子, 飯島浩一, 老化に伴うグリア細胞貪食能の低下と食餌が与える影響について ～ ショウジョウバエを用いた検討～, 第 8 回東海地区連携拡大ワークショップ, 2023 年 12 月 9 日, 名古屋市.
- 2) 飯島浩一, イントロダクション, グリア多様性の理解に基づく精神・神経変性疾患の機序解明と治療法開発, 第 96 回日本生化学会大会, シンポジウム口頭発表, 2023 年 10 月 31 日, 福岡市.
- 3) 関谷倫子, アミロイド病理が引き起こすアストロサイトの変容と神経血管ユニットの破綻, グリア多様性の理解に基づく精神・神経変性疾患の機序解明と治療法開発, 第 96 回日本生化学会大会, シンポジウム口頭発表, 2023 年 10 月 31 日, 福岡市.
- 4) 飯島浩一, 遺伝子ネットワークと神経回路の解析からアルツハイマー病の発症機序を読み解く, 第 39 回 IBS セミナー, 口頭発表, 2023 年 9 月 27 日, 名古屋市立大学大学院医学研究科脳神経科学研究所, Web 開催.

(2)国際学会

- 1) Sakakibara, Y., Sekiya, M., Iijima, K.M. Mechanisms underlying reductions of serotonergic axon projections to the cortex in *App* knock-in mouse model of A β pathology. Alzheimer's & Parkinson's Diseases Conference (AD/PD 2024), 2024 年 3 月 5-9 日, Lisbon(ハイブリッド開催).
- 2) Hirota Y., Sakakibara Y., Takei K., Nishijima R., Iijima K.M., Sekiya M. Alzheimer's disease biomarker-related phospho-tau 181 signals localize to demyelinated axons of parvalbumin-positive GABAergic interneurons in *App* knock-in mouse. AAIC2023, 2023 年 7 月 16-20 日, Amsterdam(ハイブリッド開催).
- 3) Sakakibara Y., Hirota Y., Ibaraki K., Takei K., Nishijima R., Sekiya M., Iijima K.M. Reduced density of serotonergic axons without prominent neuron loss or tau pathology in the dorsal raphe nucleus in *App* knock-in mouse models of amyloid- β pathology. AAIC2023, 2023 年 7 月 16-20 日, Amsterdam(ハイブリッド開催).
- 4) Kikuchi M., Miyashita A., Hirota Y., Hara N., Hasegawa M., Sakakibara Y., Sekiya M., Saito Y., Murayama S., Iijima K.M., Ikeuchi T. Omics analysis of Alzheimer's disease stratified by the microglial polygenic effect. AAIC2023, 2023 年 7 月 16-20 日, Amsterdam(ハイブリッド開催).
- 5) Hirota Y., Sakakibara, Y., Takei, K., Nishijima, R., Sekiya, M., Iijima, K.M. Alzheimer's disease biomarker-related phospho-tau 181 signals localize to demyelinated axons of parvalbumin-positive GABAergic interneurons in *App* knock-in mouse models of amyloid- β amyloidosis. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023, 2023 年 6 月 12 日, 横浜市.

(3)一般発表

- 1) 榎原泰史, 廣田 湧, 茨木京子, 竹井喜美, 西島里咲, 関谷倫子, 飯島浩一. アミロイド病理モデルマウスにおける縫線核セロトニン作動性神経の変性機序の解析. 第 42 回日本認知症学会学術集会,

2023年11月24日, 奈良市.

- 2) 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. 脳内の A β 病理を反映する血液・髄液バイオマーカーリン酸化タウの脳内局在解析. 第 42 回日本認知症学会学術集会, 2023 年 11 月 25 日, 奈良市.
- 3) 近松幸枝, 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ヒトタウを発現するショウジョウバエモデルを用いた新規タウリン酸化酵素 salt-inducible kinase 3 の同定. 第 96 回日本生化学会大会, 2023 年 10 月 31 日, 福岡市.
- 4) 山城梨沙, 関谷倫子, 飯島浩一. 老齡ショウジョウバエ脳においてグリア貪食機能を制御・維持するメカニズムの解明. 第 96 回日本生化学会大会, 2023 年 10 月 31 日, 福岡市.
- 5) 廣田 湧. アミロイド病理を反映するアルツハイマー病バイオマーカーリン酸化タウの脳内局在. タウ研究会 2023, 2023 年 8 月 19 日, 名古屋市.
- 6) Hirota Y., Sakakibara Y., Takei K., Nishijima R., Sekiya M., Iijima K.M. Alzheimer's disease biomarker-related phospho-tau181 signals are localized to myelinated axons of parvalbumin-positive interneurons in an *App* knock-in mouse model of amyloid- β pathology. 第 46 回日本神経科学大会, 2023 年 8 月 2 日, 仙台市.
- 7) 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. アミロイド β 病理モデルマウスを用いたアルツハイマー病バイオマーカー関連リン酸化タウ 181, 217, 231 の脳内局在解析. 6NC リトリート(第 31 回 日本医学会総会), 2023 年 4 月 22 日, 東京.

(4) その他

V. 研究班会議の発表

- 1) 飯島浩一, 関谷倫子, 菊地正隆. AMED 認知症研究開発事業 キックオフミーティング「アルツハイマー病初期の青斑核ノルアドレナリン神経軸索変性の機序解明とその再生を促す治療標的の同定」. 2023 年度第一回班会議. 2023 年 6 月 15 日. Web 開催.

VI. メディア

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) 飯島浩一(代表). アルツハイマー病初期の青斑核ノルアドレナリン神経軸索変性の機序解明とその再生を促す治療標的の同定. AMED, 認知症研究開発事業. 800 万円(総額 4,050 万円).
- 2) 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. AMED, 脳とこころの研究推進プログラム事業. 350 万円(NCGG 総額 1,050 万円).
- 3) 飯島浩一(代表). アルツハイマー病初期の神経血管ユニットの破綻と青斑核神経細胞の軸索変性の機序解明. 科学研究費助成事業(科研費) 基盤研究(B). 280 万円(総額 1,430 万円).
- 4) 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). 100 万円 (総額 490 万円).
- 5) 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.
 - 6) 関谷倫子(分担). アルツハイマー病初期の青斑核ノルアドレナリン神経軸索変性の機序解明とその再生を促す治療標的の同定. AMED, 認知症研究開発事業. 350 万円.
 - 7) 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). 230 万円(総額 1,330 万円).
 - 8) 関谷倫子(分担). アルツハイマー病初期の神経血管ユニットの破綻と青斑核神経細胞の軸索変性の機序解明. 科学研究費助成事業(科研費) 基盤研究(B). 130 万円.
 - 9) 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.
 - 10) 榎原泰史(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).
 - 11) 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. 科学研究費助成事業(科研費) 特別研究員奨励費. 120 万円 (総額 370 万円).
 - 12) 廣田 湧(代表). 老化やアミロイド病理下におけるコリン作動性神経機能低下の機序解明と治療標的探索. 科学研究費助成事業(科研費) 若手研究. 130 万円 (総額 350 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 プロジェクト (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

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、前年度に 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のに続き、今年度も調整費の提案が採択され、最新型のバイオマーカー測定装置の HISCL-5000 と Simoa HD-X が導入され、血液バイオマーカー研究が加速された。

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, 田中絵実

研究補助員：杉浦優子, 神藤由香, 古川友光子

外来研究員：文堂昌彦, 足達俊吾, 石井 学, 今井賢一郎

研 究 生：NINA LIEDTKE(1月~)

III. 2023 年度の活動内容

1. 研究活動

(1) BATON 研究の推進とまとめ (中村・二橋)

AMED 研究の BATON プロジェクトが今年度末で終了した。本プロジェクトの最もコアな部分は、近畿大学

医学部(Kindai)、東京都健康長寿医療センター(TMIG)との3施設共同の前向き研究であり、当センターの脳機能画像診断開発部(加藤部長)と共同で推進した。最終的に本プロジェクト全体で534例が登録された(表1)。全対象者について、ATX(I)N (A: Amyloid, T: Tau, X: others (I: Neuroinflammation), N: Neurodegeneration)対応の血液バイオマーカー(A β , pTau181/pTau217, GFAP, NfL 等)の測定を行った。また、A β -PET, Tau-PET, FDG-PET, MRI 等の画像検査や、認知機能検査の結果を解析し、血液バイオマーカーのパフォーマンスの検証を行い、血液バイオマーカーの臨床的有用性を明らかにした。

表1:BATON プロジェクト全体の登録者

		CN	MCI	AD	non-AD
Overall	n (Male : Female)	226 (137 : 89)	166 (84 : 82)	96 (38 : 58)	46(25 : 21)
	age	75.3 \pm 6	76.4 \pm 7.7	69.8 \pm 10.4	72.4 \pm 8
	MMSE	28.2 \pm 1.6	25.8 \pm 2.7	20 \pm 5.8	22 \pm 6.2
	A β - : A β +	(166 : 55)	(84 : 81)	(3 : 92)	(38 : 8)
	A β -PET実施数(FMM: FBP: PiB)	(213 : 5 : 3)	(157 : 1 : 7)	(90 : 0 : 5)	(44 : 0 : 2)
	Tau-PET実施数(MK: PMPBB3)	(157 : 5)	(84 : 9)	(78 : 9)	(42 : 2)
	FDG-PET実施数	130	82	83	40
	MRI 実施数	226	166	96	46
	APOE n (E4+ : E4-)	(48 : 178)	(51 : 115)	(33 : 63)	(6 : 40)
NCGG	n (Male : Female)	158(96 : 62)	52(26 : 26)	45(17 : 28)	15(8 : 7)
	age	74.8 \pm 6.1	74.7 \pm 9.2	65.4 \pm 10.1	72.6 \pm 7.3
	MMSE	28.3 \pm 1.6	25.1 \pm 3	18.4 \pm 5.5	20.5 \pm 4.8
	A β - : A β +	(105 : 48)	(20 : 31)	(2 : 42)	(11 : 4)
	A β -PET実施数(FMM: FBP: PiB)	(148 : 5 : 0)	(50 : 1 : 0)	(44 : 0 : 0)	(15 : 0 : 0)
	Tau-PET実施数(MK: PMPBB3)	(155 : 0)	(47 : 0)	(42 : 0)	(13 : 0)
	FDG-PET実施数	124	41	41	11
	MRI 実施数	158	52	45	15
	APOE (n) E4+ : E4-	(40 : 118)	(21 : 31)	(14 : 31)	(3 : 12)
Kindai	n (Male : Female)	6(3 : 3)	41(17 : 24)	42(18 : 24)	29(15 : 14)
	age	64 \pm 6.7	72.5 \pm 8	72.4 \pm 9.1	72.2 \pm 8.6
	MMSE	29.3 \pm 1.2	27.1 \pm 2.6	20.5 \pm 5.3	22.5 \pm 6.8
	A β - : A β +	(5 : 1)	(18 : 23)	(1 : 41)	(25 : 4)
	A β -PET実施数(FMM: FBP: PiB)	(6 : 0 : 0)	(41 : 0 : 0)	(40 : 0 : 2)	(29 : 0 : 0)
	Tau-PET実施数(MK: PMPBB3)	(1 : 5)	(32 : 9)	(33 : 9)	(27 : 2)
	FDG-PET実施数	6	41	42	29
	MRI 実施数	6	41	42	29
	APOE (n) E4+ : E4-	(1 : 5)	(17 : 24)	(17 : 25)	(2 : 27)
TMIG	n (Male : Female)	62(38 : 24)	73(41 : 32)	9(3 : 6)	2(2 : 0)
	age	77.7 \pm 4	79.7 \pm 4.1	79.3 \pm 6.4	74.5 \pm 6.4
	MMSE	27.8 \pm 1.6	25.6 \pm 2.2	24.9 \pm 6.3	27.5 \pm 0.7
	A β - : A β +	(56 : 6)	(46 : 27)	(0 : 9)	(2 : 0)
	A β -PET実施数(FMM: FBP: PiB)	(59 : 0 : 3)	(66 : 0 : 7)	(6 : 0 : 3)	(0 : 0 : 2)
	Tau-PET実施数(MK: PMPBB3)	(1 : 0)	(5 : 0)	(3 : 0)	(2 : 0)
	FDG-PET実施数	0	0	0	0
	MRI 実施数	62	73	9	2
	APOE (n) E4+ : E4-	(7 : 55)	(13 : 60)	(2 : 7)	(1 : 1)

(2) 認知症の進行を予測するためのグリア線維性酸性タンパク質 (GFAP) の血中濃度: 系統的レビューとメタ分析(二橋)

認知機能正常または軽度認知障害 (MCI) における将来の認知機能低下の進行を予測するマーカーが必要である。血中 GFAP 濃度の予後予測力を評価する縦断的研究が増加している。

方法

2023年12月31日までの血中 GFAP 濃度の予後価値を評価する研究について、PubMed と

EMBASE を検索した。2 人の独立した研究者が抄録を二重スクリーニングし、適格性を決定、記述データと定量データを抽出し、改訂された QUIPS ツールを使用してバイアスのリスクを評価した。そして可能な場合にランダム効果メタ分析を実施した。

結果

最終的に、19 件の研究が組み入れられた。血中 GFAP 値は、単一因子として評価した場合、有意な予後効果(要約非調整ハザード比[HR]=2.40;95%信頼区間[CI]: 1.81-3.19)を有している。しかし、従来の予後因子や p-Tau を含む他の認知症バイオマーカーを用いた複合モデルで調整すると、予後効果は有意ではなかった(要約調整 HR=1.23;CI:0.22-6.80)。

将来の認知機能低下を予測する識別能について血液中の GFAP 値は、単一因子として評価した場合には、まずまずの結果であった(要約 C 統計量=0.76;CI:0.70-0.80)。しかし、従来の予後因子と他の認知症バイオマーカーを加えた複数モデルで評価すると、識別能は優れたものとなった(要約 C 統計量=0.90;CI:0.86-0.93)。

結論

血中 GFAP レベルは単一因子として認知機能低下の予測に有用であるものの、その独立した予後効果は大きくないものと思われる。認知症を発症する可能性のある個人を確実に予測するための予後モデルを開発する際には、他の重要な予後因子を追加する必要があると考えられる。

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)
- 4) 日本老年医学会雑誌 特集企画(中村昭範)

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1)原著

- 1) Shang C, Sakurai K, Nihashi T, Arahata Y, Takeda A, Ishii K, Ishii K, Matsuda H, Ito K, Toyama H, Kato T, Nakamura A. Comparison of Consistency in Centiloid Scale Among Different Analytical Methods in Amyloid PET: the CapAIBL, VIZCalc, and Amyquant Methods. *Annals of Nuclear Medicine*. 2024; 38(6):460-467.
- 2) Zhang S, Sala G, Nakamura A, Kato T, Furuya K, Shimokata H, Gao X, Nishita Y, Otsuka R. Associations of dietary patterns and longitudinal brain-volume change in Japanese community-dwelling adults: results from the national institute for longevity sciences-longitudinal study of aging. *Nutrition Journal*. 2024; 23(1):34.
- 3) Nihashi T, Sakurai K, Kato T, Kimura Y, Ito K, Nakamura A, Terasawa T. Blood levels of glial fibrillary acidic protein for predicting clinical progression to Alzheimer's disease in adults without dementia: a

systematic review and meta-analysis protocol. *Diagn Progn Res.* 2024; 8(1):4.

- 4) Winston CN, Langford O, Levin N, Raman R, Yarasheski K, West T, Abdel-Latif S, Donohue M, Nakamura A, Toba K, Masters CL, Doecke J, Sperling RA, Aisen PS, Rissman RA. Evaluation of Blood-Based Plasma Biomarkers as Potential Markers of Amyloid Burden in Preclinical Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2023; 92(1):95-107.
- 5) 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. Neuroimaging biomarkers of glial activation for predicting the annual cognitive function decline in patients with Alzheimer's disease. *Brain Behav Immun.* 2023; 114:214-220.
- 6) Hampel H, Hu Y, Cummings J, Mattke S, Iwatsubo T, Nakamura A, Vellas B, O'Bryant S, Shaw LM, Cho M, Batrla R, Vergallo A, Blennow K, Dage J, Schindler SE. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: Current state and future use in a transformed global healthcare landscape. *Neuron.* 2023; 111(18):2781-2799.

(2) 書籍・総説

- 1) 中村昭範. 認知症の血液バイオマーカー 特集によせて. *日本老年医学会雑誌. 日本老年医学会.* 2024; 61(1); 22.
- 2) 櫻井圭太, 二橋尚志, 金田大太, 伊藤健吾, 橋詰良夫, 加藤隆司. 画像診断医が知っておくべき抗アミロイド抗体疾患修飾薬「レカネマブ (レケンビ®)」にまつわるABC. *臨床画像.* 2024; 40(1): 104-113.
- 3) 金子直樹, 中村昭範. 質量分析を用いた血液バイオマーカー測定法の開発. *医学のあゆみ.* 2023; 287(13): P931-936.
- 4) 加藤隆司, 櫻井圭太, 二橋尚志. アミロイドPETイメージング —アミロイド抗体薬による治療を迎えて. *医学のあゆみ.* 2023; 287(13): 952-957.
- 5) 中村昭範. 髄液・血液バイオマーカー. *月刊臨床神経科学 CLINICAL NEUROSCIENCE.* 中外医学社. 2023; 41(9): 1162-1166.
- 6) 加藤隆司, 二橋尚志, 櫻井圭太, 木村泰之, 中村昭範, 伊藤健吾. 4.画像 1.タウPETによる認知症イメージング. *Annual Review 神経2023.* 中外医学社. 2023; P40-45.

(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 : 2016年9月9日. 登録番号:455420. 登録日:2023年9月27日(インド特許). 特許権者:SHIMADZU CORPORATION、NATIONAL CENTER FOR GERIATRICS AND GERONTOLOGY.

(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. BATONプロジェクト. シンポジウム43 血液バイオマーカーが拓く認知症医療の新たな可能性. 第42回日本認知症学会学術集会, シンポジウム. 2023年11月26日. 奈良.
- 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5回日本核医学会近畿支部会, 特別講演. 2023年7月8日. 東大阪.
- 3) Nakamura A. Blood-based Amyloid, Tau, and Other Neuropathological biomarkers (BATON) project in Japan. Symposium: Recent topics in Biomarker of Dementia. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023, 招待講演. 2023年6月13日. 横浜.
- 4) 中村昭範. アルツハイマー病の血液診断の可能性. 実地医家スキルアップセミナー1 臨床家を知るべき新しい検査手法. 第23回日本抗加齢医学会総会, 2023年6月11日. 東京.
- 5) 中村昭範. アルツハイマー病の早期診断に役立つバイオマーカー. 第87回日本生化学会中部支部例会・シンポジウム, 2023年5月27日. Web開催.

(2) 国際学会

- 1) Kaneko N, Takahashi R, Kato T, Arahata Y, Sekiya S, Iwamoto S, Tanaka K, Nakamura A, BATON study group. Analysis of Neurogranin ratios for an exploration of neurodegeneration biomarker. Alzheimer's & Parkinson's Diseases Conference (AD/PD) 2024, 2024年3月5-9日. Lisbon (ハイブリッド開催).
- 2) Nakamura A, Kato T. Imaging and blood biomarkers for early diagnosis and early intervention of dementia. 画像や血液バイオマーカーによる認知症の早期診断と検診・診療への応用. Independent Ageing 2023, 2023年10月5日. 常滑 (ハイブリッド開催).
- 3) Kaneko N, Takahashi R, Kato T, Arahata Y, Sekiya S, Iwamoto S, Tanaka K, Nakamura A, BATON study group. Exploratory research on Neurogranin ratios for biomarkers of neurodegeneration. Alzheimer's Association International Conference (AAIC)2023, 2023年 7月16-20日. Amsterdam (ハイブリッド開催).
- 4) Ishii K, Yamada T, Hanaoka K, Kaida H, Ishii K, Kato T, Nakamura A, BATON Study Group. Validation of a Glucose Metabolism to Tau Deposition Ratio Image in the Alzheimer's Continuum. SNMMI 2023, 2023年6月24日. Chicago (ハイブリッド開催).
- 5) 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. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023, 2023年6月14日. 横浜.
- 6) Kato T, Nishida H, Ono H, Utsumi S, Iwata K, Sakurai K, Nihashi T, Kimura Y, Takeda A, Arahata Y, Ishii K, Ishii K, Ito K, Nakamura A, BATON study group. Inter-rater consistency of visual binary read of flutemetamol amyloid PET. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023, 2023年6月13日. 横浜.
- 7) Cai C, Kato T, Iwata K, Arahata Y, Nakamura A, MULNIAD study group. Altered functional connectivity between the primary visual cortex and cerebellum in Alzheimer's disease. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023, 2023年6月12日. 横浜.

(3) 一般発表

- 1) 尚 聡, 櫻井圭太, 二橋尚志, 岩田香織, 加藤隆司, 伊藤健吾, 新畑 豊, 武田章敬, 中村昭範, BATON Study Group. 異なる解析法における Centiloid スケール一致性の検討— CapAIBL法と

- VIZCalc法の比較- 第42回日本認知症学会学術集会, 2023年11月25日. 奈良.
- 2) 岩崎千絵, 大森智織, 須藤裕子, 平賀経太, 勝野雅央, 山田誉大, 石井一成, 新飯田俊平, 文堂昌彦, 加藤隆司, 中村昭範. 血中マイクロ RNA を用いた認知症疾患の層別化. 第42回日本認知症学会学術集会, 2023年11月25日. 奈良.
 - 3) 安野史彦, 渡邊 淳, 木村泰之, 山内夢叶, 小縣 綾, 阿部潤一郎, 南 博之, 二橋尚志, 横井克典, 服部沙織, 下田信義, 春日健作, 池内 健, 武田章敬, 櫻井 孝, 伊藤健吾, 加藤隆司. アルツハイマー型認知症における精神行動症状と血漿IL-6濃度の関係について. 第42回日本認知症学会学術集会, 2023年11月24日. 奈良.
 - 4) 田代 学, 平岡宏太良, 富田尚希, 小林良太, TEKEA Berihu, WU Yingying, 原田龍一, 菊池飛鳥, 武田和子, 草場美津江, 菊池昭夫, 古川勝敏, 渡部浩司, 麦倉俊司, 川勝 忍, 石井賢二, 二橋尚志, 加藤隆司, 古本祥三, 岡本信行. 認知症疾患の層別化における^[18F]SMBT-1の有効性の検討プロジェクトの経過報告2023. 第42回日本認知症学会学術集会, 2023年11月24日. 奈良.
 - 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. 神経変性バイオマーカー探索のための血漿Neurogranin比の解析. 第42回日本認知症学会学術集会, 2023年11月24日. 奈良.
 - 6) 二橋尚志, 櫻井圭太, 加藤隆司, 木村泰之, 伊藤健吾, 中村昭範, 寺澤晃彦. アルツハイマー型認知症の診断に使用される血液 GFAP の臨床エビデンスマップ. 第42回日本認知症学会学術集会, 2023年11月24日. 奈良.
 - 7) 櫻井圭太, 蔡 暢, 二橋尚志, 新畑 豊, 武田章敬, 岩田香織, 中村昭範, 加藤隆司, 伊藤健吾, BATON Study Group. Tau covariance network 解析によるアルツハイマー病連続体の病態解析. 第42回日本認知症学会学術集会, 2023年11月24日. 奈良.
 - 8) 岩田香織, 櫻井圭太, 二橋尚志, 加藤隆司, 里 直行, 新畑 豊, 田中美香, 新飯田俊平, 中村昭範, BATON Study Group. 認知機能正常高齢者におけるTau病変の拡がりやATNバイオマーカーとの関係. 第42回日本認知症学会学術集会, 2023年11月24日. 奈良.
 - 9) 小縣 綾, 池沼 宏, 二橋尚志, 安野史彦, 市瀬正則, 服部沙織, 佐藤弥生, 森下 浩, 伊藤健吾, 加藤隆司, 木村泰之. ミクログリア特異的に発現するCSF1Rを標的とした新規脳PET製剤^[11C]NCGG401のFirst in human 試験. 第63回日本核医学会学術総会, 2023年11月16日. 大阪.
 - 10) 櫻井圭太, 二橋尚志, 加藤隆司, 岩田香織, 池沼 宏, 木村泰之, 武田章敬, 新畑 豊, 伊藤健吾, 中村昭範, BATON Study Group. 18F-MK6240PETによるアルツハイマー病連続体T (Tau) の評価 - 部分容積効果補正の影響-. 第63回日本核医学会学術総会, 2023年11月16日. 大阪.
 - 11) 加藤隆司, 納富恵至, 小野北斗, 石井賢二, 石井一成, 岩田香織, 櫻井圭太, 二橋尚志, 中村昭範, BATON Study Group. FlutemetamolアミロイドPETの中央読影における読影者間一致率の検討. 第63回日本核医学会学術総会, 2023年11月16日. 大阪.
 - 12) 二橋尚志, 徳田隆彦, 金子直樹, 櫻井圭太, 建部陽嗣, 新畑 豊, 武田章敬, 加藤隆司, 伊藤健吾, 中村昭範, BATON Study Group. 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の検討. 第63回日本核医学会学術総会, 2023年11月16日. 大阪.
 - 13) 櫻井圭太, 二橋尚志, 加藤隆司, 岩田香織, 池沼 宏, 木村泰之, 武田章敬, 新畑 豊, 伊藤健吾, 中村昭範, BATON Study Group. アルツハイマー病連続体ATN因子におけるカットオフ値の決定 -各種画像検査を用いた検討-. 第63回日本核医学会学術総会, 2023年11月16日. 大阪.

- 14) 平賀経太, 服部誠, 佐竹勇紀, 玉腰大悟, 福島大喜, 坪井 崇, 佐藤茉紀, 志水英明, 山本昌幸, 若井正一, 横井克典, 鈴木啓介, 新畑 豊, 鷺見幸彦, 中村昭範, 徳田隆彦, 勝野雅央. レビー小体病患者およびハイリスク者の神経変性関連血液バイオマーカーに関する検討. 第17回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres, 2023年 7月20日. 大阪.
- 15) 平賀経太, 服部 誠, 佐竹勇紀, 玉腰大悟, 坪井 崇, 佐藤茉紀, 志水英明, 山本昌幸, 若井正一, 横井克典, 鈴木啓介, 新畑 豊, 鷺見幸彦, 中村昭範, 徳田 隆, 勝野雅央. レビー小体病患者およびハイリスク者の神経変性関連血液バイオマーカーに関する検討. 第64回日本神経学会学術大会, 2023年5月31日. 千葉.

(4) その他

V. 研究班会議の発表

- 1) 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, 2023年 6月29日. Web 開催.
- 2) 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」. 2023年度第一回班会議, 2023年 6月22日. NCGG (Web 同時併催).
- 3) 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」. AMED サイトビジット, 2023年 6月22日.

VI. メディア

VII. 受賞

- 1) 櫻井圭太, 蔡 暢, 二橋尚志, 新畑 豊, 武田章敬, 岩田香織, 中村昭範, 加藤隆司, 伊藤健吾, BATON Study Group. Tau covariance network 解析によるアルツハイマー病連続体の病態解析. 第42回日本認知症学会学術集会, 2023年 11月24日. 奈良. 日本認知症学会奨励賞受賞.

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. 14,904万円 (総額 37,793万円).
- 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. 6,000万円.
- 3) 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. 185万円.
- 4) 中村昭範(分担). 共生に向けた認知症早期発見・早期介入実証プロジェクト研究. 厚生労働行政推進調査事業費. 13,000万円.
- 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)(一般). 10 万円.
- 6) 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.
 - 7) 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). 55 万円 (総額 90 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). 13 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、データ解析を実施し、成果をとりまとめ国際誌に投稿し、掲載が受理された。また、試験によって得られた成果に基づいて、エビデンスを社会実装するため社会実装用のプログラムを開発し、愛知県大府市にて実現可能性を検証した。

(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

MCI 高齢者を対象に、1) 異なる対策が取られた日本とフィンランドのデータを用いて、ライフスタイルや健康度自己評価への影響を比較(国際比較)、2) COVID-19 の時間経過によるライフスタイルや健康度自己評価の変化(経時的変化の比較)を比較した。友人や親戚への連絡や他人との親密感・親近感といった社会的因子に否定的な影響が認められ、この影響は1年後も多くに持続する傾向が、日本とフィンランドの二カ国のデータから確認された。

(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徴の検討、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、手引きの改訂版と普及に向けた縮刷版と Web 版の開発を行った。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を修了し、論文作成を進めている。

II. 構成員

部 長：櫻井 孝
副 部 長：黒田佑次郎
研 究 員：杉本大貴(～8 月)、藤田康介
特任研究員：松本奈々恵、内田一彰、横山陽子
外来研究員：藤沢知里、安藤貴史、岸野義信、杉本大貴(9 月～)

III. 2023 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、認知障害を有する高齢者 2 型糖尿病 154 名である (70 歳から 85 歳)。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) などで構成される多因子介入によって、主要アウトカムである認知機能のコンポジットスコアの変化に統計学的有意な群間差は認められなかったが、記憶機能の改善を認めた。当年度は、得られた成果をとりまとめ、国際誌へ投稿し掲載が受理された³。

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)。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) で構成される多因子介入によって、主要アウトカムである認知機能のコンポジットスコアの変化に統計学的有意な群間差は得られなかった。しかし、運動指導や認知トレーニングのアドヒアランスが良好な者、アポリポ蛋白 E 遺伝子の E4 多型の保因者、脳の神経細胞の炎症を反映する GFAP (glial fibrillary acidic protein) が上昇している参加者において介入効果が得られやすい可能性を示した。当年度は、得られた成果をとりまとめ、国際誌へ投稿し掲載が受理された⁴。また、本試験によって得られた成果を社会実装するため、社会実装用のプログラムを作成し、愛知県大府市にて実施可能性を検証した。

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.](#)
3. [Sugimoto T, et al. J Prev Alzheimers Dis. 2024. In press.](#)
4. [Sakurai T, et al. Alzheimers Dement. 2024. In press](#)

(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、健常高齢者において筋肉量の減少や腹部脂肪・内臓脂肪がその後の認知機能低下を早めること^{1,2}、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³、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、CGM によって評価した糖代謝異常と認知機能と脳小血管病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や脳小血管病、特にラクナ梗塞や血管周囲腔拡大と関連していた^{4,5}。

参考文献

1. Uchida K, et al. *J Nutr Health Aging*. 2024;28(3):100175.
2. Uchida K, et al. *J Nutr Health Aging*. 2023;27(11):932-939.
3. Kishino Y, et al. *Clin Nutr*. 2022;41(9):1906-1912.
4. Sugimoto, et al. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(12):3831-3836.
5. Sugimoto, et al. *Diabetes Obes Metab*. 2024. In press.

(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

MCI)の高齢者を対象に、1) COVID-19 パンデミックで異なる対策が取られた日本とフィンランドのデータを用いて、ライフスタイルや健康度自己評価への影響を比較(国際比較)、2) COVID-19 の時間経過によるライフスタイルや健康度自己評価の変化(経時的変化の比較)を、記述疫学・分析疫学の手法で分析することを目的とする。対象者は J-MINT 研究に参加をした MCI 高齢者とし、ベースライン調査 410 人とフォローアップ調査 380 人から回答を得た。主要アウトカムは、ライフスタイルの変化に関する項目(否定的変化と肯定的変化にグループ化、主要な説明変数は社会的対策の有無とした。解析は二項ロジスティック解析により、調整済みオッズ比と 95%信頼区間を推定した。これら一連の分析を、国際比較のために、フィンランドの研究者に同様の手続きでの分析を依頼した。その結果、COVID-19 に伴い、友人や親戚への連絡や他人との親密感・親近感といった社会的因子について否定的な影響が認められ、この否定的な影響は1年後も多くに持続する傾向が、日本とフィンランドの二カ国のデータから確認された。さらに、COVID-19 の対策とライフスタイルの関連の分析においても、社会的距離をとる等の対策をとった群がより否定的なライフスタイルの変化を経験しているという知見から、対策をとることの否定的な影響を周知するとともに、生活の中でできる範囲での工夫(食事等)を推奨することが求められる。

(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

認知症に伴って立位保持中の姿勢調整や歩行に異常を来すことが知られている。このような静的・動的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おり、認知症ケアの観点から臨床的に重要な課題である一方、これまでの研究においてメカニズムの解明には至っていない。さらに、これら

の特徴の解明は認知症の病態理解を進めるのみならず、認知症の診断補助や予後予測に資する新たな認知症デジタルバイオマーカーの開発に発展する可能性を秘めている。そこで、本研究では、認知症に伴って生じる静的・動的な姿勢制御の変調の特徴やそれらが生じるメカニズム、それらがもつ臨床的意義を明らかにすることを目的に実施している。

本年度は、昨年度の成果を論文としてまとめ¹、報告するとともに認知症に伴う重心動揺の異常に関連する神経基盤の解明を目的として脳機能画像診断開発部との共同研究を新たに開始した。

脳内の機能的結合 (functional connectivity, FC) は開眼・閉眼によって変化することが知られている。脳機能画像診断開発部の最近の研究によると、アルツハイマー型認知症 (AD) 患者は開眼・閉眼による一次視覚野と小脳の FC の変化のパターンが認知機能正常者や MCI 者と異なることが示された。小脳は体幹のバランスコントロールにおいて重要な役割を果たしているため、本研究では AD 患者における一次視覚野と小脳の FC と重心動揺の関連性を検討した。

対象は MULNIAD study (Multimodal NeuroImaging for Alzheimer's disease Diagnosis) の参加者のうち、当院もの忘れセンターへの受診歴があるものとした。ただし、resting state functional MRI と重心動揺の測定期間に 1 年以上の乖離がある場合は解析から除外した。アミロイド-PRT 陽性の MCI 群 (MCI+群) 13 名と AD 群 11 名が解析対象となり、開眼条件 (EO)、閉眼条件 (EC) のそれぞれにおいて FC と重心動揺 (足圧中心の平均移動速度) の相関分析を実施した。その結果、EO では FC と重心動揺の間に有意な相関が認められたが ($r = -0.45$, $P = 0.036$)、EC 条件では認められなかった ($r = -0.077$, $P = 0.73$)。本研究により、一次視覚野と小脳間の FC の変化が AD 患者におけるバランス制御の低下に寄与している可能性が示唆された。

参考文献

1. Fujita K, et al. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, 79(4), 2024

(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、手引きの改訂版と普及に向けた縮刷版と Web 版の開発を行った¹。愛知県大府市と神奈川県川崎市の 2 つのフィールドで 34 名 (89.4%) の参加者が全 24 セッションを完遂した。主要評価項目である解析対象者の MoCA-J の変化量は 1.2 点 (介入前: 21.9 点、介入後: 23.3 点) であり、統計学的有意な改善を認めた ($p=0.007$)。外部対照群と傾向スコアマッチングした対象を用いた解析 (介入群 $N=18$, 対照群 $N=18$) においても、介入群は外部対照群と比較して有意な MoCA-J の改善を認めた ($P<0.001$)。以上から、本手引きを用いた介入プログラムの有効性が確認され、今後のエビデンスに基づく社会実装に向けて、普及・活用することが期待できる。

参考文献

1. Kuroda Y, et al. **Health Expect**, 27(1), 2023

2. 社会活動

- 1) PLOS ONE Academic Editor (黒田佑次郎)
- 2) 日本公衆衛生学会高齢者モニタリング・レポート委員会 (黒田佑次郎)
- 3) Japan CDC Working Group 委員 (黒田佑次郎)
- 4) 国際放射線防護学会 Task Group on Public Understanding 委員 (黒田佑次郎)
- 5) 日本疫学会 社会実装ワーキンググループ委員 (黒田 佑次郎)

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Sugimoto T, Sakurai T, Uchida K, Kuroda Y, Tokuda H, Omura T, Noguchi T, Komatsu A, Nakagawa T, Fujita K, Matsumoto N, Ono R, Crane PK, Saito T. Impact of Type 2 Diabetes and Glycated Hemoglobin Levels Within the Recommended Target Range on Mortality in Older Adults With Cognitive Impairment Receiving Care at a Memory Clinic: NCGG-STORIES. *Diabetes Care*. 2024 Mar 12;dc232324. doi: 10.2337/dc23-2324. Epub ahead of print.
- 2) Uchida K, Sugimoto T, Tange C, Nishita Y, Shimokata H, Saji N, Kuroda Y, Matsumoto N, Kishino Y, Ono R, Akisue T, Otsuka R, Sakurai T. Association between abdominal adiposity and cognitive decline in older adults: a 10-year community-based study. *The Journal of nutrition, health and aging*. 2024;28(3):100175. doi:10.1016/j.jnha.2024.100175.
- 3) Okahashi S, Noguchi T, Ishihara M, Osawa A, Kinoshita F, Ueda I, Kamiya M, Nakagawa T, Kondo I, Sakurai T, Arai H, Saito T. Dyadic Art Appreciation and Self-Expression Program (NCGG-ART) for People with Dementia or Mild Cognitive Impairment and Their Family Caregivers: A Feasibility Study. *Alzheimers Dis*. 2024;97(3):1435-1448. doi: 10.3233/JAD-231143.
- 4) Fujita K, Sugimoto T, Noma H, Kuroda Y, Matsumoto N, Uchida K, Kishino Y, Sakurai T. Postural control characteristics in Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies, and vascular dementia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2024 Feb 27;glae061. doi: 10.1093/gerona/glac061. Online ahead of print.
- 5) Omura T, Inami A, Sugimoto T, Kawashima S, Sakurai T, Tokuda H. Tirzepatide and Glycemic Control Metrics Using Continuous Glucose Monitoring in Older Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: An Observational Pilot Study. *Geriatrics* 2024, 9(2), 27; Published: 26 February 2024.
- 6) Tokuda H, Hori T, Mizutani D, Hioki T, Kojima K, Onuma T, Enomoto Y, Doi T, Matsushima-Nishiwaki R, Ogura S, Iida H, Iwama T, Sakurai T, Kozawa O. Inverse relationship between platelet Akt activity and hippocampal atrophy: A pilot case-control study in patients with diabetes mellitus. *World J Clin Cases*. 2024 Jan 16;12(2):302-313. doi: 10.12998/wjcc.v12.i2.302.
- 7) Kuroda Y, Sugimoto T, Satoh K, Nakagawa T, Saito T, Noguchi T, Komatsu A, Uchida K, Fujita K, Ono R, Arai H, Sakurai T. Relationship between Mortality and Vitality in Patients with Mild Cognitive Impairment / Dementia: An 8-year Retrospective Study. *Geriatr Gerontol Int*. 2024 Mar;24 Suppl 1:221-228. doi: 10.1111/ggi.14794. Epub 2024 Jan 18.
- 8) Shigemizu D, Fukunaga K, Yamakawa A, Suganuma M, Fujita K, Kimura T, Mushiroda T, Sakurai T, Niida S, Ozaki K. The HLA-DRB1*09:01-DQB1*03:03 haplotype is associated with the risk for late-onset Alzheimer's disease in APOE ε4-negative Japanese adults. *NPJ Aging*. 2024 Jan 2;10(1):3. doi: 10.1038/s41514-023-00131-3.
- 9) Sugimoto T, Tokuda H, Miura H, Kawashima S, Omura T, Ando T, Kuroda Y, Matsumoto N, Fujita K, Uchida K, Kishino Y, Sakurai T. Longitudinal association of continuous glucose monitoring-derived metrics with cognitive decline in older adults with type 2 diabetes: A 1-year prospective observational study. *Diabetes Obes Metab*. 25(12):3831-3836, 2023 doi: 10.1111/dom.15275.

- 10) Uchida K, Sugimoto T, Tange C, Nishita Y, Shimokata H, Saji N, Kuroda Y, Matsumoto N, Kishino Y, Ono R, Akisue T, Otsuka R, Sakurai T. Association between Reduction of Muscle Mass and Faster Declines in Global Cognition among Older People: A 4-Year Prospective Cohort Study. *J Nutr Health Aging*. 27(11):932-939, 2023. doi:10.1007/s12603-023-2007-9.
- 11) Sugimoto T, Sakurai T, Noguchi T, Komatsu A, Nakagawa T, Ueda I, Osawa A, Lee S, Shimada H, Kuroda Y, Fujita K, Matsumoto N, Uchida K, Kishino Y, Ono R, Arai H, Saito T. Developing a predictive model for mortality in patients with cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry*. 38(11):e6020, 2023 doi: 10.1002/gps.6020.
- 12) Yasuno F, Kimura Y, Ogata A, Ikenuma H, Abe J, Minamia M, Nihashi T, Yokoi K, Hattori S, Shimoda N, Watanabe A, Kasuga K, Ikeuchi T, Takeda A, Sakurai T, Ito K, Kato T. Neuroimaging biomarkers of glial activation for predicting the annual cognitive function decline in patients with Alzheimer's disease. *Brain Behav Immun*. 2023 Nov;114:214-220. doi: 10.1016/j.bbi.2023.08.027. Epub 2023 Aug 28.
- 13) Kuroda Y, Fujita K, Sugimoto T, Uchida T, Shimazu T, Saito J, Arai H, Sakurai T. Feasibility of a Community-Adapted Multi-Domain Intervention for Dementia Prevention among Older Adults: A Research Protocol. *Arch Public Health*. 2023 Oct 31;81(1):191. doi: 10.1186/s13690-023-01205-0.
- 14) Kuroda Y, Goto A, Sugimoto T, Fujita K, Uchida K, Matsumoto N, Shimada H, Ohtsuka R, Yamada M, Fujiwara Y, Seike A, Hattori M, Ito G, Arai H, Sakurai T. Participatory approaches for developing a practical handbook integrating health information for supporting individuals with mild cognitive impairment and their families. *Health Expect*. 2023 Sep 19. doi: 10.1111/hex.13870.
- 15) Matsumoto N, Kuroda Y, Sugimoto T, Fujita K, Uchida K, Kishino Y, Arai H, Sakurai T. Factors associated with changes in psychological resilience of older adults with mild cognitive impairment during the COVID-19 pandemic. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2023 Aug 11:15:1169891. doi: 10.3389/fnagi.2023.1169891. eCollection 2023.
- 16) Nakamura J, Nakatsuka K, Uchida K, Akisue T, Maeda M, Murata F, Fukuda H, Ono R. Analysis of post-extraction bleeding in patients taking antithrombotic therapy using data from the Longevity Improvement and Fair Evidence study. *Gerodontology*, 2023 Jul 19. doi: 10.1111/ger.12703.
- 17) Encho H, Uchida K, Nakamura J, Mizuta S, Akisue T, Kowa H, Ono R. Association between locomotive syndrome and anemia among community-dwelling older adults. *Geriatr Gerontol Int*. 23(6):426-429, 2023. doi:10.1111/ggi.14593.
- 18) Mizuta S, Uchida K, Sawa R, Nakamura J, Encho H, Akisue T, Ono R. Context of walking and loneliness among community-dwelling older adults: a cross-sectional study. *BMC Geriatr*. 2023 May 25;23(1):326. doi: 10.1186/s12877-023-04043-5.
- 19) Uchida K, Ueda Y, Nakamura J, Murata S, Endo T, Otani K, Ono R. Effect of car use on social frailty among community-dwelling older adults in rural areas. *J Transp Health*. May 2023. 30(1):101609.
- 20) Jeong S, Suzuki T, Miura K, Sakurai T. Incidence of and Risk Factors for Missing Events Due to Wandering in Community-dwelling Older People with Dementia and Mild Cognitive Impairment. *Journal of Psychiatry and Psychiatric Disorders*.7 (2023):38-45 Date:19 May 2023.

- 1) 櫻井 孝. 認知症とフレイル予防のための多因子介入, *メディカル・ビューポイント (MVP)*, 株式会社医事出版社 Vol.45 No.3 p4, 2024年3月10日.
- 2) 大村卓也, 櫻井 孝. 糖尿病患者さんの認知症・認知機能障害—予防と治療、運動療法について—, *べんちのーと* (133号) P12-13 2024年3月5日.
- 3) 櫻井 孝. 高齢者の糖尿病, 「今日の治療指針2024年版—私はこう治療している」, p745-747, 2024年1月1日.
- 4) 杉本大貴. 6.運動療法と認知機能障害, *PROGRESS IN MEDICINE* 43 (12) p1115-1119, 2023年12月.
- 5) 杉本大貴. 特集: 認知症 認知症予防を目指した他因子介入によるランダム化比較研究 (J-MINT 研究), *現代医学* 70 巻 2 号 p16-19, 2023年12月.
- 6) 黒田佑次郎, 藤田康介, 櫻井 孝. 特集: 認知症 エビデンスを社会に届けるための実装科学: 認知症予防プログラムを事例として, *現代医学* 70 巻 2 号 p29-33 2023年12月.
- 7) 櫻井 孝. 特集: 認知症 序 認知症の早期発見とエビデンスに基づくリスク低減, *現代医学* 70 巻 2 号 p14-15, 2023年12月.
- 8) 櫻井 孝. 専門家による私の治療 軽度認知障害 (MCI), *週刊 日本医事新報 Japan Medical Journal*, No.5193 11月1週号 p47, 2023年11月4日.
- 9) 杉本大貴, 櫻井 孝. 糖尿病における包括的な認知症予防対策 (J-MAIND—Diabetes研究), *Pharma Medica* p46-49 2023年11月.
- 10) 櫻井 孝. (巻頭言) 認知症の人の意思決定支援, 公益財団法人 長寿科学振興財団機関誌 『Aging&Health』 2023年第32巻第3号 2023年10月.
- 11) 杉本大貴, 櫻井 孝. 第6章 MCIから認知症への進行予防法. 軽度認知障害 (MCI) 診療マニュアル, 中外医学社 p59-75, 2023年9月.
- 12) 内田一彰, 櫻井 孝, 荒井秀典. 感覚器とフレイル, *Progress in Medicine* 43(7), p545-549, 2023年7月.
- 13) 櫻井 孝. 長寿医療トピックス 認知症の予防と共生を目指した研究活動と地域連「医療の広場」第63巻 第7号 p4-7, 2023年7月.
- 14) 藤田康介, 櫻井 孝. 認知症の基礎知識とリハビリテーション(1)認知症と身体疾患の併発, *Journal of clinical rehabilitation* 32 (8) p781-784, 2023年7月.
- 15) 櫻井 孝. 合同シンポジウム2: 超高齢社会における合併症対策 JS2-1. 高齢者糖尿病における認知症予防の包括的対策, *糖尿病合併症 Vol.37 (No.1)* p26-30, 2023年6月.
- 16) 櫻井 孝. 特集 認知症を防ぐ! 認知症のリスクを下げる12の項目 認知症予防のためにできること、できないこと, *栄養と料理*6月号 (第89巻第6号), 女子栄養大学出版部 p7-p10, 令和5年6月1日.
- 17) 櫻井 孝. 認知症予防のための多因子介入研究: J-MINT 研究, *Geriatric Medicine (老年医学)* 5), p369-376, 2023年5月.
- 18) 黒田佑次郎、島津太一、櫻井 孝. 老年医学領域におけるエビデンス・プラクティスギャップを埋めるために: 実装科学への招待, *Geriat. Med.* 61(5):p423-427, 2023年5月.
- 19) 杉本大貴, 櫻井 孝. 3.高齢者糖尿病と認知障害, *日本臨床* 81 巻 4 号 (通巻第 1232 号), 2023年4月.
- 20) 杉本大貴, 櫻井 孝. 多因子介入による認知症予防: 社会サポートも含めて, *月刊糖尿病*

(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. 認知症予防を目指した多因子介入研究と社会実装. 2023 年度 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 2 回共同シンポジウム. 2024 年 3 月 30 日. 大府.
- 2) 櫻井 孝. 今日からできる認知症のリスク低減. 第 13 回日本認知症予防学会学術講演会. 2024 年 2 月 18 日. 東京.
- 3) 櫻井 孝. 認知症を意識した高齢者糖尿病の管理とは. 第 58 回 糖尿病の進歩(座長). 2024 年 2 月 17 日. 京都.
- 4) 櫻井 孝. 高齢者糖尿病の特徴と包括的診断. 第 58 回 糖尿病の進歩(シンポジウム). 2024 年 2 月 16 日. 京都.
- 5) 櫻井 孝, 荒井秀典. 学会企画シンポジウム4 コグニティブフレイル 認知症とフレイル予防の多因子介入研究と社会実装. 第 10 回日本サルコペニア・フレイル学会大会. 2023 年 11 月 5 日. 東京.
- 6) 櫻井 孝, 荒井秀典. 認知症とフレイル予防の多因子介入研究と社会実装. 第 12 回日本認知症予防学会学術集会. シンポジウム 11(座長). 2023 年 9 月 16 日. 新潟.
- 7) 櫻井 孝. 高齢者糖尿病における認知症予防を目指した多因子介入研究. 第12回日本認知症予防学会学術集会. シンポジウム8 (座長). 2023年9月16日. 新潟.
- 8) 櫻井 孝, 荒井秀典. MCI の非薬物療法～J-MINT 研究のエビデンス～. 第 12 回日本認知症予防学会学術集会. シンポジウム 5. 2023 年 9 月 15 日. 新潟.
- 9) 櫻井 孝, 荒井秀典. 認知症予防を目指した多因子介入研究(J-MINT)の成果と今後の展望. 第 12 回日本認知症予防学会学術集会. ランチョンセミナー2. 2023 年 9 月 15 日. 新潟.
- 10) 櫻井 孝. 臓器関連からみたフレイルの病態解明. 第 6 回フレイル漢方薬理研究会学術集会. 特別講演(座長). 2023 年 9 月 2 日. 東京.
- 11) 櫻井 孝. ポストコロナ時代におけるフレイル・サルコペニア対策の展望と期待. 第 6 回フレイル漢方薬理研究会学術集会. 特別講演(座長). 2023 年 8 月 6 日. 大阪.
- 12) 櫻井 孝. 認知症予防戦略:非薬物治療の最新知見と社会実装へ に向けた産学官連携を考える. 第 65 回日本老年医学会学術集会. シンポジウム(座長). 2023 年 6 月 18 日. 横浜.
- 13) 櫻井 孝. 筋力低下に対する人参養栄湯の可能性. 第 65 回日本老年医学会学術集会. ランチョンセミナー(座長). 2023 年 6 月 18 日. 横浜.
- 14) 櫻井 孝. 認知症を考える～共生社会とイノベーションを日本から～ 2023 G7 広島サミットレガシーイベント. 2023年5月28日. 広島.
- 15) 櫻井 孝. シンポジウム より良い高齢糖尿病ケアを目指して 認知症・フレイルを予防する運動療法. 第66回日本糖尿病学会年次学術集会. 2023年5月11日. 鹿児島.

- 16) 櫻井 孝, 稲富勉. シンポジウム コグニティブフレイルと視機能. 第127回日本眼科学会総会. 2023年4月6日. 東京.

(2) 国際学会

- 1) Sugimoto T. Cognitive frailty: frontiers and challenges. Symposium (2) Frailty-Resilient: Trends in Multi-dimensional Frailty. 9th Asian Conference for Frailty and Sarcopenia. 2023. 2023 年 10 月 27 日. Singapore.
- 2) Sugimoto T. Cognitive frailty: frontiers and challenges. Symposium (2) Frailty-Resilient: Trends in Multi-dimensional Frailty. 9th Asian Conference for Frailty and Sarcopenia. 2023. 2023 年 10 月 27 日. Singapore.
- 3) Sakurai T. Keynote Session : Recent Activity of Study on Dementia . 7th NCGG - ICAH - TMIG International Joint Symposium. 2023 年 10 月 17 日. 東京.
- 4) Sakurai T. Innovation in Dementia Prevention and Care. Independent Ageing 2023 Convention. 2023 年 10 月 15 日. 愛知.
- 5) Uchida K, Sugimoto T, Saito T, Nakagawa T, Noguchi T, Komatsu A, Kuroda Y, Ono R, Arai H, Sakurai T. Relationship between regional body composition and mortality in patients with mild cognitive impairment/Alzheimer's disease. 19th European Union Geriatric Medicine Society. 2023 年 9 月 21 日. Helsinki.
- 6) Sakurai T. COGNITIVE IMPAIRMENT AND ITS PREVENTION. 19th European Union Geriatric Medicine Society. 2023 年 9 月 20 日. Helsinki.
- 7) Sugimoto T, Araki A, Fujita H, Fujita K, Honda K, Inagaki N, Ishida T, Kato J, Kishi M, Kishino Y, Kobayashi K, Kouyama K, Kuroda K, Kuwahata S, Matsumoto N, Noma H, Ogino J, Ogura M, Ohishi M, Shimada H, Sugimoto K, Takenaka T, Tamura Y, Tokuda H, Uchida K, Umegaki H, Sakurai T, J-MIND-Diabetes study group. The multidomain intervention trial for prevention of dementia among older adults with type 2 diabetes: a multi-center, randomized, 18-month controlled trial. AAIC 2023. 2023 年 7 月 19 日. Amsterdam.
- 8) Arai H, Sugimoto T, Akatsu H, Doi T, Fujiwara Y, Hirakawa A, Kinoshita F, Kuzuya M, Lee S, Matsuo K, Michikawa M, Ogawa S, Otsuka R, Sato K, Shimada H, Suzuki H, Suzuki H, Takechi H, Takeda S, Umegaki H, Wakayama S, Sakurai T, J-MINT study group. The Japan-multimodal intervention trial for prevention of dementia (J-MINT): a multi-center, randomized, 18-month controlled trial. AAIC 2023. 2023 年 7 月 16 日. Amsterdam.
- 9) Sakurai T. Multifactorial Intervention Study for Elderly People in Tamba City with Dementia Risk Factors (J-MINT PRIME Tamba Study) IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023. Yokohama. Sponsored Symposium Sampo Holdings, Inc. 2023 年 6 月 14 日. 横浜.
- 10) Seike A, Takeuchi S, Hara K, Kajino Y, Nanpo S, Moriyama C, Shoji N, Nagai K, Yoshioka M, Dr. Takeda A, Sakurai T, Kozaki T, Arai H, Toba K. A study on emotional support for the elderly using chat-bots with artificial intelligence -Verification of the characteristics of non-task-oriented dialogue for elderly people. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023 年 6 月 14 日. 横浜.
- 11) Yasuno F, Kimura Y, Ogata A, Ikenuma H, Junichiro Abe, Hiroyuki Minami, Takashi Nihashi, Kastunori

Yokoi, Saori Hattori, Nobuyoshi Shimoda, Atsushi Watanabe, Kensaku Kasuga, Takeshi Ikeuchi, Akinori Takeda, Takashi Sakurai, Kengo Ito, Takashi Kato. Involvement of inflammation in the medial temporal region in the development of agitation in Alzheimer's disease: an in vivo positron emission tomography study. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023.yokohama. 2023年6月14日. 横浜.

- 12) Shibano K, Uchida K, Nakamura J, Encho H, Mizuta S, Nakatsuka K, Akisue T, Fukuda H, Ono R. Association between knee arthroplasty and incidence of dementia in older adults with knee osteoarthritis: LIFE Study. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023年6月14日. 横浜.
- 13) Saji N, Kinjo Y, Murotani K, Niida S, Takeda A, Sakurai T, Relationship between enlarged perivascular spaces and dementia with Lewy bodies: a cross-sectional study. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023.yokohama. 2023年6月13日. 横浜.
- 14) Shinozaki M, Gondo Y, Miura R, Satake S, Takeda A, Arahata Y, Sakurai T. Exploration of neuropsychological test measures to discriminate between patients with subjective cognitive impairment who will and will not develop cognitive decline. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023.yokohama. 2023年6月13日. 横浜.
- 15) Sugimoto T, Arai H, Sakurai T. The Japan-multimodal intervention trial for prevention of dementia (J-MINT): a multicenter randomized control trial. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023.yokohama. 2023年6月12日. 横浜.
- 16) Kuroda Y, Sugimoto T, Satoh K, Nakagawa T, Saito T, Noguchi T, Komatsu A, Uchida K, Fujita K, Ono R, Arai H, Sakurai T. Impact of functional decline on the risk of mortality in a Japanese cohort with dementia: NCGG-STORIES. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023.yokohama. 2023年6月12日. 横浜.

(3)一般発表

- 1) 松本奈々恵, 杉本大貴, 山下典生, 森太志, 黒田佑次郎, 藤田康介, 内田一彰, 岸野義信, 佐々木真理, 荒井秀典, 櫻井 孝. 拡散尖度画像を用いた認知機能正常高齢者における認知予備能と微細構造との関連の調査. 第42回日本認知症学会学術集会. 2023年11月24日. 奈良.
- 2) 藤沢知里, 梅垣宏行, 中嶋宏貴, 渡邊一久, 小宮 仁, 山田洋介, 田島富彦, 杉本大貴, 櫻井 孝. アルツハイマー型認知症患者の身体的訴えの低下. 第42回日本認知症学会学術集会. 2023年11月24日. 奈良.
- 3) 井出恵子, 小田原俊成, 水嶋春朔, 齋藤京子, 鈴木裕子, 櫻井 孝, 田栗正隆, 鈴木翔子, 千葉悠平, 阿部紀絵, 吉見明香, 菱本明豊, 山中太郎, 荒井秀典. 生活習慣病を有する高齢者の認知症進展予防を目指した多因子介入ランダム化比較試験. 第42回日本認知症学会学術集会. 2023年11月24日. 奈良.
- 4) 佐治直樹, 石原裕一, 室谷健太, 内山 章, 武田章敬, 櫻井 孝, 松下健二. 認知症者では歯科受診が少なく歯周病が重要である:もの忘れ外来での歯科検診研究. 第42回日本認知症学会学術集会. 2023年11月24日. 奈良.
- 5) 安野史彦, 渡辺 淳, 木村泰之, 山内夢叶, 小縣 綾, 阿部潤一郎, 南 博之, 二橋尚志, 横井克典, 服部沙織, 下田信義, 春日健作, 池内 健, 武田章敬, 櫻井 孝, 伊藤健吾, 加藤隆司. アルツハイマー型認知症における精神行動症状と血漿 IL-6 濃度の関係について. 第42回日本認知症学会学術集

- 会. 2023年. 11月24日. 奈良.
- 6) 松本奈々恵, 杉本大貴, 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おける認知機能と関連する脳領域の案策-拡散尖度画像を用いて-. 第57回日本作業療法学会. 2023年11月10日. 那覇.
 - 7) 叶内宏明, 伊藤皇太郎, 栗原昌子, 大塚礼, 杉本大貴, 櫻井 孝, 新飯田俊平, 青未空, 田中清, 竹中重雄. 日本人高齢者の血清ピリドキサーール 5'-リン酸濃度と認知機能の関係. 第473回ビタミンB研究協議会. 2023年11月10日. 京都.
 - 8) 篠崎未生, 権藤恭之, 鈴木貴, 三浦利奈, 櫻井 孝, 武田章敬, 新畑豊. 認知症への移行を予測する立方体透視図模写画像の特徴抽出及びモデルの探索. 第18回日本応用老年学会大会. 2023年10月28日. 大阪.
 - 9) 内田一彰, 杉本大貴, 稲富勉, 藤田康介, 松本奈々恵, 黒田佑次郎, 櫻井 孝. 軽度認知障害を有する高齢者における視機能とフレイル関連機能の関連. 第12回日本認知症予防学会学術集会, 2023年9月16日. 新潟.
 - 10) 黒田佑次郎, 藤田康介, 内田一彰, 杉本大貴, 横山陽子, 大村早絵子, 藤井英美, 齋藤順子, 島津太一, 櫻井 孝. 地域在住高齢者を対象とした多因子介入による 認知症予防プログラムの実現可能性の検討. 第12回日本認知症予防学会学術集会, 2023年9月15日. 新潟.
 - 11) 櫻井 孝. 「認知症予防を目指した多因子介入研究 (J-MINT) 、そのさきの社会実装へ」. D&I 科学研究会 (保健医療福祉における普及と実装科学研究会) 第9回学術集会. 2023年7月1日. 愛知.
 - 12) 櫻井 孝. もういちど基礎編: 実装研究とは何か? D&I 科学研究会 (保健医療福祉における普及と実装科学研究会) 第9回学術集会 (座長). 2023年7月1日. 愛知.
 - 13) 佐治直樹, 室谷健太, 金城よしの, 新飯田俊平, 武田章敬, 櫻井 孝. レビー小体型認知症における血管周囲腔拡大の意義: 腸内細菌サブ研究. 第32回日本脳ドック学会総会. 2023年6月24日. 岩手.
 - 14) 金城よしの, 佐治直樹, 室谷健太, 崎間洋邦, 新飯田俊平, 武田章敬, 櫻井 孝, 大屋祐輔. 血管周囲腔拡大と動脈スティフネスとの関連: 腸内細菌サブ研究 第32回日本脳ドック学会総会. 2023年6月23日. 岩手.
 - 15) 藤沢知里, 梅垣宏行, 中嶋宏貴, 渡邊一久, 小宮仁, 山田洋介, 長永真明, 田島富彦, 杉本大貴, 櫻井 孝. アルツハイマー型認知症患者の内在能力 (Intrinsic Capacity) の低下の仕方の検討. 第65回日本老年医学会学術集会. 2023年6月18日. 横浜
 - 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, 藤田康介, 内田一彰, 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低下との関連: 1年間の前向き観察研究. 第65回日本老年医学会学術集会. 2023年6月18日. 横浜.
 - 17) 杉本大貴, 櫻井 孝, 荒井秀典. J-MINT研究の成果. 第65回日本老年医学会学術集会. 2023年6月18日. 横浜.
 - 18) 松本奈々恵, 杉本大貴, 山下典生, 森太志, 黒田佑次郎, 藤田康介, 内田一彰, 岸野義信, 荒井秀典, 櫻井 孝. 拡散尖度画像を用いた MCI 高齢者における認知機能と関連する脳領域の探索. 第65回日本老年医学会学術集会. 2023年6月17日. 横浜
 - 19) 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. 重心動揺検査は

- 認知症の病型分類に有用である. 第 65 回日本老年医学会学術集会. 2023 年 6 月 17 日. 横浜.
- 20) 葉原晶子, 大塚礼, 杉本大貴, 青未空, 田中清, 叶内宏明, 竹中重雄, 櫻井 孝, 新飯田俊平. 日本人高齢者の血清ビタミンE濃度と認知機能の関係. 日本ビタミン学会第75回大会. 2023年6月17日. 仙台.
 - 21) 渡邊一久, 梅垣宏行, 杉本大貴, 藤沢知里, 山田洋介, 櫻井 孝. もの忘れ外来における高齢患者のポリファーマシーと歩行速度の関連. 第65回日本老年医学会学術集会. 2023年6月16日. 横浜.
 - 22) 内田一彰, 杉本大貴, 斎藤 民, 中川 威, 野口泰司, 小松亜弥音, 黒田佑次郎, 小野 玲, 荒井秀典, 櫻井 孝. MCI および AD 患者における体組成と生命予後の関連:NCGG-STORIES, 第 65 回日本老年医学会学術集会. 2023 年 6 月 16 日発表. 横浜.
 - 23) 伊藤皇太郎, 桑原昌子, 大塚礼, 杉本大貴, 櫻井 孝, 新飯田俊平, 青未空, 田中清, 竹中重雄, 叶内宏明. 日本人高齢者の血清ピロドキサール 5- リン酸濃度と認知機能の関係. 第 77 回日本栄養・食糧学会大会. 2023 年 5 月 13 日. 札幌.
 - 24) 杉本大貴, 佐治直樹, 中村昭範, 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, 藤田康介, 内田一彰, 岸野義信, 櫻井 孝. 高齢者 2 型糖尿病における持続血糖モニタリングによって評価した血糖指標と脳小血管病との関連 第 66 回日本糖尿病学会年次学術集会. 2023 年 5 月 12 日発表. 鹿児島.
 - 25) 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. 6NCリトリートポスターセッション 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31回日本医学会総会 2023年4月22日. 東京.
 - 26) 松本奈々恵, 杉本大貴, 山下典生, 森太志, 黒田佑次郎, 藤田康介, 内田一彰, 佐々木真理, 荒井秀典, 櫻井 孝. 6NCリトリートポスターセッション.軽度認知障害高齢者の認知機能と関連する脳領域の拡散尖度画像を用いた探索. 第31回日本医学会総会. 2023年4月22日. 東京.

(4) その他

- 1) 杉本大貴. 普段の生活をアクティブに！認知症予防の最新知見. 健達ねっと ドクターズコラム. <https://www.mcsg.co.jp/kentatsu/interview/65883>. 2024 年 2 月 24 日.
- 2) Web 杉本大貴. 普段の生活をアクティブに！認知症予防の最新知見. 健達ねっと ドクターズコラム. <https://www.mcsg.co.jp/kentatsu/interview/65883>. 2024 年 2 月 24 日.Web
- 3) 櫻井 孝. 講演「お薬を使わない認知症の発症予防」. 国立長寿医療研究センター市民公開講座 2024. 2024 年 2 月 24 日. 愛知.
- 4) 櫻井 孝. 講演「認知症予防を目指した多因子介入によるランダム化試験 J-MINT の結果報告」. 令和 5 年度認知症専門研修会. 2024 年 2 月 23 日. 兵庫
- 5) 黒田佑次郎. 地域とともにつくる認知症予防 ～臨床研究から社会実装の橋渡し. 日本福祉大学交流会. 2024 年 2 月 21 日.
- 6) 黒田佑次郎. 令和5年度 N-EQUITY 科学諮問委員会第2回研究審査会委員長. がん診療拠点病院における質問促進リスト臨床実装単群実施可能性試験.
- 7) 櫻井 孝. シンポジウム「薬を使わない認知症の予防と今後の展開」. 認知症医療介護推進フォーラム. 2024 年 1 月 21 日. 愛知.
- 8) 櫻井 孝. 認知症と栄養の関係～認知症予防と栄養の関連～. 公益社団法人熊本県栄養士会. 令和

- 5年度. 生涯教育研修会. 2023年12月9日. 熊本.
- 9) 櫻井 孝. 認知症と共に生きる～認知症の進行に合った治療・ケア. 福井県立すこやかシルバー病院講演会. 2023年11月18日. 福井.
 - 10) 櫻井 孝. 認知症を防ぐ 認知症予防のためにできること、できないこと. 令和5年度三重県健康づくり提唱の集い. 2023年10月21日. 三重.
 - 11) 杉本大貴. ファシリテーター. スモールグループディスカッション サポートが必要な高齢者. 第10回日本糖尿病協会年次学術集会. 2023年7月22日. 京都.
 - 12) 櫻井 孝. J-MINT研究の最新情報 認知症予防の日 記念式典. 2023年6月11日. 東京
 - 13) 櫻井 孝. 認知症を考える～共生社会とイノベーションを日本から～ 2023 G7 広島サミットレガシーイベント. 2023年5月28日. 広島.
 - 14) 櫻井 孝. 学ぼう、認知症から逃げきる方法、認知症と楽しく付き合う方法. Petit 笑店キックオフシンポジウム. 2023年4月29日. 草津.

V. 研究班会議の発表

VI. メディア

新聞掲載	5件
雑誌掲載	1件
オンラインメディア掲載	3件
その他	1件

VII. 受賞

- 1) 内田一彰. 第12回日本認知症予防学会学術集会 浦上賞. 2023年9月17日.
- 2) 黒田佑次郎. 第12回日本認知症予防学会学術集会 浦上賞. 2023年9月17日.
- 3) 内田一彰. 令和5年度前之園記念若手優秀論文賞. 2023年7月7日.
- 4) Yujiro Kuroda. Outstanding Presentation Award, IAGG-AOR. 2023年6月14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). 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. Nordic-Japan multidomain interventions for healthy aging and prevention of dementia and disability. 739万円.
- 2) 櫻井 孝(分担). 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.

厚生労働省

- 1) 櫻井 孝(代表). 厚生労働科学研究費補助金・認知症政策研究事業. 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. 823万円.
- 2) 櫻井 孝(代表). 厚生労働省中小企業イノベーション創出推進事業. リアルワールドデータを活用した疾

患ハイリスク者の早期発見 AI システム開発と予防介入の社会実装検証. 433 万円.

文部科学省

- 1) 黒田佑次郎(代表). 科学研究費補助金基盤研究(C). 「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. 100 万円.

その他

- 1) 櫻井 孝(分担). 長寿科学研究者支援事業. 認知症におけるデータベースの構築手法. 0 万円.
- 2) 櫻井 孝(代表). 大府市認知症予防多因子介入事業委託. 認知症予防多因子介入事業委託. 400 万円.
- 3) 横山陽子(代表). 一般財団法人愛知健康推進財団. 非専門職でも提供できる、エビデンスに基づいた認知症予防のための認知機能訓練法の開発. 50 万円.
- 4) 黒田佑次郎(分担). 実装科学推進基盤構築支援事業. 実装科学推進のための基盤構築事業. 200 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 大西丈二(併任)

科学的介護推進チームリーダー：大浦智子

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：土井剛彦, 李 相侖

プロジェクトリーダー：堤本広大(4月)

主任研究員：堤本広大(5月~)

特任主任研究員：牧野圭太郎

研究員：原田健次

特任研究員：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, 川上歩花, 崎本史生, 杉山紘基(~11月), 中島千佳(9月~), 松田総一郎(10月~), 山際大樹(10月~), 垣田大輔(10月~)

リサーチアシスタント：大畑智加(7月~)

研究補助員：中島千佳(~8月), 松田総一郎(~9月), 山際大樹(~9月), 垣田大輔(~9月), 大畑智加(6月), 太田加那, 古田順子, 村上亜由子, 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(4月), 遠藤弥稀, 山本希糸子, 名田 萌, 溝江彩加, 笠置亜希子, 後藤 愛, 澤山江里子(5月~1月), 高橋宏子(8月~), 寺野なおみ(8月), 田中知美(11月~), 森田絵美(12月~1月), 神尾美由紀(1月~), 澤田京子(3月~)

客員研究員：内山 靖, 小野 玲, 小濱 剛, 朴 眩泰, 牧迫飛雄馬, 平瀬達哉

外来研究員：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, 新海陽平, 千葉一平, 富山直輝, 中口拓真, 橋立博幸, 原田和弘, 裴 成琉, 堀田 亮, 森本健資, 吉田大輔, 吉松竜貴, 中窪 翔

研究生：百武悦子, 石田いつ子

III. 2023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。本年度は参加者 3,595 名(必要症例充足率 102.8%)に対して、介入の継続、および、中間・事後検査の実施と結果整理を進めている。また、広く全国に適応できるフレイル・認知症予防のための、評価から介入を組み合わせた国立長寿医療研究センター発の介護予防システムを発信・普及するために、地域での高齢者に対するシステム化された介護予防活動の実践に向け、地域で目指す健康増進を目標に「指導者のための介護予防教室ガイド」として、介護予防教室の運営方法や人材育成に関するノウハウを系統的なマニュアルとしてまとめた。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。今年度は、「オンライン通いの場」アプリに備わる各機能のさらなる改修・拡充を続けながら、自治体や民間企業と連携して全国への通いの場アプリの普及を推進した。また、通いの場アプリを活用した効率的・効果的な介護予防事業の社会実装に向けて、モデル自治体として、愛知県名古屋市、石川県加賀市、長野県松本市、兵庫県香美町の 4 自治体と研究協定を締結した。この協定に基づき、各地域に根差した形で通いの場アプリの普及と介護予防事業を担う人材の養成を展開した。さらに、各自治体から介護保険情報を受領し、通いの場アプリデータと突合解析することで、介護関連データを利活用するための基盤を構築した。

(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。5 年間の追跡調査を 2027 年度まで実施予定であり、調査開始から 2 年間は実車評価を含め調査を行い、5 年間は自動車運転に関わる違反・事故発生記録を収集し、介入プログラムの効果を検証中である。のべ 1,477 名に対してランダム化割り付けが実施され、介入プログラムの効果検証のため調査データの収集を進めている。

(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、高精度予測モデルの開発である。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とその効果検証を実施することである。今年度は、社会的孤立・孤独の横断的関連要因を特定し、予測モデルとスクリーニング評価指標の開発を進めた。生きがいボランティア支援システムの構築に向けては、関連団体との連携を進め、介護実務者との意見交換を重ねて、介護ボランティア実施のためのマニュアルを作成した。また、介護施設とボランティアをマッチングするためのアプリケーションと各種システムの構築を達成した。今後は、生きがいボランティア支

援システムの効果検証の実施に向けて、ランダム化比較試験の準備を継続して進めていく。

2. 社会活動

- 1) 日本老年療法学会 理事長(島田裕之)
- 2) 日本予防理学療法学会 理事長(島田裕之)
- 3) 日本理学療法学会連合 理事(島田裕之)
- 4) 日本サルコペニア・フレイル研究会 理事、評議員(島田裕之)
- 5) 日本介護予防・健康づくり学会 理事(島田裕之)
- 6) 健康な脳づくり 理事(島田裕之)
- 7) 日本コグニダンス協会 顧問(島田裕之)
- 8) 日本認知症予防学会 代議員(島田裕之)
- 9) 名古屋大学大学院 客員研究者(島田裕之)
- 10) 理化学研究所 革新知能統合研究センター 目的指向基盤技術研究グループ 認知行動支援技術チーム 客員研究員(島田裕之)
- 11) 信州大学 特任教授[教育](島田裕之)
- 12) 同志社大学 客員教授(島田裕之)
- 13) 日本老年医学会 科学的介護検討小委員会 委員長(島田裕之)
- 14) 日本老年医学会 学術プログラム委員会 委員(島田裕之)
- 15) 日本認知症予防学会 エビデンス委員会 エビデンス創出小委員会 委員(島田裕之)
- 16) 内閣府 総合科学技術・イノベーション 戦略的イノベーション創造プログラム 評議委員(島田裕之)
- 17) 厚生労働省 令和5年度老人保健健康増進等事業 LIFEの介護事業所からの新規提案のあり方に関する調査研究事業 検討会 委員(島田裕之)
- 18) 厚生労働省老健局 介護情報活用ワーキンググループ 構成員(島田裕之)
- 19) 愛知県健康長寿社会形成ビジネスモデル創出SC 委員(島田裕之)
- 20) 株式会社三菱総合研究所 令和5年度科学的介護情報システム検討委員会 委員(島田裕之)
- 21) 日本健康会議 歩いて健康になるまちづくり 検討ワーキンググループ 委員(島田裕之)
- 22) 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)
- 23) 学術誌「理学療法学」編集委員会 委員長(島田裕之)
- 24) 学術誌「Physical Therapy Research」編集委員会 委員長(島田裕之)
- 25) 学術誌「Geriatrics and Gerontology International」編集委員(島田裕之)
- 26) 学術誌「BMC Geriatrics」編集委員(島田裕之)
- 27) 老年社会科学学会 理事(李 相侖)
- 28) 老年社会科学学会 将来構想委員会 委員(李 相侖)
- 29) 学術誌「Geriatrics & Gerontology International」編集委員会 Associate Editor(李 相侖)
- 30) 日本予防理学療法学会 評議員(土井剛彦)
- 31) 日本サルコペニア・フレイル学会 評議員(土井剛彦)
- 32) 日本老年療法学会 副理事長(土井剛彦)
- 33) 日本理学療法学会連合 編集委員会 委員(土井剛彦)
- 34) 愛知県理学療法学会 学術誌部 部員(土井剛彦)

- 35) 日本規格協会 「フレイル及びプレフレイル予備群と日常生活歩行速度測定等に関する国際標準化」技術小委員会:「健診現場等におけるセンサを用いた歩容測定・歩行評価に関する国際標準化」小委員会 委員(土井剛彦)
- 36) 日本理学療法学会連合 編集委員会 査読委員(堤本広大)
- 37) 日本予防理学療法学会 評議員(片山 脩)
- 38) 日本予防理学療法学会 評議員(富田浩輝)

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) [Doi T](#), [Tsutsumimoto K](#), [Makino K](#), [Nakakubo S](#), [Sakimoto E](#), [Matsuda S](#), [Shimada H](#). Combined Social Frailty and Life-Space Activities Associated with Risk of Disability: A Prospective Cohort Study. *J Frailty Aging*. 2024; 13(2): 184-188.
- 2) [Shimada H](#), [Doi T](#), [Tsutsumimoto K](#), [Makino K](#), [Harada K](#), [Tomida K](#), [Arai H](#). Elevated Risk of Dementia Diagnosis in Older Adults with Low Frequencies and Durations of Social Conversation. *J Alzheimers Dis*. 2024; 98(2): 659-669.
- 3) [Kiuchi Y](#), [Doi T](#), [Tsutsumimoto K](#), [Nakakubo S](#), [Kurita S](#), [Nishimoto K](#), [Makizako H](#), [Shimada H](#). Association between dietary diversity and cognitive impairment in community-dwelling older adults. *Geriatr Gerontol Int*. 2024; 24(1): 75-81.
- 4) [Makino K](#), [Raina P](#), [Griffith LE](#), [Lee S](#), [Harada K](#), [Katayama O](#), [Tomida K](#), [Morikawa M](#), [Yamaguchi R](#), [Nishijima C](#), [Fujii K](#), [Misu Y](#), [Shimada H](#). Lifetime Physical Activity and Late-Life Mild Cognitive Impairment in Community-Dwelling Older Adults. *J Am Med Dir Assoc*. 2024; 25(3): 488-493 e3.
- 5) [Nishijima C](#), [Katayama O](#), [Lee S](#), [Makino K](#), [Harada K](#), [Morikawa M](#), [Tomida K](#), [Yamaguchi R](#), [Fujii K](#), [Misu Y](#), [Shimada H](#). Association between the perceived value of adopting new behaviors and depressive symptoms among older adults. *Sci Rep*. 2024; 14(1): 4569.
- 6) [Makino K](#), [Raina P](#), [Griffith LE](#), [Lee S](#), [Harada K](#), [Chiba I](#), [Katayama O](#), [Tomida K](#), [Morikawa M](#), [Makizako H](#), [Shimada H](#). Physical frailty and survival time after the onset of functional disability: Is there a sex difference?. *J Am Geriatr Soc*. 2024; 72(2): 399-409.
- 7) [Kurita S](#), [Tsutsumimoto K](#), [Kiuchi Y](#), [Nishimoto K](#), [Harada K](#), [Shimada H](#). Cross-sectional associations between sedentary time with cognitive engagement and brain volume among community-dwelling vulnerable older adults. *Geriatr Gerontol Int*. 2024; 24(1): 82-89.
- 8) [Kiuchi Y](#), [Tsutsumimoto K](#), [Doi T](#), [Kurita S](#), [Nishimoto K](#), [Makizako H](#), [Shimada H](#). Effect of dietary diversity on incident of disability in community-dwelling older adults with sarcopenia: A 40-month follow-up longitudinal study. *Maturitas*. 2024; 179: 107887.
- 9) [Nishimoto K](#), [Tsutsumimoto K](#), [Doi T](#), [Kurita S](#), [Kiuchi Y](#), [Shimada H](#). Urinary incontinence and life-space activity/mobility additively increase the risk of incident disability among older adults. *Maturitas*. 2024; 179: 107870.
- 10) [Nakajima C](#), [Tomida K](#), [Shimoda T](#), [Kawakami A](#), [Shimada H](#). Association between willingness to participate in physical and social activities and loneliness in older adults: A stratified analysis by social

- isolation status. *Arch Gerontol Geriatr.* 2024; 116: 105216.
- 11) [Morikawa M](#), [Lee S](#), [Makino K](#), [Harada K](#), [Katayama O](#), [Tomida K](#), [Yamaguchi R](#), [Nishijima C](#), [Fujii K](#), [Misu Y](#), [Shimada H](#). Social isolation and risk of disability in older adults: Effect modification of metabolic syndrome. *Arch Gerontol Geriatr.* 2024; 116: 105209.
 - 12) Kuroda Y, Goto A, Sugimoto T, Fujita K, Uchida K, Matsumoto N, [Shimada H](#), Ohtsuka R, Yamada M, Fujiwara Y, Seike A, Hattori M, Ito G, Arai H, Sakurai T. Participatory approaches for developing a practical handbook integrating health information for supporting individuals with mild cognitive impairment and their families. *Health Expect.* 2024; 27(1): e13870.
 - 13) [Katayama O](#), Stern Y, Habeck C, [Lee S](#), [Harada K](#), [Makino K](#), [Tomida K](#), [Morikawa M](#), [Yamaguchi R](#), [Nishijima C](#), [Misu Y](#), [Fujii K](#), Kodama T, [Shimada H](#). Neurophysiological markers in community-dwelling older adults with mild cognitive impairment: an EEG study. *Alzheimers Res Ther.* 2023; 15(1): 217.
 - 14) [Ishii H](#), Okubo Y, [Doi T](#), [Tsutsumimoto K](#), [Nakakubo S](#), [Kurita S](#), [Uemura K](#), Misu S, [Sawa R](#), Hashiguchi Y, [Shimada H](#), Arai H. Effect of driving training on car crashes and driving skills in older people: A systematic review and meta-analysis. *Geriatr Gerontol Int.* 2023; 23(11): 771-778.
 - 15) Suto M, Sugiyama T, Imai K, Furuno T, Hosozawa M, Ichinose Y, Ihana-Sugiyama N, Kodama T, Koizumi R, Shimizu-Motohashi Y, Murata S, Nakamura Y, Niino M, Sato M, Taguchi R, Takegami M, Tanaka M, [Tsutsumimoto K](#), Usuda K, Takehara K, Iso H. Studies of Health Insurance Claims Data in Japan: A Scoping Review. *JMA J.* 2023; 6(3): 233-245.
 - 16) [Tomida K](#), [Shimoda T](#), [Nakajima C](#), [Kawakami A](#), [Shimada H](#). Classification of social isolation and factors related to loneliness and life satisfaction among socially isolated individuals. *Geriatr Nurs.* 2023; 54: 163-170.
 - 17) [Bae S](#), [Shimada H](#), [Lee S](#), [Makino K](#), [Chiba I](#), [Katayama O](#), [Harada K](#), [Park H](#), Toba K. Subjective Cognitive Decline and Frailty Trajectories and Influencing Factors in Japanese Community-Dwelling Older Adults: A Longitudinal Study. *J Clin Med.* 2023; 12(18): 5803.
 - 18) Beauchamp M, Hao Q, Kuspinar A, Alder G, [Makino K](#), Nouredanesh M, Zhao Y, Mikton C, Thiyagarajan JA, Diaz T, Raina P. Measures of perceived mobility ability in community-dwelling older adults: a systematic review of psychometric properties. *Age Ageing.* 2023; 52(Suppl 4): iv100-iv111.
 - 19) Sugimoto T, Sakurai T, Noguchi T, Komatsu A, Nakagawa T, Ueda I, Osawa A, [Lee S](#), [Shimada H](#), Kuroda Y, Fujita K, Matsumoto N, Uchida K, Kishino Y, [Ono R](#), Arai H, Saito T. Developing a predictive model for mortality in patients with cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2023; 38(11): e6020.
 - 20) [Misu Y](#), [Katayama O](#), [Lee S](#), [Makino K](#), [Harada K](#), [Tomida K](#), [Morikawa M](#), [Yamaguchi R](#), [Nishijima C](#), [Fujii K](#), [Shimada H](#). Reciprocal relationship between physical and social frailty among community-dwelling older adults. *Arch Gerontol Geriatr.* 2023; 114: 105066.
 - 21) [Fujii K](#), [Lee S](#), [Katayama O](#), [Makino K](#), [Harada K](#), [Tomida K](#), [Morikawa M](#), [Yamaguchi R](#), [Nishijima C](#), [Misu Y](#), [Shimada H](#). Difference in employment status and onset of disability among Japanese community-dwelling older adults: a prospective cohort study. *Int Arch Occup Environ Health.* 2023; 96(9): 1225-1234.
 - 22) [Shimada H](#), [Doi T](#), [Tsutsumimoto K](#), [Makino K](#), [Harada K](#), [Tomida K](#), Arai H. Predictive Validity of Different Walking Measures to Identify the Incident Long-Term Care Needs in Older Adults. *J Nutr Health Aging.* 2023; 27(9): 759-766.

- 23) Kurita S, Doi T, Tsutsumimoto K, Nakakubo S, Kiuchi Y, Nishimoto K, Shimada H. Self-Monitoring of Physical, Cognitive, and Social Activities and 2-Year Disability Onset in Community-Dwelling Older Adults. *J Am Med Dir Assoc*. 2023; 24(10): 1497-1502.
- 24) Sawa R, Doi T, Tsutsumimoto K, Nakakubo S, Kurita S, Kiuchi Y, Nishimoto K, Shimada H. Overlapping status of frailty and fear of falling: an elevated risk of incident disability in community-dwelling older adults. *Aging Clin Exp Res*. 2023; 35(9): 1937-1944.
- 25) Kurita S, Doi T, Harada K, Katayama O, Morikawa M, Nishijima C, Fujii K, Misu Y, Yamaguchi R, Von Fingerhut G, Kakita D, Shimada H. Motoric Cognitive Risk Syndrome and Traffic Incidents in Older Drivers in Japan. *JAMA Netw Open*. 2023; 6(8): e2330475.
- 26) Nishijima C, Sato Y, Chiba T. Nutrient Intake from Voluntary Fortified Foods and Dietary Supplements in Japanese Consumers: A Cross-Sectional Online Survey. *Nutrients*. 2023; 15(14): 3093.
- 27) Katayama O, Lee S, Bae S, Makino K, Chiba I, Harada K, Shinkai Y, Shimada H. Differential effects of lifestyle activities on disability incidence based on neighborhood amenities. *BMC Geriatr*. 2023; 23(1): 483.
- 28) Morikawa M, Lee S, Makino K, Harada K, Katayama O, Tomida K, Yamaguchi R, Nishijima C, Fujii K, Misu Y, Katashima M, Shimada H. Sarcopenic Obesity and Risk of Disability in Community-Dwelling Japanese Older Adults: A 5-Year Longitudinal Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2023; 24(8): 1179-1184 e1.
- 29) Yamaguchi R, Katayama O, Lee S, Makino K, Harada K, Morikawa M, Tomida K, Nishijima C, Fujii K, Misu Y, Shimada H. Association of sarcopenia and systolic blood pressure with mortality: A 5-year longitudinal study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2023; 110: 104988.
- 30) Shimada H, Makino K, Kato T, Ito K. Computer-based cognitive tests and cerebral pathology among Japanese older adults. *BMC Geriatr*. 2023; 23(1): 226.
- 31) Morikawa M, Lee S, Makino K, Harada K, Katayama O, Tomida K, Yamaguchi R, Nishijima C, Fujii K, Misu Y, Shimada H. Information and Communication Technology Use for Alleviation of Disability Onset in Socially Isolated Older Adults: A Longitudinal Cohort Study. *Gerontology*. 2023; 69(5): 641-649.
- 32) Kojima N, Kim M, Saito K, Yoshida Y, Hirano H, Obuchi S, Shimada H, Suzuki T, Iwasa H, Kim H. Effects of Daily Consumption of Soy Products on Basic/Instrumental Activities of Daily Living in Community-Dwelling Japanese Women Aged 75 Years and Older: A 4-Year Cohort Study. *Womens Health Rep (New Rochelle)*. 2023; 4(1): 232-240.
- 33) Tomida K, Lee S, Makino K, Katayama O, Harada K, Morikawa M, Yamaguchi R, Nishijima C, Fujii K, Misu Y, Shimada H. Association of Loneliness With the Incidence of Disability in Older Adults With Hearing Impairment in Japan. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023; 149(5): 439-446.
- 34) Kobayashi T, Tee SM, Morikawa M, Tashiro T, Arima S, Maeda N, Leung AKL. Effect of flexion-resist and extension-assist knee orthosis on electromyographic activities of quadriceps during lateral stepping. *Prosthet Orthot Int*. 2023; 47(2): 168-171.
- 35) Shimada H, Suzuki T, Doi T, Lee S, Nakakubo S, Makino K, Arai H. Impact of osteosarcopenia on disability and mortality among Japanese older adults. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2023; 14(2): 1107-1116.

(2) 書籍・総説

- 1) 松本拓也, 植田耕造, 西本和平. 可変的な中高強度の歩行練習により一定の歩行機能の改善を得た

亜急性期脳卒中後症例. 神経理学療法学. 2024; 3(1): 20-29.

- 2) 牧野圭太郎. 特集【高齢期における認知機能と転倒】認知症および軽度認知障害における転倒の特徴. 日本転倒予防学会誌. 2024; 10: 11-14.
- 3) 土井剛彦. 質疑応答:プロからプロへ Q4.軽度認知障害(MCI)に対する運動の効果は?. 日本医事新報. 2023; (5201): 49.
- 4) 片山 脩, 島田裕之. 特集【疾病・介護予防のための運動療法】 認知機能低下・認知症の予防のための運動療法. 理学療法ジャーナル. 2023; 57(12): 1414-1418.
- 5) 冨田浩輝, 島田裕之. 特集【healthy aging 認知症予防の観点から】身体活動と認知症. 最新精神医学. 2023; 28(4): 295-301.
- 6) 牧野圭太郎, 島田裕之. 連載【臨床研究のススメエビデンスを創ろう・第 5 回】無作為化比較試験. 理学療法ジャーナル. 2023; 57(5): 589-592.
- 7) 土井剛彦, 島田裕之. 認知症予防の現状とその社会実装について Seminar1.認知症予防における身体活動の意義. Geriatric Medicine. 2023; 61(5): 389-393.
- 8) 西本和平. 【福祉・医療の現場から】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. 地域ケアリング. 2023; 25(5): 86-87.
- 9) 藤井一弥. 第 2 章 公衆衛生学の基礎知識 5 疫学 (13)疫学調査の実際, Crosslink basic リハビリテーションテキスト公衆衛生学. 株式会社メジカルビュー社. 2023; pp90-92.
- 10) 島田裕之(監修・編著), 土井剛彦(指導・著). 認知症予防運動プログラムコグニサイズ入門 改訂版. 2023; ひかりのくに株式会社.

(3)特許

- 1) 発明者: 島田裕之, 須藤友貴. 発明の名称: 操作状況評価装置. 出願年月日: 2020 年 12 月 3 日. 特許番号: 特許第 7429017 号. 出願人: インターリハ株式会社, 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) 土井剛彦. 「運動とフレイル・サルコペニア予防」認知的フレイルに対する予防. 第 10 回日本サルコペニア・フレイル学会大会, シンポジウム 1. 2023 年 11 月 4 日. 東京都.
- 2) 島田裕之. 【座長】「認知症の予防および共生を目指した多職種アプローチ」. 第 10 回日本予防理学療法学会学術大会, 予防シンポジウム 7(日本老年療学会合同). 2023 年 10 月 29 日. 函館市.
- 3) 島田裕之. 「介護予防の来し方行く末」認知症予防のこれから. 第 10 回日本予防理学療法学会学術大会, 予防シンポジウム 1. 2023 年 10 月 28 日. 函館市.
- 4) 島田裕之. 理学療法の効果を左右する加齢と老年症候群. 第 42 回関東甲信越ブロック理学療法士学会, 教育講演 3. 2023 年 10 月 15 日. さいたま市(ハイブリッド開催).
- 5) 土井剛彦. 「運動器理学療法と地域・予防理学療法との協創」運動器疾患におけるフレイル. 第 11 回日本運動器理学療法学会学術大会, シンポジウム 3. 2023 年 10 月 15 日. 福岡市.

- 6) 島田裕之. 認知機能・身体機能低下を予防するための活動促進アプローチ. 第25回日本骨粗鬆学会, 教育研修講演 12. 2023年10月1日. 名古屋市.
- 7) 土井剛彦. 【座長】「老年療法と栄養・嚥下理学療法の共存共栄ー疾患重症化予防を目指してー」. 第9回日本栄養・嚥下理学療法学会学術大会, ジョイントシンポジウム①: 日本老年療法学会. 2023年9月17日. 新潟市.
- 8) 島田裕之. 「日本サルコペニア・フレイル学会合同企画」社会的フレイルと機能低下. 第12回日本認知症予防学会学術集会, シンポジウム 11. 2023年9月16日. 新潟市(ハイブリッド開催).
- 9) 土井剛彦. 「認知症予防におけるリハビリ専門職の役割」理学療法士による認知症予防へのアプローチ. 第12回日本認知症予防学会学術集会, シンポジウム 2. 2023年9月15日. 新潟市(ハイブリッド開催).
- 10) 島田裕之. 【座長】「健康寿命の延伸にむけた脳卒中理学療法の展開」. 第21回日本神経理学療法学会学術大会, 共催シンポジウム 2. 2023年9月10日. 横浜市.
- 11) 土井剛彦. 「健康寿命の延伸にむけた脳卒中理学療法の展開」脳卒中に対する予防理学療法. 第21回日本神経理学療法学会学術大会, 共催シンポジウム 2. 2023年9月10日. 横浜市.
- 12) 島田裕之. 「科学的介護情報システムの利活用」LIFE利活用の課題と展望. 第2回日本老年療法学会学術集会, スポンサーシンポジウム. 2023年9月2日. 奄美市(ハイブリッド開催).
- 13) 島田裕之. 「認知症予防へ向けたポピュレーション・アプローチ」. 第2回日本老年療法学会学術集会, 寄付セミナー. 2023年9月2日. 奄美市(ハイブリッド開催).
- 14) 島田裕之. 【座長】「未来を見据えた老年療法学の役割」. 第2回日本老年療法学会学術集会, 基調講演. 2023年9月2日. 奄美市(ハイブリッド開催).
- 15) Shimada H. [Dementia7: Challenges and Prospects of Integrated Cohort for Frailty and Dementia (TMIG Sponsored)] A Japanese Cohort Study Focusing on the Prevention of Geriatric Syndromes. IAGG-Asia Oceania Regional Congress2023, Symposium. 2023年7月14日. Yokohama.
- 16) Shimada H. 【Moderator】 [Dementia 4: Driving of older people with cognitive decline]. IAGG-Asia Oceania Regional Congress2023, Symposium. 2023年7月13日. Yokohama.
- 17) Doi T. [Dementia4: Driving of older people with cognitive decline] Driving and mild cognitive impairment. IAGG-Asia Oceania Regional Congress2023, Symposium. 2023年7月13日. Yokohama.
- 18) 土井剛彦. 「高齢者の自動車運転をめぐって」運転寿命延伸を目指して. 第33回日本老年学会総会, 合同シンポジウム 16. 2023年6月18日. 横浜市.
- 19) 島田裕之. 【座長】「高齢者の自動車運転をめぐって」. 第33回日本老年学会総会, 合同シンポジウム 16. 2023年6月18日. 横浜市.
- 20) 土井剛彦. 「フレイルの多面性と予防ー特に運動・ポピュレーションアプローチについて」フレイルの多面性と活動の促進. 第33回日本老年学会総会, 合同シンポジウム 2. 2023年6月16日. 横浜市.
- 21) 島田裕之. 2025,2040 へ向けた課題と展望「理学療法研究とエビデンス」高齢者の理学療法の課題とエビデンス. 第58回日本理学療法学会学術研修大会, シンポジウム. 2023年5月27日. Web開催.

(2) 国際学会

- 1) Sugimoto T, Araki A, Fujita H, Fujita K, Honda K, Inagaki N, Ishida T, Kato J, Kishi M, Kishino Y, Kobayashi K, Kouyama K, Kuroda Y, Kuwahata S, Matsumoto N, Noma H, Ogino J, Ogura M, Ohishi M, Shimada H, Sugimoto K, Takenaka T, Tamura Y, Tokuda H, Uchida K, Umegaki H, Sakurai T. The

- multidomain intervention trial for prevention of dementia among older adults with type 2 diabetes: a multi-center, randomized, 18-month controlled trial. Alzheimer's Association International Conference(AAIC2023). 2023 年 7 月 19 日. Amsterdam.
- 2) Kiuchi Y, Tsutsumimoto K, Doi T, Kurita S, Nishimoto K, Makizako H, Shimada H. Association between dietary diversity and cognitive impairment in community-dwelling older adults. Alzheimer's Association International Conference(AAIC2023). 2023 年 7 月 19 日. Amsterdam.
 - 3) Nishimoto K, Tsutsumimoto K, Doi T, Kurita S, Kiuchi Y, Shimada H. Association between physical, cognitive and social activity and incident sarcopenia among older adults with cognitive decline: A 4-year longitudinal study. Alzheimer's Association International Conference(AAIC2023). 2023 年 7 月 17 日. Amsterdam.
 - 4) 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. Alzheimer's Association International Conference (AAIC2023). 2023 年 7 月 17 日. Amsterdam.
 - 5) Arai H, Sugimoto T, Akatsu H, Doi T, Fujiwara Y, Hirakawa A, Kinoshita F, Kuzuya M, Lee S, Matsuo K, Michikawa M, Ogawa S, Otsuka R, Sato K, Shimada H, Suzuki H, Suzuki H, Takechi H, Takeda S, Umegaki H, Wakayama S, Sakurai T. The Japan-multimodal intervention trial for prevention of dementia (J-MINT): a multi-center, randomized, 18-month controlled trial. Alzheimer's Association International Conference(AAIC2023). 2023 年 7 月 16 日. Amsterdam.
 - 6) Yoshida M, Nakajima C, Ishikawa R, Yoshida M, Yamamoto K. Characteristics of knee joint kinematics in the modified side hop test. The 28th Annual Congress of the European College of Sport Science. 2023 年 7 月 6 日. Paris.
 - 7) Nakajima C, Yoshida M, Ishikawa R, Yoshida M, Yamamoto K. The effect of fatigue on the muscle activity of athletes with and without chronic ankle instability during the side hop test. The 28th Annual Congress of the European College of Sport Science. 2023 年 7 月 5 日. Paris.
 - 8) Yamaguchi R, Katayama O, Lee S, Makino K, Harada K, Tomida K, Morikawa M, Fujii K, Misu Y, Shimada H. Association of healthy lifestyle with incident disability in Japanese older adults with/without sarcopenia. IAGG-Asia Oceania Regional Congress2023. 2023 年 7 月 14 日. Yokohama.
 - 9) Shimada H, Lee S, Doi T, Takayanagi N, Sudo M, Yamashiro Y, Niki Y, Arai H. Daily walking speed: A new predictor of disability incidence in older adults. IAGG-Asia Oceania Regional Congress2023. 2023 年 7 月 14 日. Yokohama.
 - 10) Nishijima C, Katayama O, Lee S, Makino K, Harada K, Tomida K, Morikawa M, Yamaguchi R, Fujii K, Shimada H. Association between openness to change and depressive symptoms among Japanese community-dwelling older adults. IAGG-Asia Oceania Regional Congress2023. 2023 年 7 月 14 日. Yokohama.
 - 11) Kiuchi Y, Doi T, Tsutsumimoto K, Nakakubo S, Kurita S, Nishimoto K, Makizako H, Shimada H. Combined effect of depressive symptoms and low dietary diversity on incident disability in community-dwelling older adults with sarcopenia. IAGG-Asia Oceania Regional Congress2023. 2023 年 7 月 14 日. Yokohama.

- 12) Fujii K, Lee S, Harada K, Makino K, Katayama O, Tomida K, Yamaguchi R, Nishijima C, Misu Y, Shimada H. Multiple kinds of Productive Activities Promotes Life Satisfaction among Community-Dwelling Older Adults: A Cross-sectional study. IAGG-Asia Oceania Regional Congress2023. 2023 年 7 月 14 日. Yokohama.
- 13) Doi T, Tsutsumimoto K, Kurita S, Nishimoto K, Kiuchi Y, Nakakubo S, Shimada H. Social frailty associated with Active Mobility Index among community-dwelling older adults. IAGG-Asia Oceania Regional Congress2023. 2023 年 7 月 14 日. Yokohama.
- 14) Doi T. 【 Moderator 】 Oral Session 20[Frailty and Sarcopenia 2] IAGG-Asia Oceania Regional Congress2023. 2023 年 7 月 14 日. Yokohama.
- 15) Nishimoto K, Doi T, Tsutsumimoto K, Nakakubo S, Kurita S, Kiuchi Y, Shimada H. Combination of Urinary incontinence and outing behaviors in late life affects incident disability: A 2 year follow-up study. IAGG-Asia Oceania Regional Congress2023. 2023 年 7 月 13 日. Yokohama.
- 16) Makizako H, Akaida S, Tateishi M, Shiratsuchi D, Kiyama R, Kawada M, Tabira T, Shimada H, Kubozono T, Ohishi M. Does mild cognitive impairment accelerate age-related changes in physical function and body composition? A 3-year longitudinal follow-up study. IAGG-Asia Oceania Regional Congress2023. 2023 年 7 月 13 日. Yokohama.
- 17) Makino K, Raina P, Griffith L, Lee S, Harada K, Katayama O, Tomida K, Morikawa M, Makizako H, Shimada H. Physical frailty accelerates death beyond subsequent functional disability among community-dwelling older adults: Evidence from a 5-year cohort study. IAGG-Asia Oceania Regional Congress2023. 2023 年 7 月 13 日. Yokohama.
- 18) Lee S, Harada K, Tomida K, Katayama O, Makino K, Morikawa M, Fujii K, Nishijima C, Yamaguchi R, Shimada H. Relationship between milk and dairy products intake and cognitive function. IAGG-Asia Oceania Regional Congress2023. 2023 年 7 月 13 日. Yokohama.
- 19) Bae S, Park K, Kang D, Lee Y, Shin M, Park J, Yang J, Park H, Shimada H, Park H. Development of the digital cognitive assessment tool using a tablet-based app for detecting early cognitive decline. IAGG-Asia Oceania Regional Congress2023. 2023 年 7 月 13 日. Yokohama.
- 20) Harada K, Bae S, Lee S, Makino K, Chiba I, Katayama O, Morikawa M, Tomida K, Fujii K, Shimada H. Life space activity associated with hippocampal volume among community-dwelling older adults with/without mild cognitive decline. IAGG-Asia Oceania Regional Congress2023. 2023 年 7 月 13 日. Yokohama.
- 21) Tsutsumimoto K, Doi T, Nakakubo S, Kurita S, Kiuchi Y, Nishimoto K, Misu Y, Shimada H. Psychological Frailty is Associated with Mortality: A 2-year prospective cohort study. IAGG-Asia Oceania Regional Congress2023. 2023 年 7 月 12 日. Yokohama.
- 22) Tomida K, Lee S, Bae S, Makino K, Chiba I, Harada K, Katayama O, Morikawa M, Shimada H. Do dual sensory impairments of hearing and vision limit life space in community-dwelling older adults?: A 2-year cohort study. IAGG-Asia Oceania Regional Congress2023. 2023 年 7 月 12 日. Yokohama.
- 23) Morikawa M, Lee S, Makino K, Harada K, Katayama O, Tomida K, Yamaguchi R, Nishijima C, Fujii K, Misu Y, Shimada H. Sarcopenic obesity as a risk of disability onset in Japanese community-dwelling older adults. IAGG-Asia Oceania Regional Congress2023. 2023 年 7 月 12 日. Yokohama.

- 24) Misu Y, Katayama O, Lee S, Makino K, Harada K, Tomida K, Morikawa M, Nishijima C, Fujii K, Shimada H. Association of life space with physical and social activities and the incidence of disability; stratified analysis based on physical frailty status. IAGG-Asia Oceania Regional Congress2023. 2023 年 7 月 12 日. Yokohama.
- 25) Kurita S, Doi T, Tsutsumimoto K, Nakakubo S, Kiuchi Y, Nishimoto K, Shimada H. Self-monitoring of physical, cognitive, and social activities and two-year disability onset in community-dwelling older adults. IAGG-Asia Oceania Regional Congress2023. 2023 年 7 月 12 日. Yokohama.
- 26) Tomida K, Lee S, Makino K, Harada K, Katayama O, Morikawa M, Yamaguchi R, Nishijima C, Fujii K, Misu Y, Shimada H. Examination of the impact of hearing impairment on the association between loneliness and the incidence of disability. World Physiotherapy Congress 2023. 2023 年 7 月 4 日. Dubai.
- 27) Shimada H, Doi T, Tsutsumimoto K, Nakakubo S, Makino K, Katayama O, Tomida K, Fujii K, Kiuchi Y, Nishimoto K, Yamaguchi R, Lee S. Impact of osteosarcopenia on disability and mortality among Japanese older adults. World Physiotherapy Congress 2023. 2023 年 7 月 3 日. Dubai.
- 28) Morikawa M, Lee S, Makino K, Harada K, Katayama O, Tomida K, Yamaguchi R, Nishijima C, Fujii K, Misu Y, Shimada H. Combined Effect of Social Isolation and ICT Use on Disability Onset in Community-Dwelling Older Adults. World Physiotherapy Congress 2023. 2023 年 7 月 3 日. Dubai.
- 29) Makino K, Lee S, Harada K, Katayama O, Tomida K, Morikawa M, Yamaguchi R, Nishijima C, Fujii K, Misu Y, Shimada H. Lifetime exercise habits and mild cognitive impairment in late life among community-dwelling older adults. World Physiotherapy Congress 2023. 2023 年 7 月 3 日. Dubai.

(3)一般発表

- 1) 下田隆大, 冨田浩輝, 中島千佳, 川上歩花, 島田裕之. 地域在住高齢腎機能低下者における多領域のフレイルの合併は要介護発生リスクである. 第 14 回日本腎臓リハビリテーション学会学術集会. 2024 年 3 月 17 日. 新潟市.
- 2) 藤井一弥, 原田健次, 栗田智史, 森川将徳, 西島千陽, 垣田大輔, 島田裕之. 身体・社会活動に着目した生活空間と地域会合への参加および要介護発生の関連性～2年間の前向き研究～. 第 10 回日本地域理学療法学会学術大会. 2023 年 12 月 16 日. 東京都.
- 3) 土井剛彦. 【座長】一般演題ポスター6 予防・医療行政. 第 10 回日本サルコペニア・フレイル学会大会. 2023 年 11 月 4 日. 東京都.
- 4) 土井剛彦. 認知機能障害を有する者における座位行動研究. 第 10 回日本予防理学療法学会学術大会. 2023 年 10 月 29 日. 函館市.
- 5) 山口 亨, 牧野圭太郎, 片山 脩, Von Fingerhut Georg, 山際大樹, 島田裕之. うつ徴候と身体活動がサルコペニアの進行に及ぼす影響. 第 10 回日本予防理学療法学会学術大会. 2023 年 10 月 29 日. 函館市.
- 6) 牧野圭太郎, 土井剛彦, 堤本広大, 片山 脩, 山口 亨, Von Fingerhut Georg, 山際大樹, 牧迫飛雄馬, 島田裕之. 地域高齢者のライフイベントと社会的健康度: ポジティブおよびネガティブな側面からの検討. 第 10 回日本予防理学療法学会学術大会. 2023 年 10 月 28 日. 函館市.
- 7) 冨田浩輝, 下田隆大, 中島千佳, 川上歩花, 島田裕之. 地域在住高齢難聴者における補聴器使用は要介護発生予防に有効か. 第 10 回日本予防理学療法学会学術大会. 2023 年 10 月 28 日. 函館市.

- 8) 堤本広大. 社会的フレイルと健康問題. 第 10 回日本予防理学療法学会学術大会. 2023 年 10 月 28 日. 函館市.
- 9) 山際大樹, 木藤伸宏. 歩行中の足部剛性に関連する矢状面足部関節運動学的の検討. 第 11 回日本運動器理学療法学会学術大会. 2023 年 10 月 15 日. 福岡市.
- 10) 米田哲也, 磯田彩夏, 安里桃花, 牧野圭太郎, 李 相倫, 島田裕之. 早期認知機能変化を予測可能な MRI 技術の開発. 第 12 回日本認知症予防学会学術集会. 2023 年 9 月 16 日. 新潟市(ハイブリッド開催).
- 11) 島田裕之. 【座長】口演1「認知症予防と運動」. 第 12 回日本認知症予防学会学術集会. 2023 年 9 月 15 日. 新潟市(ハイブリッド開催).
- 12) 高橋絢美, 溝本恭久, 後藤晴菜, 壹岐英正, 片山 脩, 山口秀明, 兒玉隆之. 手関節運動障害を有する慢性期脳卒中患者への電気刺激 iNems の効果検証. 第 21 回日本神経理学療法学会学術大会. 2023 年 9 月 10 日. 横浜市.
- 13) 西ヶ谷嘉一, 林ひとみ, 溝本恭久, 片山 脩, 山口秀明, 兒玉隆之. 脳幹梗塞後感覚運動障害に対する iNems と触知覚弁別フィードバック型感覚代償システムのトレーニングの効果. 第 21 回日本神経理学療法学会学術大会. 2023 年 9 月 9 日. 横浜市.
- 14) 松田総一郎, 浦上慎司, 井川祐樹, 壹岐伸弥, 大住倫弘. 脳卒中後疼痛と痛みの性質の関連性は経過期間によって異なる. 第 2 回日本老年療法学会学術集会. 2023 年 9 月 3 日. 奄美市(ハイブリッド開催).
- 15) 藤井一弥, 原田健次, 栗田智史, 森川将徳, 西島千陽, 垣田大輔, 島田裕之. 生活満足度に関連する Productive activity の検討ー性別・年齢による層別解析ー. 第 2 回日本老年療法学会学術集会. 2023 年 9 月 3 日. 奄美市(ハイブリッド開催).
- 16) 西島千陽, 原田健次, 片山 脩, 栗田智史, 森川将徳, 藤井一弥, 垣田大輔, 島田裕之. 新たな行動に対する価値観は地域在住高齢者における身体活動と要介護発生との関連に影響するか?. 第 2 回日本老年療法学会学術集会. 2023 年 9 月 3 日. 奄美市(ハイブリッド開催).
- 17) 木内悠人, 堤本広大, 西本和平, 見須裕香, 杉山紘基, 牧迫飛雄馬, 島田裕之. 地域在住高齢者における食品摂取多様性と慢性腎臓病との関連. 第 2 回日本老年療法学会学術集会. 2023 年 9 月 3 日. 奄美市(ハイブリッド開催).
- 18) 石井秀明, 大久保善郎, 土井剛彦, 中窪 翔, 上村一貴, 三栖翔吾, 澤 龍一, 橋口 優, 島田裕之, 荒井秀典. 高齢者ドライバーにおける交通事故及び運転技能に対する運転トレーニングの効果. 第 2 回日本老年療法学会学術集会. 2023 年 9 月 3 日. 奄美市(ハイブリッド開催).
- 19) 見須裕香, 堤本広大, 木内悠人, 西本和平, 杉山紘基, 島田裕之. 高齢期におけるうつ徴候と孤独感が要介護への移行に及ぼす影響. 第 2 回日本老年療法学会学術集会. 2023 年 9 月 3 日. 奄美市(ハイブリッド開催).
- 20) 中島千佳, 富田浩輝, 下田隆大, 川上歩花, 島田裕之. 高齢者における活動への参加意欲と孤独感との関連ー社会的孤立の有無での層別化解析ー. 第 2 回日本老年療法学会学術集会. 2023 年 9 月 3 日. 奄美市(ハイブリッド開催).
- 21) 橋立博幸, 土井剛彦, 堤本広大, 島田裕之. 地域在住高齢者の歩行予備能は男女ともに加齢によって低下する. 第 2 回日本老年療法学会学術集会. 2023 年 9 月 3 日. 奄美市(ハイブリッド開催).
- 22) 土井剛彦. 【座長】一般口述発表(03). 第 2 回日本老年療法学会学術集会. 2023 年 9 月 3 日. 奄美市.

- 美市(ハイブリッド開催).
- 23) 片山 脩, 牧野圭太郎, 山口 亨, 西島千陽, 見須裕香, 原田健次, 森川将徳, 冨田浩輝, 藤井一弥, 島田裕之. 地域在住高齢者における慢性疼痛と軽度認知障害に関連する生物心理社会的因子の保有パターン. 第2回日本老年療法学会学術集会. 2023年9月2日. 奄美市(ハイブリッド開催).
 - 24) 冨田浩輝, 下田隆大, 中島千佳, 川上歩花, 島田裕之. 地域在住高齢者における社会的孤立の分類と主観的感情との関連. 第2回日本老年療法学会学術集会. 2023年9月2日. 奄美市(ハイブリッド開催).
 - 25) 原田健次, 森川将徳, 藤井一弥, 西島千陽, 栗田智史, 垣田大輔, 島田裕之. 認知的フレイルと軽度認知障害を有する地域在住高齢者における脳構造差異. 第2回日本老年療法学会学術集会. 2023年9月2日. 奄美市(ハイブリッド開催).
 - 26) 堤本広大, 土井剛彦, 中窪 翔, 木内悠人, 西本和平, 見須裕香, 杉山紘基, 島田裕之. インスリン様成長因子(insulin-like growth factor 1;IGF-I)によって将来のサルコペニア発症を予測できるか?. 第2回日本老年療法学会学術集会. 2023年9月2日. 奄美市(ハイブリッド開催).
 - 27) 山口 亨, 牧野圭太郎, 片山 脩, Von Fingerhut Georg, 山際大樹, 島田裕之. 死亡リスクに対するサルコペニアと血圧の影響. 第2回日本老年療法学会学術集会. 2023年9月2日. 奄美市(ハイブリッド開催).
 - 28) 磯江健太, 松田総一郎, 下手大生, 赤口 諒, 奥埜博之. 左大腿骨頸部骨折後患者の歩行時痛と立位姿勢制御・心理的要因の関連性についての縦断的評価. 第2回日本老年療法学会学術集会. 2023年9月2日. 奄美市(ハイブリッド開催).
 - 29) 青嶋秀都, 松田総一郎, 赤口 諒, 奥埜博之. 脊椎圧迫骨折患者の受傷機転と入院中の転倒事故との関連性. 第2回日本老年療法学会学術集会. 2023年9月2日. 奄美市(ハイブリッド開催).
 - 30) 下田隆大, 冨田浩輝, 中島千佳, 川上歩花, 島田裕之. 地域在住高齢者における労働時間および業種と障害発生の関連. 第2回日本老年療法学会学術集会. 2023年9月2日. 奄美市(ハイブリッド開催).
 - 31) 牧野圭太郎, 土井剛彦, 堤本広大, 片山 脩, 山口 亨, Von Fingerhut Georg, 山際大樹, 牧迫飛雄馬, 島田裕之. 高齢期のライフイベントは社会的フレイルの発生を予測する. 第2回日本老年療法学会学術集会. 2023年9月2日. 奄美市(ハイブリッド開催).
 - 32) 西本和平, 堤本広大, 中窪 翔, 木内悠人, 見須裕香, 杉山紘基, 島田裕之. 地域在住高齢者における心血管疾患リスクとサルコペニアとの関連. 第2回日本老年療法学会学術集会. 2023年9月2日. 奄美市(ハイブリッド開催).
 - 33) 栗田智史, 土井剛彦, 原田健次, 森川将徳, 藤井一弥, 西島千陽, 島田裕之. 高齢ドライバーにおける Motoric cognitive risk syndrome と自動車事故、ヒヤリハット経験の関連. 第2回日本老年療法学会学術集会. 2023年9月2日. 奄美市(ハイブリッド開催).
 - 34) 森川将徳, 原田健次, 栗田智史, 藤井一弥, 西島千陽, 垣田大輔, 島田裕之. 社会的孤立の有無による歩数と要介護発生の関連. 第2回日本老年療法学会学術集会. 2023年9月2日. 奄美市(ハイブリッド開催).
 - 35) 杉山紘基, 菅井駿胡, 田中彩音, 谷本ほのか, 鈴木太郎, 岡崎史子, 中村富予, 宮本賢一. 大学生における食品ごとの「健康さ」イメージの調査. 第70回日本栄養改善学会学術総会. 2023年9月2日. 名古屋市.

- 36) 栗田智史. 脆弱な高齢者における知的活動を考慮した座位時間と脳体積の関連. 第 25 回日本運動疫学会学術総会. 2023 年 6 月 24 日. 名古屋市.
- 37) 鈴木隆雄, 西田裕紀子, 牧迫飛雄馬, 鄭 丞媛, 島田裕之, 大塚 礼, 阿部 巧, ILSA-J グループ. 地域在住高齢者の健康関連変数の 2007 年から 2017 年の推移:長寿コホートの総合的研究(ILSA-J). 第 65 回日本老年医学会学術集会. 2023 年 6 月 18 日. 横浜市.
- 38) 李 相倫, 原田健次, 富田浩輝, 牧野圭太郎, 片山 脩, 森川将徳, 藤井一弥, 山口 亨, 見須裕香, 島田裕之. 身体、認知、社会活動やアクティブライフスタイルの新規要支援・要介護発生に及ぼす影響:老年症候群における大規模地域コホート縦断研究(NCGG-SGS). 第 65 回日本老年医学会学術集会. 2023 年 6 月 18 日. 横浜市.
- 39) 木内悠人, 土井剛彦, 堤本広大, 中窪 翔, 栗田智史, 西本和平, 見須裕香, 牧迫飛雄馬, 島田裕之. サルコペニア高齢者の摂取食品多様性と介護認定の関連:40 ヶ月の追跡調査. 第 65 回日本老年医学会学術集会. 2023 年 6 月 18 日. 横浜市.
- 40) 藤井一弥, 李 相倫, 牧野圭太郎, 片山 脩, 原田健次, 森川将徳, 富田浩輝, 山口 亨, 西島千陽, 島田裕之. プロダクティブアクティビティの多様性は生活満足度と関連する. 第 65 回日本老年医学会学術集会. 2023 年 6 月 18 日. 横浜市.
- 41) 西島千陽, 片山 脩, 李 相倫, 牧野圭太郎, 原田健次, 富田浩輝, 森川将徳, 藤井一弥, 見須裕香, 島田裕之. 新たに行動を始めることに対する価値観は地域在住高齢者の要介護発生リスクと関連するか?. 第 65 回日本老年医学会学術集会. 2023 年 6 月 18 日. 横浜市.
- 42) 山城由華吏, 富崎真澄, 須藤元喜, 片岡 潔, 李 相倫, 島田裕之. シート式圧力センサによる歩容理想範囲と健康指標との関連. 第 65 回日本老年医学会学術集会. 2023 年 6 月 18 日. 横浜市.
- 43) 堤本広大, 土井剛彦, 中窪 翔, 栗田智史, 木内悠人, 西本和平, 見須裕香, 島田裕之. 高齢期うつ兆候の発症リスク因子の検討—4 年間の縦断研究—. 第 65 回日本老年医学会学術集会. 2023 年 6 月 17 日. 横浜市.
- 44) 森川将徳, 李 相倫, 牧野圭太郎, 原田健次, 富田浩輝, 山口 亨, 西島千陽, 藤井一弥, 見須裕香, 島田裕之. メタボリック症候群が社会的孤立と要介護発生との関連性に与える影響. 第 65 回日本老年医学会学術集会. 2023 年 6 月 17 日. 横浜市.
- 45) 山口 亨, 片山 脩, 李 相倫, 牧野圭太郎, 西島千陽, 見須裕香, 島田裕之. 要介護発生に対するライフスタイルとサルコペニアの共存効果. 第 65 回日本老年医学会学術集会. 2023 年 6 月 17 日. 横浜市.
- 46) 見須裕香, 片山 脩, 李 相倫, 牧野圭太郎, 山口 亨, 西島千陽, 堤本広大, 西本和平, 木内悠人, 島田裕之. 身体的フレイル高齢者における身体・社会活動を伴う生活空間と要介護発生との関連. 第 65 回日本老年医学会学術集会. 2023 年 6 月 17 日. 横浜市.
- 47) 牧野圭太郎, 李 相倫, 裴 成琉, 原田健次, 千葉一平, 片山 脩, 富田浩輝, 森川将徳, 高柳直人, 島田裕之. 強度別の身体活動量と脳体積の関連:心血管リスクスコアによる層別化解析. 第 65 回日本老年医学会学術集会. 2023 年 6 月 16 日. 横浜市.
- 48) 富田浩輝, 李 相倫, 牧野圭太郎, 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. 高齢者の孤独感は要介護発生リスクを高めるか:聴覚障害の有無による層別化解析. 第 65 回日本老年医学会学術集会. 2023 年 6 月 16 日. 横浜市.
- 49) 土井剛彦, 堤本広大, 栗田智史, 西本和平, 木内悠人, 中窪 翔, 島田裕之. 身体・社会的活動に

着目した生活範囲と社会的フレイルが新規要介護認定に及ぼす影響. 第 33 回日本老年学会総会. 2023 年 6 月 16 日. 横浜市.

- 50) 大塚 礼, 西田裕紀子, 牧迫飛雄馬, 鄭 丞媛, 阿部 巧, 島田裕之, 鈴木隆雄, ILSA-J G. 地域在住高齢者のサルコペニア頻度の 2012 年から 2017 年の推移:長寿コホートの総合的研究(ILSA-J). 第 33 回日本老年学会総会. 2023 年 6 月 16 日. 横浜市.
- 51) 西本和平, 土井剛彦, 堤本広大, 中窪 翔, 栗田智史, 木内悠人, 見須裕香, 島田裕之. 高齢者の身体・知的・社会活動とサルコペニア発症との関連性—4 年間の縦断研究—. 第 65 回日本老年医学会学術集会. 2023 年 6 月 16 日. 横浜市.
- 52) 原田健次, 李 相倫, 牧野圭太郎, 片山 脩, 森川将徳, 富田浩輝, 山口 亨, 藤井一弥, 西島千陽, 島田裕之. フレイルにより地域在住高齢者の Active Mobility Index と海馬体積の関係は異なる. 第 33 回日本老年学会総会. 2023 年 6 月 16 日. 横浜市.
- 53) 李 相倫. 【座長】口述発表「フレイル・サルコペニア 2」. 第 65 回日本老年医学会学術集会. 2023 年 6 月 16 日. 横浜市.
- 54) 島田裕之. 「健康長寿に関わるエビデンスの構築と医療政策への応用」認知症予防の現状のエビデンスとこれからの方向性. 第 31 回日本医学会総会 2023 東京. 2023 年 4 月 22 日. 東京都.

(4)その他

- 1) 土井剛彦. シンポジウム 1「地域における健康長寿」 地域在住高齢者を対象にしたコホート研究: NCGG-SGS. 2023 年度 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 2 回共同シンポジウム. 2024 年 3 月 30 日. 大府市.
- 2) 島田裕之. 認知症予防. 令和 5 年度介護予防・フレイル対策市民公開講座. 2024 年 3 月 13 日. 四日市市.
- 3) 島田裕之. 高齢者の健康行動の促進と老年症候群の予防. サントリーウェルネス講演「運動器から考えるホリスティック・ウェルネス」. 2024 年 3 月 8 日. 精華町.
- 4) 島田裕之. 健康寿命延伸へ向けたデジタルヘルス. 健康医療開発機構 第 17 回シンポジウム「デジタルメディシン—その現状と未来—」. 2024 年 3 月 2 日. 東京都(ハイブリッド開催).
- 5) 島田裕之. 科学的介護情報システム(LIFE)の研究利用について. 第 2 回介護 DB 活用ネットワーク人材育成セミナー(介護 DB ユーザー会). 2024 年 2 月 20 日. オンライン開催.
- 6) 土井剛彦. 高齢者へのコグニサイズ実践方法. 医療法人恕泉会 研修会. 2024 年 2 月 18 日. 高知市.
- 7) 島田裕之. フレイル予防に向けた運動施設での取り組みに期待されること. 令和 5 年度健康増進施設連絡会議. 2024 年 2 月 8 日. 東浦町.
- 8) 土井剛彦. 神奈川県認知機能評価研修. 認知機能の評価について. 2024 年 2 月 8 日. オンライン開催.
- 9) 島田裕之. 認知症予防について、脳賦活運動について. いきいき元気プログラム事業者研修会. 2024 年 2 月 5 日. 名古屋市.
- 10) 島田裕之. 認知症の共生と予防における「脳体力」への期待. 一般社団法人脳体力振興協会 設立記念セミナー. 2024 年 1 月 20 日. アーカイブ動画配信.
- 11) 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. コグニサイズ地域ミーティング(第 2 回). 2024 年 1 月 19 日~2024 年 3 月 15 日. オンデマンド配信.

- 12) 島田裕之. 認知症予防と運転寿命延伸のためにすべきこと. 令和 5 年度各務原市 認知症予防と運転に関する講演会. 2023 年 12 月 22 日. 各務原市.
- 13) 島田裕之. 健康寿命の実現を支援する社会システムの構築. 札幌医科大学保健医療学部開設 30 周年記念式典「記念講演」. 2023 年 12 月 17 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 5 年度あいちオレンジリーダー養成研修会. 2023 年 12 月 16 日. 東浦町.
- 15) 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. コグニサイズ地域ミーティング(第 1 回). 2023 年 12 月 14 日. Web 配信.
- 16) 島田裕之. 認知症の社会背景と最新の知見について. 愛知県理学療法士会 西三河支部研修会. 2023 年 12 月 9 日. オンライン開催.
- 17) 島田裕之. 認知症予防の最新の知見～健康長寿を目指して～. 令和 5 年度あいち健康プラザ 健康公開講座. 2023 年 12 月 9 日. 東浦町.
- 18) 島田裕之. 暮らしに取り入れる認知症予防. ほのぼの研究所主催 クリスマス講演会. 2023 年 12 月 5 日. 柏市.
- 19) 西本和平. 効果的な運動方法. 京都府臨床検査技師会 市民公開講座. 2023 年 11 月 11 日. 京都市.
- 20) 片山 脩. 地域在住高齢者における重症化予防:コホート研究の知見から. 第 29 回日本神経理学療法学会サテライトカンファレンス. 2023 年 11 月 11 日. 宇都宮市(ハイブリッド開催).
- 21) 島田裕之. 予防理学療法【第 3 回】予防理学療法の評価(運動機能)Part②筋力・バランス検査/歩行検査. リハノメ(Web 配信セミナー). 2023 年 10 月 27 日配信開始. Web 配信.
- 22) 土井剛彦. 認知症の病態別による特性・メカニズムとその予防について～運動による認知症予防や軽度認知症からの認知症への悪化を防ぐ方法等について～. 2023 年度 第 6 回日本健康運動指導士会本部講習会. 2023 年 10 月 21 日. 東京都.
- 23) 島田裕之. 予防理学療法【第 3 回】予防理学療法の評価(運動機能)Part①検査の選択方法. リハノメ(Web 配信セミナー). 2023 年 10 月 20 日配信開始. Web 配信.
- 24) 島田裕之. パラレルセッション「高齢化と健康」高齢者の認知症を予防するためのデジタルヘルス. Independent Ageing 2023. 2023 年 10 月 14 日. 常滑市.
- 25) 島田裕之. スポンサー講演(第一生命保険株式会社後援)認知症予防. Independent Ageing 2023. 2023 年 10 月 13 日. 常滑市.
- 26) 片山 脩. 論文執筆・投稿の心得ー国外での研究生生活を踏まえてー. 日本地域理学療法学会 2023 年度研究サポート事業「論文作成支援セミナー」. 2023 年 10 月 7 日. オンライン開催.
- 27) 堤本広大. 認知症予防とフレイル予防. 令和 5 年度認知症予防講演会. 2023 年 10 月 7 日. オンライン開催.
- 28) 島田裕之. 認知症の最前線～予防や治療のあれこれ～. あたまの元気まる導入 10 周年記念講演. 2023 年 9 月 29 日. 尾張旭市.
- 29) 土井剛彦. 転倒の疫学、予防および対策に関する知見と臨床における活用について. 住吉区理学療法士会研修会. 2023 年 9 月 24 日. Web 開催.
- 30) 島田裕之. 認知症について、脳賦活運動について. いきいき元気プログラム事業者研修会. 2023 年 9 月 6 日. 名古屋市.

- 31) 島田裕之. コグニサイズの紹介. ヤクルト本社講演(第2回広報研修会). 2023年8月30日. 東京都.
- 32) 土井剛彦. 認知症における社会背景や最新知見、コグニサイズの応用的・実践的な内容. 令和5年度認知症予防運動指導者養成事業(実践編). 2023年8月4日. 高松市.
- 33) 堤本広大, 崎本史生, 松田総一郎. NCGG-FATの概要・演習、検査データの活用方法. 認知機能評価研修会. 2023年7月19日. Web開催.
- 34) 土井剛彦. 認知症・認知機能評価の概論. 認知機能評価研修会. 2023年7月19日. Web開催.
- 35) 島田裕之. 利用者視点でのデジタルソリューションの開発. 第65回健康医療ネットワークセミナー「医療・ヘルスケアを変革するデジタルテクノロジー」. 2023年7月8日. Web開催.
- 36) 島田裕之. 認知症における社会背景や最新知見、コグニサイズの基礎的な内容. 令和5年度認知症予防運動指導者養成事業(基礎編). 2023年7月7日. 高松市.
- 37) 堤本広大. 認知症とその予防から考える健康と長寿. 春日井市制80周年記念事業 100まで元気塾. 2023年7月5日. 春日井市.
- 38) 土井剛彦. フレイルとその予防について. 令和5年度安全・適正就業推進委員大会. 2023年7月5日. 名古屋市(オンライン視聴あり).
- 39) 土井剛彦. プラチナ長寿健診の成果物の概要と活用について. 令和5年度プラチナ長寿健診による成果物利用説明会. 2023年6月20日. Web開催.
- 40) 堤本広大. フレイルの予防について. 令和5年度フレイル予防講座. 2023年5月24日. 大府市.
- 41) 島田裕之. 基調講演「生涯現役でいるための体と頭の鍛え方」. 令和5年度碧南市おたっしや大学. 2023年5月23日. 碧南市.
- 42) 島田裕之. 予防理学療法【第2回】時期別の予防理学療法 Part②急性期・回復期/維持期. リハノメ(Web配信セミナー). 2023年4月21日配信開始. Web配信.
- 43) 島田裕之. 予防理学療法【第2回】時期別の予防理学療法 Part①前臨床期. リハノメ(Web配信セミナー). 2023年4月14日配信開始. Web配信.

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	3件
雑誌掲載	2件
オンラインメディア掲載	7件
その他	1件

VII. 受賞

- 1) 藤井一弥, 原田健次, 栗田智史, 森川将徳, 西島千陽, 垣田大輔, 島田裕之. 身体・社会活動に着目した生活空間と地域会合への参加および要介護発生の関連性～2年間の前向き研究～. 第10回日本地域理学療法学会大会 調査研究部門 優秀演題賞.
- 2) 西本和平, 堤本広大, 中窪翔, 木内悠人, 見須裕香, 杉山紘基, 島田裕之. 地域在住高齢者における心血管疾患リスクとサルコペニアとの関連. 第2回日本老年療法学会学術集会 奨励賞.

- 3) 森川将徳, 原田健次, 栗田智史, 藤井一弥, 西島千陽, 垣田大輔, 島田裕之. 社会的孤立の有無による歩数と要介護発生の関連. 第2回日本老年療法学会学術集会 奨励賞.
- 4) 栗田智史, 土井剛彦, 原田健次, 森川将徳, 藤井一弥, 西島千陽, 島田裕之. 高齢ドライバーにおける Motoric cognitive risk syndrome と自動車事故、ヒヤリハット経験の関連. 第2回日本老年療法学会学術集会 奨励賞.
- 5) Von Fingerhut Georg, 山本大樹, 松山詩菜, 村松朋哉, 柿沼一雄. アイディアソンテーマ: 2040年の認知症. 第11回認知症研究を知る若手研究者の集まり 最優秀発表チーム賞.
- 6) 原田健次, 李相倫, 牧野圭太郎, 片山脩, 森川将徳, 冨田浩輝, 山口亨, 藤井一弥, 西島千陽, 島田裕之. フレイルにより地域在住高齢者の Active Mobility Index と海馬体積の関係は異なる. 第33回日本老年学会総会 合同ポスター (老年医学会部門) 優秀演題賞.
- 7) 土井剛彦, 堤本広大, 栗田智史, 西本和平, 木内悠人, 中窪翔, 島田裕之. 身体・社会的活動に着目した生活範囲と社会的フレイルが新規要介護認定に及ぼす影響. 第33回日本老年学会総会 合同ポスター (老年医学会部門) 優秀演題賞.
- 8) 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). 理学療法学・PTR 第14回学術誌優秀論文 最優秀賞.
- 9) Harada K, Bae S, Lee S, Makino K, Chiba I, Katayama O, Morikawa M, Tomida K, Fujii K, Shimada H. Life space activity associated with hippocampal volume among community-dwelling older adults with/without mild cognitive decline. IAGG-Asia Oceania Regional Congress2023 Outstanding Poster Presentation Award.
- 10) Tomida K, Lee S, Bae S, Makino K, Chiba I, Harada K, Katayama O, Morikawa M, Shimada H. Do dual sensory impairments of hearing and vision limit life space in community-dwelling older adults?: A 2-year cohort study. IAGG-Asia Oceania Regional Congress2023 Outstanding Poster Presentation Award.
- 11) Shimada H, Doi T, Tsutsumimoto K, Nakakubo S, Makino K, Katayama O, Tomida K, Fujii K, Kiuchi Y, Nishimoto K, Yamaguchi R, Lee S. Impact of osteosarcopenia on disability and mortality among Japanese older adults. World Physiotherapy Congress 2023 Outstanding Poster Award.

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. 50万円.
- 2) 島田裕之(分担). 土井剛彦(分担). 堤本広大(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長寿科学政策研究事業. 代表者一括計上.
- 3) 島田裕之(代表). 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長寿科学政策研究事業. 1,068万円(総額1,068万円).
- 4) 土井剛彦(分担). 堤本広大(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長寿科学政策研究事業. 代表者一括計上.
- 5) 島田裕之(分担). 共生に向けた認知症早期発見・早期介入実証プロジェクト研究. 厚生労働科学研究費補助金認知症政策研究事業. 6,013万円.
- 6) 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. 代表者一括計上.
- 7) 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.
- 8) 島田裕之(代表). 介護予防アプリのアドヒアランスを高めるための手法に関する研究開発. 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. 2,000 万円(総額 2000 万円).
 - 9) 土井剛彦(分担). 堤本広大(分担). 牧野圭太郎(分担). 介護予防アプリのアドヒアランスを高めるための手法に関する研究開発. 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. 代表者一括計上.
 - 10) 島田裕之(代表). 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(総額 1,085 万円).
 - 11) 李 相倫(分担). 土井剛彦(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. 代表者一括計上.
 - 12) 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. 3,200 万円.
 - 13) 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・コミュニティの形成. 長寿科学研究者支援事業. 2,096 万円. (総額 2,096 万円).
 - 14) 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. 999 万円(総額 999 万円).
 - 15) 島田裕之(分担). 土井剛彦(分担). The biological underpinnings of Motoric Cognitive Risk syndrome : a multi-center study. Research Project Grant(R01). 39 万ドル.
 - 16) 島田裕之(代表). 認知機能レジリエンス解明を目的とした遺伝子・脳・生活習慣のマルチモーダル解析. 科学研究費助成事業(科研費)基盤研究(A). 1,060 万円(総額 1,060 万円).
 - 17) 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.
 - 18) 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). 50 万円(総額 50 万円).
 - 19) 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). 500 万円(総額 500 万円).
 - 20) 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). 100 万円(総額 100 万円).
 - 21) 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 110 万円).
 - 22) 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 110 万円).
 - 23) 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)基盤研究(B). 5 万円.
 - 24) 牧野圭太郎(代表). 認知予備能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)基盤研究(C). 140 万円(総額 140 万円).
 - 25) 片山 脩(代表). 軽度認知障害(MCI)を判別する 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)特別研究員奨励費. 90 万円(総額 90 万円).
 - 26) 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. 170 万円(総額 170 万円).

- 27) 西島千陽(代表). 高齢者における栄養不足を検知する食事記録アプリの有用性—横断的、縦断的検討—. 科学研究費助成事業(科研費)若手研究. 210 万円(総額 210 万円).
- 28) 冨田浩輝(代表). 脳画像解析による加齢性難聴が脳予備能に及ぼす影響の検討. 科学研究費助成事業(科研費)若手研究. 170 万円(総額 170 万円).
- 29) 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.
- 30) 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. 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 110 万円).
- 31) 山口 亨(代表). サルコペニアに影響する日常身体活動の時間特異性の解明:3 軸加速度計を用いた検討. 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 110 万円).
- 32) 見須裕香(代表). 地域在住高齢者における老年期うつへのデジタルバイオマーカーの確立. 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 110 万円).
- 33) 下田隆大(代表). 高齢者における社会的孤立、孤独および生活習慣病の合併が健康アウトカムに及ぼす影響. 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 110 万円).
- 34) von Fingerhut Georg(代表). 高齢者の起床潜時(WASF)と認知機能の関連:MCI サブタイプ別の検討. 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 110 万円).
- 35) 川上歩花(代表). 高齢者の社会的孤立と口腔機能の問題が認知機能・要介護発生に及ぼす影響の検討. 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 110 万円).
- 36) 崎本史生(代表). 社会的フレイルが及ぼす脳容積への影響と関連因子の解明. 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 110 万円).
- 37) 藤井一弥(代表). 高齢者のうつ改善および **well-being** に効果的なプロダクティブアクティビティのパターンの解明. 笹川科学研究助成. 85 万円(総額 85 万円).
- 38) 中島千佳(代表). 老年期における運動意欲が身体活動量と抑うつ徴候に及ぼす影響. 助成事業費助成金. 35 万円(総額 35 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 齋藤 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)

研 究 員：小松亜弥音, 川島有沙(9月～)

研究補助員：江本 愛, 渡邊賀世, 富田かおり, 中井千紘, 中嶋知子, 江口幸枝,
牧 美里, 三浦友美(5月～), 原 広恵(2月～)

客員研究員：村田千代栄, 鄭 丞媛

外来研究員：野口泰司, 安元佐織, Jessica Katherine Bone(～4月), 石原眞澄(10月～),

研 究 生：福定正城

III. 2023 年度の活動内容

1. 研究活動

(1) 要介護者と家族を対象とする調査(寄り添い調査)実施、当センターもの忘れ外来初診者の予後研究(NCGG-STORIES)、および地域在住高齢者を対象とする解析研究

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。

2023年度は、愛知県内4市町において、過去1年以内に新規に軽度(要支援～要介護1程度)の要介護認定を受けた65歳以上男女全数とその家族を対象とする調査を実施し、併せて医療・介護・保健の公的データを取得した。

当センターもの忘れセンター、予防科学研究部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、行動心理症状その他と早期死亡との関連、早期死亡のリスクスコアに関する論文を国際誌で発表した(Sugimoto et al., *Diabetes Care* 2024; Noguchi et al., *J Epidemiol*, 2024; Kuroda et al., *Geriatr Gerontol Intl*, 2024; Sugimoto et al., *Intl J Geriatr Psychiatr* 2023)。

地域在住高齢者を対象にした解析研究では、意思決定への参画等と認知機能低下との関連(Komatsu et al., *Psychogeriatrics*, 2024)、心理特性のコホート差(Nakagawa et al., *SAGE Open*, 2024; Nakagawa et al., *Psychol Aging*, 2023)、国際共同研究に基づく余暇活動とウェルビーイングとの関連の通文化性(Mak et al., *Nat Med*, ePub ahead of print)、認知症スティグマや介護負担感に関する尺度開発および関連要因(Noguchi et al., *Geriatr Gerontol International*, 2024; Saito et al., *Geriatr Gerontol Intl*, 2023; Noguchi et al., *Dementia*, 2023)について国際誌で発表した。

(2) 誰にでも優しい施設や地域の開発

当研究部では、産官学民の連携により、認知症有無によらず誰もが参加しやすい施設を開発し、認知症の人や地域住民の社会参加向上、認知症スティグマの軽減、ウェルビーイング向上効果を検証する介入研究を行うプロジェクトを開始した。

2023年度は、介入研究の準備として、先行研究のレビューや関係者へのヒアリング、産官学民連携体制(プレコンソーシアム)の構築を行った。また一般高齢者と比較した要介護者や認知症の人の外出行動の特徴を明らかにすることを目的として、(1)における寄り添い調査および同地域における一般高齢者調査を実施し、速報値での解析を行った。その他、当センター職員等を対象とする調査を実施し、職員等が認識する当センター利用者における道迷いの特徴と、それに対する職員の対応状況について明らかにした。

(3) 科学的介護情報システム(LIFE)改善と効果的活用に向けた研究

当研究部は、理事長および予防老年学研究部をはじめとする老年学・社会科学研究センターの諸研究部と共同して、科学的介護情報システム改善に向けた研究を実施している。

2023年度は、施設高齢者を対象とする縦断研究論文に基づき、複数のレビューを実施した。具体的には、生活の質やウェルビーイングの変化に関するシステムティックレビュー、日常生活動作の変化に関するアンブレラレビュー、要介護度の変化に関する探索的レビューを実施した。

また当センター科学的介護情報推進ワーキンググループに参画し、LIFE項目に関する関係者へのヒアリング、LIFE項目の検討、介護事業所職員を対象とする研修を実施した。

(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

本プロジェクトでは、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することを目的とした。2023年度は、認知機能測定ツールである NCGG-FAT の認知症者への使用可能性に関して論文にまとめ、投稿した。また NCGG-STORIES データの解析結果に基づき、5年以内の要介護2以上発生(基本的日常生活動作への支障発生とみなす)をエンドポイントとするリスクスコアを算出し、これに基づく要介護発生予測アプリを開発した。さらに当センター医療職少数名の協力のもと、臨床場面での使用しやすさを考慮し、改良版を作成した。

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ログラム開発とその実装化を目標とする介入研究を実施している。2023年度は、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(NCGG-ART)のパイロット無作為化比較試験結果を論文にまとめ、国際誌で発表した(Okahashi, Noguchi, Saito, et al., J Alzheimer Dis, 2023)。

また、NCGG-ARTの地域実践に向けたファシリテータ育成プログラム開発・施行と、実践マニュアル作成を行い、地域の福祉センターやデイサービスにおける NCGG-ART の実行可能性を探索する研究を実施した(勇美記念財団助成)。

さらに、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に関する実施状況と課題を把握するためのアンケート調査及びフォーカスグループインタビューを、近隣3市町の支援に携わる者を対象に実施し、財団ワークショップにて成果報告した(日本生命財団助成)。

2. 社会活動

- 1) 日本老年社会科学会 常務理事(斎藤 民)
- 2) 日本応用老年学会 監事(斎藤 民)
- 3) 日本疫学会 代議員(斎藤 民)
- 4) 日本公衆衛生学会 モニタリング委員(斎藤 民)
- 5) Geriatrics & Gerontology International, Associate Editor(斎藤 民)
- 6) Journal of Alzheimer's Disease, Editorial Board Member(斎藤 民)
- 7) Gerontology & Geriatrics Education, Editorial Board Member(斎藤 民)
- 8) 西尾市高齢者福祉計画・介護保険事業計画策定委員(斎藤 民)
- 9) 内閣府高齢社会に関する意識調査委員(斎藤 民)
- 10) 日本老年社会科学会 理事(中川 威)
- 11) Acta Psychologica Editorial Board Member(中川 威)
- 12) BMC Psychology Editorial Board Member(中川 威) 13)
- 13) Psychology and Aging, Editorial board Member(中川 威)
- 14) ヒューマンインタフェース学会 理事(岡橋さやか)
- 15) ヒューマンインタフェース学会 将来構想委員(岡橋さやか)
- 16) 第32回 愛知県作業療法学会 実行委員(岡橋さやか)
- 17) ヒューマンインタフェースシンポジウム2024 実行委員(岡橋さやか)
- 18) 東海公衆衛生学会 評議員(野口泰司)
- 19) 東海公衆衛生雑誌 編集委員(野口泰司)
- 20) 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)
- 21) 日本緩和医療学会 代議員(川島有沙)
- 22) 青海社緩和ケア 編集同人(川島有沙)

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Koga C, Saito T, Hanazato M, Kondo N, Saito M, Ojima T, Kondo K. Living in public rental housing is healthier than private rental housing a 9-year cohort study from Japan Gerontological Evaluation Study. *Scientific Reports*.2024; 14(1):7547.
- 2) Togashi S, Ohinata H, Noguchi T, Wakabayashi H, Nakamichi M, Shimizu A, Nishioka S, Momosaki R. Polypharmacy, potentially inappropriate medication, and dysphagia in older inpatients; A multi-center cohort study. *Annals of Geriatric Medicine and Research*.2024;28(1) : 86-94.
- 3) Noguchi T, Shang E. Association of positive attitudes toward beauty and personal grooming with subjective well-being among older women. *Geriatrics & Gerontology International*.2024;Suppl1 399-400.
- 4) Noguchi T, Nakagawa T, Sugimoto T, Komatsu A, Kuroda Y, Uchida K, Ono R, Arai H, Sakurai T, Saito T. Behavioral and psychological symptoms of dementia and mortality risk among people with cognitive impairment: an 8-year longitudinal study from the NCGG-STORIES. *Journal of Epidemiology*. doi: 10.2188/jea.JE20230343. Online ahead of print. 2024.
- 5) Noguchi T, Nakagawa T, Jin X, Komatsu A, Togashi S, Miyashita M, Saito T. Development of a short form

- of the Japanese version of the Caregiver Reaction Assessment (CRA-J-10) among informal caregivers of older adults. *Geriatrics & Gerontology International*.2024;24(3):290-296.
- 6) Kubo Y, Noritake K, Noguchi T, Hayashi H. Phase angle as a nutritional assessment method in patients with hip fracture: a cross-sectional study. *Annals of Geriatric Medicine and Research*.2024;28(1):95-100.
 - 7) Kuroda Y, Sugimoto T, Satoh K, Nakagawa T, Saito T, Noguchi T, Komatsu A, Uchida K, Fujita K, Ono R, Arai H, Sakurai T. Relationship between mortality and vitality in patients with mild cognitive impairment/dementia: An 8-year retrospective study. *Geriatrics & Gerontology International*.Suppl 1.2024; 221-228.
 - 8) Komatsu A, Nakagawa T, Noguchi T, Jin X, Okahashi S, Saito T. Decision-making involvement and onset of cognitive impairment in community-dwelling older care recipients: a 2-year longitudinal study. *Psychogeriatrics*.2024;24(2):195-203.
 - 9) Sugimoto T, Sakurai T, Uchida K, Kuroda Y, Tokuda H, Omura T, Noguchi T, Komatsu A, Nakagawa T, Fujita K, Matsumoto N, Ono R, Crane PK, Saito T. Impact of Type 2 Diabetes and Glycated Hemoglobin Levels Within the Recommended Target Range on Mortality in Older Adults With Cognitive Impairment Receiving Care at a Memory Clinic: NCGG-STORIES. *Diabetes Care*.2024;47(5):864-872.
 - 10) Nakagawa T, Ito D, Yasumoto S. Cohort Differences in Aging Self-Perceptions Among Japanese Older Adults. *SAGE Open*.2024;14(1)1-11.
 - 11) 伊藤大介, 齋藤 民, 村田千代栄, 近藤克則. 高齢者における地域包括支援センター等への援助要請意図と地域のソーシャル・キャピタルの関連—マルチレベル横断研究—. *老年社会科学* 2024;45(4):327-337.
 - 12) Okahashi S, Noguchi T, Ishihara M, Osawa A, Kinoshita F, Ueda I, Kamiya M, Nakagawa T, Kondo I, Sakurai T, Arai H, Saito T. Dyadic Art Appreciation and Self-Expression Program (NCGG-ART) for People with Dementia or Mild Cognitive Impairment and Their Family Caregivers: A Feasibility Study. *Journal of Alzheimer's Disease*.2024;97(3):1435-1448.
 - 13) Kubo Y, Fujii K, Noguchi T, Hayashi T, Tomiyama N, Ochi A, Hayashi H. Longitudinal association between oral function and underweight onset among community-dwelling older adults: Role of regular self-weighing. *Special Care in Dentistry*, doi: 10.1111/scd.12954.2024.
 - 14) Nakagawa T, Yasumoto S, Kabayama M, Matsuda K, Gondo Y, Kamide K, Ikebe K. Association between prior-night sleep and next-day fatigue in older adults: a daily diary study. *BMC Geriatrics*.2023;23(1):817.
 - 15) Nakagawa T, Kobayashi E. Cohort differences in trajectories of life satisfaction among Japanese older adults. *Psychology and Aging* .2023;38(7) 601-614.
 - 16) Saito T, Noguchi T, Nakagawa T, Komatsu A. Strategies for fostering residents' positive attitude toward social participation of people with dementia: A cross-sectional analysis. *Geriatrics & Gerontology International*. 2023;23(11):882-884.
 - 17) Sugimoto T, Sakurai T, Noguchi T, Komatsu A, Nakagawa T, Ueda I, Osawa A, Lee S, Shimada H, Kuroda Y, Fujita K, Matsumoto N, Uchida K, Kishino Y, Ono R, Arai H, Saito T. Developing a predictive model for mortality in patients with cognitive impairment. *International Journal of Geriatric Psychiatry*.2023;38(11):e6020.
 - 18) Noguchi T, Nakagawa T, Komatsu A, Shang E, Murata C, Saito T. Role of Interacting and Learning

- Experiences on Public Stigma Against Dementia: An Observational Cross-Sectional Study. *Dementia*. doi 10.1177/14713012231207222. 2023.
- 19) Hamasaki Y, Sakata N, Jin X, Sugiyama T, Morita K, Uda K, Matsuda S, Tamiya N. Facility staffing associated with potentially avoidable hospitalizations in nursing home residents in Japan: a retrospective cohort study. *BMC geriatrics*.2023;23(1):566.
 - 20) Mak HW, Noguchi T, Bone J, Wels J, Gao Q, Kondo K, Saito T, Fancourt D. Hobby engagement and mental wellbeing among people aged 65 years and older in 16 countries. *Nature Medicine*.doi 10.1038/s41591-023-02506-1. (epub ahead of print) 2023.
 - 21) Noguchi T, Ikeda T, Kanai T, Saito M, Kondo K, Saito T. Association of social isolation and loneliness with chronic low back pain among older adults: A cross-sectional study from Japan Gerontological Evaluation Study (JAGES). *Journal of Epidemiology*, doi 10.1038/s41591-023-02506-1. (epub ahead of print) 2023.
 - 22) Noguchi T, Shang E. Art engagement and psychological well-being among community-dwelling older adults in Japan: an observational cross-sectional Study. *Public Health*.2023;222:178-185.
 - 23) Noguchi T, Nakagawa T, Komatsu A, Shang E, Murata C, Saito T. Development of a Short Version of the Dementia Stigma Assessment Scale. *Asia Pacific Journal of Public Health*. 2023;35(6-7):456-458.
 - 24) 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*.2023;71(6):1819-1828.
 - 25) Hori N, Ishizaki T, Masui Y, Yoshida Y, Inagaki H, Ito K, Ishioka LY, Nakagawa T, Ogawa M, Kabayama M, Kamide K, Ikebe K, Arai Y, Gondo Y. Criterion validity of the health assessment questionnaire for the national screening program for older adults in Japan: The SONIC study. *Geriatrics & Gerontology International*. 2023;23(6):437-443.
 - 26) Choe H, Gondo Y, Kasuga A, Masui Y, Nakagawa T, Yasumoto S, Ikebe K, Kamide K, Kabayama M, Ishizaki T. The Relationship Between Social Interaction and Anxiety Regarding COVID-19 in Japanese Older Adults. *Gerontology and Geriatric Medicine*.2023;9:233372142311757.
 - 27) Li J, Nakagawa T, Kojima M, Nishikimi A, Tokuda H, Nishimura K, Umezawa J, Tanaka S, Inoue M, Ohmagari N, Yamaguchi K, Takeda K, Yamamoto S, Konishi M, Miyo K, Mizoue T. Underlying medical conditions and anti-SARS-CoV-2 spike IgG antibody titers after two doses of BNT162b2 vaccination: A cross-sectional study. *PLOS ONE*.2023;18(4) e0283658-e0283658.

(2) 書籍・総説

- 1) Nakagawa T, Sala G. Rethinking causal effects across the lifespan, *The Lancet Healthy Longevity*, e170-e171, 2024.
- 2) 野口泰司, 齋藤 民. 認知症のスティグマ, *現代医学*, 34-39, 2023.
- 3) Nakagawa T. Advances in cross-national comparisons of cognitive ageing, *Lancet Healthy Longevity*, e526-e527, 2023.

- 4) Saito T, Jin X, Noguchi T, Komatsu A, Kanamori M. Inequities by sex and gender in access to, and affordability of, long-term care: modifiable factors, World Health Organization, 2023.
- 5) Fancourt D, Noguchi T, Bone JK, Wels J, Gao Q, Kondo K, Saito T, Mak HW. Moderating effect of country-level health determinants on the association between hobby engagement and mental health: cross-cohort multi-level models, meta-analyses, and meta-regressions, Lancet ,p402,Suppl 1:S41,2023.
- 6) 伊藤大幸, 中川 威, 片桐正敏, 田中善大, 野村信威, 原田 新, 村山恭朗. 実践論文がつなぐ研究と実践, 発達心理学研究, 34(3): 97-104, 2023.
- 7) 齋藤 民. ユニバーサル・フレンドリ・ファシリティが認知症の人と地域住民の社会参加向上とスティグマ軽減、ウェルビーイング向上にもたらす効果検証, エイジングアンドヘルス, 32(2): 42-45. 2023.
- 8) 齋藤 民. 特集:社会老年学の視座から認知症者や要介護者のウェルビーイング向上を考える, 老年社会科学,45(1)28, 2023.
- 9) 野口泰司. 要介護者・認知症者の重度化予防・ウェルビーイング向上に対する社会的要因, 老年社会科学,45(1)29-34,2023.
- 10) 小松亜弥音. 特集:社会老年学の視座から認知症者や要介護者のウェルビーイング向上を考える,要介護者・認知症者による意思決定への参画とウェルビーイング. 老年社会科学,45(1)35-39,2023/.
- 11) 中川 威. 認知症者のウェルビーイング;概念と測定. 老年社会科学,45(1):40-44,2023.
- 12) 中川 威. 老い、病み、死ぬとしても、人は幸福に生きられるかー縦断研究からの知見一, 生きがい研究,29:4-15,2023.

(3)特許

(4)その他

2. 学会発表

(1)特別講演・シンポジウム

- 1) 倉坪和泉, 中川 威. 軽度認知障害を有する高齢者の抑うつに対するマインドフルネスの効果の検討. 日本老年臨床心理学会第6回大会.2024年3月3日.愛知.
- 2) 川島有沙, 古川大記, 今泉貴広, 諸橋朱美, 原万里子, 山田里美, 濱昌代, 川口 綾, 佐藤一樹. 進行がん患者の治療期の専門的緩和ケアニーズを予測する機械学習モデル. 名古屋大学拠点 AI-MAILs×東北大学拠点 ClinicalAI 第3回合同シンポジウム. 2023年12月2日. 愛知.

(2)国際学会

- 1) Fancourt D, Noguchi T, Bone J, Wels J, Gao Q, Kondo K, Saito T, Mak HW. The moderating effect of country-level health determinants on the relationship between hobby engagement and mental health: longitudinal models, multi-level models, meta-analyses and meta-regressions involving 93,263 older adults in 16 countries. UK Public Health Science 2023.2023年11月24日. London, United Kingdom.
- 2) Bone J, Noguchi T, Fancourt D, Saito T. Arts and cultural group participation and subsequent wellbeing: A longitudinal analysis of older adults in Japan and England using doubly robust estimators. UK Public Health Science 2023.2023年11月24日. London, United Kingdom.

- 3) Nakagawa T, G Hueluer, A B. Horn. Do Positive Affect and Loneliness Predict Longevity. Across Cultures? Findings From the United States and Japan. The Gerontological Society of America 2023 Annual Scientific Meeting. 2023 年 11 月 11 日. Florida. (ハイブリッド開催).
- 4) Kawashima A, Furukawa T, Imaizumi T, Morohashi A, Hara M, Yamada S, Hama M, Kawaguchi A, Sato K. Developing prediction models for specialist palliative care needs of advanced cancer patients receiving chemotherapy. the 15th Asia Pacific Hospice Palliative Care Conference 2023. 2023 年 10 月 4 日. Incheon.
- 5) Otsuka H, Okahashi S, Seiyama A. Neural function desynchronization in left and right dorsolateral prefrontal cortices during virtual-reality earthquake video viewing. International Society on Oxygen Transport to Tissue (ISOTT) 2023 in Tokyo. 2023 年 10 月 1 日. 東京.
- 6) Seiyama A, Konishi N, Miura T, Okahashi S, Monte C. Development of a remote monitoring system of health condition for frail people. International Society on Oxygen Transport to Tissue (ISOTT) 2023 in Tokyo. 2023 年 9 月 30 日. 東京.
- 7) Uchida K, Sugimoto T, Saito T, Nakagawa T, Noguchi T, Komatsu A, Kuroda Y, Ono R, Arai H, Sakurai T. Relationship between regional body composition and mortality in patients with mild cognitive impairment/Alzheimer's disease: NCGG-STORIES. 19th Congress of the European Geriatric Medicine Society (EuGMS). 2023 年 9 月 20 日. Helsinki, Finland.
- 8) Nakagawa T, Psychological adaptation to life adversities. International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG) Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023 年 6 月 14 日. 神奈川.
- 9) Shang E, Noguchi T. Association between beauty consciousness and subjective well-being among older females: A cross-sectional study. International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG) Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023 年 6 月 14 日. 神奈川.
- 10) Noguchi T, Erhua S. Art engagement and positive psychological well-being among community-dwelling older adults in Japan: A cross-sectional study. International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG) Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023 年 6 月 14 日. 神奈川.
- 11) Komatsu A, Noguchi T, Nakagawa T, Jin X, Okahashi S, Saito T, Miura H. Narrative literature review of intervention studies on support for decision-making in people with dementia. International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG) Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023 年 6 月 13 日. 神奈川.
- 12) Saito T. Gender disparities in long-term care and its modifiable factors. International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG) Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023 年 6 月 13 日. 神奈川.
- 13) Komatsu A. Potentially Effective Interventions Against Gender Inequality (Symposium: Gender disparities in long-term care and its modifiable factors.) International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG) Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023 年 6 月 13 日. 神奈川.
- 14) Noguchi T. Gender differences in burden and service use among informal caregiver in long-term care. International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG) Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023 年 6 月 13 日. 神奈川.
- 15) Jin X. Gender differences in long-term care expenditure and utilization. International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG) Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023 年 6 月 13 日. 神奈川.
- 16) Saito T, Suzuki T, Kondo K, Tsushita K. Combined association of health checkups and frailty with adverse

- health outcomes in community-dwelling old-old adults: A 9-year follow-up study. International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG) Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023年6月13日.神奈川.
- 17) Fujihara S, Noguchi T, Jeong S, Ide K, Wakui T, Kondo K, Ojima T. Development of an instrument for age- and dementia-friendly cities: The Japan Gerontological Evaluation Study. International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG) Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023年6月13日.神奈川.
- 18) Jin X, Komatsu A, Noguchi T, Nakagawa T, Okahashi S, Saito T. Nursing home characteristics associated with caregiver turnover in Japan. International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG) Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023年6月13日.神奈川.

(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. 高齢者の QOL の本人報告と観察者報告の一致: 要介護者と家族を対象にした予備調査. 日本発達心理学会第 35 回大会. 2024 年 3 月 8 日. 大阪.
- 2) 伊藤大幸, 中川 威, 片桐正敏, 前川圭一郎, 砂川芽吹, 山田美穂, 大谷多加志, 田中善大, 原田新, 村山恭朗. 実践論文がつなぐ研究と実践. 日本発達心理学会第 35 回大会. 2024 年 3 月 7 日. 大阪.
- 3) 白石奈津栄, 山本康裕, 中川 威, 堀内 孝. 加齢に係る変化意識(AARC)と老いの最適化としての生涯学習. 日本発達心理学会第 35 回大会. 2024 年 3 月 7 日. 大阪.
- 4) 志村ゆず, 倉坪和泉, 下垣 光, Yuriko Riesen, 林 智一, 中川 威. 支援者と高齢者との関係性. 日本老年臨床心理学会第 6 回大会. 2024 年 3 月 2 日. 愛知.
- 5) 河口謙二郎, 金 雪瑩, 野口泰司, 斎藤 民, 近藤克則. 要介護高齢者の住宅環境と精神的健康及び QOL: JAGES 在宅ケアとくらしの調査 2022 横断研究. 第 34 回日本疫学会学術総会. 2024 年 1 月 31 日. 滋賀.
- 6) 斎藤 民, 野口泰司, 金 雪瑩, 河口謙二郎, 近藤克則. 家族介護者の続柄別にみた在宅介護継続意向と介護不安: JAGES 在宅介護実態調査 2022. 第 34 回日本疫学会学術総会. 2024 年 1 月 31 日. 滋賀.
- 7) 石田敦子, 岡橋さやか, 植田郁恵, 李 相侖, 斎藤 民. 認知症患者へのタブレット型認知機能検査 NCGG-FAT の適用可能性の予備的検討. 第 57 回日本作業療法学会. 2023 年 11 月 10 日. 沖縄. (ハイブリッド開催).
- 8) 安元佐織, 中川 威, 川崎悠丘, 増井幸恵, 権藤恭之. 100 歳まで生きたいか、生きたくないか. 第 18 回日本応用老年学会大会. 2023 年 10 月 29 日. 大阪.
- 9) 涌井智子, 藤原聡子, 中川 威, 森山葉子, 甲斐一郎. 家族介護者のための活動量計を用いたテーラーメイド支援プログラムの 社会実装に資する考察. 第 18 回日本応用老年学会大会. 2023 年 10 月 29 日. 大阪.
- 10) 増井幸恵, 中川 威, 権藤恭之, 安元佐織, 小川まどか, 松本清明, 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. 老年的超越の縦断変化パターンの分類と関連要因の検討: SONIC70 歳群データを用いて. 第 18 回日本応用老年学会大会. 2023 年 10 月 28 日. 大阪.
- 11) 岡橋さやか, 進藤由美, 斎藤 民. 地域における要介護高齢者と家族へのペア参加型支援に関する

調査. 第 17 回日本作業療法研究学会学術大会.2023 年 10 月 21 日.愛知.

- 12) 島田千穂, 会田薫子, 二神真理子, 沢田淳子, 平川仁尚, 石山麗子, 齋藤 民, 高梨早苗, 小松亜弥音, 三浦久幸. 特別養護老人ホームの計画担当介護支援専門員の看取りケアマネジメント役割と対話実践との関連. 日本エンドオブライフケア学会第6回学術集会. 2023 年 9 月 16 日. 群馬県.
- 13) 中川 威, 安元佐織, 小松亜弥音, 野口泰司, 金 雪瑩, 岡橋さやか, 齋藤 民. 家族介護における加齢に対するステレオタイプから健康への二者間の影響. 日本心理学会第 87 回大会.2023 年 9 月 16 日.兵庫.
- 14) 進藤由美, 齋藤 民, 野口泰司, 鷺見幸彦. 市町村職員における認知症予防に資する取組・事業の把握状況～人口規模や事業担当部署、連携状況が及ぼす影響～. 第 12 回認知症予防学会学術集会.2023 年 9 月 15 日.新潟.
- 15) 岡橋さやか, 石田敦子, 植田郁恵, 李 相侖, 中川 威, 大沢愛子, 齋藤 民. 認知症高齢者のユーザビリティを考慮したタブレット型認知機能検査の改良. ヒューマンインタフェースシンポジウム 2023.2023 年 9 月 6 日.神奈川.
- 16) 窪 優太, 則竹賢人, 野口泰司, 林 尊弘. 高齢大腿骨近位部骨折入院患者における栄養評価としての Phase angle の有用性の検討. 第 60 回日本リハビリテーション医学会学術集会.2023 年 6 月 30 日.福岡.
- 17) 中川 威, 小林江里香. 人生満足感の軌跡の世代差. 日本老年社会学会第 65 回大会.2023 年 6 月 17 日.神奈川.
- 18) 野口泰司, 中川 威, 小松亜弥音, 尚爾華, 村田千代栄, 齋藤民. 認知症スティグマ評価尺度の短縮版の作成. 日本老年社会学会第 65 回大会. 2023 年 6 月 17 日.神奈川.
- 19) 小松亜弥音, 齋藤 民, 平川仁尚, 高梨早苗, 尾之内直美, 水島俊彦, 島田千穂, 石山麗子, 会田薫子, 三浦久幸. 療養場所別の認知症者に対する意思決定支援の実施状況. 第 65 回老年社会学会大会.2023 年 6 月 17 日.神奈川.
- 20) 小松亜弥音, 齋藤 民, 平川仁尚, 高梨早苗, 尾之内直美, 水島俊彦, 島田千穂, 石山麗子, 会田薫子, 三浦久幸. 療養場所別の認知症者に対する意思決定支援の実施状況. 第 33 回老年学会総会.2023 年 6 月 16 日.神奈川.
- 21) 内田一彰, 杉本大貴, 齋藤 民, 中川 威, 野口泰司, 小松亜弥音, 黒田佑次郎, 小野玲, 荒井秀典, 櫻井 孝. MCI および AD 患者における体組成と生命予後の関連: NCGG-STORIES. 第 65 回日本老年医学会学術集会.2023 年 6 月 16 日.神奈川.

(4)その他

- 1) 齋藤 民. パネルディスカッション B「本人を中心に置いた社会的処方」の取組み. 内閣府戦略的イノベーション創造プログラム(SIP)第 1 回包摂的コミュニティプラットフォームシンポジウム.2024 年 3 月 19 日. 東京.
- 2) 小松亜弥音. 認知症を有する人と家族への意思決定支援:実態調査報告. 一般社団法人日本老年医学会、東京大学大学院人文社会系研究科 死生学・応用倫理センター 上廣死生学・応用倫理講座 2023 年度シンポジウム.認知症を有する人のための緩和ケアと意思決定支援—エンドオブライフ・ケアのあり方.2024 年 3 月 17 日.WEB 開催.
- 3) 野口泰司. 理学療法士にできる社会貢献のかたち—研究の立場から一名古屋大学理学療法同窓会

第 98 回定期研究会.2024 年 2 月 3 日.WEB 開催.

- 4) 岡橋さやか. 認知症の人とのかかわり方とリハビリテーション. 認知症サポーターステップアップ講座.2024 年 1 月 19 日.愛知.
- 5) 岡橋さやか. 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. 第 30 回ニッセイ財団高齢社会ワークショップ.2023 年 12 月 8 日.東京.
- 6) 小松 亜弥音. 社会福祉研究におけるデータ収集と分析のポイント:量的研究の立場から. 関西社会福祉学会・日本社会福祉学会関西地域ブロック第 54 回若手研究者・院生情報交換会.2023 年 12 月 9 日.京都.
- 7) Saito T. Introduction of our new cohort dataset: NCGG-STORIES. NCGG ICAH TMIG Joint Symposium 2023 IAGG-AOR Satellite. 2023 年 10 月 17 日. 東京.
- 8) 野口泰司. 理学療法士が知っておくべきフレイルのこと ～身体・精神心理的・社会フレイルに着目して. 2023 年度第1回予防理学療法セミナー.2023 年 9 月 10 日.WEB 開催.
- 9) 斎藤民. 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. 第 11 回杉浦地域医療振興助成成果報告会.2023 年 7 月 20 日.東京.

V. 研究班会議の発表

- 1) 斎藤 民.研究進捗報告「介護施設の高齢者における QOL 変化/ADL 変化等の関連要因(文献レビュー)」厚生労働行政推進調査事業費補助金(長寿科学政策研究事業)荒井班(23GA1002)令和5年度第 2 回研究班会議.2024 年 3 月 25 日.Web 開催.
- 2) 斎藤 民.「NCGG-UniCo プロジェクトの構想と初年度の進捗」.長寿科学振興財団 斎藤班 NCGG-UniCo 第 1 回プレコンソーシアム会議.2024 年 3 月 22 日.愛知.ハイブリット開催.
- 3) 斎藤 民. 研究進捗報告「分析計画」厚生労働行政推進調査事業費補助金(政策科学総合研究事業(政策科学推進研究事業))津下班(23AA2006)令和 5 年度第 6 回研究班会議. 2024 年 2 月 20 日. Web開催.
- 4) 斎藤 民.「誰にでも優しいまちを目指す NCGG-UniCo プロジェクト」. 長寿科学振興財団 斎藤班 NCGG-UniCo コンソーシアムキックオフ会議.2023 年 12 月 22 日.愛知.ハイブリット開催.
- 5) 斎藤 民. 研究進捗報告「分析計画」厚生労働行政推進調査事業費補助金(政策科学総合研究事業(政策科学推進研究事業))津下班(23AA2006)令和 5 年度第 6 回研究班会議. 2023 年 8 月 7 日. Web開催.
- 6) 斎藤 民.研究進捗報告「要介護悪化要因のレビュー」厚生労働行政推進調査事業費補助金(長寿科学政策研究事業)荒井班(23GA1002)令和 5 年度第 1 回研究班会議.2023 年 5 月 20 日.愛知.ハイブリット開催.

VI. メディア

テレビ出演 1 件

オンラインメディア掲載 1 件

VII. 受賞

- 1) Nakagawa T., Kobayashi E. Cohort differences in trajectories of life satisfaction among Japanese older adults. American Psychological Association. Editor's Choice.2023 年 11 月 1 日.

- 2) Otsuka H, Okahashi S, Seiyama A. Neural function desynchronization in left and right dorsolateral prefrontal cortices during virtual-reality earthquake video viewing. International Society on Oxygen Transport to Tissue (ISOTT) 2023 in Tokyo. The Duane F.Bruley Travel Awards.2023 年 10 月 1 日.
- 3) 岡橋さやか, 進藤由美, 斎藤 民. 地域における要介護高齢者と家族へのペア参加型支援に関する調査. 第 17 回日本作業療法研究学会学術大会. 優秀ポスター賞.2023 年 10 月 21 日.
- 4) Saito T, Suzuki T, Kondo K, Tsushita K. Combined association of health checkups and frailty with adverse health outcomes in community-dwelling old-old adults: A 9-year follow-up study. International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG) Asia/Oceania Regional Congress 2023. Outstanding Poster Presentation Award.2023 年 6 月 12 日.
- 5) 小松亜弥音, 斎藤 民, 平川仁尚, 高梨早苗, 尾之内直美, 水島俊彦, 島田千穂, 石山麗子, 会田薫子, 三浦久幸. 療養場所別の認知症者に対する意思決定支援の実施状況. 第 65 回日本老年社会学会大会. 優秀ポスター賞.2023 年 6 月 17 日.
- 6) 小松亜弥音, 斎藤 民, 平川仁尚, 高梨早苗, 尾之内直美, 水島俊彦, 島田千穂, 石山麗子, 会田薫子, 三浦久幸. 療養場所別の認知症者に対する意思決定支援の実施状況. 第 33 回日本老年学会総会合同ポスター(老年社会学会部門). 優秀演題賞.2023 年 6 月 16 日.

VIII. 外部資金獲得状況

- 1) 斎藤 民(代表). ユニバーサル・フレンドリー・ファシリティが認知症の人と地域住民の社会参加向上とスティグマ軽減、ウェルビーイング向上にもたらす効果検証. 570 万円(総額 770 万円)
- 2) 斎藤 民(分担). 科学的介護に向けた質の向上支援等事業. 130 万円.(総額 130 万円)
- 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) 基盤研究(B).10 万円.
- 4) 斎藤 民(分担). アートを用いた要介護者・家族ペア参加型プログラム開発:遠隔実践と生理心理学的検証. 科学研究費助成事業(科研費) 基盤研究(C).10 万円.
- 5) 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) 基盤研究(B).5 万円.
- 6) 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).
- 7) 斎藤 民(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.500 万円.
- 8) 斎藤 民(分担). 高齢者の保健事業と介護予防の一体的実施の推進及び効果検証のための研究. 厚生労働科学研究費補助金.46 万円.
- 9) 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ー COVID-19 流行の影響も踏まえてー. 厚生労働科学研究費補助金.90 万円.
- 10) 斎藤 民(分担). 認知症共生社会の実現を目指すための他者交流多因子ヘルスケアサービスの社会実装研究.AMED 国立研究開発法人日本医療研究開発機構.3 万円.
- 11) 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) 基盤研究(B).40 万円.(総額 280 万円)
- 12) 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) 基盤研究(B).20 万円.
- 13) 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) 基盤研究(B).50 万円.
 - 14) 中川 威(分担). ユニバーサル・フレンドリー・ファシリティが認知症の人と地域住民の社会参加向上とスティグマ軽減、ウェルビーイング向上にもたらす効果検証. 100 万円.
 - 15) 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. 55 万円.(総額 110 万円)
 - 16) 岡橋さやか(代表). アートを用いた要介護者・家族ペア参加型プログラム開発: 遠隔実践と生理心理学的検証. 科学研究費助成事業(科研費) 基盤研究(C).50 万円.(総額 80 万円)
 - 17) 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) 基盤研究(C).30 万円.
 - 18) 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. 100 万円.(総額 200 万円)
 - 19) 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. 50 万円.(総額 94 万円)
 - 20) 岡橋さやか(分担). 認知症患者にやさしい街づくりのためのデザインの研究. 公益財団法人ファイザーヘルスリサーチ振興財団 第 32 回 ヘルスリサーチ研究助成 (国内共同研究).
 - 21) 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.100 万円.(総額 100 万円)
 - 22) 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.60 万円.(総額 60 万円)
 - 23) 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.60 万円.(総額 60 万円)
 - 24) 野口泰司(代表)芸術・文化活動による社会的フレイルの予防.一般財団法人土木建築厚生会.70 万円.(総額 70 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の研究を行う。

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(~11月), 中嶋万梨子, 野村美夢, 大野律子(~7月), 熊崎佐奈子(6月~)、滝口彩子(2月~)

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, 小林麻里奈(11月~), 李 毓珊(12月~)、於 タオ(1月~)

研 究 生: 中本真理子, 小川高生

III. 2023 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 10 次調査を実施し、543 名の調査を完了した(R5 年度末)。また、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

老化・老年病に関する研究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)」に一コホート(NILS-LSA)として参画するとともに、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。2023 年度は ISA-J 個人データベースを用いた解析研究を推進するとともに、HP 等を介して基礎統計量を公表した。

上記(1)(2)の研究を通し、NCGG 内外研究者と共同で、脳局所容積萎縮、認知機能低下、サルコペニアを含む脳・骨格筋老化の予防に関する疫学研究成果を報告した(原著論文 28 編、学会・研究会等発表 81 件)。

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) 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)
- 8) 日本老年社会科学会監事(西田 裕紀子)
- 9) 日本心理学会代議員(西田 裕紀子)
- 10) 日本未病システム学会評議員(西田 裕紀子)
- 11) 日本老年社会科学会査読委員(西田 裕紀子)
- 12) 日本発達心理学会査読委員(西田 裕紀子)
- 13) 放送大学客員准教授(西田 裕紀子)
- 14) 桜美林大学大学院国際学術研究科 老年学学位プログラム博士論文副査(西田 裕紀子)
- 15) 高齢者および高齢社会に関する検討ワーキンググループ報告書作成(西田 裕紀子)

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Suganuma M, Furutani M, Hosoyama T, Mitsumori R, Otsuka R, Takemura M, Matsui Y, Nakano Y, Niida S, Ozaki K, Satake S, Shigemizu D. Identification of potential blood-based biomarkers for frailty by using an integrative approach. *Gerontology*, doi: 10.1159/000538313. 2024.
- 2) Abe T, Fujiwara Y, Kitamura A, Nofuji Y, Nishita Y, Makizako H, Jeong S, Iwasaki M, Yamada M, Kojima N, Iijima K, Obuchi S, Shinmura K, Otsuka R, Suzuki T. Higher-level competence: Results from the Integrated Longitudinal Studies on Aging in Japan (ILSA-J) on the shape of associations with impaired physical and cognitive functions. *Geriatr Gerontol Int*, doi: 10.1111/ggi.14839. 2024.
- 3) Huang CH, Fang YH, Zhang S, Wu IC, Chuang SC, Chang HY, Tsai YF, Tseng WT, Wu RC, Liu YT, Lien LM, Juan CC, Tange C, Otsuka R, Arai H, Hsu CC, Hsiung CA. Develop and validate a prognostic index with laboratory tests to predict mortality in middle-aged and older adults using machine learning models: a prospective cohort study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, doi: 10.1093/gerona/glae041. 2024.
- 4) Osawa Y, An Y, Nishita Y, Matsui Y, Takemura M, Simonsick EM, Shimokata H, Otsuka R, Arai H, Ferrucci L. Longitudinal association between muscle and bone loss: Results of US and Japanese cohort studies. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, doi: 10.1002/jcsm.13438. 2024.
- 5) Chu WM, Nishita Y, Tange C, Zhang S, Furuya K, Shimokata H, Lee MC, Arai H, Otsuka R. Effects of cigarette smoking and secondhand smoke exposure on physical frailty development among community-dwelling older adults in Japan: Evidence from a 10-year population-based cohort study. *Geriatr Gerontol Int*. 2024; 24:142-149.
- 6) Domoto T, Kise K, Oyama Y, Furuya K, Kato Y, Nishita Y, Kozakai R, Otsuka R. Association of taurine intake with changes in physical fitness among community-dwelling middle-aged and older Japanese adults:

- An 8-year longitudinal study. *Front Nutr.* 2024; 11: 1337738 (9pages).
- 7) [Zhang S](#), [Sala G](#), Nakamura A, Kato T, [Furuya K](#), [Shimokata H](#), Gao X, [Nishita Y](#), [Otsuka R](#). Associations of dietary patterns and longitudinal brain-volume change in Japanese community-dwelling adults: results from the national institute for longevity sciences-longitudinal study of aging. *Nutr J.* 2024; 23: 34 (10pages).
 - 8) Uchida K, Sugimoto T, [Tange C](#), [Nishita Y](#), [Shimokata H](#), Saji N, Kuroda Y, Matsumoto N, Kishino Y, Ono R, Akisue T, [Otsuka R](#), Sakurai T. Association between abdominal adiposity and cognitive decline in older adults: a 10-year community-based study. *J Nutr Health Aging.* 2024; 28: 100175 (7pages).
 - 9) Kuroda Y, Goto A, Sugimoto T, Fujita K, Uchida K, Matsumoto N, Shimada H, [Otsuka R](#), Yamada M, Fujiwara Y, Seike A, Hattori M, Ito G, Arai H, Sakurai T. Participatory approaches for developing a practical handbook integrating health information for supporting individuals with mild cognitive impairment and their families. *Health Expect.* 2024; 11: e13780 (9pages).
 - 10) [Zhang S](#), [Otsuka R](#), [Tange C](#), [Nishita Y](#), [Shimokata H](#), Satake S, Arai H. Implication of grip strength assessment for the management of body weight in disability prevention in older adults. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2024; 15: 208-219.
 - 11) [Zhang S](#), [Otsuka R](#). Reply - Letter to the Editor Comment on “Dietary diversity and risk of late-life disabling dementia in middle-aged and older adults” *Clinical Nutrition* 2023. *Clin Nutr.* 2024; 43: 313-314.
 - 12) [Sala G](#), [Nishita Y](#), [Tange C](#), [Zhang S](#), [Ando F](#), [Shimokata H](#), [Otsuka R](#), Arai H. Differential longitudinal associations between domains of cognitive function and physical function: A 20-year follow-up study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2024; 79: gbad156 (12pages).
 - 13) Mizuno T, Matsui Y, [Tomida M](#), Suzuki Y, Ishizuka S, Watanabe T, Takemura M, [Nishita Y](#), [Tange C](#), [Shimokata H](#), Imagama S, [Otsuka R](#), Arai H. Relationship between quadriceps muscle computed tomography measurement and motor function, muscle mass, and sarcopenia diagnosis. *Front Endocrinol.* 2023; 14:1259350 (23pages).
 - 14) [Zhang S](#), Peng LN, [Otsuka R](#), Liang CK, [Nishita Y](#), Arai H, Chen LK. Comparative analysis of intrinsic capacity impairments, determinants, and clinical consequences in older community-dwellers in Japan and Taiwan: Longitudinal studies showing shared traits and distinct presentations. *J Nutr Health Aging.* 2023; 27: 1038-1046.
 - 15) Uchida K, Sugimoto T, [Tange C](#), [Nishita Y](#), [Shimokata H](#), Saji N, Kuroda Y, Matsumoto N, Kishino Y, Ono R, Akisue T, [Otsuka R](#), Sakurai T. Association between reduction of muscle mass and faster declines in global cognition among older people: A 4-year prospective cohort study. *J Nutr Health Aging.* 2023; 27: 932-939.
 - 16) Ba DM, [Zhang S](#), [Nishita Y](#), [Tange C](#), Qiu T, Gao X, Muscat J, [Otsuka R](#). Mushroom consumption and hyperuricemia: results from the National Institute for Longevity Sciences-Longitudinal Study of Aging and the National Health and Nutrition Examination Survey (2007-2018). *Nutr J.* 2023; 22: 62 (11pages).
 - 17) Saif-Ur-Rahman KM, Hong YJ, Li Y, Matsunaga M, Song Z, Shimoda M, Al-Shoaibi A, He Y, Mamun MR, Hirano Y, Chiang C, Hirakawa Y, Aoyama A, Tamakoshi K, Ota A, [Otsuka R](#), Yatsuya H. Association of psychological factors with advanced-level functional competency: Findings from the Aichi workers' cohort study, 2002–2019. *Heliyon.* 2023; 9: e21931 (9pages).
 - 18) [Chu WM](#), [Nishita Y](#), [Tange C](#), [Zhang S](#), [Furuya K](#), [Shimokata H](#), [Otsuka R](#), Lee MC, Arai H. Association

- of a lesser number of teeth with more risk of developing depressive symptoms among middle-aged and older adults in Japan: A 20-year population-based cohort study. *J Psychosom Res.* 2023; 174: 111498 (6pages).
- 19) Kinoshita K, Otsuka R, Takada M, Nishita Y, Tange C, Jinzu H, Suzuki K, Shimokata H, Imaizumi A, Arai H. Dietary amino acid intake and sleep duration are additively involved in future cognitive decline in Japanese adults aged 60 years or over: a community-based longitudinal study. *BMC Geriatr.* 2023; 23: 653 (11pages).
- 20) Nakamoto M, Nagashima T, Tanaka Y, Ono S, Iwasaki Y, Nakamoto A, Zhang S, Kinoshita K, Furuya K, Imai T, Otsuka R, Sakai T. Validation of a dietary balance score in middle-aged and older community-dwelling Japanese. *J Med Invest.* 2023; 70: 377-387.
- 21) Zhang S, Otsuka R, Nishita Y, Tange C, Tomida M, Ando F, Shimokata H, Arai H. Twenty-year prospective cohort study of the association between a Japanese dietary pattern and incident dementia: the NILS-LSA project. *Eur J Nutr.* 2023; 62: 1719-1729.
- 22) Sala G, Nishita Y, Tange C, Tomida M, Gondo Y, Shimokata H, Otsuka R. No appreciable effect of education on aging-associated declines in cognition: A 20-year follow-up study. *Psychol Sci.* 2023; 34: 527-536.
- 23) Chu WM, Tange C, Nishita Y, Tomida M, Shimokata H, Otsuka R, Lee MC, Arai H. Effect of different types of social support on physical frailty development among community-dwelling older adults in Japan: Evidence from a 10-year population-based cohort study. *Arch Gerontol Geriatr.* 2023; 108: 104928 (7pages).
- 24) Ogawa T, Uchida Y, Sugiura S, Otsuka R, Nishita Y, Fujimoto Y, Ueda H, Ando F, Shimokata H. The association of food intake on the development of hearing impairment after middle age among Japanese community dwellers. *Auris Nasus Larynx.* 2023; 50: 203-211.
- 25) Otsuka R, Zhang S, Ihira H, Sawada N, Inoue M, Yamagishi K, Yasuda N, Tsugane S. Dietary diversity and risk of late-life disabling dementia in middle-aged and older adults. *Clin Nutr.* 2023; 42: 541-549.
- 26) 鈴木隆雄, 鄭 丞媛, 西田裕紀子, 大塚 礼, 島田裕之, 牧迫飛雄馬, 金 憲経, 大淵修一, 河合 恒, 藤原佳典, 阿部 巧, 小島成実, 平野浩彦, 増井幸恵, 稲垣宏樹, 吉田祐子, 飯島勝矢, 吉村典子, 山田 実, 渡辺修一郎, 近藤克則, 村木 功, 岩佐 一. 地域在宅高齢者における高次生活機能について—ILSA-JにおけるJST版活動能力指標の分析から—. 応用老年学. 2024(印刷中).
- 27) 小川高生, 内田育恵, 杉浦彩子, 鈴木宏和, 下野真理子, 藤本保志. 一般地域住民におけるフレイルと聴力の関連. *日耳鼻会報.* 2023; 126: 1305-1312.
- 28) 杉浦彩子, 内田育恵, 西田裕紀子, 寺西正明, 下野真理子, 鈴木宏和, 中島 務, 丹下智香子, 大塚 礼, 安藤富士子, 下方浩史. 難聴を伴う地域在住高齢者における補聴器使用頻度および認知機能との関連について. *日耳鼻会報.* 2023; 126: 1089-1091.

(2) 書籍・総説

- 1) Imai T, Shimokata H. Domestic and International Research on the Relationship between Japanese Diet and Ischemic Heart Disease. Ancient and Traditional Foods, Plants, Herbs and Spices used in Cardiovascular Health and Disease. CRC Press. 2023; pp19-33.
- 2) 内田育恵. 聴覚のフレイル. *臨床栄養.* 2024; 144: 341-345.

- 3) 大塚 礼. 認知症のリスク因子と食生活からの予防. 精神医学. 2024; 66: 275-281.
- 4) 大塚 礼. 食生活からの認知症予防. 生活協同組合研究. 2024; 578: 39-46.
- 5) 下方浩史, 安藤富士子. 食事ガイドライン第 28 回:エビデンスに基づくCKD 診療ガイドライン 2023. 食と医療. 2024; 28: 81-85.
- 6) 丹下智香子. 生および死に対する態度, 発達科学ハンドブック第 12 巻 高齢期の発達科学. 新曜社. 2024; pp176-188.
- 7) 下方浩史. 栄養疫学, ウェルネス公衆栄養学 2024 年版. 医歯薬出版. 2024; pp106-128.
- 8) 内田育恵, 杉浦彩子, 小川高生. 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. Audiol Jpn. 2023; 66: 530-535.
- 9) 大塚 礼, 佐治直樹. 高齢期の食事と認知症患者の食支援. Precision Medicine. 2023; 6: 28-32.
- 10) 内田育恵. 高齢者の難聴の特徴と心身への影響. コミュニティケア. 2023; 25: 50-53.
- 11) 内田育恵, 杉浦彩子. 認知機能と脳形態への補聴器・人工内耳使用の影響—自研究結果をあわせて. Otol Jpn. 2023; 33: 79-84.
- 12) 大塚 礼. 高齢期の栄養・食生活, 別冊医学のあゆみ 疾病予防・健康寿命延伸に資する栄養・食生活とは? 医歯薬出版. 2023; pp88-94.
- 13) 下方浩史. 食事ガイドライン第 27 回:非糖類甘味料の使用 WHO ガイドライン 2023. 食と医療. 2023; 27: 85-89.
- 14) 張 姝, 大塚 礼, 荒井秀典. 歩行速度と心身機能, 要介護との関連. 整形・災害外科. 2023; 66: 799-804.
- 15) 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. 老年期認知症研究会誌. 2023; 24: 70-72.
- 16) 内田育恵. 難聴と認知機能低下には関係がありますか? JOHNS. 2023; 39: 901-904.
- 17) 小坂井留美. 介護予防・健康づくり, 体育・スポーツ・健康概論. 杏林書院. 2023; pp13-24.
- 18) 下方浩史, 安藤富士子. 食事ガイドライン第 26 回:高血圧治療ガイドライン 2019. 食と医療. 2023; 26: 84-87.
- 19) 内田育恵. 聴覚機能のフレイル. Prog Med. 2023; 44: 573-577.
- 20) 杉浦彩子. 感覚器系機能の変化とフレイル, 老化のメカニズム 2)聴覚. Prog Med. 2023; 44: 557-559. (NILS-LSA データを活用した研究)
- 21) 福岡秀記. 感覚器系機能の変化とフレイル, 老化のメカニズム 1)視覚. Prog Med. 2023; 44: 551-553.
- 22) 西田裕紀子. 高齢期の Big Five, Big Five パーソナリティ・ハンドブック 5つの因子から「性格」を読み解く. 福村出版. 2023; pp89-93.
- 23) 西田裕紀子. 成人期の Big Five, Big Five パーソナリティ・ハンドブック 5つの因子から「性格」を読み解く. 福村出版. 2023; pp84-88.
- 24) 大塚 礼. 栄養摂取と認知症:社会実装に向けて. Geriatric Medicine. 2023; 61: 395-398.
- 25) 大塚 礼. 食事・栄養と認知症. 精神科. 2023; 42: 483-487.
- 26) 下方浩史, 安藤富士子. 食事ガイドライン第 25 回:アルコールと健康に関するカナダのガイダンス 2023. 食と医療. 2023; 25: 66-69.
- 27) 下方浩史, 大塚 礼. 加齢脳と食事要因・嗜好品摂取. 老年精神医学雑誌. 2023; 34: 363-370.
- 28) 大塚 礼, 張 姝, 西田裕紀子. 認知機能・海馬容積の加齢変化と栄養学的緩衝要因:地域住民コホ

一ト研究. 日本認知症学会誌. 2023; 37: 230-237.

29) 小坂井留美. 老化を考える, 健康と運動の理論と実践. 杏林書院. 2023; pp13-24.

(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

2. 学会発表

(1)特別講演・シンポジウム

- 1) Zhang S, Otsuka R, Nishita Y, Arai H. Epidemiology of Physio-Cognitive Decline Syndrome in older community-dwellers: A cross-sectional and longitudinal study. International Symposium for Healthy Longevity, シンポジウム. 2023 年 7 月 29 日. Taipei, Taiwan.
- 2) Otsuka R. Sarcopenia-related variables in aging; Findings from the National Institute for Longevity Sciences - Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). IAGG-Asia Oceania Regional Congress2023, シンポジウム. 2023 年 6 月 14 日. 横浜.
- 3) Zhang S, Otsuka R, Nishita Y, Arai H. Differences in Physio-Cognitive Decline Syndrome and intrinsic ability decline among community-dwelling older adults in Japan and Taiwan: a cross-national multi-cohort comparison. IAGG-Asia Oceania Regional Congress2023, シンポジウム. 2023 年 6 月 14 日. 横浜.
- 4) Nishita Y, Peng LN. Introduction to collaborative studies on healthy aging: The Taiwan-Japan experience. IAGG-Asia Oceania Regional Congress2023, シンポジウム. 2023 年 6 月 14 日. 横浜.
- 5) Zhang S, Nishita Y, Otsuka R. The association between dietary patterns and cognitive function among Japanese community-dwellers. IAGG-Asia Oceania Regional Congress2023, シンポジウム. 2023 年 6 月 12 日. 横浜.
- 6) Tokuda H. The association between long-chain polyunsaturated fatty acid intake and changes in brain volumes among older people. IAGG-Asia Oceania Regional Congress2023, シンポジウム. 2023 年 6 月 12 日. 横浜.
- 7) 水野隆文, 松井康素, 石塚真哉, 大塚 礼, 今釜史郎. サルコペニアと筋質. 第 28 回日本体力医学会 東海地方会学術集会, シンポジウム. 2024 年 3 月 16 日. 大府.
- 8) 久保田彩. 高齢者の死生観. 日本発達心理学会第 35 回大会, 会員自主企画シンポジウム. 2024 年 3 月 7 日. 大阪.
- 9) 西田裕紀子. 認知機能の加齢変化と well-being. 日本発達心理学会第 35 回大会, 会員自主企画シン

ポジウム. 2024年3月6日. 大阪.

- 10) 大塚 礼, 八谷 寛. 高齢期の身体指標の加齢変化と要介護予防. 第44回日本肥満学会・第41回日本肥満症治療学会学術集会, シンポジウム. 2023年11月25日. 仙台.
- 11) 内田育恵. 補聴器の認知機能への効果. 第82回日本公衆衛生学会総会, シンポジウム. 2023年10月31日. つくば.
- 12) 大塚 礼. 高齢者の食生活と食事の簡易評価法. 第33回日本産業衛生学会全国協議会, シンポジウム. 2023年10月29日. 甲府.
- 13) 西田裕紀子. Aging wellのための3つの秘訣～心理学からのメッセージ～. 第68回日本聴覚医学会総会・学術講演会, スイーツセミナー. 2023年10月12日. 千葉.
- 14) 内田育恵. Mini Mental State Examination で評価した認知機能に対する聴力とフレイルの影響. 第68回日本聴覚医学会総会・学術講演会, シンポジウム. 2023年10月12日. 千葉.
- 15) 西田裕紀子. 本邦における psychological well-being 研究の展開: 調査研究から実践的なアプローチまで. 日本心理学会第87回大会, シンポジウム. 2023年9月15日. 神戸.
- 16) 大塚 礼. 長寿研究－食品摂取の多様性と認知機能. 第70回日本栄養改善学会学術総会, 教育講演. 2023年9月3日. 名古屋.
- 17) 西田裕紀子, 大塚 礼, 鈴木隆雄. 予防の課題: 一次予防, 二次予防, 三次予防への理解を深めるために 日本人の年齢別認知機能低下は改善している. 第65回日本老年医学会学術集会, シンポジウム. 2023年6月18日. 横浜.
- 18) 西田裕紀子, 大塚 礼, 鈴木隆雄. 身体的老化の経時的データ. 第65回日本老年医学会学術集会, シンポジウム. 2023年6月18日. 横浜.
- 19) 西田裕紀子. 健康長寿社会における幸せな老い. 第124回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 共通講習. 2023年5月19日. 福岡.

(2) 国際学会

- 1) Shimokata H, Nishita Y, Tange C, Kubota S, Ando E, Otsuka R. Frailty and employment among the older adult population - a longitudinal study in Japanese community-dwellers. International Conference on Frailty and Sarcopenia Research (ICFSR 2024). 2024年3月20-22日. Albuquerque, USA.
- 2) Suganuma M, Furutani M, Hosoyama T, Akiyama S, Mitsumori R, Otsuka R, Takemura M, Matsui Y, Nakano Y, Niida S, Ozaki K, Satake S, Shigemizu D. An integrative approach to detect potential blood-based biomarkers for frailty. American Society of Human Genetics 2023 Annual Meeting. 2023年11月4日. Washington, USA.
- 3) Ohta T, Hatanaka S, Li J, Furuya K, Kinoshita K, Otsuka R, Kawamura M, Watanabe Y, Matsudaira K, Oka H, Osuka Y. The Influence of resistance training on neurological muscle quality in older adults: A systematic review and meta analysis. 9th ASIAN CONFERENCE FOR FRAILTY AND SARCOPENIA (ACFS2023). 2023年10月28日. Singapore.
- 4) Shiratsuchi D, Makizako H, Akaida S, Tateishi M, Nishita Y, Jeong S, Otsuka R, Abe T, Suzuki T, ILSA-J Group. Associations between information and communication technology use and physical frailty in community-dwelling old-old adults: Findings from ILSA-J. 9th ASIAN CONFERENCE FOR FRAILTY AND SARCOPENIA (ACFS2023). 2023年10月27日. Singapore.

- 5) Hatanaka S, Ohta T, Li J, Kawamura M, Watanabe Y, Furuya K, Kinoshita K, Otsuka R, Matsudaira K, Oka H, Osuka Y. Intervention to reduce intermuscular adipose tissue in older adults: a systematic review and meta-analysis. 9th ASIAN CONFERENCE FOR FRAILITY AND SARCOPENIA (ACFS2023). 2023 年 10 月 27 日. Singapore.
- 6) Kinoshita K, Otsuka R, Takada M, Nishita Y, Tange C, Jinzu H, Suzuki K, Shimokata H, Imaizumi A, Arai H. Dietary amino acid intake, sleep duration, and future cognitive impairment of Japanese adults 60 years of age or older: A community based longitudinal study. 9th ASIAN CONFERENCE FOR FRAILITY AND SARCOPENIA (ACFS2023). 2023 年 10 月 27 日. Singapore.
- 7) Zhang S, Huang ST, Tange C, Nishita Y, Arai H, Chen LK, Otsuka R. Longitudinal transition trajectories of Physio-Cognitive Decline Syndrome in older Japanese community-dwellers. 9th ASIAN CONFERENCE FOR FRAILITY AND SARCOPENIA (ACFS2023). 2023 年 10 月 27 日. Singapore.
- 8) Suganuma M, Furutani M, Hosoyama T, Akiyama S, Mitsumori R, Otsuka R, Takemura M, Matsui Y, Nakano Y, Niida S, Ozaki K, Satake S, Shigemizu D. Identification of potential blood-based biomarkers for frailty by using an integrative approach. Human Genetics Asia 2023. 2023 年 10 月 12 日. 東京.
- 9) Zhang S, Sala G, Nishita Y, Otsuka R. Modification role of body mass index in the interaction between cognitive decline and physical decline in older adults. The 19th EuGMS Congress. 2023 年 9 月 20-22 日, Helsinki, Finland.
- 10) Ba DM, Zhang S, Nishita Y, Tange C, Gao X, Richie JP, Muscat J, Otsuka R. Mushroom intake and hyperuricemia: results from National Institute for Longevity Sciences-Longitudinal Study of Aging and National Health and Nutrition Examination Survey. NUTRITION 2023. 2023 年 7 月 24 日. Boston, USA.
- 11) Arai H, Sugimoto T, Akatsu H, Doi T, Fujiwara Y, Hirakawa A, Kinoshita F, Kuzuya M, Lee SY, Matsuo K, Michikawa M, Ogawa S, Otsuka R, Sato K, Shimada H, Suzuki H, Suzuki H, Takechi H, Takeda S, Umegaki H, Wakayama S, Sakurai T, J-MINT study group. The Japan-multimodal intervention trial for prevention of dementia (J-MINT): a multi-center, randomized, 18-month controlled trial. Alzheimer's Association International Conference. 2023 年 7 月 16 日. Amsterdam, Netherlands & Virtual.
- 12) Tokuda H, Horikawa C, Nishita Y, Kaneda Y, Obata H, Rogi T, Izumo T, Nakai M, Shimokata H, Otsuka R. Association between the combination of cognitively stimulating leisure activities with arachidonic acid or docosahexaenoic acid intake and cognitive decline among community-dwelling Japanese older people. 15th International ISSFAL Congress. 2023 年 7 月 2-5 日. Nantes, France.
- 13) Horikawa C, Nishita Y, Tange C, Obata H, Rogi T, Izumo T, Nakai M, Shimokata H, Otsuka R. The association between calisthenics combined with long-chain polyunsaturated fatty acid intake and cognitive function among older Japanese individuals: A longitudinal analysis. 15th International ISSFAL Congress. 2023 年 7 月 2-5 日. Nantes, France.
- 14) Nishita Y, Nakamura A, Kato T, Tange C, Zhang S, Furuya K, Sala G, Ando F, Shimokata H, Otsuka R, Arai H. Age-related hippocampal volume change after middle age: a 10-year follow-up study. IAGG-Asia Oceania Regional Congress2023. 2023 年 6 月 14 日. 横浜.
- 15) Yamaguchi Y, Nishita Y, Ando F, Shimokata H, Otsuka R. The association between serum carotenoids and sarcopenia in older community-dwellers: a finding from NILS-LSA. IAGG-Asia Oceania Regional Congress2023. 2023 年 6 月 13 日. 横浜.

- 16) Otsuka R, Nishita Y, Ando F, Shimokata H, Arai H. Causes of death among the Japanese from the national vital statistics: age, period, and birth cohort effects. IAGG-Asia Oceania Regional Congress2023. 2023 年 6 月 13 日. 横浜.
- 17) Ando F, Nishita Y, Tange C, Shimokata H, Otsuka R. Number of prescribed medications and hippocampal volume change in older adults: a 10-year follow-up study. IAGG-Asia Oceania Regional Congress2023. 2023 年 6 月 13 日. 横浜.
- 18) Chu WM, Nishita Y, Tange C, Zhang S, Furuya K, Shimokata H, Lee MC, Otsuka R, Arai H. Effect of cigarette smoking and secondhand smoke exposure on physical frailty development among community-dwelling older adults in Japan: Evidence from a 10-year population-based cohort study. IAGG-Asia Oceania Regional Congress2023. 2023 年 6 月 13 日. 横浜.
- 19) Yueh KY, Watanabe S, Nishita Y, Shimokata H, Otsuka R. Association between the patterns of health behaviors and cognitive function in older adults: using the Latent Class Analysis Method. IAGG-Asia Oceania Regional Congress2023. 2023 年 6 月 13 日. 横浜.
- 20) Chu WM, Goto M, Kabetani K, Nishita Y, Shimokata H, Satoh A, Otsuka R. Circulating miRNA-323a-3p as a novel potential plasma biomarker for multimorbidity burden and decreased cognitive performance in middle aged and older adults: results from NLS-LSA in Japan. IAGG-Asia Oceania Regional Congress2023. 2023 年 6 月 12 日. 横浜.
- 21) Suganuma M, Furutani M, Hosoyama T, Akiyama S, Mitsumori R, Otsuka R, Takemura M, Matsui Y, Nakano Y, Niida S, Ozaki K, Satake S, Shigemizu D. Identification of blood-based biomarkers for early diagnosis of frailty through a combined analysis of the clinical data, gene-expression data, and aging-related factors. IAGG-Asia Oceania Regional Congress2023. 2023 年 6 月 12 日. 横浜.
- 22) Osawa Y, An Y, Nishita Y, Matsui Y, Takemura M, Simonsick E, Shimokata H, Otsuka R, Arai H, Ferrucci L. Longitudinal association between muscle mass and bone mineral density: Findings from Baltimore Longitudinal Study of Aging and National Institute for Longevity Sciences - Longitudinal Study of Aging. IAGG-Asia Oceania Regional Congress2023. 2023 年 6 月 12 日. 横浜.
- 23) Chu WM, Nishita Y, Tange C, Zhang S, Furuya K, Shimokata H, Lee MC, Otsuka R, Arai H. Less number of teeth is associated with incident depressive symptoms among community-dwelling middle-aged and older adults in Japan: Evidence from a 10-year population-based cohort study. IAGG-Asia Oceania Regional Congress2023. 2023 年 6 月 12 日. 横浜.

(3)一般発表

- 1) 富田真紀子, 丹下智香子, 久保田彩, 西田裕紀子, 大塚 礼. 中高年就業者を対象とした高齢期の就労意向に関する検討 世代別の現在の働き方と主観的健康感に着目して. 日本発達心理学会第 35 回大会. 2024 年 3 月 7 日. 大阪.
- 2) 丹下智香子, 西田裕紀子, 富田真紀子, 久保田彩, 安藤富士子, 下方浩史, 大塚 礼. 成人中・後期における死に対する態度の変化パターン Group-based multi-trajectory modeling を用いて. 日本発達心理学会第 35 回大会. 2024 年 3 月 7 日. 大阪.
- 3) 大塚 礼, 八谷 寛, 洪 英在, 張 姝, 小坂井留美, 安藤富士子, 下方浩史, 西田裕紀子, 荒井秀典. 中高年者における二点識別覚は平衡機能の低下を予測するか:12 年間の縦断的検討. 第 34 回日本

疫学会学術総会. 2024年2月1日. 大津.

- 4) 洪 英在, 大塚 礼, 吉田裕子, Zean Song, Akter Tahmina, Hassan Hamrah, Nuamar Gabriel, 福田知里, 田島里菜, Jingyi Lin, Zhiling Shi, Endale Baruck, 日比野瑞歩, 小林芽生, 松永眞章, 太田充彦, 中野嘉久, Yuanying Li, 玉腰浩司, 八谷 寛. 20歳代の体重増加はフレイル発症関連要因である—愛知職域コホート研究—. 第34回日本疫学会学術総会. 2024年2月1日. 大津.
- 5) 中本真理子, 長島蓮梨, 田中由貴子, 小野里実, 岩崎夕貴, 中本晶子, Zhang Shu, 木下かほり, 古屋かな恵, 今井具子, 大塚 礼, 酒井 徹. 地域在住高齢者における日本食品成分表に基づく主要な13食品群の摂取頻度を用いた食事バランススコアの検討. 第34回日本疫学会学術総会. 2024年2月1日. 大津.
- 6) 柴山正樹, 平賀経太, 大塚 礼, 西田裕紀子, 金子直人, 和賀 巖, 古市真木雄, 勝野雅央. 認知症リスク予測: プロテオミクスに基づく解析アルゴリズムの日本人に対する評価研究. 第42回日本認知症学会学術集会. 2023年11月24日. 奈良.
- 7) 久保田彩, 西田裕紀子, 丹下智香子, 権藤恭之, 大塚 礼. 中高年期における配偶者との死別が抑うつに与える影響: 死別前後の縦断データを用いた検討. 第18回日本応用老年学会大会. 2023年10月28日. 豊中.
- 8) Katsumi A, Tange C, Fujii S, Ohara F, Ito M, Shimokata H, Nishita Y, Otsuka R: Anemia and all-cause mortality risk in community-dwelling Japanese adults. 第85回日本血液学会学術集会. 2023年10月15日. 東京.
- 9) 藤井志保, 西田裕紀子, 富田真紀子, 丹下智香子, 久保田彩, 安藤富士子, 下方浩史, 大塚 礼. 地域在住中高年者における自尊感情2側面の縦断変化. 日本心理学会第87回大会. 2023年9月17日. 神戸.
- 10) 丹下智香子, 西田裕紀子, 富田真紀子, 久保田彩, 藤井志保, 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(2): 成人中・後期における死に対する態度との関連. 日本心理学会第87回大会. 2023年9月16日. 神戸.
- 11) 木下かほり, 大塚 礼, 高田理浩, 西田裕紀子, 丹下智香子, 鈴木克也, 下方浩史, 今泉 明, 荒井秀典. 中年期の睡眠時間と情報処理速度の経年変化: 地域住民を対象とした長期縦断疫学研究 NILS-LSA より. 日本睡眠学会第45回定期学術集会・第30回日本時間生物学会学術大会合同大会. 2023年9月15-16日. 横浜(ハイブリッド開催).
- 12) 安藤富士子, 西田裕紀子, 幸 篤武, 丹下智香子, 大塚 礼, 下方浩史. 海馬容積の縦断的变化に処方薬数・年齢・性が及ぼす影響. 第65回日本老年医学会学術集会. 2023年6月18日. 横浜.
- 13) 鈴木隆雄, 西田裕紀子, 牧迫飛雄馬, 鄭 丞媛, 島田裕之, 大塚 礼, 阿部 巧, ILSA-J Group. 地域在住高齢者の健康関連変数の2007年から2017年の推移: 長寿コホートの総合的研究(ILSA-J). 第65回日本老年医学会学術集会. 2023年6月18日. 横浜.
- 14) 栗原晶子, 大塚 礼, 杉本大貴, 青 未空, 田中 清, 叶内宏明, 竹中重雄, 櫻井 孝, 新飯田俊平. 日本人高齢者の血清ビタミンE濃度と認知機能との関係. 日本ビタミン学会第75回大会. 2023年6月17日. 仙台.
- 15) 丹下智香子, 西田裕紀子, 富田真紀子, 大塚 礼, 安藤富士子, 下方浩史. 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: 関連する個人背景要因の世代別検討. 第65回日本老年医学会学術集会. 2023年6月17日. 横浜.

- 16) 堂本隆史, 木瀬和芳, 大山友希子, 古屋かな恵, 西田裕紀子, 小坂井留美, 大塚 礼. 中高年者のタウリン・ビタミン摂取と体力の変化:8年間の縦断的検討. 第65回日本老年医学会学術集会. 2023年6月16日. 横浜.
- 17) 阿部 巧, 藤原佳典, 北村明彦, 野藤 悠, 西田裕紀子, 牧迫飛雄馬, 鄭 丞媛, 大塚 礼, 鈴木隆雄, ILSA-J Group. JST 版活動能力指標との関連性における身体機能と認知機能の差異:長寿コホートの総合的研究(ILSA-J). 第65回日本老年医学会学術集会. 2023年6月16日. 横浜.
- 18) 大塚 礼, 西田裕紀子, 牧迫飛雄馬, 鄭 丞媛, 阿部 巧, 島田裕之, 鈴木隆雄, ILSA-J Group. 地域在住高齢者のサルコペニア頻度の2012年から2017年の推移:長寿コホートの総合的研究(ILSA-J). 第65回日本老年医学会学術集会. 2023年6月16日. 横浜.
- 19) 水野隆文, 細山 徹, 富田真紀子, 石塚真哉, 西田裕紀子, 丹下智香子, 下方浩史, 今釜史郎, 大塚 礼. サルコペニアの病態にビタミン D が及ぼす影響—ヒトにおける縦断的研究およびノックアウトマウスを用いた基礎研究—. 第23回日本抗加齢医学会総会. 2023年6月10日. 東京.
- 20) 杉浦彩子, 下野真理子, 鈴木宏和, 内田育恵, 寺西正明, 曾根三千彦, 中島 務. 2000年と2010年の2時点における騒音環境、4,000Hzの聴力の変化に関する検討—NILS-LSAより. 第124回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会. 2023年5月20日. 福岡.
- 21) 下野真理子, 鈴木宏和, 杉浦彩子, 内田育恵, 寺西正明, 曾根三千彦, 中島 務. 2000年と2010年の2時点における低音域聴力の変化に関する検討—NILS-LSAより. 第124回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会. 2023年5月18日. 福岡.
- 22) 小川高生, 内田育恵, 杉浦彩子, 鈴木宏和, 下野真理子, 藤本保志. 一般地域住民におけるフレイルと聴力の関連. 第124回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会. 2023年5月18日. 福岡.
- 23) 今井具子, 安藤富士子, 西田裕紀子, 下方浩史, 大塚 礼. 和食スコアと健康・環境指標との関連: NILS-LSA データを用いた検討. 第77回日本栄養・食糧学会大会. 2023年5月14日. 札幌.
- 24) 堂本隆史, 木瀬和芳, 大山友希子, 古屋かな恵, 西田裕紀子, 小坂井留美, 加藤友紀, 大塚 礼. 日本人中高年者のタウリン摂取量の推定:8年間の推移. 第77回日本栄養・食糧学会大会. 2023年5月14日. 札幌.
- 25) 伊藤皇太郎, 栗原晶子, 大塚 礼, 杉本大貴, 櫻井 孝, 新飯田俊平, 青 未空, 田中 清, 竹中重雄, 叶内宏明. 日本人高齢者の血清ピリドキサル 5'-リン酸濃度と認知機能の関係. 第77回日本栄養・食糧学会大会. 2023年5月13日. 札幌.

(4)その他

- 1) Otsuka R, Arai H. Healthy aging and biomarkers: Results from NILS-LSA focused on fatty acids. International Conference for Healthy Aging and Biomarkers. 2023年12月1日. Taipei, Taiwan.
- 2) Otsuka R. Dietary preventive factors for dementia: Findings from the NILS-LSA cohort study. NCGG ICAH TMIG Joint Symposium 2023 IAGG-AOR Satellite. 2023年10月17日. 東京.
- 3) 大塚 礼. 高齢期の身体指標の加齢変化・時代変化と要介護予防. 2023年度熊本大学大学院生命科学部付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2回共同シンポジウム. 2024年3月30日. 大府.
- 4) 内田育恵. 難聴と認知症の科学的な関係性. 日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会 公式チャンネル. 2024年3月4日. Web開催(YouTube).

- 5) 堂本隆史, 木瀬和芳, 大山友希子, 古屋かな恵, 加藤友紀, 西田裕紀子, 小坂井留美, 大塚 礼. 中高年者のタウリン摂取と体力変化の関連: 8年間の縦断的検討. 第10回国際タウリン研究会日本部会. 2024年3月3日. 津.
- 6) 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. 2023年度糧食研究会高齢者栄養分野研究進捗報告会. 2024年2月16日. 東京.
- 7) 叶内宏明, 伊藤皇太郎, 栗原晶子, 大塚 礼, 杉本大貴, 櫻井 孝, 新飯田俊平, 青 未空, 田中 清, 竹中重雄. 日本人高齢者の血清ピリドキサーール 5'-リン酸濃度と認知機能の関係. 第473回ビタミン B 研究協議会. 2023年11月10日. 京都.
- 8) 大塚 礼. 老化に関する長期縦断疫学研究からみた食生活からの認知症予防. 食品開発展 2023 記念セミナー. 2023年10月5日. 東京.
- 9) 大塚 礼. フレイルと心の健康. 第25回ダノン健康栄養フォーラム. 2023年9月23日. 東京(ハイブリッド開催).
- 10) 丹下智香子. 高齢期における「フレイル」の経時的変化. 2023年村上研究会. 2023年8月19日. 名古屋.
- 11) 西田裕紀子. 健康長寿を目指す心理学の役割～幸福な老いとは? 大阪府立茨木高等学校学問発見講座. 2023年7月15日. 茨木.
- 12) 大塚 礼. 在宅栄養管理各論～認知症～. 第6回在宅栄養専門管理栄養士専門研修. 2023年7月1日-8月5日. Web 開催(e-learning).

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
 オンラインメディア掲載 13 件

VII. 受賞

- 1) Osawa Y, An Y, Nishita Y, Matsui Y, Takemura M, Simonsick E, Shimokata H, Otsuka R, Arai H, Ferrucci L. Longitudinal association between muscle mass and bone mineral density: Findings from Baltimore Longitudinal Study of Aging and National Institute for Longevity Sciences - Longitudinal Study of Aging. IAGG-Asia Oceania Regional Congress2023, Outstanding Poster Presentation Award.

VIII. 外部資金獲得状況

- 1) 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.
- 2) 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. 10万円.
- 3) 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. 150万円.

- 4) 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. 50 万円.
- 5) 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. 50 万円.
- 6) 大塚 礼(代表). 心身機能のエイジングに着目した高齢期の就労支援に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 労働安全衛生総合研究事業. 354.5 万円(総額 980.8 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. 100 万円(総額 130 万円).
- 8) 大塚 礼(分担). 大豆摂取の記憶関連脳容積への影響ー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.
- 9) 西田裕紀子(分担). 大豆摂取の記憶関連脳容積への影響ー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.
- 10) 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).
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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). 690 万円(総額 1,885 万円).
- 14) 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. 科学研究費助成事業(科研費) 基盤研究(A). 10 万円.
- 15) 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). 10 万円.
- 16) 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). 5 万円.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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). 5 万円.

フレイル研究部

I. 研究部概要

フレイル研究部では、高齢者に生じやすい心身機能の衰えに影響する因子を見出し、その予防や改善に有効な手立てを開発することを目的とした産官学民の共同研究を行っている。

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

特任研究員：安岡実佳子(～5月)、李 嘉琦(～1月)、
堀 紀子(8月～)、吉浦和宏(10月～)

研究補助員：木戸ゆかり、横山しのぶ、和波杏奈、出口久美子、河合沙矢香、伊藤あゆみ、千賀奈美

客員研究員：小嶋雅代

外来研究員：渡邊良太、畑中 翔、安岡実佳子(6月～)、志田隆史(8月～)、
吉子彰人(10月～)、荻田美穂子(12月～)、片寄 亮(12月～)、
大倉美佳(12月～)、李 嘉琦(2月～)

III. 2023 年度の活動内容

1. 研究活動

(1) フレイルの進行と改善の機序を多角的に解明する長期縦断研究: 東浦研究(予備調査)

フレイルの進行・改善に関与する生理学的機序や身体・精神・社会的要因は、いくつかの先行研究によって明らかにされているものの、我が国における知見は十分に蓄積されているとは言い難い。また、フレイルの予防・ケアに向けた最適な生活習慣(栄養・運動・睡眠)対策は、今後さらに精査する余地がある。このような学術的・政策的課題の解決に向けて、フレイルの進行・改善要因を多角的に探索するコホート研究(東浦研究)を新たに開始した。

2023 年度は予備調査を実施し、本調査(2024 年度以降)に必要なプロセス(郵送調査の回答率・有効回答率、会場調査の応募率と参加率)、リソース(会場調査の所要時間、予算とマンパワー)、基本データ(男女率、平均年齢など)を確認するとともに、データマネジメント体制(データの外れ値の設定と確認)を構築した。

予備調査の結果、郵送調査の回答者(同意取得者)は 432/984 名(回答率:43.9%)であり、この内、会場調査の申込者数は 214/432 名(応募率:49.5%)であった。会場調査は上限 100 名とし、調査に参加した研究対象者は 91/100 名(参加率:91%)であった。会場調査の平均所要時間はおよそ 3 時間であった。本調査に必要な予算とマンパワーを確保するために、企業、学術機関、東浦町など様々なステークホルダーが参画・協力可能な協議体「ヘルシーエイジング社会に向けた東浦イノベーションコンソーシアム(Higashiura Innovation Consortium for Healthy Ageing Society: HICAS)」を立ち上げた(図 1)。令和 6 年度以降は、この連携体制に基づいて東浦研究を推進していく予定である。



(2) ガイドライン作成

本年度は、「高齢者総合機能評価(CGA)に基づく診療・ケアガイドライン 2024」、「サルコペニア・フレイルに関する栄養管理ガイドライン」、「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」の作成に関わり、システムティックレビューやガイドライン作成を行った。

(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継続し、身体的フレイルの予測式を開発した。

(4) Intrinsic Capacity 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継続している。

(5) 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継続している。

(6) 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。

2. 社会活動

- 1) 日本サルコペニア・フレイル学会 理事(佐竹昭介)
- 2) 日本サルコペニア・フレイル学会 指導制度委員会 委員長(佐竹昭介)
- 3) 日本老年医学会 学術プログラム委員会 委員(佐竹昭介)
- 4) 日本老年医学会 骨折転倒対策小委員会 委員(佐竹昭介)
- 5) 日本老年医学会 フレイルサルコペニア対策小委員会 委員(佐竹昭介)
- 6) 日本老年医学会 教育委員会 委員(佐竹昭介)
- 7) 日本老年医学会 国際交流委員会 委員(佐竹昭介)
- 8) 日本老年医学会 国内交流委員会 委員(佐竹昭介)
- 9) 日本老年医学会 広報委員会 委員(佐竹昭介)
- 10) Geriatr Gerontol Int, Associate Editor(佐竹昭介)

- 11) 東浦町高齢者・障がい者虐待防止ネットワーク委員会 委員(佐竹昭介)
- 12) 日本サルコペニア・フレイル学会 評議員(大須賀洋祐)
- 13) 日本サルコペニア・フレイル学会 サルコペニア・フレイル指導士活性化小委員会 委員
(大須賀洋祐)
- 14) 日本体力医学会 評議員(大須賀洋祐)
- 15) 第25回日本健康支援学会 年次学術大会実行委員(大須賀洋祐)
- 16) 日本運動疫学会 渉外委員会 委員(大須賀洋祐)
- 17) 日本体育・スポーツ・健康学会 政策検討・諮問委員会 委員(大須賀洋祐)
- 18) BMC Geriatrics, Editorial Board Members(大須賀洋祐)
- 19) Journal of Alzheimer's Disease, Associate Editor(大須賀洋祐)
- 20) 日本介護予防・健康づくり学会 監事(大須賀洋祐)
- 21) 日本介護予防・健康づくり学会 学術誌編集委員(大須賀洋祐)
- 22) 日本介護予防・健康づくり学会 企画・運営委員会 委員(大須賀洋祐)
- 23) 日本健康支援学会 評議員(大須賀洋祐)
- 24) 日本健康支援学会 優秀論文賞審査委員会 副委員長(大須賀洋祐)
- 25) 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)
- 26) 日本サルコペニア・フレイル学会 評議員(木下かほり)
- 27) 日本作業療法学会 演題審査委員(吉浦和宏)
- 28) 日本公衆衛生学会 代議員(安岡実佳子)

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Suganuma M, Furutani M, Hosoyama T, Mitsumori R, Otsuka R, Takemura M, Matsui Y, Nakano Y, Niida S, Ozaki K, Satake S, Shigemizu D. Identification of potential blood-based biomarkers for frailty by using an integrative approach. *Gerontology*, doi:10.1159/000538313. 2024.
- 2) Osuka Y, Kojima N, Daimaru K, Ono R, Sugie M, Omura T, Motokawa K, Ueda T, Maruo K, Aoyama T, Inoue S, Sasai H. Effects of Radio-Taiso on Health-Related Quality of Life in Older Adults with Frailty: A Randomized Controlled Trial. *J Epidemiol*, doi:10.2188/jea.JE20230317. 2024.
- 3) Deguchi N, Osuka Y, Kojima N, Motokawa K, Iwasaki M, Inagaki H, Miyamae F, Okamura T, Hirano H, Awata S, Sasai H. Sex-specific factors associated with acceptance of smartwatches among urban older adults: the Itabashi longitudinal study on aging. *Front Public Health*. 2024;12:1261275.
- 4) Miyahara S, Maeda K, Kawamura K, Matsui Y, Onaka M, Satake S, Arai H. Concordance in oral frailty five-item checklist and oral hypofunction: Examining their respective characteristics. *Arch Gerontol Geriatr*. 2024;118:105305.
- 5) Watanabe R, Tsuji T, Ide K, Saito M, Shinozaki T, Satake S, Kondo K. Comparison of the Incidence of Functional Disability Correlated With Social Participation Among Older Adults in Japan. *J Am Med Dir Assoc*. 2024;25(6):104932.

- 6) Shinozaki M, Gondo Y, Satake S, Tanimoto M, Yamaoka A, Takemura M, Kondo I, Arahata Y. Moderating effect of age on the relationship between physical health loss and emotional distress post-acute care in Japanese older hospitalized patients. *BMC Geriatr.* 2024;24(1):21.
- 7) Shida T, Yoshida Y, Ohta T, Kojima N, Osuka Y, Takekoshi K, Sasai H. Identification of a novel biomarker for sarcopenia diagnosis using serum metabolomic analysis: a pilot study. *Eur Geriatr Med.* 2024;15(2):571-577.
- 8) Yoshida Y, Ishizaki T, Masui Y, Hori N, Inagaki H, Ito K, Ogawa M, Yasumoto S, Arai Y, Kamide K, Ikebe K, Gondo Y. Effect of number of medications on the risk of falls among community-dwelling older adults: A 3-year follow-up of the SONIC study. *Geriatr Gerontol Int.* 2024;Suppl 1:306-310.
- 9) Daimaru K, Osuka Y, Kojima N, Mizukami K, Motokawa K, Iwasaki M, Inagaki H, Miyamae F, Okamura T, Hirano H, Awata S, Sasai H. Associations of polypharmacy with frailty severity and each frailty phenotype in community-dwelling older adults: Itabashi Longitudinal Study on Aging. *Geriatr Gerontol Int.* 2024;Suppl 1:196-201.
- 10) Deguchi N, Osuka Y, Kojima N, Motokawa K, Iwasaki M, Inagaki H, Miyamae F, Okamura T, Hirano H, Awata S, Sasai H. The Questionnaire for Medical Checkup of Old-Old is non-inferior to the Kihon Checklist in screening frailty among independent older old: The Itabashi Longitudinal Study on Aging. *Geriatr Gerontol Int.* 2024;Suppl 1:176-181.
- 11) Hatanaka S, Sasai H, Shida T, Osuka Y, Kojima N, Ohta T, Abe T, Yamashita M, Obuchi SP, Ishizaki T, Fujiwara Y, Awata S, Toba K, IRIDE Cohort Study investigators. Association between dynapenia and cognitive decline in community-dwelling older Japanese adults: The IRIDE Cohort Study. *Geriatr Gerontol Int.* 2024;Suppl 1:123-129.
- 12) Li J, Hosoyama T, Shigemizu D, Yasuoka M, Kinoshita K, Maeda K, Takemura M, Matsui Y, Arai H, Satake S. Association between circulating levels of CXCL9 and CXCL10 and physical frailty in older adults. *Gerontology.* 2024;70(3):279-289.
- 13) Hatanaka S, Osuka Y, Kojima N, Motokawa K, Hayakawa M, Mikami Y, Iwasaki M, Inagaki H, Miyamae F, Okamura T, Hirano H, Awata S, Sasai H. Relationship between phase angle and lower-extremity function in older adults: Itabashi Longitudinal Study on Aging. *Nutrition.* 2024;119:112289.
- 14) Osuka Y, Takeshima N, Kojima N, Kohama T, Fujita E, Kusunoki M, Kato Y, Brechue WF, Sasai H. Discrimination of frailty phenotype by Kinect™-based stepping parameters. *JAR Life.* 2023;12: 100-104.
- 15) Okamura T, Taga T, Inagaki H, Miyamae F, Ura C, Sugiyama M, Edahiro A, Shirobe M, Motokawa K, Kojima N, Osuka Y, Iwasaki M, Sasai H, Hirano H, Awata S. Barrier to sharing a dementia diagnosis with neighbors in Tokyo. *Geriatr Gerontol Int.* 2023;23(10):761-763.
- 16) Nagano A, Onaka M, Maeda K, Ueshima J, Shimizu A, Ishida Y, Nagami S, Miyahara S, Nishihara K, Yasuda A, Satake S, Mori N. Prevalence and Characteristics of the Course of Dysphagia in Hospitalized Older Adults. *Nutrients.* 2023;15(20):4371.
- 17) Kera T, Osuka Y, Kawai H, Ejiri M, Ito K, Hirano H, Fujiwara Y, Ihara K, Obuchi S. Development and validation of a rapid sarcopenia screening questionnaire: The Otassha study. *Geriatr Gerontol Int.* 2023;23(12):945-950.
- 18) Nakamoto M, Nagashima T, Tanaka T, Ono S, Iwasaki Y, Nakamoto A, Zhang S, Kinoshita K, Furuya K,

- Imai T, Otsuka R, Sakai T. Validation of a dietary balance score in middle-aged and older community-dwelling Japanese. *Med Invest*. 2023;70(3.4):377-387.
- 19) Kinoshita K, Otsuka R, Takada M, Nishita Y, Tange C, Jinzu H, Suzuki K, Shimokata H, Imaizumi A, Arai H. Dietary amino acid intake and sleep duration are additively involved in future cognitive decline in Japanese adults aged 60 years or over: A community-based longitudinal study. *BMC Geriatr*. 2023;23(1):653.
- 20) Wakaba K, Osuka Y, Kojima N, Sasai H. Predictive capability of five sarcopenia diagnostic criteria for fall incidents in older Japanese women: The Otassha Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2023;24(10):1549-1554.
- 21) Azuma K, Osuka Y, Kojima N, Sasai H, Inoue S. Vitamin K insufficiency predicts incidence of frailty in community-dwelling older adults: The Otassha Study. *J Bone Miner Metab*. 2023;41(6):817-821.
- 22) Kim H, Osuka Y, Kojima N, Sasai H, Nakamura K, Ohba C, Sasaki M, Suzuki T. Inverse Association between Cheese Consumption and Lower Cognitive Function in Japanese Community-Dwelling Older Adults Based on a Cross-Sectional Study. *Nutrients*. 2023;15(14): 3181.
- 23) Furutani M, Suganuma M, Akiyama S, Mitsumori R, Takemura M, Matsui Y, Satake S, Nakano Y, Niida S, Ozaki K, Hosoyama T, Shigemizu D. RNA-sequencing analysis identification of potential biomarkers for diagnosis of sarcopenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2023;78(11):1991-1998.
- 24) Li J, Nakagawa T, Kojima M, Nishikimi A, Tokuda H, Nishimura K, Umezawa J, Tanaka S, Inoue M, Ohmagari N, Yamaguchi K, Takeda K, Yamamoto S, Konishi M, Miyo K, Mizoue T. Underlying medical conditions and anti-SARS-CoV-2 spike IgG antibody titers after two doses of BNT162b2 vaccination: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2023;18(4):e0283658.
- 25) Osuka Y, Okubo Y, Nofuji Y, Maruo K, Fujiwara Y, Oka H, Shinkai S, Lord SR, Sasai H. Occupational Fall Risk Assessment Tool for older workers. *Occup Med (Lond)*. 2023;73(3):161-166.
- 26) Ohta T, Sasai H, Osuka Y, Kojima N, Abe T, Yamashita M, Obuchi SP, Ishizaki T, Fujiwara Y, Awata S, Toba K. Age- and sex-specific associations between sarcopenia severity and poor cognitive function among community-dwelling older adults in Japan: The IRIDE Cohort Study. *Front Public Health*. 2023;4:11:1148404.
- 27) Ishihara M, Imano H, Muraki I, Yamagishi K, Maruyama K, Hayama-Terada M, Tanaka M, Yasuoka M, Kihara T, Kiyama M, Okada T, Takada M, Shimizu Y, Sobue T, Iso H. Relationships of habitual daily alcohol consumption with all-day and time-specific average glucose levels among non-diabetic population samples. *Environ Health Prev Med*. 2023; 28:20.
- 28) 小嶋 雅代, 上地 香杜, 安岡 実佳子, 渡邊 良太, 木村 智恵子.「通いの場」を拠点とした地域在住高齢者の在宅フレイル予防プログラムの開発:みんなで HEPOP! 東海公衆衛生雑誌. 2023;11(1):58-64.

(2) 書籍・総説

- 1) 堀 紀子. 第7章 公衆衛生, 社会福祉学習双書 2024, 社会福祉法人 全国社会福祉協議会, p.216-242, 2024.
- 2) 木下かほり. フレイル対策における食習慣の重要性, *Functional Food Research* (19), P.122-129, 2023.
- 3) 木下かほり. 転倒・転落予防のためのケア・患者指導:栄養指導, 転倒・転落予防実践メソッド, じほう,

p.55-74, 2023.

- 4) 木下かほり. 動脈硬化性疾患・脂質異常症に対する予防・診療の実際: 食事療法, 診断と治療 111 (9), 診断と治療社, p.1221-1227, 2023.
- 5) 佐竹昭介, 荒井秀典. サルコペニア診療 ガイドライン 2017 年版, 日本骨粗鬆症学会雑誌, メディカルレビュー社, 9(2): 21-25, 2023.
- 6) 安田晃之, 佐竹昭介, 荒井秀典. フレイル・サルコペニアの概念, 診断. 腎と透析, 東京医学社, 94 (5): 754-760, 2023
- 7) 佐竹昭介. 老化と身体・生理的機能, 腎と透析, 東京医学社, 94(5): p.661-665, 2023.
- 8) 木下かほり. 朝食のたんぱく質の質と筋力の関係—長期縦断疫学研究の結果から, 臨床栄養 143 (1), 医歯薬出版株式会社, p.10-12, 2023.
- 9) 木下かほり. サルコペニア・フレイル対策としての栄養改善支援, 日本サルコペニア・フレイル学会誌 7 (1), メディカルビュー社, p.26-32, 2023.
- 10) 畑中翔, 大須賀洋祐. 筋質の評価・観察・介入研究, 日本老年医学会雑誌, 一般社団法人日本老年医学会, 60(2): p.103-111. 2023.

(3)特許

(4)その他

- 1) 木下かほり, 大塚礼. 「長時間睡眠は認知機能低下リスクが高く、3種アミノ酸摂取量が少ないとさらに高い日本人対象縦断研究」, スポーツ栄養 Web, ニュース・トピックス, 令和6年3月1日(金).
- 2) 木下かほり. 第18回しつかり栄養、パワーアップ食, 「体内時計を意識して、良い朝食習慣で元気はつらつ!」, Mealtime, 連載記事, 令和5年11月22日(水).
- 3) 木下かほり. 「長時間睡眠で認知障害リスク増、特定のアミノ酸不足でさらに増〜日本人での研究」, CareNet, ニュース, 令和5年10月20日(金).
- 4) 佐竹昭介, 木下かほり, 安岡実佳子, 李嘉琦. 2023. 高齢者総合機能評価(CGA)ガイドライン策定委員会.
- 5) 佐竹昭介, 木下かほり, 安岡実佳子, 李嘉琦. 2023. 日本臨床栄養学会, 日本サルコペニア・フレイル学会合同、サルコペニア・フレイル栄養管理ガイドライン作成委員会.
- 6) 佐竹昭介, 大須賀洋祐. 2023. 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作成委員会.

2. 学会発表

(1)特別講演・シンポジウム

- 1) 吉浦和宏. 認知的フレイルの臨床的特徴から考える認知症予防策: 熊本県荒尾市における認知症コホート研究(JPSC-SD). 第42回日本社会精神医学会. 2024年3月14日. 仙台.
- 2) 大須賀洋祐. 高齢労働者に対する健康・安全対策: 評価と介入. 第71回日本職業・災害医学学術大会. 2023年12月9日. 福岡.
- 3) 佐竹昭介. 基調講演1 一次性サルコペニア. 第45日本臨床栄養学会. 2023年11月11日. 大阪市.
- 4) 佐竹昭介. Frailty Index. 第10回日本サルコペニア・フレイル学会大会. 2023年11月4日. 東京都.

- 5) 木下かほり. 時間栄養学の視点でみた栄養管理とフレイル-たんぱく質の質に着目した疫学研究より. 第10回日本サルコペニア・フレイル学会大会. 2023年11月4日. 東京都.
- 6) 佐竹昭介. Neuroulogist になろうシンポ2 認知機能障害・フレイルと下部尿路機能障害. 第30回日本排尿機能学会. 2023年9月7日. 千葉市.
- 7) 木下かほり. 時間栄養学の視点から考える高齢者の栄養管理-朝食のたんぱく質の質に着目した研究から. 第70回日本栄養改善学会学術集会. 2023年9月3日. 名古屋市.
- 8) Satake S. Information & Communicative Technology (ICT) Use and Healty Aging in Japanese Older Adults. International Symposium for Healthy Longevity. 2023年7月29日. Taipei.
- 9) 大須賀洋祐. フレイル高齢者に対する介入研究の現状と課題. 第43回日本骨形態計測学会. 2023年6月29日. 札幌.
- 10) 佐竹昭介. フレイル評価をレビューする. 第65回日本老年医学会学術集会. 2023年6月18日. 横浜市.
- 11) Sasai H, Kawai H, Osuka Y, Kojima N, Obuchi SP. Recent studies in frailty and cognitive functions: The Otassha Study (Dementia 07: Challenges and Prospects of Integrated Cohort for Frailty and Dementia). IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023年6月12-14日. 横浜市.
- 12) 佐竹昭介. 高齢者の食欲不振の国際調査 ENGAGE の国内調査結果. 第38回日本臨床栄養代謝学会. 2023年5月9日. 神戸市.

(2) 国際学会

- 1) Ohta T, Osuka Y, Daimaru K, Shida T, Kojima N, Maruo K, Iizuka A, Kitago M, Fujiwara Y, Sasai H. Changes in step counts and physical activity during mobile health (mHealth) apps intervention in community-dwelling older adults with frailty: a pilot one-arm trial. International Conference on Frailty & Sarcopenia Research 2024. 2024年3月21日. Albuquerque.
- 2) Daimaru K, Hatanaka S, Osuka Y, Kojima N, Sasai H. Associations of polypharmacy and potentially inappropriate medications with frailty in community-dwelling older Japanese women: The Otassha Study. International Conference on Frailty & Sarcopenia Research 2024. 2024年3月21日. Albuquerque.
- 3) Osuka Y, Takeshima N, Kojima N, Kohama T, Fujita E, Kusunki M, Kato Y, Brechue WF, Sasai H. Discrimination of frailty phenotype by Kinect™-based stepping parameters. International Conference on Frailty & Sarcopenia Research 2024. 2024年3月21日. Albuquerque.
- 4) Osuka Y, Okubo Y, Hatanaka S, Maruo K, Oka H, Nakata Y, Lord SR, Sasai H. Predictive validity and reliability of the short-form Occupational Fall Risk Assessment Tool. The 10th Biennial Australia and New Zealand Falls Prevention Conference. 2023年11月26日. East Perth.
- 5) Li J, Kinoshita K, Yasuoka M, Osuka Y, Satake S. Internet use and disability risk and all-cause mortality in older Japanese adults: a prospective cohort study. 9th Asian Conference for Frailty and Sarcopenia (ACFS). 2023年10月29日. Singapore.
- 6) Ohta T, Hatanaka S, Li J, Furuya K, Kinoshita K, Otsuka R, Kawamura M, Watanabe Y, Matsudaira K, Oka H, Osuka Y. The Influence of Resistance Training on Neurological Muscle Quality in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. 9th Asian Conference for Frailty and Sarcopenia (ACFS). 2023年10月28日. Singapore.

- 7) Osuka Y, Chan LLY, Okubo Y, Brodie M, Lord SR. A wrist-worn wearable device can identify frailty in middle-aged and older adults: the UK Biobank study. 9th Asian Conference for Frailty and Sarcopenia (ACFS). 2023 年 10 月 27 日. Singapore.
- 8) Hatanaka S, Ohta T, Li J, Furuya K, Kinoshita K, Otsuka R, Kawamura M, Watanabe Y, Matsudaira K, Oka H, Osuka Y. Intervention to reduce intermuscular adipose tissue in older adults: a systematic review and meta-analysis. 9th Asian Conference for Frailty and Sarcopenia (ACFS). 2023 年 10 月 27 日. Singapore.
- 9) Kinoshita K, Otsuka R, Takada M, Nishita Y, Tange C, Jinzu H, Suzuki K, Shimokata H, Imaizumi A, Arai H. Dietary Amino Acid Intake, Sleep Duration, and Future Cognitive Impairment of Japanese Adults 60 Years of Age or Older: A Community-Based Longitudinal Study. 9th Asian Conference for Frailty and Sarcopenia (ACFS). 2023 年 10 月 27 日. Singapore.
- 10) Satake S, Li J, Kinoshita K, Yasuoka M, Maeda K, Takemura M, Matsui Y, Arai H. Association between Intrinsic Capacity (IC) and Adverse Health Outcomes in Japanese Older Outpatients: A 1-year Follow-up Study. 9th Asian Conference for Frailty and Sarcopenia (ACFS). 2023 年 10 月 27 日. Singapore.
- 11) Li J, Yasuoka M, Kinoshita K, Hirano Y, Maeda K, Takemura M, Matsui Y, Hosoyama T, Shigemizu D, Arai H, Satake S. Association between spatio-temporal gait parameters and the risk of falls in older Japanese adults. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023 年 6 月 14 日. 横浜市.
- 12) Li J, Hosoyama T, Shigemizu D, Yasuoka M, Kinoshita K, Maeda K, Takemura M, Matsui Y, Arai H, Satake S. Circulating CXCL9 levels, but not CXCL10 levels, were associated with frailty in older adults. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023 年 6 月 14 日. 横浜市.
- 13) Suganuma M, Furutani I M, Hosoyama T, Akiyama S, Mitsumori R, Otsuka R, Takemura M, Matsui Y, Nakano Y, Niida S, Ozaki K, Satake S, Shigemizu D. Identification of blood-based biomarkers for early diagnosis of frailty through a combined analysis of the clinical data, gene-expression data, and aging-related factors. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023 年 6 月 12 日. 横浜市.
- 14) Motokawa K, Iwasaki M, Mikami Y, Wada Y, Tabata F, Hayakawa M, Shirobe M, Kalantar L, Osuka Y, Kojima N, Sasai H, Inagaki H, Miyamae F, Okamura T, Hirano H, Awata S. Association between serum albumin redox state and dietary protein intake among community-dwelling older adults: Itabashi Longitudinal Study on Aging. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023 年 6 月 12 日. 横浜市.
- 15) Saito K, Kojima N, Osuka Y, Motokawa K, Hayakawa M, Mikami Y, Iwasaki M, Inagaki H, Miyamae F, Okamura T, Hirano H, Awata S, Sasai H. Association between dietary vitamin C intake and physical performance among older Japanese: the Itabashi Longitudinal Study on Aging. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023 年 6 月 12 日. 横浜市.
- 16) Kojima N, Sasai H, Osuka Y, Shinkai S, Ishii K, Kohda N, Kim H. Association between phylum-level gut microbial composition and amyloid positron emission tomography results. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023 年 6 月 12 日. 横浜市.
- 17) Osuka Y, Kojima N, Daimaru K, Ono R, Sugie M, Omura T, Ueda T, Maruo K, Inoue S, Sasai H. Effects of the Japanese National Health Exercise (Radio-Taiso) on health-related quality of life and physical fitness in older adults with frailty: A randomized controlled trial. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023 年 6 月 12 日. 横浜市.
- 18) Deguchi N, Osuka Y, Kojima K, Motokawa K, Iwasaki M, Inagaki H, Miyamae F, Okamura T, Hirano H,

Awata S, Sasai H. The Questionnaire for Medical Checkup of Old-Old is comparable to the Kihon Checklist in determining frailty: an equivalence testing. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023年6月12日. 横浜市.

- 19) Daimaru K, Osuka Y, Kojima N, Mizukami K, Motokawa K, Iwasaki M, Inagaki H, Miyamae F, Okamura T, Hirano H, Awata S, Sasai H. Association of polypharmacy with the severity of frailty in community-dwelling older adults: Itabashi Longitudinal Study on Aging. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023年6月12日. 横浜市.
- 20) Shida T, Osuka Y, Kojima N, Hatanaka S, Ohta T, Motokawa K, Iwasaki M, Inagaki H, Miyamae F, Okamura T, Hirano H, Awata S, Sasai H. Development and validation of a simple equation for identifying sarcopenia using bioelectrical impedance-derived metrics. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023年6月12日. 横浜市.
- 21) Ohta T, Shida T, Kojima N, Osuka Y, Tanaka M, Ishii K, Shinkai S, Kim H, Sasai H. Identification of sarcopenia indices related to region-specific brain volume among community-dwelling older adults. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023年6月12日. 横浜市.
- 22) Hatanaka S, Sasai H, Shida T, Osuka Y, Kojima N, Ohta T, Abe T, Yamashita M, Obuchi SP, Ishizaki T, Fujiwara Y, Awata S, Toba K, IRIDE Cohort Study investigators. Association between dynapenia and poor cognitive function in community-dwelling older Japanese adults: The IRIDE Cohort Study. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023年6月12日. 横浜市.
- 23) Yasuoka M, Kinoshita K, Li J, Hirano Y, Matsui Y, Arai H, Satake S. The association of the type of physical activity and social network with frailty in older adults. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023年6月12日. 横浜市.
- 24) Kinoshita K, Hirashiki A, Hashimoto K, Murasaki A, Kamihara T, Kokubo M, Satake S, Shimizu A, Arai H. Cardiac Rehabilitation After Discharge May Prevent Cardiovascular Events Among Patients 80 Years of Age or Older with Previous Hospitalization for Worsening Cardiovascular Disease. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023年6月12日. 横浜市.
- 25) Ohta T, Sasai S, Kojima N, Osuka Y. Physical frailty accelerates a two-year cognitive decline among community-dwelling older Japanese women: The Otassha Study. ACSM Annual Meeting and World Congresses. 2023年5月30日. Denver.

(3)一般発表

- 1) 大田崇央, 大須賀洋祐, 大丸香, 志田隆史, 小島成実, 丸尾和司, 飯塚あい, 北郷萌, 藤原佳典, 笹井浩行. 地域在住フレイル高齢者におけるモバイルヘルス(mHealth)アプリの利用可能性を評価する探索的研究:予備試験. 第25回日本健康支援学会年次学術大会. 2024年3月2~3日. 名古屋.
- 2) 中島真理子, 長島蓮梨, 田中由紀子, 小野里実, 岩崎夕貴, 中本晶子, 張姝, 木下かほり, 古屋かな恵, 今井具子, 大塚礼, 酒井徹. 地域在住高齢者における日本食品成分表に基づく主要な13食品群の摂取頻度を用いた食事バランススコアの検討. 第34回日本疫学会学術総会. 2024年2月1日. 滋賀.
- 3) 志田隆史, 吉田保子, 大田崇央, 小島成実, 大須賀洋祐, 笹井浩行. 血清メタボロミクスによるサルコペニアに対する新規バイオマーカーの同定:パイロットスタディ. 第70回日本臨床検査医学会学術集会. 2023年11月16日~19日. 長崎.

- 4) 吉浦和宏、村田美希、瀨砂美幸、兼田桂一郎、宮川雄介. 認知症高齢者に対する運動療法と集団作業療法の併用による行動・心理的症狀の治療効果:病院ベースの無作為化比較試験. 第 57 回日本作業療法学会. 2023 年 11 月 10 日. 沖縄県.
- 5) 松井康素, 竹村真里枝, 鈴木康雄, 渡邊剛、佐竹昭介, 荒井秀典, 新井竜雄, 井芹健介, 西俊一. 広範囲抽出型超音波診断装置による大腿四頭筋量評価. 第 10 回日本サルコペニア・フレイル学会大会. 2023 年 11 月 5 日. 東京.
- 6) 永野彩乃, 前田圭介, 大仲將美, 上島順子、清水昭雄, 川村皓生, 石田優利亜, 西原恵司, 安田晃之, 宮原周三, 川嶋修司, 佐竹昭介, 森直治. 老年内科入院患者における摂食嚥下障害の有病率と経過の特徴. 第 10 回日本サルコペニア・フレイル学会大会. 2023 年 11 月 5 日. 東京.
- 7) 前田篤史, 宇野千晴, 岡田希和子, 佐竹昭介. 地域在住高齢者において、主観的口腔機能評価は 1 年後のフレイル・低栄養の予測因子となるか. 第 10 回日本サルコペニア・フレイル学会大会. 2023 年 11 月 5 日. 東京.
- 8) 岩瀬 拓, 川村皓生, 谷本正智, 伊藤直樹, 安岡実佳子, 加賀谷齊. 地域介護予防活動支援事業参加者に対する運動指導後の運動実施率調査. 第 10 回日本サルコペニア・フレイル学会大会. 2023 年 11 月 4 日. 東京.
- 9) 大須賀洋祐, 小島成実, 大丸香, 杉江正光, 大村卓也, 本川佳子, 植田拓也, 丸尾和司, 小野梨沙, 青山敏彦, 井上茂, 笹井浩行. フレイル高齢者の健康関連 QoL に対するラジオ体操の有効性:ランダム化比較試験の per protocol 解析. 第 10 回日本サルコペニア・フレイル学会大会. 2023 年 11 月 4 日. 東京.
- 10) 吉田保子, 志田隆史, 大須賀洋祐, 與那嶺正人, 笹井浩行, 竹越一博. 血液中の cell-freeDNA 濃度と mitochondria 由来 cell-freeDNA 量によるサルコペニアの新規バイオマーカーの探索ーパイロット研究. 第 10 回日本サルコペニア・フレイル学会大会. 2023 年 11 月 4 日～5 日. 東京.
- 11) 大須賀洋祐, 小島成実, 大丸香, 杉江正光, 大村卓也, 本川佳子, 植田拓也, 丸尾和司, 小野梨沙, 青山敏彦, 井上茂, 笹井浩行. フレイル高齢者の健康関連 QoL に対するラジオ体操の有効性:ランダム化比較試験の per protocol 解析. 第 10 回日本サルコペニア・フレイル学会大会. 2023 年 11 月 4 日～5 日. 東京.
- 12) 出口直樹, 小島成実, 大須賀洋祐, 畑中翔, 平野浩彦, 岡村毅, 栗田圭一, 笹井浩行. 変形性膝関節症を有する高齢者の 24 時間行動ガイドラインの達成状況と精神的健康度および膝痛の関連. 第 10 回日本予防理学療法学会学術大会. 2023 年 10 月 28 日～29 日. 函館.
- 13) 竹田真智子, 吉浦和宏, 西村友李, 佐野嘉美, 佐々木由加子, 今井智之, 本田和揮, 朴秀賢, 竹林実. 反復経頭蓋磁気刺激療法 (rTMS) 治療中のうつ病患者に対し作業療法を実施した一例～身体的負担への介入～. 第 12 回日本精神科医学会学術大会. 2023 年 10 月 12 日. 熊本.
- 14) 木下かほり, 大塚礼, 高理浩, 西田裕紀子, 丹下智香子, 鈴木克也, 下方浩史, 今泉明, 荒井秀典. 中年期の睡眠時間と情報処理速度の経年変化:地域住民を対象とした長期縦断疫学研究 NILS-LSA より. 日本睡眠学会第 45 回定期学術集会・第 30 回日本時間生物学会学術大会合同大会. 2023 年 9 月 15 日. 横浜.
- 15) 吉田保子, 志田隆史, 大須賀洋祐, 與那嶺正人, 笹井浩行, 竹越一博. 尿および唾液中 cell-free circulating DNA によるサルコペニアの新規バイオマーカーの探索:パイロット研究. 第 17 回日本臨床検査学教育学会学術大会. 2023 年 8 月 23 日～24 日. 奈良.

- 16) 笹井浩行, 大須賀洋祐, 畑中翔, 志田隆史, 大田崇央, 安藤千晶, 志村広子, 出口直樹, 大丸香, 小島成実. 10分バウト要件の排除がIPAQで調査した身体活動ガイドライン充足に及ぼす影響:高齢者コホートにおける埋め込み型ランダム化比較試験. 第25回日本運動疫学会学術総会. 2023年6月24日. 名古屋.
- 17) 大田崇央, 小島成実, 志田隆史, 畑中翔, 大須賀洋祐, 笹井浩行. 高齢者コホート研究からの脱落要因の探索:お達者研究. 第25回日本運動疫学会学術総会. 2023年6月24日. 名古屋.
- 18) 畑中翔, 大須賀洋祐, 小島成実, 安藤貴史, 笹井浩行. コロナ禍に新たに運動を始めた都市在住高齢者の特徴:お達者研究. 第25回日本運動疫学会学術総会. 2023年6月24日. 名古屋.
- 19) 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, 井芹健介, 西俊一. 広範囲に筋肉抽出が可能な新しい筋肉測定専用超音波診断装置. 第65回日本老年医学会学術集会. 2023年6月16日. 横浜.
- 20) 早川美知, 本川佳子, 横山友里, 大須賀洋祐, 飯塚あい, 豊島堅志, 田村嘉章, 石川譲治, 藤原佳典, 荒木厚. フレイル外来患者に対する運動・栄養・社会参加の複合介入プログラムについての予備的検討. 第65回日本老年医学会学術集会. 2023年6月15日. 横浜.
- 21) 東浩太郎, 大須賀洋祐, 小島成実, 笹井浩行, 井上聡. 都市部在住高齢者におけるビタミンK充足度と認知機能低下の新規発生の関連:お達者研究. 第23回日本抗加齢医学会総会. 2023年6月9日～11日. 東京.
- 22) 大須賀洋祐, 大久保善郎, 野藤悠, 丸尾和司, 岡敬之, 新開省二, 藤原佳典, 笹井浩行. 高齢労働者のための就業転倒リスク評価ツール(OFRAT)の予測妥当性と信頼性検証. 第96回日本産業衛生学会. 2023年5月10日. 宇都宮.
- 23) 小嶋雅代, 石川肇, 阿部麻美, 松井和生, 森信暁雄, 大西輝, 田中榮一, 金子祐子, 高梨敏史, 岸本暢将, 前田啓造, 川人豊, 木田節, 杉原毅彦, 平田信太郎, 石徳理訓, 松下 功, 日高利彦, 伊藤宣, 松井利浩, 小嶋俊久, 浅井秀司, 西田圭一郎, 原田遼三, 橋本求, 安岡実佳子, 針谷正祥. 高齢発症関節リウマチに関する多施設共同レジストリ研究. 第67回日本リウマチ学会総会・学術大会. 2023年4月24日. 福岡.
- 24) 杉浦喬也, 鈴木望人, 渡邊剛, 安岡実佳子, 浅井秀司, 今釜史郎. 高齢者関節リウマチ患者の特徴～身体機能評価を用いて～. 第67回日本リウマチ学会総会・学術大会. 2023年4月24日. 福岡.

(4)その他

- 1) 木下かほり. 管理栄養士の立場で考える多職種によるフレイル対策へのアプローチ. 一般社団法人愛知県鍼灸マッサージ師会講演会. 2024年3月24日. 半田.
- 2) 木下かほり. 時間栄養学の視点で考える高齢者の栄養管理:朝食のたんぱく質の質に着目した疫学研究から. 第9回 Geriatric Nutrition 研究会. 2024年3月14日. 名古屋.(ハイブリット開催)
- 3) 佐竹昭介. フレイル・サルコペニア. 日本老年医学会 東海支部 高齢者医療研修会. 2024年3月2日. WEB 開催.
- 4) 木下かほり. フレイル・サルコペニアと栄養学的知見. APP 研究会. 2024年2月21日. 東京.(ハイブリット開催)
- 5) 佐竹昭介. 健康長寿に向けての対策. 高年大学 福祉専攻. 2024年2月21日. 名古屋.
- 6) 佐竹昭介. Healthy Ageing の概念を踏まえた高齢者診療. 高知医療再生機構 令和5年度専門医養成

支援事業講演. 2024年2月9日. 高知.

- 7) 木下かほり. 健康的な食事でフレイルを予防しよう!. 千種保健福祉センター主催千種つるかめセミナー. 2024年1月25日. 名古屋.
- 8) 佐竹昭介. 高齢者栄養療法研修会講師(栄養・フレイル・要介護状態). 高齢者栄養療法研修会. 2023年12月16日. WEB開催.
- 9) 佐竹昭介. 老年生活援助論. 愛知県立大学看護学部. 2023年12月12日. 名古屋.
- 10) 佐竹昭介. 健康長寿に向けての対策～フレイル予防～. 高年大学 健康と福祉専攻. 2023年11月29日, 12月1日. 名古屋.
- 11) 木下かほり. 栄養とフレイル予防. 令和5年度フレイル予防リーダー養成講座. 2023年11月14日. 名古屋.
- 12) 佐竹昭介. 総論(フレイル). 令和5年度フレイル予防リーダー養成講座. 2023年11月14日. 名古屋.
- 13) 木下かほり. 多職種によるフレイル対策へのアプローチ—管理栄養士の立場から—. 知多郡医師会サポート事業多職種連携研修会. 2023年9月30日. 半田.
- 14) 佐竹昭介. 老年学. 日本福祉大学 看護学部. 2023年9月15・22・29日. 東海.
- 15) Osuka Y. Cohort profile: the Higashiura study. Japanese Aging Cohort Studies. 2023年7月7日. Seoul.
- 16) 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・フレイル指導士制度 WEB 研修会. 2023年6月25日. WEB開催.
- 17) 木下かほり. フレイル対策における食習慣の重要性. 第28回 ifia JAPAN2023/第21回 HFE JAPAN2023. 2023年5月17日. 東京.
- 18) 佐竹昭介. 高齢者とフレイル・サルコペニア. 老年医学スプリングセミナー2023. 2023年4月22日. 東京.

V. 研究班会議の発表

VI. メディア

VII. 受賞

- 1) 大須賀洋祐, 大久保善郎, 野藤悠, 丸尾和司, 岡敬之, 新開省二, 藤原佳典, 笹井浩行. 高齢労働者のための就業転倒リスク評価ツール(OFRAT)の予測妥当性と信頼性検証. 第96回日本産業衛生学会. 若手優秀演題賞.
- 2) Osuka Y, Kojima N, Daimaru K, Ono R, Sugie M, Omura T, Ueda T, Maruo K, Inoue S, Sasai H. Effects of the Japanese National Health Exercise (Radio-Taiso) on health-related quality of life and physical fitness in older adults with frailty: A randomized controlled trial. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023 Outstanding. Poster Presentation Award.

VIII. 外部資金獲得状況

- 1) 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探索および予防介入への展開 長寿科学研究開発事業. 300万円(総額1,600万円)
- 2) 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

究開発事業. 100 万円 (総額 1,300 万円)

- 3) 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. 50 万円
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 佐竹昭介(分担). サルコペニアの摂食嚥下障害の評価と介入法確立に関する老年栄養学的臨床研究. 科学研究費助成事業(科研費)基盤研究(B). 5 万円
- 8) 木下かほり(分担). サルコペニアの摂食嚥下障害の評価と介入法確立に関する老年栄養学的臨床研究. 科学研究費助成事業(科研費)基盤研究(B). 5 万円
- 9) 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. 130 万円(総額 130 万円)
- 10) 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). 85 万円(総額 310 万円)
- 11) 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). 5 万円
- 12) 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 130 万)
- 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. 100 万円
- 14) 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 990 万円)
- 15) 大須賀洋祐(代表). 高齢労働者の転倒災害防止に向けた Occupational Fall Risk Assessment Tool (OFRAT)短縮版の開発. 厚生労働科学研究費補助金. 98 万円(総額 324 円)
- 16) 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). 314.8 万円(総額 590 万円)
- 17) 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
- 18) 堀 紀子(代表). 地域在住高齢者のフレイル予防とヘルスリテラシー関与の解明 科学研究費助成事業(科研費)若手研究. 100 万円(総額 100 万)
- 19) 吉浦和宏(代表). 身体機能と認知機能の虚弱状態における遺伝子発現制御基板の解明と新規評価法の開発. 科学研究費助成事業(科研費)若手研究. 150 万円(総額 150 万)
- 20) 佐竹昭介(代表). 通いの場におけるフレイル予防の促進へ向けた効果的な手法に関する調査研究. 老人保健健康増進等事業. 1461.5 万円(総額 1461.5 万円)

老年学評価研究部

I. 研究部概要

地域の実情に応じた地域包括ケアシステムの構築に向け、60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。構築したデータで実証分析を進め、介護予防に資する社会的処方箋の研究、評価方法の確立めざす。

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：斉藤雅茂, 後藤 励, 近藤尚己

外来研究員：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, 森 優太

III. 2023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年度に大規模調査を実施し、66保険者(市町村/広域連合)で「健康とくらしの調査」に、約23万人から回答いただいた。2023年度には収集したデータのクリーニング等を行い、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)を構築した。調査に参加した保険者と構築したシステムを共有のうえ、共同研究会を開催した。データから明らかになってきた結果や効果評価を共有するとともに、保険者(市町村)の課題意識を聞かせていただき、今後も答えを探す共同研究の場としていきたい。

(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。

2023年度は、(1)評価方法間の比較検討、(2)保険者との共同研究に取り組んだ。

(1)評価方法間の比較検討では、中間アウトカムであるフレイル、最終アウトカムである要介護認定において、社会参加の効果を確認することができた。評価方法も、社会参加頻度のカットオフを決め(月1回以上)分析する方法と、頻度別(年数回、月1-3回、週1回以上)と2つの方法を実施した。(2)保険者との共同研究では、データの活用に対する専門家への期待の声が大きく、研究者が自治体を支援する仕組みの構築が必要と考えられる。

本研究は、中長期計画の「社会疫学的な研究等で収集されたビッグデータの解析により、加齢に伴う疾患に対する効果的な対策と評価に関する研究を行う」などに資する研究で「一般介護予防評価事業の見直し等に向けた提言」に寄与できる。

2. 社会活動

- 1) 厚生科学審議会 健康日本21第二次推進委員会専門委員(近藤克則)
- 2) 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)
- 3) 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)
- 4) 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) Watanabe R, Tsuji R, Ide K, Saito M, Shinozaki T, Satake S, Kondo K. Comparison of the Incidence of Functional Disability Correlated With Social Participation Among Older Adults in Japan. *Journal of the American Medical Directors Association*.2024;25(6):104932.
- 2) Matsuyama Y, Aida J, Kondo K, Shiba K. Heterogeneous association of tooth loss with functional limitations. *Journal of Dental Research*.2024;103(4):369-377.
- 3) Kanamori M, Stickley A, Takemura K, Kobayashi Y, Oka M, Ojima T, Kondo K, Kondo N. Community gender norms, mental health, and suicide ideation and attempts among older Japanese adults: a cross-sectional study. *International Psychogeriatrics*.2024;36(5):385-395.
- 4) Sato M, Tsuji T, Ueno T, Watanabe R, Ide K, Kondo K. Socioeconomic status and incident depressive symptoms among older adults: A 3-year longitudinal study from the Japan Gerontological Evaluation Study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2024;39(2):e6069.
- 5) Ueno T, Saito J, Murayama H, Saito M, Haseda M, Kondo K, Kondo N. Social participation and functional disability trajectories in the last three years of life: The Japan Gerontological Evaluation Study. *Archives of Gerontology and Geriatrics*.2024; 121:105361.
- 6) Li J, Shirai K, Okuzono S, Shiba K, Kondo K, Kawachi I, Iso H. Sense of Coherence and Incident Dementia in Older Japanese Adults: The Japan Gerontological Evaluation Study. *Journal of the American Medical Directors Association*.2024;25(2):225-231.
- 7) Hosokawa R, Ojima T, Myojin T, Aida J, Kondo K, Kondo N. Estimating Health Expectancy in Japanese Communities Using Mortality Rate and Disability Prevalence. *JMA Journal*.2024; 7(1).
- 8) Okuzono S, Slopen N, Shiba K, Yazawa A, Kondo K, Kawachi I. Do adverse childhood experiences modify

- the association between disaster-related trauma and cognitive disability? *American Journal of Epidemiology*.2024; 193(1):36-46.
- 9) Noguchi T, Ikeda T, Kanai T, Saito M, Kondo K, Saito T. Association of social isolation and loneliness with chronic low back pain among older adults: A cross-sectional study from Japan Gerontological Evaluation Study (JAGES). *Journal of Epidemiology*. 2024;34(6):270-277.
 - 10) Wang H, Tsuji T, Ide K, Nakagomi A, Ling L, Kondo K. Does eating with others promote happiness among older adults living alone? A 3-year longitudinal study of the Japan gerontological evaluation study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*.2023;38(12):e6033.
 - 11) Kojima K, Okada E, Ojima T, Kondo K. Association between hearing status and social participation in Japanese older adults: A cross-sectional study from the Japan gerontological evaluation study. *Archives of Gerontology and Geriatrics*.2023;115:105109.
 - 12) Kuramoto K, Kusama T, Kiuchi S, Kondo K, Osaka K, Takeuchi K, Aida J. Lower socio-economic status in adolescence is associated with poor oral health at an older age: Mediation by social and behavioural factors. *Gerodontology*.2023;40(4):509-517.
 - 13) Kinugawa A, Kusama T, Takeuchi K, Aida J, Kiuchi S, Katagiri R, Hikichi H, Sasaki S, Kondo K, Osaka K. Association between dietary pattern and insomnia symptoms among independent older adults: A cross-sectional study based on JAGES. *Sleep Medicine*.2023;112:70-76.
 - 14) Fujihara S, Tsuji T, Nakagomi A, Miyaguni Y, Hanazato M, Muto G, Kondo K. Association of community-level social capital with dementia: A multilevel nine-year longitudinal study using data from the Japan Gerontological Evaluation Study. *Social Science & Medicine*.2023;338:116316.
 - 15) Tamura M, Takasugi T, Nakamura M, Yanagi N, Nakagomi A, Sato K, Kondo K, Ojima T. Family pharmacy and medication adherence among older adults in Japan: A cross-sectional study of JAGES 2019. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*.,2023;78(12):2122-2130.
 - 16) Mori Y, Tsuji T, Watanabe R, Hanazato M, Chen Y, Kondo K. Built Environments and Frailty in Older Adults: The JAGES Longitudinal Study Using Mediation Analysis. *Journal of the American Medical Directors Association*.2023;24(11):1677-1682.
 - 17) Kusama T, Takeuchi K, Kiuchi S, Aida J, Hikichi H, Sasaki S, Kondo K, Osaka K. Dental prosthesis use is associated with higher protein intake among older adults with tooth loss. *Journal of Oral Rehabilitation*.2023;50(11):1229-1238.
 - 18) Ashida T, Fujiwara T, Kondo K. Association between adverse childhood experiences and social integration among older people in Japan: Results from the JAGES study. *Archives of Gerontology and Geriatrics*.2023;114:105099.
 - 19) Kino S, Aida J, Kondo K, Kawachi I. Do disasters exacerbate socioeconomic inequalities in health among older people? *International Journal of Disaster Risk Reduction*.2023;98:104071.
 - 20) Tamada Y, Takeuchi K, Kusama T, Saito M, Ohira T, Shirai K, Yamaguchi C, Kondo K, Aida J, Osaka K. Reduced number of teeth with and without dental prostheses and low frequency of laughter in older adults: Mediation by poor oral function. *Journal of Prosthodontic Research*.2023.doi: 10.2186/jpr.JPR_D_23_00071.

- 21) Hikichi H, Shiba K, Aida J, Kondo K, Kawachi I. Association between sense of coherence and health and well-being among older survivors of a natural disaster: a prospective outcome-wide study. *Scientific Reports*.2023;13(1):16385.
- 22) Mak H. W., Noguchi T, Bone J. K., Wels J., Gao Q., Kondo K, Saito T, Fancourt D. Hobby engagement and mental wellbeing among people aged 65 years and older in 16 countries. *Nature Medicine*.2023;29(9):2233-2240.
- 23) Shimizu N, Ide K, Kondo K. Association between diversity levels of member composition in group activities of older adults and the occurrence of need for care: the JAGES 2013-2019 longitudinal study. *BMC Geriatrics*.2023;23(1):579.
- 24) Ide K, Tsuji T, Kanamori S, Watanabe R, Iizuka G, Kondo K. Frequency of social participation by types and functional decline: A six-year longitudinal study. *Archives of Gerontology and Geriatrics*.2023;112:105018.
- 25) Ide K, Nakagomi A, Tsuji T, Yamamoto T, Watanabe R, Yokoyama M, Shirai K, Kondo K, Shiba K. Participation in Community Gathering Places and Subsequent Health and Well-being: An Outcome-wide Analysis. *Innovation in Aging*.2023;7(9):igad084.
- 26) Ling L, Tsuji T, Ide K, Kondo K. Group leisure activities are associated with a lower risk of dementia than individual leisure activities: A 6-year longitudinal study from the Japan Gerontological Evaluation Study (JAGES). *Preventive Medicine*.2023;173:107573.
- 27) Lu Y, Sato K, Nagai M, Miyatake H, Kondo K, Kondo N. Machine Learning-Based Prediction of Functional Disability: a Cohort Study of Japanese Older Adults in 2013-2019. *Journal of General Internal Medicine*.2023; 38(11):2486-2493.
- 28) Yamamoto-Kuramoto K, Kiuchi S, Takeuchi K, Kusama T, Nakazawa N, Tamada Y, Aida J, Kondo K, Osaka K. Oral status and incident functional disability: A 9-year prospective cohort study from the JAGES. *Archives of Gerontology and Geriatrics*.2023;111:105009.
- 29) Hikichi H, Sawada Y, Aida J, Kondo K, Kawachi I. Association between housing damage, present bias and delayed-onset post-traumatic stress symptoms among older adults 9 years after a natural disaster. *Journal of Epidemiology and Community Health*.2023;77(8):494-500.
- 30) Hayasaka S, Ojima T, Yagi A, Kondo K. Association between Tub Bathing Frequency and Onset of Depression in Older Adults: A Six-Year Cohort Study from the JAGES Project. *The Journal of The Japanese Society of Balneology, Climatology and Physical Medicine*, 日本温泉気候物理医学会雑誌 J-STAGE 早期公開 (2023 年 7 月 24 日)
- 31) Abbas H, Takeuchi K, Kiuchi S, Kondo K, Osaka K. Exposure to household dysfunction at childhood and later number of teeth among older Japanese adults: A life course study from the Japan Gerontological Evaluation Study. *Journal of Public Health*.2023;83(3):299-308.
- 32) Fujiwara T, Koyama Y, Isumi A, Matsuyama Y, Tani Y, Ichida Y, Kondo K, Kawachi I. "What Did You Do in the War, Daddy?": Paternal Military Conscription During WWII, Economic Hardship and Family Violence in Childhood, and Health in Late Life in Japan. *Journal of Interpersonal Violence*.2023; 38(13-14):8114-8135.
- 33) Cooray U, Tsakos G, Heilmann A, Watt RG, Takeuchi K, Kondo K, Osaka K, Aida J. Impact of Teeth on

- Social Participation: Modified Treatment Policy Approach. Journal of Dental Research.2023;102(8):887-894.
- 34) Yamamoto T, Hanazato M, Hikichi H, Kondo K, Osaka K, Kawachi I, Aida J. Change in Geographic Accessibility to Dental Clinics Affects Access to Care. Journal of Dental Research.2023;102(7):719-726.
- 35) Hosokawa R, Ojima T, Myojin T, Kondo K, Kondo N. Geriatric symptoms associated with healthy life expectancy in older people in Japan. Environmental Health and Preventive Medicine.2023;28:44.
- 36) Nakagomi A, Tsuji T, Saito M, Ide K, Kondo K, Shiba K. Social isolation and subsequent health and well-being in older adults: A longitudinal outcome-wide analysis. Social Science & Medicine.2023;327:115937.
- 37) Hayashi F, Shirai Y, Ohira T, Shirai K, Kondo N, Kondo K. Subjective Happiness, Frequency of Laughter, and Hypertension: A Cross-Sectional Study Based on the Japan Gerontological Evaluation Study (JAGES). International Journal of Environmental Research and Public Health.2023;20(9):5713.
- 38) Iizuka G, Tsuji T, Ide K, Watanabe R, Kondo K. Does social participation foster social support among the older population in Japan? A three-year follow-up study from the Japan gerontological evaluation study. SSM Population Health,2023; 22:101410.eCollection Jun, 2023.
- 39) 坂本和則, 河口謙二郎, 井手一茂, 池田登顕, 近藤克則. 膝痛を有する高齢者における情緒的サポートと要支援・要介護認定－JAGES 2013-2019 縦断研究－. 総合リハビリテーション. 2024;52(2):171-178.
- 40) 小牧靖典, 斉藤雅茂, 平塚義宗, 近藤克則, 中山徳良. 高齢者の歩行習慣が健康関連 QOL に及ぼす影響－JAGES2019 横断研究－. 医療経済研究. 2023;35(1):30-44.
- 41) 田村元樹, 井手一茂, 花里真道, 中込敦士, 竹内寛貴, 塩谷竜之介, 阿部紀之, 王 鶴群, 近藤克則. 地域在住高齢者におけるグリーンスローモビリティ導入による外出,社会的行動,ポジティブ感情を感じる機会の主観的変化:前後データを用いた研究. 老年社会科学. 2023;45(3):225-238.
- 42) 熊澤大輔, 田村元樹, 井手一茂, 中込敦士, 近藤克則. 「健康支援型」道の駅の利用と主観的健康感:3 時点パネルデータを用いた縦断研究. 日本公衆衛生雑誌. 2023;70(10):699-707.
- 43) 小牧靖典, 斉藤雅茂, 池田登顕, 平塚義宗, 柳奈津代, 近藤克則, 中山徳良. 独居高齢者の健康は婚姻状況(死別, 離別, 未婚)により差はあるか?－健康関連 QOL スコアと EQ-5D-5L を用いた分析－. 社会保障研究. 2023;8(2): 229-244.
- 44) 竹内寛貴, 井手一茂, 林尊弘, 阿部紀之, 中込敦士, 近藤克則. 高齢者の社会参加とフレイルとの関連:JAGES2016-2019 縦断研究. 日本公衆衛生雑誌. 2023;70(9):529-543.

(2) 書籍・総説

- 1) LING LING, 河口謙二郎, 近藤克則. 社会システムの観点からのアプローチ－健康長寿社会の実現に向けたゼロ次予防の狙いと戦略－. 週刊医学のあゆみ. 2024;288(10):854-858.
- 2) 近藤克則. ー健康日本 21 の 20 年間の評価ー「高齢者の健康」と「社会環境の整備」における最終評価と今後の展望. 公衆衛生. 2024;88(2), 173-179.
- 3) 近藤克則. 書評 AI はどのように社会を変えるか;ソーシャルキャピタルと格差の視点から. 老年社会科学. 2024;45(4):393.
- 4) 近藤克則. 「高齢者の健康」と「社会環境の整備」における最終評価と今後の展望. 公衆衛生. 2024;88(2):173-179.

- 5) 井手一茂, 近藤克則. 環境要因と健康格差. 総合リハビリテーション. 2023;51(6): 603- 609.
- 6) 近藤克則. SDH へのアプローチ—地域・政策レベルでできること. 日本プライマリ・ケア連合学会 監修, 近藤尚己(編著), 西村真紀(編著)「実践 SDH 診療—できることから始める健康の社会的決定要因への取り組み」. 2023;pp66-76.
- 7) 飯塚玄明, 近藤克則. 日本の開業医に求められる健康格差社会の対応. 大阪保険医雑誌. 2023;51(680): 4-9.

(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. 健康格差対策への社会行動医学の活用. 第 30 回日本行動医学会学術総会, 特別講演. 2023 年 12 月 3 日. 東京都文京区.
- 2) 近藤克則. 身体活動を促す社会的環境. 第 82 回日本公衆衛生学会総会, シンポジウム. 2023 年 11 月 2 日. つくば市.
- 3) 近藤克則. 健康格差にどう立ち向かうか? ～産官学民による重層的な対策を考える～. 医療経済学会 第 18 回研究大会, シンポジウム. 2023 年 9 月 2 日. 千葉市.
- 4) 近藤克則. ポストコロナの超高齢社会のあり方. 第 33 回日本老年学会総会, 合同シンポジウム. 2023 年 6 月 16 日. 横浜市.

(2)国際学会

(3)一般発表

- 1) 近藤克則. スポーツ参加の促進要因の探索と支援政策の評価研究—国・自治体・個人レベルの重層的アプローチ. JASR2024 日本社会関係学会第 4 回研究大会, モデレータ. 2024 年 3 月 20 日. 東京都千代田区.
- 2) 松村貴与美, 井手一茂, 辻 大士, 渡邊良太, 中村廣隆, 田中琴音, 近藤克則. 高齢者の通いの場参加における社会経済格差と新型コロナ流行前後の変化: JAGES2019・2022 地域相関連続横断研究. JASR2024 日本社会関係学会第 4 回研究大会, 優秀研究報告賞. 2024 年 3 月 20 日. 東京都千代田区.
- 3) 王 鶴群, 河口謙二郎, LINGLING, 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 well-being: 傾向スコアマッチング法での JAGES データとの比較. JASR2024 日本社会関係学会第 4 回研究大会, 最優秀研究報告賞. 2024 年 3 月 20 日. 東京都千代田区.
- 4) 横山芽衣子, 辻 大士, 河口謙二郎, りんりん, 宮國康弘, 武藤剛, 近藤克則. 居心地の良い場所を有する高齢者の特徴の探索 JAGES 長柄町における横断研究. 第 34 回日本疫学会学術総会. 2024 年 2 月 1 日. 大津市.
- 5) 斎藤 民, 野口泰司, 金雪瑩, 河口謙二郎, 近藤克則. 家族介護者の続柄別にみた在宅介護継続意向

- と介護不安:JAGES 在宅介護実態調査 2022. 第 34 回日本疫学会学術総会. 2024 年 2 月 1 日. 大津市.
- 6) 王 鶴群, 辻 大士, 井手一茂, 中込敦士, LingLing, 近藤克則. 幼少期の逆境体験と高齢期の主観的幸福感との関連:友人と会う頻度の媒介効果は? JAGES2016-2019 縦断研究. 第 34 回日本疫学会学術総会. 2024 年 2 月 2 日. 大津市.
 - 7) 竹内寛貴, 中込敦士, 井手一茂, 近藤克則. 高齢者の性・年齢階級別, 就労頻度の変化:JAGES2019-2022 繰り返し横断研究. 第 34 回日本疫学会学術総会. 2024 年 2 月 2 日. 大津市.
 - 8) 近藤克則, Yu-RuChen, 井手一茂, 中込敦士, 小林周平, 花里真道. 参加型の健康づくり拠点「あ・し・た」の会員は社会参加しているか? 第 34 回日本疫学会学術総会. 2024 年 2 月 2 日. 大津市.
 - 9) LINGLING, 河口謙二郎, 横山芽衣子, 井手一茂, 近藤克則. 高齢者における居心地の良い場所の存在および種類と主観的幸福感:JAGES2019・2021・2022 縦断分析. 第 34 回日本疫学会学術総会. 2024 年 2 月 2 日. 大津市.
 - 10) 長谷田真帆, 尾島俊之, 近藤克則, 近藤尚己. 高齢者の居住する住宅と死亡場所との関連:JAGES 縦断研究. 第 34 回日本疫学会学術総会. 2024 年 2 月 2 日. 大津市.
 - 11) 松本一希, Yu-RuChen, 松岡洋子, 森 優太, 吉田紘明, 花里真道, 近藤克則. 駅やバス停への近接性と高齢者におけるうつ発症リスクとの関連:車利用による比較. 第 34 回日本疫学会学術総会. 2024 年 2 月 2 日. 大津市.
 - 12) 中込敦士, 阿部紀之, ChenYu-ru, 井手一茂, 小林周平, 花里真道, 近藤克則. メッセンジャーアプリによる情報発信によるウェルビーイング向上は可能か? 第 34 回日本疫学会学術総会. 2024 年 2 月 2 日. 大津市.
 - 13) 小林周平, 井手一茂, 松村貴与美, 渡邊良太, 花里真道, 斉藤雅茂, 近藤克則. 高齢者におけるグリーンスローモビリティ運営ボランティア参加と要支援・要介護リスク:5 ヶ月間の縦断研究. 第 34 回日本疫学会学術総会. 2024 年 2 月 2 日. 大津市.
 - 14) 菖蒲川由郷, 白倉悠企, 尾白有加, 児玉康子, 近藤尚己, 近藤克則. 高齢者の食料品店へのアクセスと低体重との関連. 第 34 回日本疫学会学術総会. 2024 年 2 月 2 日. 大津市.
 - 15) 井手一茂, ChenYu-Ru, 小林周平, 中込敦士, 花里真道, 近藤克則. 柏の葉エリアの高齢者は健康長寿か?:JAGES 柏市 2013-2022 縦断研究. 第 34 回日本疫学会学術総会. 2024 年 2 月 2 日. 大津市.
 - 16) 河口謙二郎, 金雪瑩, 野口泰司, 斎藤 民, 近藤克則. 要介護高齢者の住宅環境と精神的健康及び QOL:JAGES 在宅ケアとくらしの調査 2022 横断研究. 第 34 回日本疫学会学術総会. 2024 年 2 月 2 日. 大津市.
 - 17) 清野諭, 横山友里, 森裕樹, 植田拓也, 山下真里, 野藤 悠, 北村明彦, 服部真治, 山田実, 近藤克則, 荒井秀典, 藤原佳典. 大都市在住高齢者における COVID-19 流行下の通いの場への参加が 1 年後のフレイルに及ぼす影響. 第 34 回日本疫学会学術総会. 2024 年 2 月 2 日. 大津市.
 - 18) 松村貴与美, 井手一茂, 竹内寛貴, 辻 大士, 横山芽衣子, 渡邊良太, 近藤克則. 高齢者の都市度・性・年齢階級別の地域組織参加・就労者割合:JAGES2022 横断研究. 第 34 回日本疫学会学術総会. 2024 年 2 月 2 日. 大津市.
 - 19) 松村貴与美, 塩谷竜之介, 井手一茂, 熊澤大輔, 小林周平, 反町吉秀, 大西基喜, 近藤克則. 地域診断データを活用した介護予防・地域づくりのための伴走支援～青森県の健康寿命延伸に向けた青森プロジェクト発足について～. 2023 年度青森県保健医療福祉研究発表会・日本ヒューマンケア科学学

- 会第 16 回学術集会. 2023 年 12 月 16 日. 青森市(Web 開催).
- 20) 山田彩恵, 小林周平, 井手一茂, 近藤克則. 高齢者の近所付き合いと社会的孤立との関連-JAGES2013-2016-2019 縦断パネル研究-. 第 57 回日本作業療法学会. 2023 年 11 月 10 日. 宜野湾市.
 - 21) 濱口雄飛, 林 史和, 江口依里, 白井こころ, 近藤克則, 大平哲也. 感謝の頻度と生活習慣病との関連. 第 82 回日本公衆衛生学会総会. 2023 年 10 月 31 日. つくば市.
 - 22) 李 嘉奇, 白井こころ, 北村明彦, 羽山実奈, 高山佳洋, 今野弘規, 田中麻理, 谷川果菜美, 川内はるな, 岡本華奈, 松村拓実, 王 雨, 村木 功, 近藤克則, 磯 博康. 地域在住高齢者のフレイルに関連する健診所見. 第 82 回日本公衆衛生学会総会. 2023 年 10 月 31 日. つくば市.
 - 23) DuZhen, KondoKatsunori, KondoNaoki. Longitudinalassociation:city-walkprogram , walkingtime , andisolationchanges. 第 82 回日本公衆衛生学会総会. 2023 年 10 月 31 日. つくば市.
 - 24) 小林周平, 井手一茂, 松村貴与美, 花里真道, 近藤克則. 電動カート導入は高齢者の買い物支援になるか:実証事業前後の記述的研究. 第 82 回日本公衆衛生学会総会. 2023 年 11 月 1 日. つくば市.
 - 25) 井手一茂, 小林周平, 松村貴与美, 田村元樹, 竹内寛貴, 塩谷竜之介, 王 鶴群, 花里真道, 近藤克則. グリーンスローモビリティは新たな交流・笑いを創出するか:導入事業前後の縦断研究. 第 82 回日本公衆衛生学会総会. 2023 年 11 月 1 日. つくば市.
 - 26) 花里真道, 田村元樹, 井手一茂, 吉田紘明, 竹内寛貴, 塩谷竜之介, 王 鶴群, 小林周平, 近藤克則. グリーンスローモビリティの利用と高齢者の行動範囲の検討. 第 82 回日本公衆衛生学会総会. 2023 年 11 月 1 日. つくば市.
 - 27) 増子紗代, 木野志保, 近藤克則, 相田 潤. 今趣味が無くても, 趣味を持てば死亡率が減少するか: JAGES 前向きコホート研究. 第 82 回日本公衆衛生学会総会. 2023 年 11 月 2 日. つくば市.
 - 28) 熊澤大輔, 井手一茂, 河口謙二郎, 近藤克則. 互助コミュニティ型資源回収ステーション利用で要支援・要介護リスクは低下するか. 第 82 回日本公衆衛生学会総会. 2023 年 11 月 2 日. つくば市.
 - 29) 渡邊良太, 斉藤雅茂, 井手一茂, 近藤克則. フレイル・要介護リスクと9年間の追跡期間別の累積介護給付費:JAGES コホート研究. 第 82 回日本公衆衛生学会総会. 2023 年 11 月 2 日. つくば市.
 - 30) 古賀千絵, 斎藤 民, 花里真道, 近藤尚己, 斉藤雅茂, 尾島俊之, 近藤克則. 住宅種別と死亡リスクの関連:JAGES2010-2019 年縦断研究. 第 82 回日本公衆衛生学会総会. 2023 年 11 月 2 日. つくば市.
 - 31) 辻 大士, 横山芽衣子, 金森 悟, 田淵貴大, 近藤克則. 高齢者の運動・スポーツの会参加の社会経済格差の経年推移と関連要因. 第 82 回日本公衆衛生学会総会. 2023 年 11 月 2 日. つくば市.
 - 32) 竹内寛貴, 中込敦士, 井手一茂, 小林周平, 近藤克則. 高齢者の就労による健康への課題と恩恵: JAGES6 年間のアウトカムワイド研究. 第 82 回日本公衆衛生学会総会. 2023 年 11 月 2 日. つくば市.
 - 33) 高木悠希, 井手一茂, 横山芽衣子, 河口謙二郎, 鄭 丞媛, 辻 大士, 渡邊良太, 宮國康弘, 金森 悟, 古賀千絵, 近藤尚己, 近藤克則. 祭り参加・ソーシャルキャピタル・要介護リスク指標:JAGES2019 地域相関横断研究. 第 82 回日本公衆衛生学会総会. 2023 年 11 月 2 日. つくば市.
 - 34) 松村貴与美, 井手一茂, 辻 大士, 中村廣隆, 近藤克則. 通いの場参加と社会経済階層:JAGES2019 横断研究. 第 82 回日本公衆衛生学会総会. 2023 年 11 月 2 日. つくば市.
 - 35) 島田怜実, 松山祐輔, 木野志保, 木内 桜, 近藤克則, 相田 潤. 所得と認知症の関連における喫煙の媒介効果 JAGES2010-2019 縦断研究. 第 82 回日本公衆衛生学会総会. 2023 年 11 月 2 日. つくば市.

- 36) 横山芽衣子, 辻 大士, 近藤克則. 活動量計利用の有無で通いの場参加継続及び参加再開割合は異なるか. 第 82 回日本公衆衛生学会総会. 2023 年 11 月 2 日. つくば市.
- 37) 小林周平, 竹内寛貴, 宮澤拓人, 井手一茂, 塩谷竜之介, LINGLING, 王 鶴群, 近藤克則. 高齢者における農業従事者と非従事者の健康・Well-being 比較:JAGES2019 横断研究. 第 72 回日本農村医学会学術総会. 2023 年 10 月 19 日. 秋田市.
- 38) 近藤克則, 竹内寛貴, 田村元樹, 井手一茂. 高齢就農者の健康寿命喪失リスクは高いのか?: JAGES2013-2019 コホート研究. 第 72 回日本農村医学会学術総会. 2023 年 10 月 19 日. 秋田市.
- 39) LINGLING, 小林周平, 井手一茂, 近藤克則. 農村的地域と認知症発症:JAGES2010-2016 縦断研究. 第 72 回日本農村医学会学術総会. 2023 年 10 月 19 日. 秋田市.
- 40) 宮澤拓人, 小林周平, 竹内寛貴, 塩谷竜之介, 近藤克則. 農村でうつ有病率が高いのは農業への従事が理由か:JAGES2019 横断研究. 第 72 回日本農村医学会学術総会. 2023 年 10 月 19 日. 秋田市.
- 41) チンユル(ChenYu-Ru), 花里真道, 斉藤雅茂, 河口謙二郎, 近藤克則. 近隣の歩きやすさと介護費との関連:JAGES2010-2019 コホート研究. 医療経済学会第 18 回研究大会. 2023 年 9 月 2 日. 千葉市.
- 42) 飯塚玄明, 辻 大士, 井手一茂, 近藤克則. ウォーキングポイント事業参加の有無と高齢者の要介護認定・死亡との関連. 医療経済学会第 18 回研究大会. 2023 年 9 月 2 日. 千葉市.
- 43) 上野貴之, 井手一茂, 中込敦士, 近藤克則. 高齢者における健診受診の有無と医療費・介護費の関連. 医療経済学会第 18 回研究大会. 2023 年 9 月 2 日. 千葉市.
- 44) 鄭 丞媛, 方 恩知, 井上祐介, 芳我ちより, 近藤克則. SIB を活用した「健康ポイント事業」における医療費抑制の成果 A 市における SIB を活用した「健康ポイント事業」は医療費抑制につながったのか. 医療経済学会第 18 回研究大会. 2023 年 9 月 2 日. 千葉市.
- 45) 木村美也子, 井手一茂, 近藤克則. 通いの場への参加を止めた高齢者の特徴とは? -2016-2019 年度 JAGES 縦断研究より-. 第 64 回日本社会医学会総会. 2023 年 7 月 30 日. 東京都新宿区.

(4) その他

- 1) 近藤克則. 住民主体の健康まちづくり～その方法と効果～. 無理なく楽しくできることから! 地域主体の健康まちづくり～名古屋市北区健康つながりまちカルテ令和 5 年度成果報告会～ 一般社団法人地域問題研究所主催. 2024 年 2 月 15 日. 名古屋市.
- 2) 近藤克則. 未来のための災害と健康. JAGES 岩沼プロジェクト最終報告, 災害とレジリエンス:災害科学のこれから JAGES 岩沼プロジェクト. 2024 年 1 月 20 日. 東京都文京区(ハイブリット開催).
- 3) 近藤克則. 健康格差社会～何が心と健康を蝕むのか～. 第 43 回日本看護科学学会学術集会, 教育講演. 2023 年 12 月 9 日. 下関市.
- 4) 近藤克則. 地域づくりによる介護予防-JAGES の知見から. 日本地域看護学会第 26 回学術集会, 教育講演. 2023 年 9 月 2 日-10 月 31 日. オンデマンド.
- 5) 近藤克則. DX時代の予防・健康増進～0 次予防の視点～. HOT Forum2023, 基調講演. 株式会社シード・プランニング主催. 2023 年 8 月 24 日. Web 開催.
- 6) 近藤克則. ゼロ次予防から考える健康まちづくり. World Healthcare Game Changers(WHGC)フォーラム勉強会 一般財団法人アライアンス・フォーラム財団主催. 2023 年 7 月 25 日. Web 開催.
- 7) 近藤克則. ゼロ次予防戦略による健康まちづくりーWell Active Community (WACo). 健康まちづくり EXPO2023 JTB コミュニケーションデザイン・朝日新聞主催. 2023 年 7 月 7 日. 大阪市.

V. 研究班会議の発表

VI. メディア

雑誌掲載 4 件

VII. 受賞

- 1) 近藤克則. 健康格差社会 第 2 版—何が心と健康を蝕むのか(医学書院, 2022.6 刊行). 第 2 回日本社会関係学会 特別賞. 2024 年 2 月 29 日.
- 2) 近藤克則. 健康格差と健康の社会的決定要因に関する学際的研究. 公益財団法人 中山人間科学振興財団 中山賞 大賞. 2023 年 9 月 23 日.

VIII. 外部資金獲得状況

- 1) 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(科研費)基盤研究(B). 20 万円.
- 2) 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(科研費)基盤研究(B). 10 万円.
- 3) 森 優太(代表). 大規模縦断データによる主観的・客観的な近隣環境とフレイルの関連とメカニズムの解明. 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.

医療経済研究部

I. 研究部概要

医療経済研究部は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, 大西丈二 (7月~)

研 究 員：藤澤 岬, 高士直己 (6月~)

研究補助員：柴田由美, 菅原まゆ美

III. 2023 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

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)、さらには民間レセプトデータベースなども用いて、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、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 5 年度は入院した高齢者の退院時支援、及び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を進めた。また、高齢者糖尿病ガイドラインの改定が診療実態及び患者のアウトカムに与える影響に関する分析に着手した。これらに加え、NDB や介護 DB データの分析を円滑化するため、前処理に役立つプログラムコードの開発に着手した。

(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った。令和 5 年度、介護 DB に格納されている LIFE データの分析環境の構築を進め、科学的介護推進チームと連携のもと、LIFE データの集計を実施し、欠測値などの基礎統計量を評価した。

(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した。令和 5 年度は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を進めた。

(4) その他研究プロジェクト

当研究部では上記の他にセンター内の他部署と連携した研究を行っている。令和 5 年度は予防科学研

究部が実施している J-MINT 研究のサブ解析として介入研究の結果をもとに費用対効果分析を実施した。また摂食嚥下・排泄センター高齢者下部尿路機能研究室とともに排尿自立支援の地域差とその関連要因に関する分析を実施した。

2. 社会活動

- 1) 南伊勢町介護保険事業計画策定委員会 委員(大西丈二)
- 2) 度会町福祉総合計画策定委員会 オブザーバー(大西丈二)
- 3) 碧南市認知症初期集中支援チーム チーム員(大西丈二)

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Dadras O, Takashi N. Traditional, cyberbullying, and suicidal behaviors in Argentinian adolescents: the protective role of school, parental, and peer connectedness. *Frontiers in Psychiatry*. 2024; Sec. Adolescent and Young Adult Psychiatry Volume 15-2024, doi:10.3389/fpsy.2024.1351629.
- 2) Shinjo D, Ozawa N, Nakadate N, Kanamori Y, Matsumoto K, Noguchi T, Ohtera S, Kato H. Development of a set of quality indicators in paediatric and perinatal care in Japan with a modified Delphi method. *BMJ Paediatr Open*. 2023; 7(1): e002209.
- 3) Ohtera S, Kato G, Ueshima H, Mori Y, Nakatani Y, Nakayama T, Kuroda T. Variation in utilization of postoperative rehabilitation following total hip arthroplasty in Japan. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2023; S0003-9993(23)00600-7.

(2) 書籍・総説

- 1) 高土直己(訳). 第IV部 研究結果の出版, 第 11 章 健康科学分野におけるミクストメソッズ研究の出版, ミクストメソッズ:質・量統合のパラダイム—その理論と健康科学分野における応用と展開—, *メディカル・サイエンス・インターナショナル*, pp234-262, 2024.

(3) 特許

(4) その他

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 大西丈二. 医療-介護をまたぐ健康情報の共有. 第 61 回 日本医療・病院管理学会学術総会, シンポジウム. 2023 年 11 月 5 日. 東京都(ハイブリッド開催).
- 2) 大西丈二. 高齢者医療・ケアにおける科学的根拠. 第 49 回日本診療情報管理学会学術大会, 学会関連行事 POS 等検討委員会. 2023 年 9 月 15 日. 十和田市.
- 3) 大西丈二. 科学的介護から地域包括システムへ. 第 2 回日本老年療法学会学術集会, スポンサーシップシンポジウム. 2023 年 9 月 2 日. 奄美市(ハイブリッド開催).

(2) 国際学会

- 1) Onishi J. Analyzing Regional Disparities in Long-Term Care Certification Applications Among Inpatients Using Open Data from the Kaigo Database. The 5rd World Congress of Medical Insurance and Health Care. 2023 年 11 月 25 日. Taiwan (ハイブリッド開催).
- 2) Fujisawa M., Takashi N., Ohtera S. Exploring Factors for Regional Differences in Inappropriate Psychotropic Drug Prescribing: Ecological Study Using a Claims Database in Japan. ISPOR Europe 2023, ポスターセッション. 2023 年 11 月 14 日. Copenhagen (ハイブリッド開催).
- 3) Fujisawa M. Factors contributing to Mental Health Deterioration among older people in COVID-19 epidemic: Follow-up Internet survey. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023, ポスターセッション. 2023 年 6 月 14 日. 横浜市.

(3) 一般発表

- 1) 太西丈二, 藤澤 岬, 高土直己, 大寺祥佑. 介護人材不足への対策として想定する前期高齢者人口に関する地理的分析. 第 103 回中部老年医学談話会. 2024 年 2 月 10 日. 名古屋市.
- 2) 加藤源太, 田村 寛, 植嶋大晃, 森由希子, 平木秀輔, 酒井未知, 大寺祥佑, 野田龍也, 児玉知子, 佐藤大介, 奥村泰之. NDB を用いた患者調査各項目の再現の検討. 第 43 回医療情報学連合大会(第 24 回医療情報学会学術大会). 2023 年 11 月 24 日. 神戸市(ハイブリッド開催).
- 3) 加藤源太, 植嶋大晃, 森由希子, 中山健夫, 山本喜一, 岩淵奈穂子, 浜口まどか, 今村知明, 康永秀生, 田宮菜奈子, 杉山雄大, 大寺祥佑, 黒田知宏. NDB と介護 DB の連結解析に際しての、要介護認定情報の活用方法に関する考察. 第 82 回日本公衆衛生学会総会, ポスターセッション. 2023 年 11 月 1 日. つくば市.
- 4) 太西丈二. CT 検査における腸炎所見から診断に至ったサルモネラ腸炎の一例. 第 34 回日本老年医学会 東海地方会. 2023 年 10 月 21 日. 名古屋市(ハイブリッド開催).
- 5) 大寺祥佑, 藤澤 岬. 全国要介護高齢者における入院リハビリテーションの長期化と社会経済的要因との関連についての生態学的研究. 第 2 回日本老年療法学会学術集会. 2023 年 9 月 3 日. 奄美市(ハイブリッド開催).
- 6) 藤澤 岬. 高齢者の経済的貧困と健康状態の関連性及び修飾要因の特定: MIDJA・MIDUS の横断的分析. 6NC リトリート, ポスターセッション. 2023 年 4 月 22 日. 東京.

(4) その他

- 1) 太西丈二. 高齢期を健やかに生きる支援～フレイル、骨粗鬆症、認知症など慢性の病気や機能障害の予防と対応～. 令和 5 年度三重県民生委員・児童委員ブロック別研修会. 2024 年 3 月 14 日. 伊勢市.
- 2) 太西丈二. 高齢期を健やかに生きる支援～フレイル、骨粗鬆症、認知症など慢性の病気や機能障害の予防と対応～. 令和 5 年度三重県民生委員・児童委員ブロック別研修会. 2024 年 3 月 7 日. 志摩市.
- 3) 太西丈二. 高齢期を健やかに生きる支援～フレイル、骨粗鬆症、認知症など慢性の病気や機能障害の予防と対応～. 令和 5 年度三重県民生委員・児童委員ブロック別研修会. 2024 年 2 月 16 日. 東員町.
- 4) 太西丈二. ケアマネジメントに必要な医療との連携及び多職種協働の実現. 三重県社会福祉協議会主催 令和 5 年度主任介護支援専門員研修. 2024 年 2 月 11 日. Web 開催.

- 5) 大西丈二. ケアマネジメントに必要な医療との連携及び多職種協働の実現. 三重県社会福祉協議会主催 令和5年度主任介護支援専門員研修. 2024年2月10日. Web開催.
- 6) 大西丈二. 碧南市主催 主要な認知症性疾患について. 認知症サポーターフォローアップ講座. 2024年2月1日. 碧南市.
- 7) 大西丈二. 高齢期を健やかに生きる支援～フレイル、骨粗鬆症、認知症など慢性の病気や機能障害の予防と対応～. 令和5年度三重県民生委員・児童委員ブロック別研修会. 2024年1月19日. 四日市市.
- 8) 大西丈二. 日本薬科大学看護学部主催 医療経営学. 2023年12月1日. 東京都.
- 9) 大寺祥佑, MMA 講義. 東京医科歯科大学主催 DPC データ分析概論. 2023年11月27日. Web開催.
- 10) 松居宏樹, 大寺祥佑, 森由希子. 研究者から見た NDB の最新情報. 第6回 NDB ユーザー会. 2023年9月15日. 東京都.
- 11) 大西丈二. 高齢者ケアと近年の介護施策. 令和5年度愛知県介護支援専門員協会総会研修会. 2023年7月15日. 名古屋市.

V. 研究班会議の発表

- 1) 大寺祥佑, 高土直己, 藤澤 岬. 介護 DB による認知症の費用推計. 2023年度第3回福田班会議. 2024年3月26日. 東京都(ハイブリッド開催).
- 2) 大寺祥佑, 高土直己. 匿名介護情報等を用いた解析について. 2023年度第2回荒井班島田班合同会議. 2024年3月25日. Web開催.
- 3) 大寺祥佑, 高土直己, 藤澤 岬. 介護 DB による認知症の費用推計. 2023年度第2回福田班会議. 2023年12月25日. 東京都(ハイブリッド開催).
- 4) 大寺祥佑, 高土直己, 藤澤 岬. 介護 DB による認知症の費用推計. 2023年度第1回福田班会議. 2023年9月11日. 東京都(ハイブリッド開催).
- 5) 大寺祥佑. 匿名介護情報等の第三者提供申出について. 2023年度第1回荒井班島田班合同会議. 2023年5月29日. 愛知県(ハイブリッド開催).

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). 240万円(総額260万円).
- 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). 15万円.
- 3) 大寺祥佑(分担). 臨床疫学に活用可能な NDB 等データセットの作成に関する研究. 厚生労働省行政推進調査事業費補助金 政策科学総合研究事業(政策科学推進研究事業). 主任一括計上.
- 4) 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. 75万円.

- 5) 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 長寿科学政策研究事業. 主任一括計上.
- 6) 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 長寿科学政策研究. 主任一括計上.
- 7) 藤澤 岬(代表). 高齢者における向精神薬の多剤処方による有害事象の実態解明と介入の提案. 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 110 万円).

科学的介護推進チーム

I. 研究チーム概要

科学的介護推進チームは、2023年10月に活動を開始した。介護保険における科学的介護推進のために実施されている科学的介護情報システム(Long-term care Information system For Evidence: LIFE)に関する研究、普及・啓発と、根拠に基づく介護の実現にむけた研究を行っている。

II. 構成員

チームリーダー：大浦智子(10月～)

研究補助員：菅野奈美子(1月～)、竹内梨詠(1月～)

客員研究員：山鹿隆義(1月～)

外来研究員：西村真由美(1月～)

III. 2023年度の活動内容

1. 研究活動

(1) LIFE 情報を活用した介護の実現にむけた研究

2021年度から運用されているLIFEではケアのプロセス、アウトカムを測定すべく項目が設定されており、根拠に基づく介護の推進にむけた期待が寄せられている。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の実現に向けて、項目の整理と介護プロセスの視覚化を行った。また、市町の介護保険事業(支援)計画において設定されている指標の抽出を行った。

また、LIFE活用状況の実態に関する理解を深めるために、5か所の施設担当者へのヒアリングを実施した。さらに、集積されているLIFE情報の分析にむけた体制を整備した。

(2) 介護事故防止に関する研究

高齢者施設における介護事故防止は喫緊の課題である。介護保険制度における3か所の入所施設の過去2年間のインシデントおよびアクシデント報告書をデータベース化し、インシデントおよびアクシデントの特徴を探索的に分析した。

1か所の社会福祉法人から41名の介護関連職員を対象に、介護提供場面における危険予知能力とストレス(質問紙)を測定し、これらの関連を探索するためのデータセットを作成し分析に着手した。さらに、1か所の医療法人が有する通所系事業所と1か所の社会福祉法人から計21名の介護関連職員を対象に、介護提供場面における危険予知能力とストレス(質問紙、唾液アミラーゼ、脈波)や視線の動きを測定し、これらの関連を探索するためのデータセットを作成した。

(3) ケアの質に関する研究

次年度から本格的に実施するケアの質に関するシステマティックレビューにむけて、これまでの知見に基づいてケアの質に関する操作的定義を検討した。

(4) LIFE 研修会

LIFEの評価項目に関する基礎知識や介護現場における活用に関する研修会の運営に参画した(愛知・大阪・東京)。

(5) LIFE 研究会

LIFEで蓄積されたデータベースをはじめとする科学的介護の推進を目指した研究活動を推進するため

の研究会の運営に参画した(オンライン)。

2. 社会活動

- 1) 日本老年医学会科学的介護検討小委員会幹事(大浦智子)
- 2) 日本公衆衛生学会危機管理モニタリング・レポート委員会(高齢者の QOL と介護予防、高齢者の医療と福祉グループ)委員(大浦智子)
- 3) 作業療法と生活リスクコミュニケーション学会理事(大浦智子)
- 4) 日本作業療法士協会学術誌第一査読委員(大浦智子)
- 5) 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻客員研究員(大浦智子)
- 6) 広島大学大学院医系科学研究科客員教授(大浦智子)
- 7) 科学的介護情報推進ワーキンググループ(大浦智子)
- 8) データ管理ワーキンググループ(大浦智子)

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) 大浦智子, 古澤麻衣, 津山努. 訪問リハビリテーション従事期間と実践状況との関連. 訪問リハビリテーション研究. 2023; 2: 6-11.
- 2) Kishita R, Miyaguchi H, Ohura T, Arihisa K, Matsushita W, Ishizuki C. Fall risk prediction ability in rehabilitation professionals: structural equation modeling using time pressure test data for Kiken-Yochi Training. PeerJ. 2024; 12 e16724-e16724.
- 3) Nagaki K, Mishima T, Ohura T, Kurihara K, Fujioka S, Tsuboi Y. Association between physical activity and health literacy in patients with Parkinson's disease: an online web survey. BMC neurology. 2023; 23(1): 403-403.

(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) 大浦智子. 「介護領域におけるリスク～リスク管理とリスクコミュニケーション」高齢者介護施設のインシデントとアクシデント. 作業療法と生活リスクコミュニケーション学会 第1回 学術大会シンポジウム. 2024年 3月16日. 大阪.

(2) 国際学会

(3)一般発表

(4)その他

- 1) 大浦智子. 保健科学特論 2(担当:質的研究のデータの種類の種類と分析方法の選択). 広島大学大学院医系科学研究科. 2023 年 11 月 18 日. 広島.
- 2) 大浦智子. 作業行動探索科学特論(担当:研究疑問、研究デザイン). 広島大学大学院医系科学研究科. 2023 年 12 月 4 日. 広島.

V. 研究班会議の発表

- 1) 大浦智子. 介護業務のプロセス整理と効果検証の準備. 令和 5 年度 厚生労働省行政推進調査事業費補助金(長寿科学政策研究事業)「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」(代表:島田裕之)研究班会議. 令和 6 年 3 月 25 日. Web 開催.

VI. メディア

VII. 受賞

VIII. 外部資金獲得状況

- 1) 大浦智子(代表). 介護事故の解明と介護事故防止にむけた根拠に基づく介護安全システムの構築. 科学研究費助成事業(科研費)基盤研究(C). 188 万円(総額 200 万円)
- 2) 大浦智子(代表). 介護職員のリスク認知とストレスに焦点をあてた介護事故防止に関する研究:人・環境・管理的要因. 三井住友海上福祉財団研究助成. 55 万円(総額 55 万円)
- 3) 大浦智子(分担). VR を用いた医療専門職の危険予知能力評価法の開発. 科学研究費助成事業(科研費)基盤研究(C).1 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ます。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年に設立されました。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まいりました。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ます。

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ます。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おります。

II. 組織

センター長: 近藤和泉

ロボット臨床評価研究室 室長: 加藤健治

認知症支援・ロボット応用研究室 室長: 大沢愛子

生活支援ロボット・人工知能開発研究室 室長: 塚原淳

健康長寿テクノロジー応用研究室 室長: 大高恵莉

介護ロボット応用研究室 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。支援ロボットとそれをとりまく技術の効果的な開発を行うには、実際の生活空間で技術を検証することが重要である。当研究室が 2022 年度に開設した生活支援実証室(リビングラボ)は、室内空間として、寝室、リビング、台所、トイレ、浴室を備え、さらに室外空間として、スロープ、階段等を備える。浴室・トイレのサイズ、そしてトイレドアの幅が可変式であり、対象者の自宅の環境に合わせて支援ロボットの実証が可能である。さらに、マーカースモーションキャプチャシステム、床反力計、天吊式の転倒衝撃緩和システムを装備しており、施設内での動作を詳細に観察、検証できる。本施設において、自宅の環境を再現し、病院退院前のリハビリテーションを行うことも可能である。このリビングラボを最大限活用することで、生活支援ロボットの開発を促進するのみならず、社会実装を加速する。上記に加え、生体信号、視線、表情や動作解析、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も、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 (～12 月), 浅井あづさ
特任研究補助員:劉 建 (3 月～)
リサーチアシスタント:王 天放, 劉 浩坤, 松井諒
外来研究員:水口暢章, 土元翔平, 武見充晃, 伊藤真美

III. 2023 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。2023 年度においては、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、2 件の学会発表や、関連する刊行物として 3 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。2023 年度は、リビングラボの計測システムにおけるフィジビリティについての調査を主に健常者において行った。まずは、リビングラボの全面に装備されている天吊りリフト型の転倒衝撃緩和システムの有効性について検証した結果、転倒時の重心の接地速度が有意に減少していることを確認した。また、高齢者の生

活をモニターし、的確な支援を行うための基礎となると考えられるデータ「ライフログ」(ヒトの生活を長期間に渡りデジタルデータとして記録すること)についての実証を開始した。それに伴い、2 件の学会発表や、関連する刊行物として1 件の原著論文を刊行した。

(3) 介護分野におけるアシストスーツの安全性・有用性に関する研究

介護分野におけるアシストスーツへのニーズや他分野と共通、あるいは特有のユースケースにおける取扱性への配慮事項、及び作業姿勢、取扱対象物の質量、サイズ、取扱頻度、腰等への負担の多い動作や危険源などについて聞き取り調査、及び整理を行った。その結果を ISO13482(ロボット及びロボティックデバイス - 生活支援ロボットの安全要求事項)の改訂に併せて提案を行い、採択された。また、アシストスーツを介護施設でなく、自宅において使用する場合のユースケースについて、検証を行った。

2. 社会活動

- 1) 経済産業省事業「Healthcare Innovation Hub (InnoHub)」サポーター団体(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11回 委員代理出席(加藤健治) 2024年3月15日.

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Mizuguchi N*, Kato K*, Sugawara SK, Yoshimi T, Goto Y, Takasu K, Isaka T. (*共同筆頭著者). Age and Parous-Experience Dependent Changes in Emotional Contagion for Positive Infant Sound, *Front. Psychol.* 2024, 15. doi: 10.3389/fpsyg.2024.1336126.
- 2) Yoshimi T, Kato K, Aimoto K, Kondo I. Robotic Care Equipment Improves Communication between Care Recipient and Caregiver in a Nursing Home as Revealed by Gaze Analysis: A Case Study., *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 21(3), Article 3. doi: 10.3390/ijerph21030250, 2024.2.
- 3) Kato K, Yoshimi T, Shimotori D, Aimoto K, Itoh N, Okabe K, Kubota N, Hirata Y, Kondo I. Development of a Living Laboratory to Verify Assistive Technology in Simulated Indoor and Outdoor Spaces. *Journal of Advanced Computational Intelligence and Intelligent Informatics.* 2024 Jan 28(1):169-178. doi: 10.20965/jaciii.2024.p0169
- 4) Matsui R, Aoyama T, Kato K, Funabora Y, Takeuchi M, Hasegawa Y. Table Tennis Swing Coaching System Using Human Motion Prediction and a Fabric Actuator Suit, *Proceedings of IEEE/SICE International Symposium on System Integration (SII) 2024*, doi: 10.1109/SII58957.2024.10417360, 2024.2
- 5) Matsui R, Aoyama T*, Kato K*, Hasegawa Y. (*責任著者). Real-time motion force-feedback system with predictive-vision for improving motor accuracy. *Scientific Reports.* 2024 Jan 25;14(1):2168. doi: 10.1038/s41598-024-52811-z., 2024.1.

(2) 書籍・総説

- 1) 吉見立也, 加藤健治, 相本啓太, 伊藤直樹, 近藤和泉. 特集 介護における腰痛予防「包括的介護における移乗・排泄・入浴支援介護ロボットの効果的使用法」. 認知症ケア事例ジャーナル. 第 16 巻 第 4 号 291-301 頁, 2024.3.

(3) 特許

(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. 高齢者の体と心を支えるロボット共創研究, 愛知県看護協会 令和 5 年度三職能集会「テクノロジーと看護の力を融合した未来の看護」. 2024 年 2 月 20 日. 名古屋.
- 2) 加藤健治. AI ロボット群協調運用シミュレーションと社会実装, 「活力ある社会を創る適応自在 AI ロボット群」シンポジウム. 2023 年 11 月 14 日. 大府.
- 3) 加藤健治. 生活支援ロボットの活用と社会実装, ICT 技術の活用による高齢化社会対応に関する日中科学技術フォーラム. 2023 年 11 月 5 日. 杭州(中国).
- 4) 加藤健治. 介護ロボット最前線, 第 34 回日本老年医学会東海地方会. 2023 年 10 月 21 日. 名古屋.
- 5) 加藤健治. Living Laboratory to Accelerate Development of Assistive Robotics, 7th NCGG - ICAH - TMIG International Joint Symposium. 2023 年 10 月 18 日. 東京都板橋区, 東京都健康長寿医療センター.
- 6) Kato K, Applying Assistive Robotics for the Elderly Care, Workshop in National Sun Yat-sen University, 2023 年 9 月 14-15 日. 高雄(台湾).
- 7) 加藤健治, 生活の場に適合させたリビングラボの開発, 第 33 回日本老年学会総会(合同シンポジウム 12). 2023 年 6 月 18 日. 横浜.

(2) 国際学会

- 1) Kato K. Robotic technology for fostering independence of body and mind in older people, International Workshop on the Application of Smart Health Technology in Community Care. 2024 年 1 月 19 日. Web 開催.
- 2) Shimotori D, Yoshimi T, Kato K. A Ceiling-Suspended Fall Impact Reduction System Decreases Acceleration During Falls in a Living Laboratory: A Preliminary Study, Society of Instrument and Control Engineers (SICE), 2023 SICE Annual Conference. 2023 年 9 月 23 日. 津.
- 3) Yoshimi T, Shimotori D, Kato K. Robot Support Scenarios Envisaged for the Future of Nursing Care., Society of Instrument and Control Engineers (SICE), 2023 SICE Annual Conference. 2023 年 9 月 23 日. 津.
- 4) Kato K, Yoshimi T, Kondo I. Assistive robots for improving the life space of nursing home residents. IAGG Asia/Oceania Regional Conference. 2023 年 6 月 12 日. 横浜.

(3)一般発表

- 1) Kato K. Lifelogging and Robotic Intervention for Long-term Care Setting. Workshop at ETH Zürich and SPF for Moonshot project #3, Monitoring Technology in Healthcare Digital Twin: Lifelogging for long-term robotics interventions. 2024年3月11日. Notwill, Switzerland.
- 2) 加藤健治. 高齢者の活動を支えるロボット開発と動作分析の応用. 第9回四国オープンイノベーションワークショップ 歩行解析産業研究会. 2024年3月4日. 高松.
- 3) 加藤健治. 挑戦的な行動変容を促す支援ロボットと動作計測の応用. 医療福祉を志向した動作計測・支援技術研究会. 2023年12月19日. 名古屋, あいち産業科学技術総合センター.
- 4) 吉見立也, 加藤健治, 近藤和泉. 介護施設における移乗・移動支援機器の長期的活用とAI表情分析による評価: ケースレポート, Long-Term Use of Transfer and Mobility Assistive Devices in Nursing Homes and Evaluation Using AI Facial Expression Analysis: A Case Report. LIFE2023 (日本機械学会福祉工学シンポジウム2023, 第38回ライフサポート学会大会, 第22回日本生活支援工学会大会). 2023年9月20日. 柏崎.
- 5) 霜鳥大希, 加藤健治, 吉見立也. リビングラボにおける衝撃緩和システムの性能評価: マーカーレスモーションキャプチャを用いた模擬転倒分析, Assessing the performance of impact reduction system in living laboratories: simulated fall analysis using markerless motion capture system. LIFE2023 (日本機械学会福祉工学シンポジウム2023, 第38回ライフサポート学会大会, 第22回日本生活支援工学会大会). 2023年9月19日. 柏崎.
- 6) 加藤健治. 大脳基底核の神経オシレーション研究. パーキンソン病・ジストニア研究会. 2023年4月15日. 東京.
- 7) 加藤健治, 吉見立也, 霜鳥大希, 近藤和泉. 転倒衝撃緩和システムを用いたリビングラボの開発. 6NCJHリトリート. 2023年4月14日. 東京.

(4)その他

- 1) 加藤健治. 健康長寿支援センターでの取組紹介. 名古屋大学「ヒト適応ユニット」ワークショップ. 2024年3月21日.
- 2) 吉見立也. いつまでも生き生きと暮らせる社会に向けたテクノロジー実装. INAGE 市民講座. 2023年10月13日. 常滑.
- 3) 加藤健治. Social Implementation of Assistive Robotics with the Living Lab. Smarter Inclusive Dance Workshop. 2023年10月10日. 仙台.
- 4) 加藤健治, 霜鳥大希, 吉見立也. リビングラボを用いた生活支援ロボットの社会実装研究. 第39回大府市福祉・健康フェア 出展(広報活動). 2023年9月24日. 大府.

V. 研究班会議の発表

VI. メディア

テレビ出演 1件.

VII. 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). 1938.5 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ベッタ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). 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. 500 万円.
- 5) 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.
- 6) 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). 245.2481 万円.
- 7) 加藤健治(分担). ADL・認知症・フレイル評価を活用したせん妄予防プログラムの開発(23K10399). 日本学術振興会科学研究費. 10 万円.
- 8) 加藤健治(分担). 未来視による先読み運動補完が拓くスポーツトレーニング支援(23K17450). 日本学術振興会科学研究費. 30 万円.
- 9) 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. 130 万円.

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. 2023 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い、試用版に対する意見を収集し、高齢者や一般の人が使用しやすいよう、アプリの改修をおこなっている。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も進めている。

(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

2022 年、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および「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 2022」を作成し、発行した。

現在、それらのマニュアルとガイドラインに基づきリハビリテーションの効果について論文にまとめ、投稿予定である。

(3) 国立長寿医療研究センター在宅活動ガイド HEPOP の効果検証

中日文化センターにて、地域在住高齢者に対して「ワクワク HEPOP 教室」を開催し、3ヶ月の教室参加によりフレイル高齢者の数が有意に減少し、ロバスト高齢者を倍増できるという効果を示した。内容を論文化して投稿し、掲載予定である。

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・ホームページ作成委員
- 3) 日本高次脳機能障害学会 幹事、代議員、広報委員会 委員、長谷川賞選考委員 委員、編集委員会委員+E97
- 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 評議員
- 9) 日本リハビリテーション医学会 代議員

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Kawamura K, Osawa A, Tanimoto M, Kagaya H, Matsuura T, Arai H. Clinical frailty scale is useful in predicting return-to-home in patients admitted due to coronavirus disease. *BMC Geriatrics*. 2023; 23: 433. doi:10.1186/s12877-023-04133-4.
- 2) Kamiya M, Osawa A, Shinoda Y, Nishii 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. *Int J Urol* 2023;30:539-546.
- 3) Kamizato C, Osawa A, Maeshima S, kagaya H, Arai H. Activity level by clinical severity and sex differences in patients with Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Psychogeriatr*. 2023; 23: 815–820.
- 4) Yoshimura T, Osaka M, Osawa A, Maeshima S. The classical backward digit span task detects changes in working memory but is unsuitable for classifying the severity of dementia. *Applied Neuropsychology: Adult*. 2023; 30:528-534.
- 5) Teranishi T, Suzuki M, Yamada M, Maeda A, Yokota M, Itoh N, Tanimoto M, Osawa A, Kondo I. Prediction of early falls using adherence and balance assessments in a convalescent rehabilitation ward. *Fujita Med J* 2024;10:30-34.
- 6) Suzumura S, Ito K, Narukawa R, Kawamura K, Kamiya M, Osawa A, Kondo I. Self-exercise training instructional items and continuation rates in patients with cerebrovascular disease post-discharge. *Geriatr Gerontol Int* 2023;23:251-252.
- 7) Sugimoto T, Sakurai T, Noguchi T, Komatsu A, Nakagawa T, Ueda I, Osawa A, Lee S, Shimada H, Kuroda Y, Fujita K, Matsumoto N, Uchida K, Kishino Y, Ono R, Arai H, Saito T. Developing a predictive model for mortality in patients with cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 2023;38:e6020. doi: 10.1002/gps.6020.
- 8) Okahashi S, Noguchi T, Ishihara M, Osawa A, Kinoshita F, Ueda I, Kamiya M, Nakagawa T, Kondo I, Sakurai T, Arai H, Saito T. Dyadic Art Appreciation and Self-Expression Program (NCGG-ART) for People with Dementia or Mild Cognitive Impairment and Their Family Caregivers: A Feasibility Study. *J Alzheimers Dis* 2024;97:1435-1448.
- 9) Maeshima S, Osawa A, Kawamura K, Yoshimura T, Otaka E, Sato Y, Ueda I, Itoh N, Kondo I, Arai H. Neuropsychological tests used for dementia assessment in Japan: Current status. *Geriatr Gerontol Int*. 2023; doi: 10.1111/ggi.14678.
- 10) 前島伸一郎, 大沢 愛子, 半井慎太郎, 神里 千瑛, 伊藤 直樹, 荒井 秀典. もの忘れに対する Mini-CogC 日本版の有用性 : 認知症・軽度認知障害のスクリーニング検査としての意義. *Dementia Japan*. 2024; 38: 148-155.
- 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. 日本老年医学会雑誌. 2023; 60: 76-78.

- 12) 前島伸一郎, 大沢愛子. リハビリテーション update IV リハビリテーションが必要となる疾患 認知症・軽度認知障害. 日本医師会雑誌. 2023; 152(特別号):151-154.

(2) 書籍・総説

- 1) 大沢愛子. 高齢社会におけるリハビリテーション医療. 認知神経科学. 2024; 25: 82-87.
- 2) 大沢愛子, 前島伸一郎, 荒井秀典. 軽度認知障害と認知症の人に対する非薬物的治療とケアのエビデンス. 老年精神医学雑誌. 2023; 34: 746-752.

(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 ver1.4. 2023.

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Osawa A. Holistic Physio-Cognitive Rehabilitation for patients with dementia/MCI and caregivers. NCGG-ICAH-TMIG Symposium 2023, 2023.10.17, Tokyo.
- 2) 大沢愛子. 脳画像をリハビリテーションの活かす: 高次脳機能障害のみかた. 第 60 回日本リハビリテーション医学会学術集会, 2023.7.1, 福岡.
- 3) 大沢愛子. 「高齢者医療における領域横断的なフレイル・ロコモ対策」フレイル・ロコモのリハビリテーション. 第 31 回日本医学会総会, 2023.4.13, 東京.

(2) 国際学会

- 1) Osawa A, Maeshima S, Yoshimura T. Opinions of MCI/Dementia patients and their family caregivers about undergoing a detailed evaluation. AD/PD™ 2024 International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases and related neurological disorders. 2024.3.5-9, Lisbon.
- 2) Nakarai S, Osawa A, Kagaya H, Maeshima S. Assessing finger imitation tests for dementia and MCI screening in clinical practice. AD/PD™ 2024 International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases and related neurological disorders. 2024.3.5-9, Lisbon.
- 3) Maeshima S, Osawa A, Kamizato C, Nakarai S, Itoh N, Arai H. The utility of MINI-COG© for dementia and cognitive function screening in Japan: Study results. AD/PD™ 2024 International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases and related neurological disorders. 2024.3.5-9, Lisbon.
- 4) Osawa A, Maeshima S, Kamiya M, Ueda I, Itoh N. Holistic Physio-Cognitive Rehabilitation: Characteristics of Patients and Family Caregivers Rehabilitated for the Prevention and Progression of Mild Cognitive Impairment and Dementia. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023.6.13, Yokohama.

- 5) Maeshima S, Osawa A, Kawamura K, Yoshimura T, Otaka E, Satoh Y, Ueda I, Itoh N, Kondo I, Arai H. Current state of Neuropsychological assessment in clinical practice for dementia in Japan. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023.6.13, Yokohama.
- 6) Yoshimura T, Yakata Y, Sano H, Kamo H, Osawa A, Maeshima S. Can memory decay with decreased cerebral blood flow distinguish subjective memory complain from mild cognitive impairment? IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023.6.13, Yokohama.
- 7) Kawamura K, Osawa A, Kamiya M, Itoh N, Maeshima S, Kagaya H. Impact of COVID-19 outbreak on activity and exercise levels among older patients. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023.6.13, Yokohama.

(3)一般発表

- 1) 植田郁恵, 大沢愛子, 前島伸一郎, 川村皓生, 神谷正樹, 伊藤直樹, 加賀谷斉, 荒井秀典. 軽度認知障害・認知症の刺繍作業と神経心理学的検査の関連. 第 47 回日本高次脳機能障害学術総会. 2023.10.28, 仙台.
- 2) 神谷 正樹, 大沢愛子, 大高 恵莉, 加藤 健治, 吉見 立也, 植田 郁恵, 加賀谷 斉, 近藤 和泉. 軽度認知障害およびアルツハイマー型認知症者のリハビリテーションプログラム施行時における表情分析を用いた感情推定に関する探索的検討. 第 12 回認知症予防学会学術集会. 2023.9.15, 新潟.
- 3) 高綱亜由美, 神谷正樹, 大高恵莉, 佐藤健二, 相本啓太, 伊藤直樹, 大沢愛子, 加賀谷斉. 基礎運動能力トレーニングシステムの経時てきな使用により運転再開可否の評価を行った一例. 第 60 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 2023.6.29, 福岡.
- 4) 杉岡純平, 鈴木彰太, 久野克己, 木塚汐里, 神谷正樹, 水口寛彦, 大沢愛子, 加賀谷斉, 近藤和泉. アルツハイマー型認知症患者の手指運動と Voxel-Based Specific Regional Analysis System for Atrophy Detection の関連. 第 65 回日本老年医学会学術集会. 2023.6.16-18, 横浜.
- 5) 神谷正樹, 大沢愛子, 西井久枝, 篠田勇介, 植田郁恵, 加賀谷斉. 軽度認知障害および認知症高齢者のトイレ問題に関する介護者負担の探索的調査. 第 65 回日本老年医学会学術集会. 2023.6.16-18, 横浜.

(4)その他

- 1) 中日文化センターHEPOP 教室(毎週月曜日 全 21 回) 2023.4～

V. 研究班会議の発表

VI. メディア

新聞掲載 15 件

VII. 受賞

VIII. 外部資金獲得状況

- 1) 大沢愛子(主任). 認知症共生社会の実現を目指すための他者交流多因子ヘルスケアサービスの社会実

装研究(23re0122005h0001). 日本医療研究開発機構. 559 万円

- 2) 大沢愛子(主任). 全ての人の健康と福祉に寄与する評価・治療一体型の新たな日常生活活動評価指標の開発 (23H03240). 科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成金). 420 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). 6 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). 50 万円
- 7) 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
- 8) 大沢愛子(分担). 認知機能障害を有する高齢者の行為実行能力指標の開発と客観性の検証(23K10311). 科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成金). 30 万円
- 9) 大沢愛子(分担). 嚥下 CT を用いた嚥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(22K11360). 科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成金). 3 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

生活支援ロボット・人工知能開発研究室では、超高齢社会が直面する社会課題を解決するために、人と機械システム(ロボット・AI)の複合・融合により、高齢者の自立した日常生活を支援する人支援技術の実現を目指している。具体的には、日常生活の中で違和感なく使用できるウェアラブルアシストスーツ、生活支援ロボットやデバイスの開発、人の動作意思と機械システムをシームレスに繋ぐ意思推定技術の開発、人の動きの変化に応じて運動支援を行うアシスト制御技術の開発など、人を中心とした人に役立つ研究開発を行っている。

II. 構成員

室 長：塚原 淳

研 究 員：高野映子 (2023年6月～)

外来研究員：秋山靖博

III. 2023年度の活動内容

1. 研究活動

(1) 脚運動を支援するソフトアシストスーツに関する研究

本研究では、超柔軟素材のインフレータブルアクチュエータ(IfA: Inflatable actuator)を用いて、膝関節の運動を支援するためのソフトアシストスーツ(InAC: Inflatable assist clothing)の開発を行っている。当該年度では、表面筋電位信号(sEMG: Surface electromyography)の変位量を基に、DC ポンプから個々の IfA に供給すべき目標空気量を推定し、目標空気量に追従するようにフィードバック制御を行う制御アルゴリズム手法を提案した。提案手法の検証実験では、大腿直筋から計測した sEMG を用いて、IfA に向けて吐出する圧縮空気量を変化させるか否かの制御検証実験を行った。その結果、InAC に組み込んだ本提案アルゴリズムによって、sEMG の変位量に基づいて IfA の内部空気量を制御しつつ、目標空気量に追従できることを確認した(平均絶対誤差:3.03mL、平均絶対百分率誤差:6.85%)。

(2) 筋の機械的活動情報に基づく動作意思推定手法に関する研究

本研究では、アシストスーツによる動作支援に適用可能で、且つ、発汗による皮膚インピーダンスの影響を受けない、sEMG に代わる動作意思推定インタフェースの実現のために、筋収縮時に皮膚表面上に現れる筋の側方変位(dMMG: displacement mechanomyography)に着目し、dMMG に基づいて筋モーメントを推定する最適化手法の開発を行っている。当該年度では、sEMG と dMMG のシナジー関係を明らかにするため、光学式モーションキャプチャ(VICON 社製)と力覚センサ内蔵のフォースプレート(AMTI 社製)設置の環境下において、実験協力者 5 名(年齢:61.8±4.7 歳)に対する起立・着座動作時のsEMG と dMMG を計測し、両者の相関関係についてピアソンの積率相関係数を用いて検証した。実験の結果、起立・着座動作時の内側広筋と外側広筋において、全て強い正の相関があることを確認することができた。

(3) 多感覚 ICT を用いたフレイル予防・回復支援システムの研究開発

本研究では、フレイルの早期発見・予防・回復を高効率に支援するシステム・デバイスとして、触覚デバイスをを用いた仮想書道、歩行支援ロボット「Walk-training Robo」、手指デバイス「iWakka」、足踏みセンサと嗅覚デバイスをを用いたメタバースによる歩行支援システム、テーラーメイドフレイル予防・リハビリ支援

技術の開発を進めている。今年度は、エンドユーザおよびステイクホルダーに対して、「触覚デバイスを用いた仮想書道」、「メタバースによる歩行支援システム」、「手指デバイス iwakka」、「Walk-training Robo」のユーザビリティについてアンケート調査を実施した。そして、その結果に基づき、システムおよびデバイスの改良を行なった。さらに、エンドユーザとして想定している40歳以上の地域在住者が改良した「触覚デバイスを用いた仮想書道」を使用した際にシステムから得られる変数と、握力、痛み、上肢機能との関係性について検討した。この結果、「触覚デバイスを用いた仮想書道」がフレイル予防および評価において有効である可能性が示唆された。

2. 社会活動

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Takano E, Ito K, Hotta M, Morioka N, Morioka N, Tsukahara A, Kondo I. Relationship Between Preferred Gait Speed and Falls within One Year After Discharge among Older People Who Underwent Hip Fracture Surgery. *Gerontology & Geriatrics Studies*. 2024; 8(5): 696–701, 2024.
- 2) Takano E, Ito K, Suzumura S, Nagakawa Y, Tsukahara A, Maruyama H, Makino I, Kondo I. Exploring the Effects of Doll Therapy on Cerebral Blood Flow in Young Adult Women: A Preliminary Study. *Gerontology & Geriatrics Studies*. 2024; 8(4): 825–827.
- 3) Takahashi T, Takano E, Kondo I, Ishibashi Y. Usability Survey of Calligraphy Using Haptic Sense in Virtual Environment. 2024 12th International Conference on Information and Education Technology (ICIET) 18-20 March 2024, 164-167
- 4) Takano E, Ito K, Sato K, Suzumura S, Narukawa R, Nagakawa Y, Kamiya T, Shiramoto K, Hotta M, Kuno K, Iida Y, Tsukahara A, Makino I, Kondo I. Exploring the Impact of Smibi, A Baby Robot, on Emotion in Older Individuals Needing Care - A Preliminary Study. *Gerontology & Geriatrics Studies*. 2023; 8(4): 822–824.
- 5) Tsukahara A, Yamamoto S, Hirota S. Development of Wearable-assist-clothing Control Based on Electrical Activities in Lower-limb Muscles. *Sensors and Materials*. 2023; 35(9): 3137–3149. <https://doi.org/10.18494/SAM4502>.
- 6) Vera Stara, Luca Soraci, Takano E, Kondo I, Johanna Möller, Elvira Maranesi, Riccardo Luzi, Giovanni Renato Riccardi, Ryan Browne, Sébastien Dacunha, Cecilia Palmier, Rainer Wieching, Toshimi Ogawa, Roberta Bevilacqua. 2023. *Journal of Medical Internet Research*. doi: 10.2196/41035.
- 7) Takano E, Maruyama H, Takahashi T, Mori K, Nishiyori K, Morita Y, Fukuda T, Kondo I, Ishibashi Y. User Experience of Older People While Using Digital Health Technologies: A Systematic Review. *applied sciences* 13, 2023. Doi.10.31031/GGS2023.08.000693

(2) 書籍・総説

(3) 特許

- 1) 発明者: 塚原淳, 宮下智也, 廣田将, 白鳥典彦, 野澤秀隆. 発明の名称: アシスト装置およびアシスト用衣服およびアシスト制御用プログラム. 出願年月日: 国内出願 2019 年 5 月 31 日. 登録年月日: 2023 年 1 月 18 日. 特許第 7212889 号. 出願人: 国立大学法人信州大学. (権利者の移転手続き中)

(4) その他

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 塚原淳. 高齢者の自立生活を目指した活力ある健康長寿社会のためのアシストスーツの開発. 日中科学技術フォーラム～ICT 技術の活用による高齢者社会対応～. 2023 年 11 月 5 日(日). 中国・杭州市.
- 2) 塚原淳. いつまでも生き生きと暮らせる社会に向けたテクノロジー実装. Independent Ageing 2023, 市民公開講座, 2023 年 10 月 13 日. 常滑市.

(2) 国際学会

- 1) Takano E. A preliminary study evaluating the impact of a baby robot on the psychological status of older people in need of care. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023. Jun 13th, 2023, Yokohama.

(3) 一般発表

- 1) 高橋哲太, 高野映子, 近藤和泉, 石橋豊. 触覚を用いた仮想書道システムのユーザビリティ調査. 電子情報通信学会コミュニケーションクオリティ(CQ)研究会. 2024 年 1 月 25-26 日. 熊本.
- 2) Airi Nunota, Atsushi Tsukahara. Validation of Muscle Activities Calculation Based on Displacement Mechanomyogram during Sit-to-Stand and Stand-to-Sit Motions. D-04. 生体医工学シンポジウム 2023. 2023 年 9 月 8 日. 熊本,
- 3) 岡島悠之, 塚原淳. 筋の機械的活動に基づき運動意思を推定するフレキシブル筋変位センサの開発. 日本機械学会ロボティクス・メカトロニクス講演会 (ROBOMECH2023), 2A1-C08. 2023 年 6 月 29 日. 愛知.
- 4) 塚原淳. 脚運動アシストに向けたインフレータブルアクチュエータの設計パラメータ最適化手法. 日本機械学会ロボティクス・メカトロニクス講演会 (ROBOMECH2023), 2A2-C08. 2023 年 6 月 29 日. 愛知.

(4) その他

- 1) 塚原淳, 近藤和泉. 高齢者の日常的脚運動支援を目指したインフレータブルアシストクロージングの開発, 第 8 回 NCGG サマーリサーチセミナー. 2023 年 8 月 24 日(水). 国立長寿医療研究センター. 2023. (優秀ポスター賞)

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) 塚原淳(主任). 筋の力学的特性を規範とするインナー型インフレーターブルアシスト技術の開発(21K12808)科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成金). 100 万円
- 2) 塚原淳(分担). 中枢神経系を模したダブルニューラルネットワークによる培養筋駆動遊泳ロボットの制御(22K18780)科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成金). 10 万円
- 3) 高野映子(分担). 知の拠点あいち重点研究プロジェクト第 IV 期「多感覚 ICT を用いたフレイル予防・回復支援システムの研究開発」. 440 万円.
- 4) 高野映子(分担). 高齢者の発話音声・脳血流解析を用いた認知機能障害の疾患・地域多様性の横断的研究(19H01137)科学研究費助成事業(科学研究費補助金).30 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, 神谷佳美

III. 2023 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:

在宅高齢者・要介護者において身体機能・生活機能の低下を防止するには、活動量を維持するためのアプローチを行うことが重要である。このために必要とされる定量的な活動量計測を、ICT 技術を用いて実現し、臨床現場に実装する試みを進めてきた。2023 年度においては、通所や訪問サービスにおけるウェアラブルウォッチを用いた活動量計測について成果発表を行ったほか、新たに GPS 機能を用いた活動範囲の評価をスタートさせた。

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、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い、その成果を発表した。

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、この嚥下 CT を用いて高齢者における嚥下運動を 4 次元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中である。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・保健センターを中心に、今年度までに約 80 名を対象にデータ収集を行った。

(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:

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した。愛知県刈谷市在住の要支援・要介護者 358 名から調査票の回答を得て、外出

頻度や自宅内活動の実施状況に関して成果発表を行っている。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い、それぞれ成果発表を行った。

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 47 件(施設 17 件、企業 30 件)、研修会 2 回(2023 年 8 月、2024 年 2 月)視聴アカウント数 42+クローズド形式のオンデマンド配信、介護施設伴走支援 3 件(各 6 ヶ月×3 施設)、見学受入 64 名であった。

・日本生活期リハビリテーション医学会 専門医認定委員

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Otaka E, Osawa A, Kato K, Obayashi Y, Uehara S, Kamiya M, Mizuno K, Hashide S, Kondo I. Positive emotional responses to socially assistive robots in people with dementia: a pilot study. *JMIR Aging*. 2024; 7: e52443.
- 2) Maeshima S, Osawa A, Kawamura K, Yoshimura T, Otaka E, Sato Y, Ueda I, Itoh N, Kondo I, Arai H. Neuropsychological tests used for dementia assessment in Japan: Current status. *Geriatr Gerontol Int*. 2024; 24 Suppl 1: 102-109.
- 3) Otaka E, Oguchi K, Hayakawa A, and Kondo I. Association between loneliness and domestic roles among individuals requiring care. *Geriatrics & Gerontology International*.2024; 24(1): 185-186.
- 4) Inoue S, Takagi H, Tan E, Oyama C, Otaka E, Kondo K and Otaka Y. Comparison of usefulness between the Mini-Balance Evaluation Systems Test and the Berg Balance Scale for measuring balance in patients with subacute stroke: a prospective cohort study. *Front Rehabil Sci*. 2024; 4: 1308706.
- 5) Kato K, Yoshimi T, Shimotori D, Aimoto K, Itoh N, Okabe K, Kubota N, Hirata Y, and Kondo I. Development of a Living Laboratory to Verify Assistive Technology in Simulated Indoor and Outdoor Spaces. *Journal of Advanced Computational Intelligence and Intelligent Informatics*. 2024; 28(1): 169-178.
- 6) Uehara S, Yuasa A, Ushizawa K, Kitamura S, Yamazaki K, Otaka E, Otaka Y. Direction-dependent differences in the quality and quantity of horizontal reaching in people after stroke. *J Neurophysiology*. 2023; 130(4): 861-870.

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 大高恵莉. 活動を支援するテクノロジーの動向とリハビリテーションアプローチにおける臨床応用. 第 7 回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会, 教育講演. 2023 年 11 月 5 日. 宮崎市.
- 2) 大高恵莉, 霜鳥大希, 佐藤健二. 活動を最大化する生活期のリハビリテーションアプローチと支援機器の動向. 第 7 回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会, シンポジウム「回復期から生活期のリハビリテーション医療と地域リハビリテーション」. 2023 年 11 月 3 日. 宮崎市.
- 3) Otaka E. Recent Advance of Robotic and AI technology for cognitive impairment. IAGG AOR congress. 2023 年 6 月 14 日. 横浜市.

(2) 国際学会

- 1) Yoshimi T, Shimotori D, Kato K. Robot Support Scenarios Envisaged for the Future of Nursing Care. Society of Instrument and Control Engineers (SICE), 2023 SICE Annual Conference. Sep 7,2023.
- 2) Shimotori D, Yoshimi T, Kato K. A Ceiling-Suspended Fall Impact Reduction System Decreases Acceleration During Falls in a Living Laboratory: A Preliminary Study. Society of Instrument and Control Engineers (SICE), 2023 SICE Annual Conference. Sep 7,2023.

(3) 一般発表

- 1) 霜鳥大希, 大高恵莉, ほか. マット型非接触センサーを用いて測定した脈拍数の妥当性の検証. 第 27 回日本遠隔医療学会学術大会. 2023 年 11 月 12 日. 新潟市.
- 2) 加藤健治, 吉見立也, 霜鳥大希, 近藤和泉. 在宅実証空間「リビングラボ」を活用した支援ロボットの検証. LIFE2023. 2023 年 9 月 20 日. 柏崎市.
- 3) 霜鳥大希, 吉見立也, 加藤健治. リビングラボにおける衝撃緩和システムの性能評価: マーカーレスモーションキャプチャを用いた模擬転倒分析. LIFE2023. 2023 年 9 月 19 日. 柏崎市.
- 4) 神谷正樹, 大沢愛子, 大高恵莉, 加藤健治, 吉見立也, 植田郁恵, 加賀谷斉, 近藤和泉. 軽度認知障害およびアルツハイマー型認知症者におけるリハビリテーションプログラム施行時の感情推定に関する探索的検討. 第 12 回日本認知症予防学会学術集会. 2023 年 9 月 15 日. 新潟市.
- 5) 大高恵莉ほか. 国際生活機能分類(ICF)の枠組みを用いた社会支援ロボット導入に伴う因果ループの抽出. 第 41 回日本ロボット学会学術集会. 2023 年 9 月 12 日. 仙台市.
- 6) 加藤健治, 吉見立也, 霜鳥大希, 近藤和泉. 生活支援ロボットの社会実装を目指すリビングラボの開発. 第 31 回インテリジェント・システム・シンポジウム FAN. 2023 年 9 月 8 日. 福岡市.
- 7) 霜鳥大希, 伊藤慎也, 白木隆之. 三次元動作解析装置を使用した ACL 再建術後の膝関節安定性評価 -続報-. 第 61 回全国自治体病院学会. 2023 年 8 月 31 日. 札幌市.
- 8) 伊藤慎也, 霜鳥大希, 白木隆之. 前十字靭帯再建術後の膝伸展筋力測定における注意点. 第 61 回全国自治体病院学会. 2023 年 8 月 31 日. 札幌市.
- 9) 大橋知広, 小口和代, 保田祥代, 早川淳子, 竹内千尋, 石川真希, 佐々木佑奈, 清水結衣花, 大高恵莉. 短時間通所リハビリテーションにおける歩数計モニタリングの活用について—5 症例の検証. 第 60 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 2023 年 7 月 1 日. 博多市.
- 10) 高綱亜由美, 神谷正樹, 大高恵莉, 佐藤健二, 相本啓太, 伊藤直樹, 大沢愛子, 加賀谷斉. 基礎運動能力トレーニングシステムの経時的な使用により運転再開可否の評価を行った一例. 第 60 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 2023 年 6 月 29 日. 博多市.

- 11)佐藤健二, 大高恵莉, ほか.回復期リハビリテーション病棟退院後の手段的 ADL に対する訪問リハビリテーションの効果. 第 5 回日本在宅医療連合学会大会. 2023 年 6 月 24 日. 新潟市.
- 12)河村紗世, 佐藤健二, 大高恵莉, 伊藤直樹, 加賀谷齊. 脳血管疾患患者における回復期リハビリテーション病棟退院後の日常生活活動に対する訪問リハビリテーションの効果. 第 22 回日本訪問リハビリテーション協会学術大会. 2023 年 5 月 28 日. 名古屋市.
- 13)生川理恵, 佐藤健二, 大高恵莉, 伊藤直樹, 加賀谷齊. カナダ作業遂行測定を用いた訪問リハビリテーション利用者の介護度別目標の比較. 第 22 回日本訪問リハビリテーション協会学術大会. 2023 年 5 月 28 日. 名古屋市.
- 14)白本健太, 佐藤健二, 大高恵莉, 伊藤直樹, 加賀谷齊. 回復期リハビリテーション病棟、地域包括ケア病棟退院後の介護負担感に対する訪問リハビリテーションの効果. 第 22 回日本訪問リハビリテーション協会学術大会. 2023 年 5 月 28 日. 名古屋市.

V. 研究班会議の発表

VI. メディア

VII. 受賞

- 1) 霜鳥大希、第 38 回ライフサポート学会大会「バリアフリーシステム開発財団奨励賞」、2023 年 9 月

VIII. 外部資金獲得状況

- 1) 大高恵莉(代表). 嚥下 CT を用いた嚥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)一般. 124.5 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(分担). マット型非接触センサーを用いた呼吸・心拍関連指標の有用性に関する検討. テクノホライズン株式会社との共同研究. 85 万円(総額 200 万円)
- 4) 霜鳥大希(分担). マーカレスモーションキャプチャを用いた膝関節内反モーメント推定方法の確立. 科学研究費助成事業(科研費) 基盤研究(C)一般. 10 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. 2023 年度の活動内容

1. 研究活動

(1) 高齢者の生活を支援するロボット・ICT 開発研究

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

- 1) フレイルサイクルの一端を担う加齢によるバランス能力低下に対して BEAR の効果を検証することを目的とした。当センターのロコモフレイル外来を受診しフレイル/プレフレイルと診断された高齢者を対象とし無作為化比較試験を行った。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。23 年度末時点で目標症例数 90 例のエントリーが終了した。非脱落例の 84 例で介入前後の評価項目において、介入群で Functional Reach Test, Short Physical Performance Battery が運動指導群より改善した。転倒回数調査は 12 か月までの聴取ができた症例が 57 例において、BEAR 練習群で平均 0.85 回、個別運動療法群で平均 0.63 回、運動指導群で平均 1.41 回であった。残りのフォローアップ期間での身体機能や転倒回数調査を継続する予定である。
- 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。23 年度末の時点で 60 例が訓練終了まで完了した。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。1 年後の転倒の有無や頻度については電話または郵送にて 38 例の返答が得られ、再転倒者は 10 例であった。
- 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) 勤務負担軽減のためのデジタイゼーションを利用したシステムの開発

医療従事者の勤務負担軽減および院内転倒対策の最適化を目的とした研究を開始した。2022年に当院新病棟完成時に Smart Bet System が導入されている。これは、従来患者離床対策に個別に用いたセンサー(床マットセンサーや赤外線センサー等)を、ベッドフレームに内蔵された離床センサーで一元管理が可能な装置であり、離床時のログを残すことが可能である。このログを全病棟分とある1か月分解したところ、1病棟1日あたり248.8件の通知があった。転倒例と非転倒例で1日当たりの通知回数や通知後の対応時間を比較したところ差を認めなかった。転倒例における離床センサー通知の日時をTN分類別に比較したところ、T-II例では夜間～早朝帯での通知が少ないのに対し、N-III例では昼夜問わず通知があった。ログ解析を転倒転落WG内で定期的に検討し、離床センサー設定を最適化することで看護師・介護士の業務負担軽減および転倒例の減少を図っていく予定である。

2. 社会活動

日本リハビリテーション医学会 代議員, 中部・東海地方会幹事
日本義肢装具学会 正会員

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Keisuke Maeda, Motoomi Nagasaka, Ayano Nagano, Shinsuke Nagami, Kakeru Hashimoto, Masaki Kamiya, Yuto Masuda, Kenichi Ozaki, Koki Kawamura. Ultrasonography for eating and swallowing assessment: A narrative review of integrated insights for noninvasive clinical practice. *Nutrients*. 15(16): 3560. 2023. doi: 10.3390/nu15163560. 2023

(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

- 1) Nagasaka M, Maeda K, Hashimoto K, Kamiya M, Masuda Y, Kawamura K, Ozaki K, Kagaya H. Ultrasonography for Swallowing Assessment: Narrative Review. ADS 2023 International Conference, 2023.11.9, Suwon.

(3) 一般発表

- 1) 江端夕希奈, 河村紗世, 高綱亜由美, 小田早耶香, 相本啓太, 尾崎健一, 加賀谷斉, 近藤和泉. ロボット療法における上肢機能スキルの難易度マップ作成の取り組み. 第15回日本ニューロ

リハビリテーション学会学術集会. 2024.3.3. 佐賀.

- 2) 尾崎健一. 血管疾患患者および回復期リハビリテーション病棟におけるロボット・AI 技術の活用. 第 7 回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会. 2023.11.3-5. 宮崎.
- 3) 中尾優人, 太田隆二, 川村皓生, 岩瀬拓, 佐藤健二, 伊藤直樹, 尾崎健一, 加賀谷斉. Balance Exercise Assist Robot を用いた高齢者への効果的な運動介入方法探索のための 3 群無作為化比較試験. 第 10 回日本サルコペニア・フレイル学会大会. 2023.11.4-5. 東京.
- 4) 堀田雅人, 川村皓生, 牧賢一郎, 松村純, 伊藤直樹, 小久保学, 加藤智香子, 尾崎健一, 加賀谷斉. 初回転倒の予測における Standing test for Imbalance and Disequilibrium の有用性. 日本転倒予防学会第 10 回学術集会. 2023.10.8, 京都
- 5) 佐藤翼, 松井孝之, 尾崎健一, 加賀谷斉. 脳卒中発症 9 年後にボツリヌス治療と歩行アシストロボットを併用して歩行自立に至った症例. 第 10 回日本ボツリヌス治療学会学術大会. 2023.9.23. 名古屋.
- 6) 新美ひな, 牧賢一郎, 木塚汐里, 尾崎健一, 加賀谷斉. 頸髄損傷後の左上下肢痙縮に対してボツリヌス療法とリハビリテーションを経て復職に至った 1 症例. 第 10 回日本ボツリヌス治療学会学術大会. 2023.9.23. 名古屋.
- 7) 浅井裕介, 相本啓太, 松井孝之, 戸沢拓, 塚田智也, 尾崎健一, 加賀谷斉. ウェルウォーク介入における歩行自立度に影響を与える身体機能の検討. 第 16 回ウェルウォーク研究会. 2023.9.2. WEB.

(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). 20 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). 26 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(臨床シークエンス)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クエンスによる疾患の診断に貢献している。MGC には、患者由来の試料から得られるゲノム情報などの網羅的な分子情報(オミックス)の解析や臨床シークエンスによる認知症等の診断に貢献する疾患ゲノム研究部、機械学習や人工知能を用いたアプローチにより早期かつ正確な疾患リスク予測モデル等を開発するバイオインフォマティクス研究部、遺伝統計学的に老年病に関連することが示された遺伝子の機能解析から病態にアプローチするゲノム機能解析室、オミックス臨床情報の大規模統合データベースの構築やその情報解析手法等を開発するオミックスデータ統合解析室の2部2室を置き、それぞれが相互に連携してゲノム医療の研究開発を支える研究インフラとして活動している。

II. 組織

センター長：尾崎浩一(兼任)

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

ゲノム機能解析室長：下田修義

オミックスデータ統合解析室長：重水大智(兼任)

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クリニカルシーケンスを行い疾患の診断に貢献することも目的としている。主な共同研究先として国内は新潟大学、理化学研究所、東京大学、バイオバンクジャパン、大阪大学、広島大学、国立国際医療研究センター、京都医療センターなど、国外はUK バイオバンク、スタンフォード大学、チョーサン大学(韓国)、International Hundred K+ 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

研 究 員：浅海裕也，光森理紗

研究補助員：鈴木三恵，浅山照美，笹岡 文，錦 匠，山根美奈，深谷未奈(5月~)

客員研究員：大田秀隆

III. 2023 年度の活動内容

1. 研究活動

(1) 老年病に関連した大規模ゲノム、オミクスデータの蓄積

民族特異的ジェノタイプングアレイ(ジャポニカアレイ、アジアスクリーニングアレイ)によるジェノタイプングデータとして2023年度2,718例(累計42,328例)、全ゲノム配列(WGS)解析データとして308例(累計4,012例)、トランスクリプトームデータとして277例(累計2,420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) 認知症のゲノムワイド関連解析(GWAS)

民族特異的アレイによるジェノタイプ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LOAD以外の認知症であるレビー小体型(DLB)、正常圧水頭(NPH)、血管性認知症(VaD)、前頭側頭型認知症(FTD)についても日本人におけるGWASおよび遺伝子ベース解析、機能的アノテーション解析さらにUK バイオバンクとのトランスエスニックメタ解析を進めてきた。日本人DLB GWASにおいて詳細な解析(211 DLB vs 6172 controls)を行った。既知のAPOE領域(*APOC1P1*)との強い関連が再現できていると共に、新規にゲノムワイド有意水準を満たす座位を10番染色体上に同定した。本座位とNCGG血液細胞トランスクリプトームデータにおける遺伝子発現量座位関係について解析を行ったところ、小胞体において、多種多様なタンパク質の膜組み込みや膜透過およびタンパク分解に関連する「トランスロコン」と呼ばれ分子装置の構成タンパクの一つをコードする遺伝子がDLBと統計学的な有意性を持って関連することが挙がってきている。この分子は脳各部位において高発現しており、小胞体ストレスに関与することから神経変性疾患の中でも特にDLBに関連する可能性が示唆される。また本GWAS データを用いた他疾患との遺伝的相関(Genetic correlation)について連鎖不平衡を利用した方法(連鎖不平衡スコア回帰)により精査したところ、虚血性脳卒中有意な相関を示しており遺伝学的な観点から虚血性脳梗塞とDLBが関連

することを見出している。

(3) 全ゲノム解析による東アジア人に特異的な認知症関連バリエントの同定

環境因子としての神経炎症には免疫反応が深く関わっており、ヒト白血球抗原(HLA)がその重要な役割の一端を担っていることが知られている。近年、欧米の研究から HLA の遺伝子多型と孤発性アルツハイマー病(LOAD)発症の関連が報告されてきたが、その多型には人種特異性が認められる。一方で、日本人における LOAD 発症に関わる HLA の遺伝子多型については未だ報告がない。そこで、NCGG バイオバンクに登録されている LOAD 患者 303 人と認知機能正常高齢者(Cognitively normal: CN)1717 人の WGS データを用いて、LOAD と関連する HLA 遺伝子多型を網羅的に調査した。その結果、*APOEε4* を持たない集団では、HLA-DRB1*09:01 と HLA-DQB1*03:03 のアレル頻度が LOAD 患者に有意に高くなっていることが判明した。また、この HLA-DRB1*09:01 と HLA-DQB1*03:03 のアレル頻度は、欧米人ではあまり見られない、日本人を含む東アジア人特異的に認められるアレルであることも見出した。本研究で同定した HLA ハプロタイプの HLA-DRB1 と HLA-DQB1 は、HLA クラス II に属すが、HLA クラス II 分子は、細胞表面に抗原を提示し、その抗原を T 細胞が T 細胞受容体(TCR)によって認識することで、 $CD4^+$ ヘルパー T 細胞への分化を促進させることが知られている。そこで、本研究で同定されたハプロタイプと TCR の多様性に関連があるかを調べた結果、本研究で同定された HLA ハプロタイプとの関連は認められなかったが、TCR の α 鎖の多様性の低下が LOAD 発症に関与していることが新たに判明した(Shigemizu D, Ozaki K et al. *NPJ Aging* 2024)。

(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。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、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の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創薬の可能性についてさらに精査している。

(5) LOAD 関連 *SHARPIN* バリエントの機能解析

SHARPIN レアバリエントの機能解析として、CRISPR-Cas9 システムを用いたゲノム編集による HEK293 細胞(HEK293 細胞はニューロン由来の細胞と同等の遺伝子発現数があることが知られており、変異機能解析のスクリーニング段階に適している)への変異ノックインを進めた。変異アレルを迅速に検出できる系をインバーダーアッセイシステムにより構築し、ノックイン細胞を獲得した。このノックイン細胞を用いた機能解析として、以前に強制発現系で行った解析である、細胞内局在および TNF- α 誘導時の NF κ B の活性化について確認したところ、強制発現した変異型 *SHARPIN* とは異なり、内因性の変異型 *SHARPIN* は野生型同様に細胞質に均一に分布した。一方、TNF- α 誘導性 NF- κ B 活性化に対しては、より顕著な抑制が見られた。さらに、*SHARPIN* はアミロイド β (A β)の分解に関与する可能性が報告されていたことから、この *SHARPIN* 変異の A β 分泌量に与える影響について本ノックイン細胞を使用した A β_{1-40} および A β_{1-42} における ELISA 系にて確認したところ、A β_{1-40} 、および、A β_{1-42} の分泌が共に増加することが判明し、LOAD 発症の一機序として *SHARPIN* 変異による A β 増加が強くと示唆されている(Asanomi Y, Ozaki K et al. *J Hum Genet* 2024)。ノックイン細胞に加えて *Sharpin* 変異型ノックインマウスの作製を完了し、複数のノックインマウスを使用したインテリケージシステムにより行動解析を現在外注にて進めており、*in vivo* におけるファンクショナルジェノミクスも進めている。

(6) クリニカルシーケンス

本年度は3症例(家族性アルツハイマー病疑い1例、CADASIL疑い1例、家族性DLB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、アルツハイマー病関連遺伝子(*APP*, *PSEN1*, *PSEN2*, *TREM2*, *MAPT*)やCADASIL関連遺伝子、その他認知症関連遺伝子の既知疾患変異は認められなかった。家族性アルツハイマー病疑い1例についてはアルツハイマー病との関連が不明な*APOE*遺伝子のε7型となる2つのバリエーションが見つかった(家族性III型高脂血症関連バリエーション)。認知症感受性*APOE*型はε3/ε3型であった。

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)
- 3) 日本人類遺伝学会評議委員(尾崎浩一)

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Suganuma M, Furutani M, Hosoyama T, Mitsumori R, Otsuka R, Takemura M, Matsui Y, Nakano Y, Niida S, Ozaki K, Satake S, Shigemizu D. Identification of potential blood-based biomarkers for frailty by using an integrative approach. *Gerontology*. 2024; doi: 10.1159/000538313.
- 2) Kikuchi M, Miyashita A, Hara N, Kasuga K, Saito Y, Murayama S, Kakita A, Akatsu H, Ozaki K, Niida S, Kuwano R, Iwatsubo T, Nakaya A, Ikeuchi T. Polygenic effects on the risk of Alzheimer's disease in the Japanese population. *Alzheimer's Research and Therapy*. 2024;16 (1): 45.
- 3) Asanomi Y, Kimura T, Shimoda N, Shigemizu D, Niida S, Ozaki K*. CRISPR/Cas9-mediated knock-in cells of the late-onset Alzheimer's disease-risk variant, SHARPIN G186R, reveal reduced NF-κB pathway and accelerated Aβ secretion. *Journal of Human Genetics*. 2024; OK69:171-176.
- 4) Shigemizu D, Fukunaga K, Yamakawa A, Suganuma M, Fujita K, Kimura T, Mushiroda T, Sakurai T, Niida S, Ozaki K*. The HLA-DRB1*09:01-DQB1*03:03 haplotype is associated with the risk for late-onset Alzheimer's disease in *APOE* ε4-negative Japanese adults. *npj Aging*. 2023;10 (1):3.
- 5) Liu X, Matsunami M, Horikoshi M, Ito S, Ishikawa Y, Suzuki K, Momozawa Y, Niida S, Kimura R, Ozaki K, Maeda S, Imamura M, Terao C. Natural Selection Signatures in the Hondo and Ryukyu Japanese Subpopulations. *Mol Biol Evol*. 2023;40(10).
- 6) Guen YL, 間 122 名, Ozaki K, Sims R, Foo JN, Flier W, Ikeuchi T, Ramirez A, Mata I, Ruiz A, Gan-Or Z, Lambert JC, Greicius MD, Mignot E. **Multi-ancestry HLA analysis in Alzheimer's and Parkinson's diseases uncovers a shared adaptive immune response mediated by HLA-DRB1*04**. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2023;120(36): e2302720120.
- 7) Sleiman PM, Qu H, Connolly JJ, Mentch F, Pereira A, Lotufo PA, Tollman S, Choudhury A, Ramsay M, Kato N, Ozaki K, Mitsumori R, Jeon J, Hong CH, Son SJ, Roh HW, Lee D, Mukadam N, Foote IF, Marshall C, Butterworth A, Prins BP, Glessner J, Hakonarson H, on behalf of the DAC and IHCC consortium. Trans-ethnic Genomic Informed Risk Assessment for Alzheimer's disease: An International Hundred K+ Cohorts Consortium Study. *Alzheimer's & Dementia*. 2023;19(12):5765-5772.

- 8) Koike Y, 間 42 名, Ozaki K, Momozawa Y; Genetic Study Group of Investigation Committee on Ossification of the Spinal Ligaments; Yamazaki M, Okawa A, Matsumoto M, Iwasaki N, Terao C, Ikegawa S. Genetic insights into ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine. *Elife*. 2023;12: e86514.
- 9) Furutani M, Suganuma M, Akiyama S, Mitsumori R, Takemura M, Matsui Y, Satake S, Nakano Y, Niida S, Ozaki K, Hosoyama T, Shigemizu D. RNA-sequencing analysis identification of potential biomarkers for diagnosis of sarcopenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2023;78(11):1991-1998.
- 10) Shigemizu D, Akiyama S, Suganuma M, Furutani M, Yamakawa A, Nakano Y, Ozaki K, Niida S. Classification and deep-learning-based prediction of Alzheimer disease subtypes by using genomic data. *Translational Psychiatry*. 2023;13(1):232.
- 11) Nishito Y, Motoi N, Arai Y, Hiraoka N, Shibata T, Sonobe Y, Kayukawa Y, Hashimoto E, Takahashi M, Fujii E, Nishizawa T, Fukuda H, Ohashi K, Arai K, Mizoguchi Y, Yoshida Y, Watanabe S, Yamashita M, Kitano S, Sakamoto H, Nagata Y, Mitsumori R, Ozaki K, Niida S, Kanai Y, Hirayama A, Soga T, Maruyama T, Tsukada K, Yabuki N, Shimada M, Kitazawa T, Natori O, Sawada N, Kato A, Yoshida T, Yasuda K, Mizuno H, Tsunoda H, Ochiai A, Aoki K. Tumor-infiltrating lymphocyte profiling defines three immune subtypes of NSCLC with distinct signaling pathways and genetic alterations. *Cancer Research Communications*. 2023; 3 (6): 1026-1040.

(2) 書籍・総説

- 1) 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. 科学評論社. Vol. 98 NO.2, p171-178. 2023.
- 2) 尾崎浩一. 日本人の新たなアルツハイマー病リスク遺伝子. *Dementia Japan*. 日本認知症学会誌. Vol. 37 NO. 2 April, p239-249. 2023.
- 3) 宮下哲典, 原 範和, 春日健作, 菊池正隆, 尾崎浩一, 新飯田俊平, 池田真理, 柿田明美, 池内健. APOE の遺伝型とレアミスセンスバリエント:臨床応用への可能性. *Dementia Japan*. 日本認知症学会誌. Vol. 37 NO. 2 April, p250-257. 2023.
- 4) 尾崎浩一. ゲノム研究を基盤とした認知症の病態解明とゲノム医療への応用. 医療の広場. 政策医療振興財団. 第 63 巻 第 9 号, p4-10. 2023.

(3) 特許

(4) その他

- 1) 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.

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 尾崎浩一. 日本人における大規模ゲノム解析を基盤とした認知症研究. 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2回共同シンポジウム. 2024 年 3 月 30 日. 大府.

- 2) 浅海裕也, 尾崎浩一. 遅発性アルツハイマー病のリスクとなる SHARPIN 新規機能的ミスセンスバリエーションの同定と機能解析. 第 96 回日本生化学会大会, シンポジウム. 2023 年 11 月 1 日. 福岡.

(2) 国際学会

- 1) Suganuma M, Furutani M, Hosoyama T, Akiyama S, Mitsumori R, Otsuka R, Takemura M, Matsui Y, Nakano Y, Niida S, Ozaki K, Satake S, and Shigemizu D. An integrative approach to detect potential blood-based biomarkers for frailty. The American Society of Human Genetics 2023. 2023 年 11 月 4 日. Washington DC.
- 2) Mitsumori R, Asanomi Y, Shigemizu D, Akiyama S, Morizono T, Niida S, Ozaki K. Identification of an East Asian-specific variant associated with Lewy bodies dementia by genome-wide association study in Japanese subjects. The American Society of Human Genetics 2023. 2023 年 11 月 3 日. Washington DC.
- 3) Kimura T, Suganuma M, Hosoyama T, Sawamura K, Shimoda N, Ogiso N, Niida S, Ozaki K, and Shigemizu D. Functional analysis of MFSD3 associated with dementia with Lewy bodies. The American Society of Human Genetics 2023. 2023 年 11 月 3 日. Washington DC.
- 4) Asanomi Y, Kimura T, Shimoda N, Shigemizu D, Niida S, Ozaki K. CRISPR/Cas9-mediated knock-in of late-onset Alzheimer's disease-risk variant, SHARPIN G186R, lessens the NF- κ B pathway and accelerates A β secretion. The American Society of Human Genetics 2023. 2023 年 11 月 2 日. Washington DC.
- 5) Yamakawa A, Mitsumori R, Suganuma M, Akiyama S, Niida S, Ozaki K, Shigemizu D. RNA-seq data analysis identifies blood-based biomarkers for diagnosis and disease progression of Alzheimer's disease. The American Society of Human Genetics 2023. 2023 年 11 月 2 日. Washington DC.

(3) 一般発表

- 1) 木村哲晃, 菅沼睦美, 澤村嘉代子, 浅海裕也, 細山 徹, 下田修義, 小木曾昇, 新飯田俊平, 尾崎浩一, 重水大智. 日本人集団で見つかったレビー小体型認知症に関連する MFSD3 多型の機能解析. 第 42 回日本認知症学会学術集会. 2023 年 11 月 25 日. 奈良.
- 2) 山川明子, 光森理紗, 菅沼睦美, 秋山真太郎, 新飯田俊平, 尾崎浩一, 重水大智. 遺伝子発現データに基づくアルツハイマー病移行予測診断システムの開発. 第 42 回日本認知症学会学術集会. 2023 年 11 月 25 日. 奈良.
- 3) 宮下哲典, 原 範和, 光森理紗, 大日方藍, 月江珠緒, 長谷川舞衣, 五十嵐一也, 春日健作, 菊地正隆, 金田大太, 橋詰良夫, 齊藤祐子, 村山繁雄, 新飯田俊平, 尾崎浩一, 池内健. 日本人 AD における LATE、PART の感受性遺伝子解析. 第 42 回日本認知症学会学術集会. 2023 年 11 月 25 日. 奈良.
- 4) Shigemizu D, Ozaki K. (Oral, Invited, English) Genomic research on dementia in the Japanese population. Human Genetics Asia 2023, シンポジウム. 2023 年 10 月 12 日. 東京.
- 5) Asanomi Y, Kimura T, Shimoda N, Shigemizu D, Niida S, Ozaki K. Knock-in of late-onset Alzheimer's disease-risk variant SHARPIN G186R lessens NF- κ B pathway and accelerates A β secretion. Human Genetics Asia 2023. 2023 年 10 月 12 日. 東京.
- 6) Mitsumori R, Asanomi Y, Shigemizu D, Akiyama S, Morizono T, Niida S, Ozaki K. A genome wide association study identifies an East Asian-specific risk variant for Lewy body dementia in Japanese. Human

Genetics Asia 2023. 2023 年 10 月 12 日. 東京.

- 7) 木村哲晃, 菅沼睦美, 澤村嘉代子, 細山徹, 下田修義, 小木曾昇, 新飯田俊平, 尾崎浩一, 重水大智. 日本人集団で見つかったレビー小体型認知症に関連する MFSD3 多型の機能解析. 第 12 回日本認知症予防学会学術集会. 2023 年 9 月 15 日. 新潟.
- 8) Asanomi Y, Shigemizu D, Akiyama S, Mitsumori R, Niida S, Ozaki K. East Asian-specific late-onset Alzheimer's disease risk variant alters the endogenous SHARPIN function. International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG) Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023 年 6 月 12 日. 横浜.
- 9) Yamakawa A, Mitsumori R, Akiyama S, Niida S, Ozaki K, Shigemizu D. Identification of blood-based biomarkers associated with conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease by RNA-sequencing data analysis. International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG) Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023 年 6 月 13 日. 横浜.
- 10) Ishii K, Ma L, Shigemizu D, Asanomi Y, Nakamura H, Ozaki K, Watanabe K. Ferroptotic aspects of cartilage degeneration in mouse osteoarthritis. International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG) Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023 年 6 月 13 日. 横浜.
- 11) Kimura T, Suganuma M, Sawamura K, Hosoyama T, Ogiso N, Niida S, Ozaki K, Shigemizu D. MFSD3 loss of function with dementia with Lewy bodies causes an increase of butyrylcholinesterase activity in the brain. International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG) Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023 年 6 月 13 日. 横浜.
- 12) Mitsumori R, Asanomi Y, Shigemizu D, Akiyama S, Morizono T, Niida S, Ozaki K. Genome wide association study identifies new genetic risk loci for dementia with Lewy body in Japanese. International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG) Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023 年 6 月 13 日. 横浜.
- 13) Suganuma M, Furutani M, Hosoyama T, Akiyama S, Mitsumori R, Otsuka R, Takemura M, Matsui Y, Nakano Y, Niida S, Ozaki K, Satake S, Shigemizu D. Identification of blood-based biomarkers for early diagnosis of frailty through a combined analysis of the clinical data, gene-expression data, and aging-related factors. International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG) Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023 年 6 月 12 日. 横浜.
- 14) 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型認知症感受性座位の探索. 第 31 回日本医学会総会 2023 東京. 2023 年 4 月 21 日. 東京.

(4) その他

- 1) 尾崎浩一. 大規模ゲノム解析を基盤とした認知症研究. 第 2 回堺市認知症セミナー(共催; エーザイ株式会社). 2024 年 2 月 3 日. 堺.
- 2) 尾崎浩一. 大規模ゲノム解析を基盤とした老年病研究. 広島大学循環器内科リサーチセミナー. 2023 年 10 月 30 日. Web 開催.
- 3) 尾崎浩一. 予測ゲノミクス教育講演. 疾患ゲノム解析およびゲノム医療について. Educational セミナー(共催; ライフテクノロジーズジャパン株式会社). 2023 年 10 月 24 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「FUTURE-AF コホートにおけるジェノタイピングパイプラインとクオリティについて」. 2023 年度第 1 回班会議. 2023 年 9 月 11 日. Web 開催.
- 2) 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「国立長寿医療研究センターにおける認知症のゲノム解析」. 2023 年度第 1 回班会議. 2023 年 5 月 23 日. Web 開催.

VI. メディア

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 ゲノム医療実現バイオバンク利活用プログラム事業. 300 万円.
- 4) 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). 100 万円.
- 5) 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). 20 万円.
- 6) 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：木村哲晃, 菅沼睦美
研究補助員：花村愛子

III. 2023 年度の活動内容

1. 研究活動

(1) フレイルの血液バイオマーカーの同定

フレイルは加齢とともに心身が衰えた状態を示し、その患者数は高齢化社会の進展に伴い増加傾向にある。フレイルは適切なタイミングでの介入により健康寿命の延伸が可能である。しかし、これまでにフレイルを早期診断するための正確な客観的な指標は存在しなかった。そこで、我々はフレイル早期診断のための客観的な指標となるバイオマーカーの探索を行った。

国立長寿医療研究センターバイオバンクおよびロコモフレイルセンターに登録されている 61 名のフレイル患者および 43 名の健常者の血液データから骨格筋量と 4 つの老化関連因子(GDF15, Adiponectin, CXCL9, Apelin)をフレイル診断に役立つバイオマーカー候補として同定した。同定したバイオマーカー候補は、それぞれ J-CHS の 4 つの要素と強い相関を示した。中でも GDF15 が最も強い相関を示し、三つの要素(体重減少、疲労感、筋力低下)と相関が見られた。

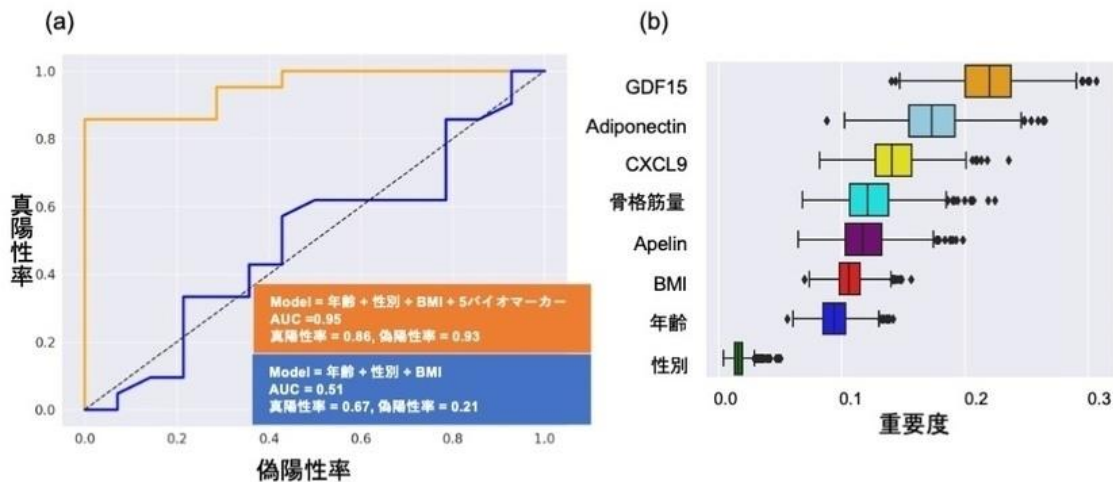


図1 予測モデルの精度評価

(a)オレンジ色は、年齢、性別、BMIに4つの老化因子と骨格筋量による予測モデル、青色は年齢、性別、BMIによる予測モデル。
 (b)予測モデルに使用された因子の重要度

同定したバイオマーカー候補の老化関連因子は、炎症との関連が報告されている。このことから、フレイル発症において炎症が重要な役割を果たしている可能性が示唆された。また、バイオマーカー候補の骨格筋量はフレイル患者で低下していた。骨格筋量の低下はサルコペニアの診断要素の一つであることから、サルコペニアは広義においてはフレイルに含まれると言える。以上の結果はフレイル病態の解明や予防法の開発につながるものと期待される。

(2) 日本人特異的に見られるアルツハイマー病発症に関わる HLA(ヒト白血球抗原)ハプロタイプの同定

遅発性アルツハイマー病(Late-onset Alzheimer's disease, 以下「LOAD」)は認知症で最も患者数が多く、遺伝要因や環境要因などが原因で発症するとされている。その発症要因として *APOE ε4* アレルや神経炎症が同定されている。神経炎症には免疫反応が深く関わっており、HLA がその重要な役割を担っている。HLA の遺伝子多型と LOAD 発症の関連には人種特異性が認められ、その関連性が複数報告されているが、日本人における報告例はこれまでない。

そこで、国立長寿医療研究センターバイオバンクに登録されている LOAD 患者 303 人と認知機能正常高齢者 1717 人の全ゲノム配列データを用いて、LOAD と関連する HLA 遺伝子多型を網羅的に探索した。その結果、*APOE ε4* を持たない集団で、HLA-DRB1*09:01 と HLA-DQB1*03:03 のアレル頻度が LOAD 患者において有意に高くなっていることが確認された(図 2)。この HLA-DRB1*09:01 と HLA-DQB1*03:03 のアレル頻度は、日本人を含む東アジア人特異的に認められるアレルである。HLA-DRB1*09:01 と HLA-DQB1*03:03 は連鎖不平衡が強いため($r^2 = 0.88$)、HLA-DRB1*09:01-DQB1*03:03 ハプロタイプと LOAD 症との関連を調べた。その結果、*APOE ε4* を持たない集団において、このハプロタイプの保因者は非保因者と比べて、LOAD 発症リスクが 1.81 倍上昇することが明らかになった。

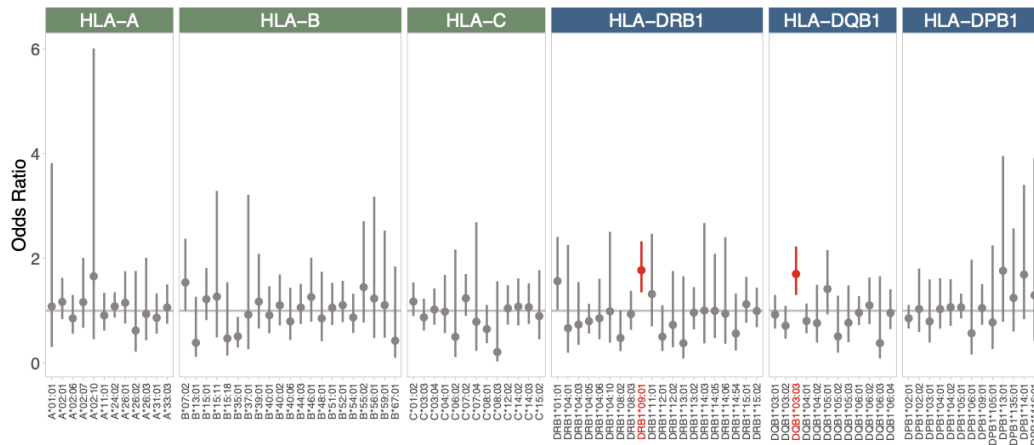


図2 APOE ε4を持たない集団におけるHLA遺伝子多型解析結果
HLAクラスI (A、B、C)とクラスII (DRB1、DQB1、DPB1)の遺伝子多型。赤色で示すHLA-DRB1*09:01とDQB1*03:03がLOADとの関連がされた。エラーバーは95%信頼区間を表す。

同定された HLA ハプロタイプの HLA-DRB1 と HLA-DQB1 は、HLA クラス II に属する。HLA クラス II 分子は、細胞表面に抗原を提示し、その抗原を T 細胞が T 細胞受容体(TCR)によって認識することで、CD4 +ヘルパーT 細胞への分化を促す。そこで、TCR の多様性と LOAD の関連を調べた。その結果、同定した HLA ハプロタイプとは関係ないが、TCR の α 鎖の多様性の低下が LOAD 発症に関与していることが明らかになった。

以上の結果は、LOAD 病態の解明や予防法の開発につながるものと期待される。

2. 社会活動

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) [Suganuma M](#), Furutani M, Hosoyama T, Mitsumori R, Otsuka R, Takemura M, Matsui Y, Nakano Y, Niida S, Ozaki K, Satake S, [Shigemizu D](#). Identification of potential blood-based biomarkers for frailty by using an integrative approach. *Gerontology*. 2024;doi: 10.1159/000538313.
- 2) [Shigemizu D](#), Fukunaga K, Yamakawa A, [Suganuma M](#), Fujita K, [Kimura T](#), Watanabe K, Mushiroda T, Sakurai T, Niida S, Ozaki K. The HLA-DRB1*09:01-DQB1*03:03 haplotype is associated with the risk for late-onset Alzheimer's disease in *APOE* ε4-negative Japanese adults. *NPJ Aging*. 2024;10(1):3.
- 3) [Shigemizu D](#), Akiyama S, [Suganuma M](#), Furutani M, Yamakawa A, Nakano Y, Ozaki K, Niida S. Classification and deep-learning-based prediction of Alzheimer's disease subtypes by using genomic data. *Transl Psychiatry*. 2023;13:232.

(2) 書籍・総説

- 1) [重水大智](#). 認知症の遺伝について. 認知症サポート SOMPO 笑顔倶楽部. 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

- 1) Shigemizu D. J-MINT study approaching from genomic research. NJ-FINGERS Symposium. 2023 年 12 月 15 日. 大府.
- 2) Shigemizu D. Genomic research on dementia in the Japanese population. NCGG ICAH TMIG Joint Symposium 2023 IAGG-AOR Satellite. 2023 年 10 月 17 日. 東京.
- 3) Shigemizu D., Ozaki K. Genomic research on dementia in the Japanese population. Human Genetics Asia 2023. 2023 年 10 月 12 日. 東京.

(3) 一般発表

- 1) 木村哲晃, 菅沼睦美, 澤村嘉代子, 浅海裕也, 細山 徹, 下田修義, 小木曾昇, 新飯田俊平, 尾崎浩一, 重水大智. 日本人集団で見つかったレビー小体型認知症に関連する MFSD3 多型の機能解析. 第 42 回日本認知症学会学術集会. 2023 年 11 月 25 日. 奈良.
- 2) 山川明子, 光森理紗, 菅沼睦美, 秋山真太郎, 新飯田俊平, 尾崎浩一, 重水大智. 遺伝子発現データに基づくアルツハイマー病移行予測診断システムの開発. 第 42 回日本認知症学会学術集会. 2023 年 11 月 25 日. 奈良.
- 3) Suganuma M., Furutani M, Hosoyama T, Akiyama S, Mitsumori R, Otsuka R, Takemura M, Matsui Y, Nakano Y, Niida S, Ozaki K, Satake S, Shigemizu D. An integrative approach to detect potential blood-based biomarkers for frailty. The American Society of Human Genetics. 2023 年 11 月 4 日. WASHINGTON, DC.
- 4) Mitsumori R, Asanomi Y, Shigemizu D., Akiyama S, Morizono T, Niida S, Ozaki K. Identification of an East Asian-specific variant associated with Lewy bodies dementia by genome-wide association study in Japanese subjects. The American Society of Human Genetics. 2023 年 11 月 3 日. WASHINGTON, DC.
- 5) Kimura T., Suganuma M., Hosoyama T, Sawamura K, Shimoda N, Ogiso N, Niida S, Ozaki K, Shigemizu D. Functional analysis of MFSD3 associated with dementia with Lewy bodies. The American Society of Human Genetics. 2023 年 11 月 3 日. WASHINGTON, DC.
- 6) Asanomi Y, Kimura T., Shimoda N, Shigemizu D., Niida S, Ozaki K. CRISPR/Cas9-mediated knock-in of late-onset Alzheimer's disease-risk variant, SHARPIN G186R, lessens the NF- κ B pathway and accelerates A β secretion. The American Society of Human Genetics. 2023 年 11 月 2 日. WASHINGTON, DC.
- 7) Yamakawa A, Mitsumori R, Suganuma M., Akiyama S, Niida S, Ozaki K, Shigemizu D. RNA-seq data analysis identifies blood-based biomarkers for diagnosis and disease progression of Alzheimer's disease. The American Society of Human Genetics. 2023 年 11 月 2 日. WASHINGTON, DC.
- 8) Shigemizu D., Sakai Y, Honjo K, Wakao N, Matsui H, Shimada H, Mitsumori R, Ozaki K, Watanabe

- K. Genome-wide association study for non-specific chronic pain in Japanese elderly. Human Genetics Asia 2023. 2023年10月12日. 東京.
- 9) Suganuma M, Furutani M, Hosoyama T, Akiyama S, Mitsumori R, Otsuka R, Takemura M, Matsui Y, Nakano Y, Niida S, Ozaki K, Satake S, Shigemizu D. Identification of potential blood-based biomarkers for frailty by using an integrative approach. Human Genetics Asia 2023. 2023年10月12日. 東京.
 - 10) Kimura T, Suganuma M, Hosoyama T, Sawamura K, Shimoda N, Ogiso N, Niida S, Ozaki K, Shigemizu D. Functional analysis of MFSD3 associated with dementia with Lewy bodies. Human Genetics Asia 2023. 2023年10月12日. 東京.
 - 11) Mitsumori R, Asanomi Y, Shigemizu D, Akiyama S, Morizono T, Niida S, Ozaki K. A genome wide association study identifies an East Asian-specific risk variant for Lewy bodies dementia in Japanese. Human Genetics Asia 2023. 2023年10月12日. 東京.
 - 12) Asanomi Y, Kimura T, Shimoda N, Shigemizu D, Niida S, Ozaki K. Knock-in of late-onset Alzheimer's disease-risk variant SHARPIN G186R lessens NF- κ B pathway and accelerates A β secretion. Human Genetics Asia 2023. 2023年10月12日. 東京.
 - 13) Yamakawa A, Mitsumori R, Suganuma M, Akiyama S, Niida S, Ozaki K, Shigemizu D. Exploration of blood-based biomarkers to predict the progression of Alzheimer's disease by RNA-sequencing data analysis. Human Genetics Asia 2023. 2023年10月12日. 東京.
 - 14) 木村哲晃, 菅沼睦美, 澤村嘉代子, 細山 徹, 下田修義, 小木曾昇, 新飯田俊平, 尾崎浩一, 重水大智. 日本人集団で見つかったレビー小体型認知症に関連するMFSD3多型の機能解析. 第12回日本認知症予防学会学術集会. 2023年9月16日. 新潟. (浦上賞)
 - 15) 山川明子, 光森理紗, 菅沼睦美, 秋山真太郎, 新飯田俊平, 尾崎浩一, 重水大智. RNA-seq データ解析に基づく軽度認知機能障害からアルツハイマー型認知症への移行に関する血液バイオマーカーの探索. 第12回日本認知症予防学会学術集会. 2023年9月15日. 新潟. (浦上賞)
 - 16) 山川明子, 光森理紗, 菅沼睦美, 秋山真太郎, 新飯田俊平, 尾崎浩一, 重水大智. Identification of blood-based biomarkers associated with conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease by RNA-sequencing data analysis. IIBMP2023. 2023年9月7-8日. 柏.
 - 17) Li J, Yasuoka M, Kinoshita K, Hirano Y, Maeda K, Takemura M, Matsui Y, Hosoyama T, Shigemizu D, Arai H, Satake S. Association between spatio-temporal gait parameters and the risk of falls in older adults. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023年6月14日. 横浜.
 - 18) Li J, Hosoyama T, Shigemizu D, Yasuoka M, Kinoshita K, Maeda K, Takemura M, Matsui Y, Arai H, Satake S. Circulating CXCL9 levels, but not CXCL10 levels, were associated with frailty in older adults. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023年6月14日. 横浜.
 - 19) Ishii K, Ma L, Shigemizu D, Asanomi Y, Nakamura H, Ozaki K, Watanabe K. Ferroptotic aspects of cartilage degeneration in mouse osteoarthritis. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023年6月13日. 横浜.
 - 20) Kimura T, Suganuma M, Sawamura K, Hosoyama T, Ogiso N, Niida S, Ozaki K, Shigemizu D. MFSD3 loss of function with dementia with Lewy bodies causes an increase of butyrylcholinesterase activity in the brain. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023年6月13日. 横浜.
 - 21) Mitsumori R, Asanomi Y, Shigemizu D, Akiyama S, Morizono T, Niida S, Ozaki K. Genome wide

association study identifies new genetic risk loci for dementia with Lewy body in Japanese. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023 年 6 月 13 日.横浜.

22) Asanomi Y, Shigemizu D, Akiyama S, Mitsumori R, Niida S, Ozaki K. East Asian-specific late-onset Alzheimer's disease risk variant alters the endogenous SHARPIN function. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023 年 6 月 13 日.横浜.

23) Yamakawa A, Mitsumori R, Akiyama S, Niida S, Ozaki K, Shigemizu D. Identification of blood-based biomarkers associated with conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease by RNA-sequencing data analysis. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023 年 6 月 12 日.横浜.

24) Suganuma M, Furutani M, Hosoyama T, Akiyama S, Mitsumori R, Otsuka R, Takemura M, Matsui Y, Nakano Y, Niida S, Ozaki K, Satake S, Shigemizu D. Identification of blood-based biomarkers for early diagnosis of frailty through a combined analysis of the clinical data, gene-expression data, and aging-related factors. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023 年 6 月 12 日.横浜.

25) 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. 第 31 回日本医学会総会 2023 東京. 2023 年 4 月 22 日. 東京. (理事長賞)

(4) その他

1) 重水大智. 広島大学大学院リサーチミーティング. 2023 年 12 月 11 日. WEB 開催.

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」. 2023 年度第 2 回班会議. 2024 年 3 月 8 日. WEB 開催.
- 2) 重水大智. AMED ゲノム創薬基盤推進研究事業「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」. 令和 5 年度第 2 回研究進捗報告会. 2024 年 2 月 14 日. 東京.
- 3) 重水大智. AMED ゲノム創薬基盤推進研究事業「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」. 令和 5 年度第 1 回研究進捗報告会. 2023 年 5 月 17 日. 東京.

VI. メディア

VII. 受賞

- 1) 重水大智. 全ゲノム解析からサルコペニア診断に有効なバイオマーカーの探索と病態メカニズムの解明. 令和 5 年度(第 36 回)公益財団法人中富健康科学振興財団研究助成受賞.
- 2) 重水大智. (論文)Whole-genome sequencing reveals novel ethnicity-specific rare variants associated with Alzheimer's disease. (Mol Psychiatry. 2022 May;27(5):2554-2562.) 令和 5 年度 公益財団法人 三井住友海上福祉財団 高齢者福祉分野 財団奨励賞.
- 3) 木村哲晃, 菅沼睦美, 澤村嘉代子, 細山 徹, 下田修義, 小木曾昇, 新飯田俊平, 尾崎浩一, 重水大智. 日本人集団で見つかったレビー小体型認知症に関連する MFSD3 多型の機能解析. 第 12 回日本認知症予防学会学術集会 浦上賞.
- 4) 山川明子, 光森理紗, 菅沼睦美, 秋山真太郎, 新飯田俊平, 尾崎浩一, 重水大智. RNA-seq データ解

析に基づく軽度認知機能障害からアルツハイマー型認知症への移行に関与する血液バイオマーカの探索. 12 回日本認知症予防学会学術集会 浦上賞.

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の探索および予防介入への展開. 長寿科学研究開発事業. 450 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(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). 90 万円(総額 1,360 万円).
- 5) 重水大智(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探索および予防医療への展開. 国立高度専門医療研究センター横断的研究推進費. 600 万円.
- 6) 木村哲晃(分担). J-RDMM による小型モデル生物を用いた希少・未診断疾患の *in vivo* 解析. 難治性疾患実用化研究事業. 231 万円.
- 7) 木村哲晃(代表). 日本人特異的な認知症発症に関わる感受性遺伝子変異(レアバリエント)の機能解析. 科学研究費助成事業(科研費). 基盤研究(C). 170 万円(総額 360 万円).

ゲノム機能解析室

I. 研究室概要

ゲノム機能解析室は、2023 年度からメディカルゲノムセンター内に新たに発足した、新しい研究室で、疾患に関連する遺伝子の機能解析を行うことを目的とする。疾患の対象は認知症を中心とする高齢者特有の疾患で、研究の対象とする遺伝子はゲノムワイド関連解析、RNA シーケンス網羅的メチル化解析、から見出された遺伝子である。具体的には、疾患関連遺伝子のホモログをマウスやゼブラフィッシュでノックアウトしたり、あるいは疾患関連バリエーションのノックイン動物を作成したりしてその機能解析を主に個体レベルで行う。その他、前身の分子機能解析室の業務を引き継ぎ、所内研究者のリクエストに応じて、遺伝子改変動物の作成も引き続き行っている。また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。

II. 構成員

室 長：下田修義

研 究 員：山越貴水

研究補助員：澤村嘉代子, 西村夕子

III. 2023 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

マウスに加え、ヒト遺伝子の機能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。2023 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 1 件、同じくノックアウトマウスの作出 1 件に、実験動物管理室の協力のもとに対応した。また当室では以前、新規アミロイドーシス関連遺伝子を見出していたので、その遺伝子の変異体の作成も行った。

(2) DNA メチル化に関する研究 ①老化の作動原理

脊椎動物ゲノムの DNA メチル化パターン、すなわちエピゲノム、は加齢とともに緩やかに変化することが知られ、その現象はエピジェネティックドリフトと呼ばれている。当室では、このエピジェネティックドリフトと老化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一気に *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。エピジェネティックドリフトと老化の因果関係を調べるために、私たちは本年度、ゼブラフィッシュゲノムに存在する 6 種類の *de novo* メチル化酵素遺伝子すべてに変異をもつ 6 重変異体を作成した。もしその 6 重変異体からの胚でエピジェネティックドリフトが解消されなければ、その胚、あるいはその胚から育つ個体は短命となることが予想された。ところがその予想に反して 6 重変異体からの胚では *de novo* メチル化が正常に起こり、エピジェネティックドリフトは正常に解消されることがわかった。したがってゼブラフィッシュのエピゲノムは既知の *de novo* メチル化酵素ではない、ほかの *de novo* メチル化酵素が担っていることが明らかになった。

(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 DNA の、非常に安定な修飾であり、疾患と関連する血中 DNA メチル化変動が見つけ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、6 つの DNA メチル化差異領域(DMR)を見出すことに成功し、確認実験においてそのうち 5 つの DMR で再現性が取れた。そしてそれらの DMR 情報を用いることで、アルツハイマー型認知症患者と正常高齢者を高い精度で見分けることができるということが分かった。

2. 社会活動

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Yasuno F, Kimura Y, Ogata A, Ikenuma H, Abe J, Minami H, Nihashi T, Yokoi K, Hattori S, Shimoda N, Watanabe A, Kasuga K, Ikeuchi T, Takeda A, Sakurai T, Ito K, Kato T. Trait-anxiety and glial-related neuroinflammation of the amygdala and its associated regions in Alzheimer's disease: A significant correlation. *Brain, Behavior, & Immunity - Health* 2024; 38: 100795.
- 2) Asanomi Y, Kimura T, Shimoda N, Shigemizu D, Niida S, Ozaki K. CRISPR/Cas9-mediated knock-in cells of the late-onset Alzheimer's disease-risk variant, SHARPIN G186R, reveal reduced NF- κ B pathway and accelerated A β secretion. *Journal of Human Genetics* 2024; 69(5): 171-176.

(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) 木村哲晃, 菅沼睦美, 澤村嘉代子, 細山 徹, 下田修義, 小木曾昇, 新飯田俊平, 尾崎浩一, 重水大智. 日本人集団で見つかったレビー小体型認知症に関連する *MFSD3* 多型の機能解析. 日本認知症予防学会, 年会. 2023 年 9 月 15 日. 新潟.

- 2) 浅海裕也, 木村哲晃, 下田修義, 重水大智, 新飯田俊平, 尾崎浩一. CRISPR/Cas9 システムを用いた遅発性アルツハイマー病リスクバリエント *SHARPIN* G186R ノックイン細胞の作製と機能解析. 日本人類遺伝学会第 68 回大会・Human Genetics Asia 2023. 2023 年 10 月 12 日. 東京.
- 3) 木村哲晃, 菅沼睦美, 細山 徹, 澤村嘉代子, 下田修義, 小木曾昇, 新飯田俊平, 尾崎浩一, 重水大智. Functional analysis of *MFSD3* associated with dementia with Lewy bodies. 日本人類遺伝学会第 68 回大会・Human Genetics Asia 2023. 2023 年 10 月 12 日. 東京.
- 4) 木村哲晃, 菅沼睦美, 澤村嘉代子, 浅海裕也, 細山 徹, 下田修義, 小木曾昇, 新飯田 俊平, 尾崎浩一, 重水大智. 日本人集団で見つかったレビー小体型認知症に関連する *MFSD3* 多型の機能解析. 第 42 回日本認知症学会学術集会. 2023 年 11 月 25 日. 奈良.
- 5) Kimura T, Suganuma M, Hosoyama T, Sawamura K, Shimoda N, Ogiso N, Niida S, Ozaki K, and Shigemizu D. Functional analysis of *MFSD3* associated with dementia with Lewy bodies. The American Society of Human Genetics' annual meeting. 2023 年 11 月 3 日. WASHINGTON, DC.

(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

オミクスデータ統合解析室

I. 研究室概要

ヒト全ゲノム塩基配列や網羅的な遺伝子発現情報であるトランスクリプトームのオミクスデータと臨床情報をデータベースとして統合し、その膨大なデータから診断法や治療法、そして予防法の開発を目指す。また、日々蓄積されていくデータの更新などデータベースの維持管理を担う。

1. 次世代シーケンサー大規模データ解析パイプラインの構築、運用

- ・ヒトゲノムデータからバリエント同定までの一連の解析パイプラインの構築、運用
- ・トランスクリプトーム解析から遺伝子発現差解析までの一連の解析手法の構築、運用

2. データベース開発と研究基盤の構築

- ・バリエント、遺伝子発現量、マイクロ RNA 発現量、臨床情報等のマルチオミクスデータの一元管理

3. 統合マルチオミクスデータ解析からの診断、治療、予防に関わる因子の同定につながる解析手法の開発

- ・統合データベースから疾患関連因子の同定、ならびに疾患発症予測モデルの構築

II. 構成員

室 長：重水大智(兼任)

研 究 員：秋山真太郎(~7月), 森園 隆, 山川明子

III. 2023 年度の活動内容

1. 研究活動

(1) 大規模ゲノム解析による遅発性アルツハイマー病のサブタイプに関する研究

遅発性アルツハイマー病(Late-onset Alzheimer's disease: LOAD)は、高齢者でもっとも多く見られる認知症であり、環境因子や遺伝因子が複雑に関わり発症すると考えられている。遺伝因子の LOAD 発症寄与率は 60~80%と推定されており、病因と病態進行に関わる遺伝因子が多数存在することが明らかになりつつある。LOAD では、患者間でその症状や病態が異なることも知られており、この多様性は LOAD の背景にある遺伝因子の違いを暗示している可能性がある。これまでに MRI 画像のデータから LOAD サブタイプ分類を行った研究が散見されているが、遺伝因子の側面からの研究報告はない。

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の大規模ゲノムデータを用いて、LOAD サブタイプ分類を実施した。LOAD 患者 1947 名と認知機能正常高齢者(Cognitively normal: CN)2192 名の全ゲノムデータを用いたエナジーランドスケープ解析から LOAD サブタイプの分類を調べた。その結果、**LOAD 患者が遺伝的に 2 つのタイプに分類される**ことを見出した(図 1)。それぞれのサブタイプを特徴づける遺伝子を調べたところ、タイプ I は APOE 関連遺伝子と免疫関連遺伝子(RELB, CBLC)によって特徴づけられていた。一方、タイプ II は腎機能障害に関連する遺伝子(AXDN1, FBPI, MIR2278)によって特徴づけられていた。また、血液検査結果の腎機能障害と関連性を調査した結果、**腎機能障害関連遺伝子によって特徴づけられたタイプ II でのみ、アルブミン値とヘモグロビン値が共に LOAD 患者で有意に低下**していることが確認された。

LOAD のサブタイプ分類を考慮した発症予測モデルを、深層学習の手法の一つであるニューラルネットワークを用いて開発した。その結果、4137 名の学習セットに対する予測精度は 0.694(2870/4137)、3145 名のテストセットに対する予測精度は 0.687(2162/3145)と、共に比較的**高い予測能を示す疾患発症予測モデル**

ルの開発に成功した。

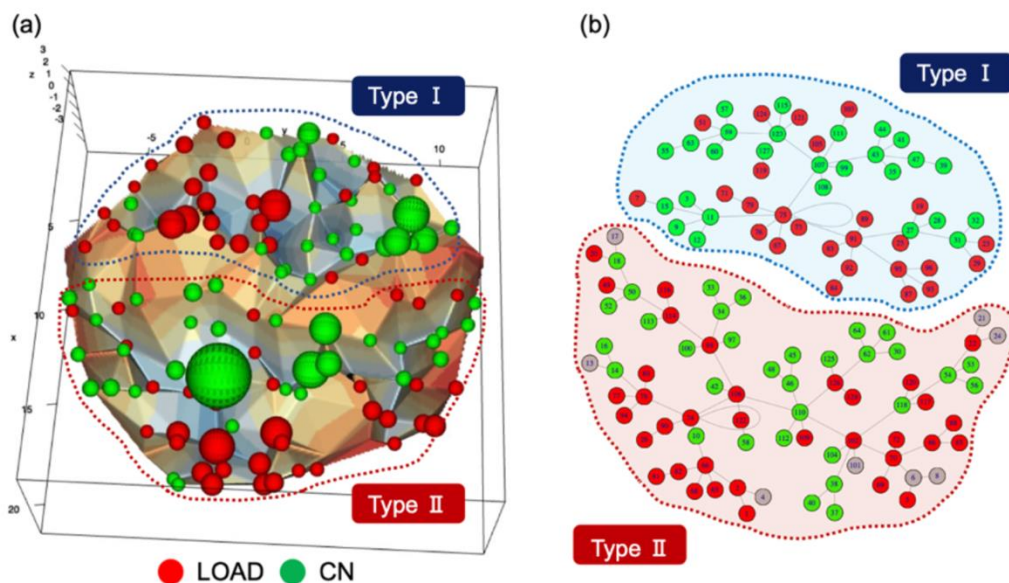


図 1 エナジーランドスケープ解析から得られた非連結グラフ

(a) 三次元による視覚化 (b) 二次元による視覚化

(2) データ容量の調査と新規サーバ設置

NCGG バイオバンクに日々蓄積されるヒト全ゲノムデータならびにトランスクリプトームデータに対応すべく、開発環境である計算機サーバの容量も更新していく必要がある。この先どの程度の容量が必要か数年単位で見積もり、最適な容量のサーバを設置した。また、少しでも節約するために、不要データの調査やバックアップ管理を見直し、適宜対処した。

(3) データベース開発の事前調査

一元管理を目的としたデータベースの開発として、ゲノムデータからのバリエーションデータとトランスクリプトームデータからの遺伝子発現量データ、そして臨床情報について必要な項目の洗い出しに着手した。特に臨床情報については、データベースのデータ項目として統一がなされていないことが多いため、十分な調査が必要となる。また、臨床現場によってデータ項目の変更がなされることもあるため、連携をとる体制を整えることも重要な課題の一つとなっている。

2. 社会活動

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) [Shigemizu D](#), [Fukunaga K](#), [Yamakawa A](#), [Suganuma M](#), [Fujita K](#), [Kimura T](#), [Watanabe K](#), [Mushiroda T](#), [Sakurai T](#), [Niida S](#), [Ozaki K](#). The HLA-DRB1*09:01-DQB1*03:03 haplotype is associated with the risk for late-onset Alzheimer's disease in *APOE* ϵ 4-negative Japanese adults. *NPJ Aging*. 2024; 10(1):3.
- 2) [Shigemizu D](#), [Akiyama S](#), [Suganuma M](#), [Furutani M](#), [Yamakawa A](#), [Nakano Y](#), [Ozaki K](#), [Niida](#)

S. Classification and deep-learning-based prediction of Alzheimer's disease subtypes by using genomic data. *Transl Psychiatry*. 2023; 13:232.

(2) 書籍・総説

- 1) 重水大智. 認知症の遺伝について. 認知症サポート SOMPO 笑顔倶楽部. 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

- 1) Shigemizu D. J-MINT study approaching from genomic research. NJ-FINGERS Symposium. 2023 年 12 月 15 日. 大府.
- 2) Shigemizu D. Genomic research on dementia in the Japanese population. NCGG ICAH TMIG Joint Symposium 2023 IAGG-AOR Satellite. 2023 年 10 月 17 日. 東京.
- 3) Shigemizu D, Ozaki K. Genomic research on dementia in the Japanese population. Human Genetics Asia 2023. 2023 年 10 月 12 日. 東京.

(3) 一般発表

- 1) 木村哲晃, 菅沼睦美, 澤村嘉代子, 浅海裕也, 細山 徹, 下田修義, 小木曾昇, 新飯田俊平, 尾崎浩一, 重水大智. 日本人集団で見つかったレビー小体型認知症に関連する MFSD3 多型の機能解析. 第 42 回日本認知症学会学術集会. 2023 年 11 月 25 日. 奈良.
- 2) 山川明子, 光森理紗, 菅沼睦美, 秋山真太郎, 新飯田俊平, 尾崎浩一, 重水大智. 遺伝子発現データに基づくアルツハイマー病移行予測診断システムの開発. 第 42 回日本認知症学会学術集会. 2023 年 11 月 25 日. 奈良.
- 3) Suganuma M, Furutani M, Hosoyama T, Akiyama S, Mitsumori R, Otsuka R, Takemura M, Matsui Y, Nakano Y, Niida S, Ozaki K, Satake S, Shigemizu D. An integrative approach to detect potential blood-based biomarkers for frailty. The American Society of Human Genetics. 2023 年 11 月 4 日. WASHINGTON, DC.
- 4) Mitsumori R, Asanomi Y, Shigemizu D, Akiyama S, Morizono T, Niida S, Ozaki K. Identification of an East Asian-specific variant associated with Lewy bodies dementia by genome-wide association study in Japanese subjects. The American Society of Human Genetics. 2023 年 11 月 3 日. WASHINGTON, DC.
- 5) Kimura T, Suganuma M, Hosoyama T, Sawamura K, Shimoda N, Ogiso N, Niida S, Ozaki K, Shigemizu D. Functional analysis of MFSD3 associated with dementia with Lewy bodies. The American Society of Human Genetics. 2023 年 11 月 3 日. WASHINGTON, DC.
- 6) Asanomi Y, Kimura T, Shimoda N, Shigemizu D, Niida S, Ozaki K. CRISPR/Cas9-mediated knock-in of

- late-onset Alzheimer's disease-risk variant, SHARPIN G186R, lessens the NF- κ B pathway and accelerates A β secretion. The American Society of Human Genetics. 2023 年 11 月 2 日. WASHINGTON, DC.
- 7) Yamakawa A, Mitsumori R, Suganuma M, Akiyama S, Niida S, Ozaki K, Shigemizu D. RNA-seq data analysis identifies blood-based biomarkers for diagnosis and disease progression of Alzheimer's disease. The American Society of Human Genetics. 2023 年 11 月 2 日. WASHINGTON, DC.
 - 8) Shigemizu D, Sakai Y, Honjo K, Wakao N, Matsui H, Shimada H, Mitsumori R, Ozaki K, Watanabe K. Genome-wide association study for non-specific chronic pain in Japanese elderly. Human Genetics Asia 2023. 2023 年 10 月 12 日. 東京.
 - 9) Suganuma M, Furutani M, Hosoyama T, Akiyama S, Mitsumori R, Otsuka R, Takemura M, Matsui Y, Nakano Y, Niida S, Ozaki K, Satake S, Shigemizu D. Identification of potential blood-based biomarkers for frailty by using an integrative approach. Human Genetics Asia 2023. 2023 年 10 月 12 日. 東京.
 - 10) Kimura T, Suganuma M, Hosoyama T, Sawamura K, Shimoda N, Ogiso N, Niida S, Ozaki K, Shigemizu D. Functional analysis of MFSD3 associated with dementia with Lewy bodies. Human Genetics Asia 2023. 2023 年 10 月 12 日. 東京.
 - 11) Mitsumori R, Asanomi Y, Shigemizu D, Akiyama S, Morizono T, Niida S, Ozaki K. A genome wide association study identifies an East Asian-specific risk variant for Lewy bodies dementia in Japanese. Human Genetics Asia 2023. 2023 年 10 月 12 日. 東京.
 - 12) Asanomi Y, Kimura T, Shimoda N, Shigemizu D, Niida S, Ozaki K. Knock-in of late-onset Alzheimer's disease-risk variant SHARPIN G186R lessens NF- κ B pathway and accelerates A β secretion. Human Genetics Asia 2023. 2023 年 10 月 12 日. 東京.
 - 13) Yamakawa A, Mitsumori R, Suganuma M, Akiyama S, Niida S, Ozaki K, Shigemizu D. Exploration of blood-based biomarkers to predict the progression of Alzheimer's disease by RNA-sequencing data analysis. Human Genetics Asia 2023. 2023 年 10 月 12 日. 東京.
 - 14) 木村哲晃, 菅沼睦美, 澤村嘉代子, 細山 徹, 下田修義, 小木曾昇, 新飯田俊平, 尾崎浩一, 重水大智. 日本人集団で見つかったレビー小体型認知症に関連する MFSD3 多型の機能解析. 第 12 回日本認知症予防学会学術集会. 2023 年 9 月 16 日. 新潟. (浦上賞)
 - 15) 山川明子, 光森理紗, 菅沼睦美, 秋山真太郎, 新飯田俊平, 尾崎浩一, 重水大智. RNA-seq データ解析に基づく軽度認知機能障害からアルツハイマー型認知症への移行に関与する血液バイオマーカーの探索. 第 12 回日本認知症予防学会学術集会. 2023 年 9 月 15 日. 新潟. (浦上賞)
 - 16) 山川明子, 光森理紗, 菅沼睦美, 秋山真太郎, 新飯田俊平, 尾崎浩一, 重水大智. Identification of blood-based biomarkers associated with conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease by RNA-sequencing data analysis. IIBMP2023. 2023 年 9 月 7-8 日. 柏.
 - 17) Li J, Yasuoka M, Kinoshita K, Hirano Y, Maeda K, Takemura M, Matsui Y, Hosoyama T, Shigemizu D, Arai H, Satake S. Association between spatio-temporal gait parameters and the risk of falls in older adults. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023 年 6 月 14 日. 横浜.
 - 18) Li J, Hosoyama T, Shigemizu D, Yasuoka M, Kinoshita K, Maeda K, Takemura M, Matsui Y, Arai H, Satake S. Circulating CXCL9 levels, but not CXCL10 levels, were associated with frailty in older adults. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023 年 6 月 14 日. 横浜.
 - 19) Ishii K, Ma L, Shigemizu D, Asanomi Y, Nakamura H, Ozaki K, Watanabe K. Ferroptotic aspects of

cartilage degeneration in mouse osteoarthritis. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023 年 6 月 13 日. 横浜.

- 20) Kimura T, Suganuma M, Sawamura K, Hosoyama T, Ogiso N, Niida S, Ozaki K, Shigemizu D. MFSD3 loss of function with dementia with Lewy bodies causes an increase of butyrylcholinesterase activity in the brain. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023 年 6 月 13 日. 横浜.
- 21) Mitsumori R, Asanomi Y, Shigemizu D, Akiyama S, Morizono T, Niida S, Ozaki K. Genome wide association study identifies new genetic risk loci for dementia with Lewy body in Japanese. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023 年 6 月 13 日. 横浜.
- 22) Asanomi Y, Shigemizu D, Akiyama S, Mitsumori R, Niida S, Ozaki K. East Asian-specific late-onset Alzheimer's disease risk variant alters the endogenous SHARPIN function. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023 年 6 月 13 日. 横浜.
- 23) Yamakawa A, Mitsumori R, Akiyama S, Niida S, Ozaki K, Shigemizu D. Identification of blood-based biomarkers associated with conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease by RNA-sequencing data analysis. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023 年 6 月 12 日. 横浜.
- 24) Suganuma M, Furutani M, Hosoyama T, Akiyama S, Mitsumori R, Otsuka R, Takemura M, Matsui Y, Nakano Y, Niida S, Ozaki K, Satake S, Shigemizu D. Identification of blood-based biomarkers for early diagnosis of frailty through a combined analysis of the clinical data, gene-expression data, and aging-related factors. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023 年 6 月 12 日. 横浜.
- 25) 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. 第 31 回日本医学会総会 2023 東京. 2023 年 4 月 22 日. 東京. (理事長賞)

(4) その他

- 1) 重水大智. 広島大学大学院リサーチミーティング. 2023 年 12 月 11 日. WEB 開催.

V. 研究班会議の発表

- 1) 重水大智. AMED ゲノム創薬基盤推進研究事業「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」. 令和 5 年度第 2 回研究進捗報告会. 2024 年 2 月 14 日. 東京.
- 2) 重水大智. AMED ゲノム創薬基盤推進研究事業「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」. 令和 5 年度第 1 回研究進捗報告会. 2023 年 5 月 17 日. 東京.

VI. メディア

VII. 受賞

- 1) 重水大智. 全ゲノム解析からサルコペニア診断に有効なバイオマーカーの探索と病態メカニズムの解明. 令和 5 年度(第 36 回)公益財団法人中富健康科学振興財団研究助成受賞.
- 2) 重水大智. (論文)Whole-genome sequencing reveals novel ethnicity-specific rare variants associated with Alzheimer's disease. (Mol Psychiatry. 2022 May;27(5):2554-2562.) 令和 5 年度 公益財団法人 三井住友海上福祉財団 高齢者福祉分野 財団奨励賞.

- 3) 木村哲晃, 菅沼睦美, 澤村嘉代子, 細山 徹, 下田修義, 小木曾昇, 新飯田俊平, 尾崎浩一, 重水大智. 日本人集団で見つかったレビー小体型認知症に関連する MFSD3 多型の機能解析. 第 12 回日本認知症予防学会学術集会 浦上賞.
- 4) 山川明子, 光森理紗, 菅沼睦美, 秋山真太郎, 新飯田俊平, 尾崎浩一, 重水大智. RNA-seq データ解析に基づく軽度認知機能障害からアルツハイマー型認知症への移行に関与する血液バイオマーカーの探索. 第 12 回日本認知症予防学会学術集会 浦上賞.

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. 450 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(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). 90 万円(総額 1,360 万円).
- 5) 重水大智(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. 国立高度専門医療研究センター横断的研究推進費. 600 万円.
- 6) 山川明子(代表). 遺伝子発現データに基づくアルツハイマー病移行予測診断システムの開発. 堀科学芸術振興財団. 200 万円.

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支援を行う部門である。バイオバンク、実験動物施設、共同利用推進室、バイオセーフティ管理室、研究開発支援室の2施設3室で構成されている。バイオバンクはおよそ 15,000 症例の試料と情報を収集し、研究利用できるシステムを管理している。実験動物施設では個々の研究室の実験動物の維持管理に加え、国内では数少ない質の高い加齢育成動物を飼育して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大型機器の利用支援などを行っている。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治験における細胞操作の支援など、病院業務支援も行っている。研究開発支援室は AMED などの競争的研究資金の獲得支援、プロジェクトの管理等の研究支援を行なっている。

研究推進基盤センターでは独自の研究活動も行なっている。当該年度は国際共同研究に参加し、新規の遺伝性炎症疾患として DOCK11 欠損症を見出した。研究インフラは研究機関のアクティビティと研究の質を支える重要な要素と言われており、研究所のみならず NCGG の発展に欠かせない部門であると考えている。

II. 組織

センター長：新飯田俊平

バイオバンク長(併任)：渡邊 研

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

研究開発支援室長：竹村真里枝

バイオバンク

I. 施設概要

バイオリソース管理部ならびにデータ管理室の研究推進基盤センターへの再編とともに 23 年度からバイオリソース管理室、バイオバンク事業推進室、バイオデータ管理室の3室からなるバイオバンクが設立された。また、年度初めより品質マネジメントシステム(QMS)を業務に実装し、3年間取り組んできたバイオバンキングの国際規格(ISO 20387:2018)に基づく、国内初のバイオバンク認定を取得した。

II. 構成員

バイオバンク長(併任): 渡邊 研

バイオリソース管理室長(併任): 徳田治彦

バイオバンク事業推進室長(併任): 勝見 章

バイオデータ管理室長(併任): 渡邊 浩

研究員/技術スタッフ: 武田美江, 三島有美, 林 悦子(~12 月), 磯村亜子(~12 月), 西澤裕美, 中野佐弥香, 小関弘恵知, 加藤眞美, 伊藤佐知代, 山下小百合, 栗田美智子, 木村 藍, 岩田 悟

リサーチコンシェルジュ: 村瀬朋子, 光村さとみ, 森田聡美, 大嶋美幸(3 月~)

研究補助員: 岩井圭子, 西岡俊恵, 小島久美(~4 月), 滝口晶穂(2 月~)

III. 2023 年度の活動内容

1. 活動

(1) バイオバンク事業

1) 試料収集実績:

2023 年度は 1,453 名から包括的同意を得て検体の保管を行った。本事業で行っているカタログバイオバンキングに加え、NCGG 内研究プロジェクトの支援を行った。

2) 試料等配付実績:

2023 年度の試料等の配付については、センター内外の研究者による研究に対して 42 件の配付を行った。そのうち有償での配付は 1 件であった。これらは病態との関連解析やマーカーの検証等に活用されている。

3) 問い合わせ実績:

2023 年度は NCBN 経由で 29 件、直接 6 件の問い合わせがあった。

4) 試料等を利用した研究成果:

2023 年度のバイオバンク試料等を活用した研究成果は 21 報(累計 219 報)であった。

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2通りとし、それぞれ 4 回、16 回開催した。

(2) 品質マネジメントシステムの実装とバイオバンク認定

品質マネジメントシステム(QMS)に関わる文書(基準書、記録、手順書等)の整備、内部監査、マネジメントレビューを含め、国際規格(ISO 20387:2018)に則った QMS を実装し PDCA を含む業務を開始した。また、10~12 月に日本適合性認定協会の認定審査を受審し

(3)NCBN の活動

NCBN カタログデータベースへの情報更新・登録、研究利活用 WG、広報 WG、品質管理 WG、またこれらを統括するバイオバンク長会議の活動に従事するとともに、CANNDs 構築への協力、また本年度より NCBN メンバーとして AMED ゲノム医療実現推進のためのバイオバンク・ネットワーク構築とバイオバンク利活用促進に関する研究開発事業に参画し活動を行った。

(4)その他

- 1) 臨床情報とオミクス情報の統合解析などができるようなインフラ整備の過程で認知症研究に利活用できる統合データベース(iDDR: integrated Database for Dementia Research)の構築を行った。
- 2) 新たにバイオリポジトリ技術管理士(BiTA)試験に2名合格し、計4名が有資格者となった。
- 3) 新たにバイオバンクに関する著名な国際的組織に施設登録(institutional member)となった。また、国際的的技能試験(IBBL/ISBER 主催 Proficiency Testing Program)に参加、最高評価を得た。バイオバンク認定のみならず、国際的な評価を得て NCGG バイオバンクの国際化に向けた取り組みを開始した。

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) Li J, Nakagawa T, Kojima M, Nishikimi A, Tokuda H, Nishimura K, Umezawa J, Tanaka S, Inoue M, Ohmagari N, Yamaguchi K, Takeda K, Yamamoto S, Konishi M, Miyo K, Mizoue T. Underlying medical conditions and anti-SARS-CoV-2 spike IgG antibody titers after two doses of BNT162b2 vaccination: A cross-sectional study. PLoS One. 2023; 18(4):e0283658.
- 2) Kuroyanagi G, Hioki T, Tachi J, Matsushima-Nishiwaki R, Iida H, Tokuda H, Kozawa O. Resveratrol inhibits bFGF-induced M-CSF synthesis via the PI3-kinase/Akt pathway in osteoblasts. Biosci Biotechnol Biochem. 2023; 87(12):1462-1469.
- 3) Sugimoto T, Tokuda H, Miura H, Kawashima S, Omura T, Ando T, Kuroda Y, Matsumoto N, Fujita K, Uchida K, Kishino Y, Sakurai T. Longitudinal association of continuous glucose monitoring-derived metrics with cognitive decline in older adults with type 2 diabetes: a 1-year prospective observational study. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2023; 25(12):3831-3836.
- 4) Kuroyanagi G, Hioki T, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O, Tokuda H. HSP70 inhibitor amplifies the bFGF-induced IL-6 release in osteoblasts. Molecular Medicine Reports. 2023; 28(6):230.
- 5) Kawai Y, Watanabe Y, Omae Y, Miyahara R, Khor SS, Noiri E, Kitajima K, Shimanuki H, Gatanaga H, Hata K, Hattori K, Iida A, Ishibashi-Ueda H, Kaname T, Kanto T, Matsumura R, Miyo K, Noguchi M, Ozaki K, Sugiyama M, Takahashi A, Tokuda H, Tomita T, Umezawa A, Watanabe H, Yoshida S, Goto Y, Maruoka Y, Matsubara Y, Niida S, Mizokami M, Tokunaga K. Exploring the genetic diversity of the Japanese population: Insights from a large-scale whole genome sequencing analysis. PLoS Genet. 2023; 19(12):e1010625.

- (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) 新飯田俊平. NCGG バイオバンクが蓄積するオミクスデータ 第 6 回バイオバンク オープンフォーラム. 2024 年 2 月 6 日. Web 開催.

(2) 国際学会

(3) 一般発表

- 1) Shigemizu D, Sakai Y, Honjo K, Wakao N, Matsui H, Shimada H, Mitsumori R, Ozaki K, Watanabe K. Genome-wide association study for non-specific chronic pain in Japanese elderly. Human Genetics Asia. 2023 年 10 月 12-14 日, 東京. 【ポスター発表】
- 2) Ishii K, Ma L, Shigemizu D, Nakamura H, Watanabe T, Sakai Y, Asanomi Y, Ozaki K, Watanabe K. Potential involvement of a rare variant in a gene encoding a novel ferroptosis-related transporter in osteoarthritis. Human Genetics Asia 2023, 2023 年 10 月 12-14 日, 東京. 【ポスター発表】

(4) その他(大学や企業でのセミナー、公開講座など)

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

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をはじめとして、エイジングファーム動物（AF 動物）の育成と所内外の研究者への供給を行っている。また、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、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。

AF 動物の外部研究機関への提供を PR する目的で、日本分子生物学会、日本薬理学会・日本臨床薬理学会合同大会、日本免疫学会等の学術集会上に展示を行った。

II. 構成員

室長：小木曾 昇

技術員：アルムニア・フリオ

研究補助者：秋山彩子, 河崎晴香, 森川信子

III. 2023 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5年度の実験動物施設棟の利用者は、のべ3,488人（前年比1.0%増）あった（図1）。

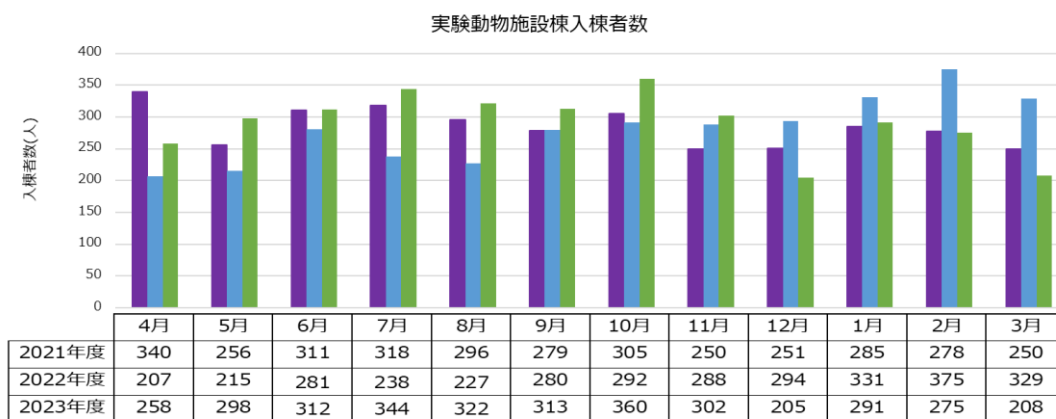


図1 実験動物施設棟の年度別月間入棟者数

(2) 実験動物等の搬出入

ブリーダーや他の研究機関から134件（マウス106件2,157匹（前年比0.9%減）、ラット29件298匹（前年比1.1%増）の動物の搬入の他、2件の凍結保存サンプル（精子、受精卵）の搬入があった。一方、動物の搬出については、7件（生体3件、凍結精子4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成を2件（マイクロインジェクション2回）実施した。技術支援業務としては7研究部（室）・PT から41件依頼（前年比0.9%減）の依頼があった。凍結胚からの蘇生7

件(7系統)、精子凍結保存25件(24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8件(8系統)、遺伝子組換え動物の作製2件(エレクトロポレーション1回、マイクロインジェクション3回)を行った。その中でも外部研究機関から、搬入個体について、凍結胚1系統の蘇生、凍結精子1系統のクリーン化を実施した。

(4) エイジングファーム動物供給状況

2023年度のエイジングファーム動物の供給件数は、神戸大学や帝京大学等、外部6研究機関14件(マウス13件、ラット1件)を含む39件(マウスで38件、ラット1件)であった。内訳は、C57BL/6NCRSlcマウス雄94匹、雌56匹、C57BL/6Jマウス雄110匹、雌42匹、ラット雄15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

屋上ハト小屋漏水防止工事、AC消蒸装置不良や記録計内部センサー不良、更衣室ドアやラット飼育室3ドアノブ不具合による修理を行った。

(6) 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。

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。

(7) 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の特性を把握するために、飼育動物の個体レベルの表現型解析について、生体学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ヵ月ごとに導入し、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、①生理学的解析(寿命(生存率)、体重測定、体温等)、②血液学的解析(血球カウント、血液形態学検査等)、③生化学・免疫学的解析(ストレス性ホルモン(コルチコステロン)、血清や尿を用いた臨床化学検査等)、④病理・組織学的解析(解剖所見、組織像等)、⑤行動学的解析(ロータロッド試験、脱毛率、Y字迷路等)について網羅的な解析を進めた。

複数の解析結果から、加齢に伴う体重減少、解剖所見(病気の発症時期)、白血球組成の変化など、個体レベルでの老化マーカーの候補となる加齢変化の他、マウス系統の特性だけでなく環境要因(例. ファイティング等によるストレス)による病態との区別が複数の項目で認められた。また、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。

2. 社会活動

- 1) (公社) 日本実験動物学会 (小木曾昇)
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
- 2) 日本基礎老化学会 (小木曾昇)
あり方委員会委員
- 3) 厚生労働省関係研究機関動物実験施設協議会 (小木曾昇)
役員, 外部検証委員会委員
- 4) (公社) 日本実験動物協会 (小木曾昇)
通信教育小委員会委員 (12 月まで)
- 5) 日本医薬情報センター動物実験実施施設認証センター (小木曾昇)
評価委員会委員、認証評価員
- 6) 至学館大学 (小木曾昇)
動物実験委員会外部委員
- 7) 東海実験動物研究会 (小木曾昇)
世話人
- 8) 第 72 回(2025 年)日本実験動物学会総会 (小木曾昇)
準備委員、実行委員会委員長 (2024 年 1 月から)

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Kawaguchi K, Asai A, Mikawa R, Ogiso N, Sugimoto M. Age-related changes in lung function in National Center for Geriatrics and Gerontology Aging Farm C57Bl/6N mice. *Exp. Anim.* 2023;72(2) 173-182.
- 2) Tsuji S, Brace C, Yao R, Tanie Y, Tada H, Rensing N, Mizuno S, Almunia J, Kong Y, Nakamura K, Furukawa T, Ogiso N, Toyokuni S, Takahashi S, Wong M, Imai S, Satoh A. Sleep-wake patterns are altered with age, Prdm13 signaling in the DMH, and diet restriction in mice. *Life Scie Alliance.* 2023; 6(6). doi: 10.26508/lsa.202301992.

(2) 書籍・総説

- 1) 小木曾昇, 特集: “老いと死” 老化に関わる最新研究 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, 日本実験動物学会実験動物ニュース. 2023;72(2):63-66.

(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. 施設における SPF 環境を維持するための最適な運用について—IVC システムを中心に—. 第 70 回日本実験動物学会総会. シンポジウム 3 (実験動物感染症対策委員会企画). 2023 年 5 月 25 日. つくば.

(2) 国際学会

- 3) Ogiso N, Kakuno T, Kayahara C, Satoko N, Kawasaki H, Morikawa N, Almunia J. An Attempt to Standardize Appropriate Rearing Environment by Introducing Environmental Enrichment in Naturally-Aged Mice. AALAS 74rd National Meeting. 2023 年 10 月 24 日. Salt Lake City. USA.
 - 4) Almunia J, Suzuki Y, Narita R, Ogiso N. Evaluation of Improvements in an Innovative Disinfection System Using Gas Phase Nucleic Acid Digestion Technology to Support Laboratory Animal Management in NCGG. AALAS 74rd National Meeting. AALAS 74rd National Meeting. 2023 年 10 月 24 日. Salt Lake City. USA.
- (3) 一般発表
- 1) 木村透, 前家康平, 小木曾昇. 高齢スunksの実験的脂肪肝: 血中遊離アミノ酸を含む生化学検査と病理組織学的変化の関連性. 第 70 回日本実験動物学会総会. 2023 年 5 月 25 日. つくば.
 - 2) アルムニアフリオ, 富田耕平, 高野一路, 河崎晴香, 森川信子, 小木曾昇. 自然老化した B6 亜系統マウスの行動学的な加齢変化について. 第 70 回日本実験動物学会総会. 2023 年 5 月 25 日. つくば.
 - 3) 木村透, 小木曾昇, 高齢スunksの実験的脂肪肝: 血中遊離アミノ酸の変化が及ぼす脂肪肝の誘導と回復. 第 166 回日本獣医学会学術集会. 2023 年 9 月 5-8 日. Web 開催.
 - 4) 野間聡子, 角野隆志, 高野一路, 茅原千聖, 島田俊雄, アルムニアフリオ, 河崎晴香, 小木曾昇. 妊娠マウスにおけるハンドリングチューブ用いたケージ交換の有用性について. 第 57 回日本実験動物技術者協会総会. 2023 年 10 月 21 日. 福島.
 - 5) アルムニアフリオ, 角野隆志, 茅原千聖, 島田俊雄, 河崎晴香, 森川信子, 野間聡子, 小木曾昇. 加齢マウス育成における適切な飼育環境の標準化の試み. 第 57 回日本実験動物技術者協会総会. 2023 年 10 月 21 日. 福島.
 - 6) 茅原千聖, 高野一路, 角野隆志, 島田俊雄, アルムニアフリオ, 河崎晴香, 森川信子, 小木曾昇. 自然老化マウスのエンドポイント時における状態異常と血液・血清検査の相関性について. 第 57 回日本実験動物技術者協会総会. 2023 年 10 月 21 日. 福島.
- (4) その他
- 1) 小木曾昇, 実験動物福祉に配慮した SPF 環境を維持するための最適な運用について—IVC システムを中心に—. 令和 5 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. 2023 年 7 月 28 日. 大阪. ハイブリッド開催
 - 2) 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. 令和 5 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. 2023 年 7 月 28 日. 大阪. ハイブリッド開催
 - 3) 小木曾昇, アルムニアフリオ, 三屋耕司, 成田隆造, 鈴木康士. 国立長寿医療研究センターにおける気相式除染システム(steriXcure®)の導入とその運用に関する紹介. 第 57 回日本実験動物技術者協会総会企業 PR セッション. 2023 年 10 月 20 日. 福島.
 - 4) 小木曾昇. ケーススタディ (2) 苦痛のカテゴリと人道的エンドポイントの設定. 実験動物管理者等研修会 (厚労省主催). 2024 年 2 月 8 日. 東京

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, 杉本昌隆

III. 2023 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、研究機器希望アンケート調査の取りまとめ、カールツァイス社共焦点レーザー顕微鏡 LSM700、LSM780 の後継機種として、Leica 社の共焦点レーザー顕微鏡 STELLARIS 及び EasyUse 共焦点 Mica を導入し、取扱説明等の機器セミナーを行った。さらに、サクラファインテック社の ETP-150CV 自動包埋装置の後継機種として、Leica 社の自動包埋装置 HistoCore PEGASUS を導入し、取扱説明等の機器セミナーを行った。

共用機器の管理については、3500,3500xL ジェネティックアナライザ、次世代シーケンサー MiSeq、QS6Flex リアルタイム PCR、ADVANCE LC+PAL、FACS Canto II フローサイトメーター、FACS Aria II セルソーター、凍結乾燥機冷却トラップ、質量分析装置 Orbitrap Veros Pro、走査型電顕の簡易点検のサポートを行った。さらに、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、ベックマン社高性能高速冷却遠心機、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。

(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 184 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、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、フレイル研究部 血清 91 検体について 3種の物質について ELISA を用いた解析を行った。

岡山理科大学獣医学部からは 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を行った。老化ストレス応答 PT については、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) ApoE タンパク質の生化学的解析

ApoE の1アミノ酸置換によって AD 病態が進行することから、大多数の孤発性の遅発性 AD で、ApoE のアイソフォームの違いによって、A β の重合にどのように影響するかを調べることは重要である。これまで、ApoE が A β と結合することが報告されているため、リコンビナント ApoE (rApoE)を用いて、各アイソフォームと A β 1-40 との結合実験を行った。A β 1-40 合成ペプチドを pH7 もしくは pH9、一晚 37°C でインキュベートし、A β 抗体 (6E10) もしくは A β オリゴマー抗体 (A11) を用いたウエスタンブロットによってその反応性を比較した。その結果、Tris-HCl (pH9) の条件下で、A β 1-40 単独でオリゴマー抗体 A11 は反応せず、rApoE2、rApoE3、rApoE4 を添加した場合でも、ほとんど反応しなかった。Tris-HCl (pH7) の条件下では A β 1-40 単独で若干反応し、rApoE の添加によって 80-100kDa 付近にブロードな強い反応性を示した。また、コレステロールの添加についてはほとんど影響がなかった。次に rApoE のプロテアーゼに対する反応性を調べることで、ApoE4 の特性の解析を試みた。各 rApoE をプロテアーゼ Lys-C を用い消化し、SDS 電気泳動後、それぞれ CBB 染色、銀染色及びエピトープが異なる抗 ApoE 抗体を用いたウエスタンブロットで解析を試みた。その結果、CBB 染色により、ほとんどの ApoE が Lys-C によって分解されているが、銀染色では、約 30kDa の Lys-C と消化物が、pH9 で約 35kDa に ApoE4 のモノマーが観察された。また、ApoE4 の pH9 で ApoE の C 末の抗体 (A299)を用いたウエスタンブロットにおいて、重合がおこりスミア状の ApoE が観察された。一方でトリプシンを用いた pH7 の消化条件下では、大部分は消化されるが、ごく一部は ApoE2 の重合とスミアが観察された。すなわち、pH の変化によって ApoE の構造が変化し、酵素消化でできる ApoE のフラグメントのパターンがアイソフォームで異なることが予想された。

2. 社会活動

IV. 研究成果

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Yasuno F, Kimura Y, Ogata A, Ikenuma H, Abe J, Minami H, Nishashi T, Yokoi K, Hattori S, Shimoda N, Watanabe A, Kasuga K, Ikeuchi T, Takeda A, Sakurai T, Ito K, Kato T. Neuroimaging biomarkers of glial activation for predicting the annual cognitive function decline in patients with Alzheimer's disease. *Brain Behav Immun*. 2023; 114: 214–220.
- 2) Sakamoto S, Nagasaki A, Shrestha M, Shintani T, Watanabe A, Furusho H, Chayama K, Takata T, Miyauchi M. *Porphyromonas gingivalis*-odontogenic infection is the potential risk for progression of nonalcoholic steatohepatitis-related neoplastic nodule formation. *Sci Rep*. 2023;13(1):9350.
- 3) Panahi M, Hase Y, Gallart-Palau X, Mitra S, Watanabe A, Low RC, Yamamoto Y, Sepulveda-Falla D, Hainsworth AH, Ihara M, Sze SK, Viitanen M, Behbahani H, Kalaria RN. ER stress induced immunopathology involving complement in CADASIL: implications for therapeutics. *Acta Neuropathol. Commun*. 2023;11(1):76.

- (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) Gheni G, Shinohara M, Suzukake M, Shindo A, Tomimoto H, Watanabe A, Hasegawa M, Sato N. Effects of chronic cerebral hypoperfusion on tau propagation. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023年6月14日. 横浜.
- 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. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023年6月14日. 横浜.

- (3) 一般発表

- 1) 武倉アブドグブル, 篠原充, 鈴掛雅美, 篠原充, 新堂晃大, 渡邊 淳, 富本秀和, 長谷川成人, 里直行. 慢性脳低灌流はタウの蓄積伝播を抑制する. 第42回日本認知症学会. 2023年11月25日. 奈良.
- 2) 安野史彦, 渡邊 淳, 木村泰之, 山内夢叶, 小縣 綾, 阿部潤一郎, 南 博之, 二橋尚志, 藤井克典, 服部沙織, 下田修義, 春日健作, 池内 健, 武田章敬, 櫻井 孝, 伊藤健吾, 加藤隆司. アルツハイマー型認知症における精神行動症状と血漿 IL-6 濃度の関係について. 第42回日本認知症学会. 2023年11月24日. 奈良.
- 3) 山内夢叶, 渡邊 淳. ApoE のアイソフォームのプロテアーゼに対する反応性の違い. 6NC リトリートポスターセッション 2023, 2023年4月22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). 基質結合部位を標的とする副作用を抑えたアルツハイマー病の治療薬開発. 科学研究費助成事業(科研費) 基盤研究(C). 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：近藤遼平
研究補助員：廣川順子, 十鳥夕子
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

III. 2023 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、安全キャビネット、薬用保冷庫などを更新した。

(2) 放射線管理

2023 年度に 11 名を新規利用者として教育訓練を実施して、放射線業務従事者として登録した。2024 年 3 月時点で 65 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。2023 年 11 月 20 日に、放射線業務従事者を対象にした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

2023 年 6 月と 2024 年 3 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、2024 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、2024 年 3 月の査察に際して、遺伝子組換え実験の実施状況に関する査察を行った。法令の改正にともなう新しい化学物質規制に対応するよう、リスクアセスメントの実施方針を策定した。

(4) 新型コロナウイルス変異株の同定

新型コロナウイルス感染症が 5 類に移行するまでの間、病院臨床検査部で 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、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

加齢にともない、老化関連 T 細胞や老化関連 B 細胞とよばれるリンパ球が蓄積し、非特異的な炎症を誘導していると考えられている。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について、病態モデルを用いて *in vivo* での効果を検討した。また、加齢関連 B 細胞において、*Facn1* と *Pak1* の発現が亢上昇していることを見出し、これらを介して運動能が亢進していることを明らかにした。

当センターで単離された *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 欠損マウス由来の T 細胞を用いて解析したところ、T 細胞受容体下流でのシグナル伝達系に異常が見られ、炎症を誘導する 1 型免疫が亢進す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 抗体の保有率が約 50%まで上昇していることが明らかになった。

2. 社会活動

- 1) 公財) 鈴木謙三記念医科学応用研究財団 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) Block J, Rashkova C, Castanon I, Zoghi S, Platon J, Ardy RC, Fujiwara M, Chaves B, Schoppmeyer R, van der Made CI, Jimenez Heredia R, Harms FL, Alavi S, Alsina L, Sanchez Moreno P, Ávila Polo R, Cabrera-Pérez R, Kostel Bal S, Pfajfer L, Ransmayr B, Mautner AK, Kondo R, Tinnacher A, Caldera M, Schuster M, Domínguez Conde C, Platzer R, Salzer E, Boyer T, Brunner HG, Nooitgedagt-Frons JE, Iglesias E, Deyà-Martinez A, Camacho-Lovillo M, Menche J, Bock C, Huppa JB, Pickl WF, Distel M, Yoder JA, Traver D, Engelhardt KR, Linden T, Kager L, Hannich JT, Hoischen A, Hambleton S, Illsinger S, Da Costa L, Kutsche K, Chavoshzadeh Z, van Buul JD, Antón J, Calzada-Hernández J, Neth O, Viaud J, Nishikimi A, Dupré L, Boztug K. Systemic inflammation and normocytic anemia in DOCK11 deficiency. *N Engl J Med* 2023; 389: 527-539.
- 2) Li J, Nakagawa T, Kojima M, Nishikimi A, Tokuda H, Nishimura K, Umezawa J, Tanaka S, Inoue M, Ohmagari N, Yamaguchi K, Takeda K, Yamamoto S, Konishi M, Miyo K, Mizoue T. Underlying medical conditions and anti-SARS-CoV-2 spike IgG antibody titers after two doses of BNT162b2 vaccination: A cross-sectional study. *PLoS One* 2023; 18: e0283658.

(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) 錦見昭彦. 細胞骨格制御とシグナル伝達における DOCK ファミリー分子の多彩な機能と構造基盤 ~DOCK GEF 発見から 20 年を経て~. 第 96 回日本生化学会大会, シンポジウム. 2023 年 10 月 31 日. 福岡.

(2) 国際学会

- 1) Block J, Rashkova C, Castanon I, Zoghi S, Platon J, Ardy RC, Fujiwara M, Chaves B, Schoppmeyer R, van der Made CI, Harms FL, Ardy RC, Alavi S, Alsina L, Ávila Polo R, Sanchez Moreno P, Jimenez Heredia R, Hannich T, Huppa J, Distel M, Pickl W, Yoder J, Traver D, Engelhardt K, Linden T, Kager L, Hambleton S, Hoischen A, Illsinger S, Chavoshzadeh Z, Kutsche K, Da Costa L, van Buul JD, Calzada-Hernández J, Antón J, Neth O, Viaud J, Nishikimi A, Dupré L, Boztug K. Human DOCK11 deficiency causes defective erythropoiesis and systemic inflammation. 65th ASH Annual Meeting & Exposition. 2023 年 12 月 11 日. San Diego.
- 2) Kondo R, Fujiwara M, Nishikimi A. Actin cytoskeleton remodeling is promoted in age-associated B cells. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023. 2023 年 6 月 12 日. Yokohama.

(3) 一般発表

- 1) Kondo R, Fujiwara M, Nishikimi A. Actin cytoskeleton remodeling is promoted in age-associated B cells. 第 52 回日本免疫学会学術集会. 2024 年 1 月 18 日. 千葉.
- 2) 杉山悠真, 原田種展, 錦見昭彦, 丸山光生. セノリティックイムノキシンによる p16^{INK4a} 陽性 T 細胞の除去と T 細胞集団における加齢に伴う表現型の緩和. 第 46 回日本基礎老化学会大会. 2023 年 6 月 16 日. 横浜.
- 3) 近藤遼平, 藤原光宏, 錦見昭彦. 老化関連 B 細胞における細胞骨格再構成の亢進. 第 46 回日本基礎老化学会大会. 2023 年 6 月 16 日. 横浜.
- 4) 近藤遼平, 藤原光宏, 錦見昭彦. 老化関連 B 細胞における細胞骨格再構成の亢進. 6NC リトリート. 2023 年 4 月 22 日. 東京.

(4) その他

- 1) 錦見昭彦. 健康診断の血液を用いた新型コロナ抗体調査. 共同セミナー「メタバイオサイエンスの日」. 2024 年 3 月 20 日. 京都.
- 2) 近藤遼平. 生命進化における PD-1 の保存と役割. 奈良先端科学技術大学院大学 D/J セミナー. 2024 年 3 月 11 日. 生駒.

V. 研究班会議の発表

VI. メディア

テレビ出演 1 件

VII. 受賞

VIII. 外部資金獲得状況

- 1) 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) 基盤研究(B). 20 万円
- 2) 錦見昭彦(分担). 生体直交反応と PET を用いた生体内細胞トラッキング法の開発. 科学研究費助成事業(科研費) 挑戦的研究(萌芽). 10 万円.

研究開発支援室

I. 研究室概要

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といった、研究に関わる様々な業務を、研究者が円滑に遂行できるよう支援することで、研究推進することを目標としている。業務の実施においては、センター内の他の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

III. 2023 年度の活動内容

1. 研究活動

2023 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。活動としては、主に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し、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い、日本医療研究開発機構 (AMED) の公募採択などにつなげた。さらに、ポストアワード支援の一環として、センター内に WEB 会議室の設置に向けた準備に着手した。

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