

長寿科学の最前線

Vol.7

長寿科学研究者支援事業

令和元年度 研究報告集

公益財団法人 長寿科学振興財団

はじめに

わが国では、かつてどこの国も経験したことのない「超高齢社会」を迎えています。人々が健康に老い、心豊かに美しく天寿をまっとうできるような超高齢化社会を築くことが、日本の将来にとって非常に重要であり、これを実現することが長寿科学研究の喫緊の課題でもあります。

そこで、平成20年度より当財団では長寿科学研究に携わる若手研究者の研究活動を幅広く支援するため、「長寿科学研究者支援事業」により研究費の助成をしているところでございます。

このたび、令和元年度に実施しました長寿科学研究者支援事業において、研究助成を行いました15名の研究者から、提出された研究実績報告書を取りまとめて研究報告集を作成いたしました。

この小冊子に掲載した長寿科学研究者支援事業の成果が活用され、豊かで希望に満ちた活力ある長寿社会を創造するための一助となれば幸いです。

令和2年6月

公益財団法人 長寿科学振興財団
理事長 祖父江 逸郎

目次

I. はじめに

II. 長寿科学研究者支援事業

助成実績	7
採択者一覧（令和元年度～平成20年度）	8

III. 令和元年度度 研究実績報告書

- ① 嚥下音分析に基づく嚥下評価機器の開発と
高齢者の誤嚥性肺炎予測アルゴリズムの構築…………… 23
名古屋大学医学部附属病院 橋詰 淳
- ② 高齢者の脳領域間の疾患脆弱性の違いに着目した認知症の分子基盤の解明…………… 27
国立長寿医療研究センター 篠原 充
- ③ トランス脂肪酸による細胞老化の促進作用機構および
加齢性疾患発症機序の解明…………… 31
東北大学大学院 平田 祐介
- ④ ゆるやかなソーシャルキャピタルを醸成する介護予防事業の
構築・継続要因に関する研究…………… 37
（公財）ダイヤ高齢社会研究財団 澤岡 詩野
- ⑤ 長寿科学への貢献に資する効率的かつ実用的な臨床研究の
モニタリング体制の開発に関する研究…………… 41
国立長寿医療研究センター 鈴木 啓介
- ⑥ 骨格筋組織幹細胞の加齢性機能低下の分子機構の解析と
加齢性筋萎縮治療の分子標的の抽出…………… 45
東京医科歯科大学大学院 松崎 京子

- ⑦ アルツハイマー病発症・移行リスク因子の同定と早期予測診断システムの開発…………… 49
国立長寿医療研究センター 重水 大智
- ⑧ 入院中の転倒転落発生と病棟アクティビティの関連
～環境要因を探る1施設でのPilot Study～…………… 53
東京医科歯科大学大学院 森脇 睦子
- ⑨ 加齢による神経細胞内ATP低下に注目した新規抗脳老化戦略の開発…………… 57
首都大学東京 安藤 香奈絵
- ⑩ シナプスエイジング分子メカニズム解明による認知症治療薬開発基盤の構築…………… 61
国立長寿医療研究センター 多田 敬典
- ⑪ 最先端技術を駆使した日本人高齢者心不全における
新規高精度予後予測モデルの開発…………… 65
北海道大学大学院 永井 利幸
- ⑫ 高齢者の頸椎・頸髄疾患における中枢神経代償メカニズムの解明 …………… 69
群馬大学大学院 設楽 仁
- ⑬ 呼吸音可視化・自動解析プログラムによる在宅高齢者の遠隔医療システム開発…………… 73
広島大学大学院 大下 慎一郎
- ⑭ 認知症・介護予防につながるIoT活用による
行動変容促進サービスの創出に関する研究…………… 77
千葉大学 武藤 剛
- ⑮ 高齢者の就労現場で簡便に評価可能な労働安全指標の開発に関する研究…………… 81
東京都健康長寿医療センター研究所 大須賀 洋祐



Ⅱ 長寿科学研究者支援事業
助成実績
採択者一覧

長寿科学研究者支援事業 助成実績

年 度	採択研究者数 (単位：人)	助成額 (単位：円)	継続・新規別 採択数
令和元年度	15	24,787,436	継続：5 新規：10
平成30年度	15	34,972,517	継続：14 新規：1
29年度	23	35,139,277	継続：15 新規：8
28年度	17	29,049,164	継続：8 新規：9
27年度	14	26,338,945	継続：8 新規：6
26年度	16	30,679,772	継続：6 新規：10
25年度	10	17,035,229	継続：5 新規：5
24年度	10	15,731,242	継続：6 新規：4
23年度	7	15,076,633	継続：4 新規：3
22年度	7	18,220,000	新規：7
21年度	0	0	継続：0 新規：0
20年度	4	16,662,600	新規：4
合 計	138	263,692,815	

令和元年度 長寿科学研究者支援事業 採択者名簿

No.	研究者氏名	所属機関・部局・職名	研究課題	助成額 (単位：円)	継続・新規
1	ほしづめ 橋詰 淳	名古屋大学 医学部附属病院 病院助教	嚥下音分析に基づく嚥下評価機器の開発 と高齢者の誤嚥性肺炎予測アルゴリズム の構築	2,000,000	継続
2	しのほら 篠原 充	国立長寿医療研究センター 分子基盤研究部 標的治療薬開発研究室 室長	高齢者の脳領域間の疾患脆弱性の違いに 着目した認知症の分子基盤の解明	1,499,744	継続
3	ひらた 平田 祐介	東北大学大学院 薬学研究科 衛生化学分野 助教	トランス脂肪酸による細胞老化の促進作 用機構および加齢性疾患発症機序の解明	2,253,000	継続
4	さわおか 澤岡 詩野	ダイヤ高齢社会研究財団 主任研究員	ゆるやかなソーシャルキャピタルを醸成 する介護予防事業の構築・継続要因に関 する研究	1,132,000	継続
5	すずき 鈴木 啓介	国立長寿医療研究センター 治験・臨床研究推進センター 治験・臨床研究推進部長	長寿科学への貢献に資する効率的かつ実 用的な臨床研究のモニタリング体制の開 発	2,000,000	継続
6	まつざき 松崎 京子	東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 助教	骨格筋組織幹細胞の加齢性機能低下の分 子機構の解析と加齢性筋萎縮治療の分子 標的の抽出	3,000,000	新規
7	しげみず 重水 大智	国立長寿医療研究センター メディカルゲノムセンター 臨床ゲノム解析推進部 ユニット長	アルツハイマー病発症・移行リスク因子 の同定と早期予測診断システムの開発	3,000,000	新規
8	もりわき 森脇 睦子	東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 東京都地域医療政策学講座 特任准教授	入院中の転倒転落発生と病棟アクティビ ティの関連 ～環境要因を探る1施設で の Pilot Study～	700,960	新規
9	あんどう 安藤 香奈絵	首都大学東京（現：東京都立大学） 理学部生命科学科 准教授	加齢による神経細胞内 ATP 低下に注目し た新規抗脳老化戦略の開発	2,991,550	新規
10	ただ 多田 敬典	国立長寿医療研究センター 統合加齢神経科学研究部 神経内分泌学研究室 室長	シナプスエイジング分子メカニズム解明 による認知症治療薬開発基盤の構築	1,000,000	新規
11	ながい 永井 利幸	北海道大学大学院医学研究院 循環病態内科学教室 講師	最先端技術を駆使した日本人高齢者心不 全における新規高精度予後予測モデルの 開発	262,000	新規
12	したら 設楽 ひとし 仁	群馬大学大学院医学系研究科 助教	高齢者の頸椎・頸髄疾患における中枢神 経代償メカニズムの解明	59,779	新規
13	おおしも 大下 慎一郎	広島大学大学院医系科学研究科 救急集中治療医学 准教授	呼吸音可視化・自動解析プログラムによ る在宅高齢者の遠隔医療システム開発	2,000,000	新規
14	むとう 武藤 剛	千葉大学 予防医学センター 特任助教	認知症・介護予防につながる IoT 活用 による行動変容促進サービスの創出に関 する研究	2,000,000	新規
15	おおす 大須賀 洋祐	東京都健康長寿医療センター研究所 自立促進と精神保健研究チーム 研究員	高齢者の就労現場で簡便に評価可能な労 働安全指標の開発	888,403	新規
合計				24,787,436	

平成30年度 長寿科学研究者支援事業 採択者名簿

No.	研究者氏名	所属機関・部局・職名	研究課題	助成額 (単位：円)	継続・新規
1	つじ たいし 辻 太士	千葉大学 予防医学センター 特任助教	健康・介護・医療データ連携による要介護リスク指標の作成と利活用モデルの構築	1,920,000	継続
2	はしもと ゆうすけ 橋本 祐介	大阪市立大学大学院 医学研究科 整形外科 講師	変形性膝関節症の早期診断とロコモ体操における軟骨マーカー変化の検討	727,000	継続
3	たなか みやこ 田中 都	名古屋大学 環境医学研究所 助教	加齢性脂肪組織リモデリングの分子機構の解明と医学応用	1,920,000	継続
4	さじ なおき 佐治 直樹	国立長寿医療研究センター もの忘れセンター 副センター長	レジストリデータに基づいた経口抗凝固薬を適切に選択するための戦略	1,920,000	継続
5	くすやま じょうじ 楠山 譲二	鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 口腔生化学分野 客員研究員	高齢化がもたらす骨芽細胞分化方向の攪乱と骨量・骨質との関連	1,920,000	継続
6	せいけ あや理 清家 理	国立長寿医療研究センター もの忘れセンター 外来研究員	軽度認知症障害および初期認知症をもつ人への心理的アプローチによる当事者・家族介護者相互効果検証研究	1,920,000	継続
7	たけくま よう 武隈 洋	北海道大学 大学院薬学研究院 准教授	高齢者の薬物投与量設計に必要な加齢による腎機能および薬物代謝能の定量的評価	1,917,000	継続
8	せいの さとし 清野 諭	東京都健康長寿医療センター 研究所 主任研究員	大都市在住高齢者のフレイル予防・改善のための地域介入研究：クラスター比較試験	4,558,000	継続
9	ごうやま すずむ 合山 進	東京大学医科学研究所 細胞療学分野 准教授	クローン性造血の予防による健康長寿促進法の開発	2,880,000	継続
10	はしづめ じゆん 橋詰 淳	名古屋大学 医学部附属病院 医員	嚥下音分析に基づく嚥下評価機器の開発と高齢者の誤嚥性肺炎予測アルゴリズムの構築	1,920,000	継続
11	しのはら みつる 篠原 充	国立長寿医療研究センター 分子基盤研究部 標的治療薬開発研究室 室長	高齢者の脳領域間の疾患脆弱性の違いに着目した認知症の分子基盤の解明	1,918,517	継続
12	ひらた ゆうすけ 平田 祐介	東北大学大学院 薬学研究科 衛生化学分野 助教	トランス脂肪酸による細胞老化の促進作用機構および加齢性疾患発症機序の解明	2,172,000	継続
13	さわおか し 澤岡 詩野	ダイヤ高齢社会研究財団 主任研究員	ゆるやかなソーシャルキャピタルを醸成する介護予防事業の構築・継続要因に関する研究	2,360,000	継続
14	すずき けいすけ 鈴木 啓介	国立長寿医療研究センター 治験・臨床研究推進センター 治験・臨床研究推進部長	長寿科学への貢献に資する効率的かつ実用的な臨床研究のモニタリング体制の開発	1,920,000	継続
15	うめがき ひろゆき 梅垣 宏行	名古屋大学大学院医学系研究科 地域在宅医療学・老年科学講座 准教授	日本人の前期高齢者における実態等に関する調査・研究等のレビュー	5,000,000	新規
合計				34,972,517	

平成29年度 長寿科学研究者支援事業 採択者名簿

No.	研究者氏名	所属機関・部局・職名	研究課題	助成額 (単位：円)	継続・新規
1	なつが けん 夏賀 健	北海道大学病院 皮膚科 講師	基底膜蛋白の減少による皮膚老化メカニ ズムの解明	1,600,000	継続
2	うかわ しげかず 鶴川 重和	北海道大学大学院 医学研究院 社会医学分野公衆衛生学教室 助教	高齢者の認知機能と食習慣、 α -ディフェ ンシン、腸内細菌叢およびその相互作用 の解明	1,600,000	継続
3	すぎもと まさたか 杉本 昌隆	国立長寿医療研究センター 老化機構研究部 室長	呼吸器の加齢性変化と疾患機序の解明	1,200,000	継続
4	あいだ じゅん 相田 潤	東北大学大学院 歯学研究科 国際歯科保健学分野 臨床疫学統計支援室 准教授	急増する都市部の高齢者のフレイル予 防・介護予防につながる社会環境・保健 行動の研究	273,000	継続
5	やなぎさわ たくみ 柳澤 琢史	大阪大学 国際医工情報センター 寄附研究部門 講師	高齢者の認知機能を改善するニューロ フィードバック療法の開発	1,600,000	継続
6	ひらの ゆう 平野 優	国立長寿医療研究センター 長寿診療看護師	高齢者の再入院率に関する研究（診療看 護師によるフォローアップの関わりか ら）	353,342	継続
7	さとう けいこ 佐藤 敬子	香川大学 工学部 知能機械システム工学科 助教	高齢者の視覚特性を考慮した色弁別を補 助するモニタ用フィルタの設計	789,000	継続
8	あかさき ゆきお 赤崎 幸穂	九州大学病院 整形外科 助教	長寿遺伝子である FOXO 転写因子の活性 化による変形性関節症治療	1,600,000	継続
9	つじ たいし 辻 大士	千葉大学 予防医学センター 特任助教	健康・介護・医療データ連携による要介 護リスク指標の作成と活用モデルの構 築	1,800,000	継続
10	はしもと ゆうすけ 橋本 祐介	大阪市立大学大学院 医学研究科 整形外科 講師	変形性膝関節症の早期診断とロコモ体操 における軟骨マーカー変化の検討	746,000	継続
11	たなか みやこ 田中 都	名古屋大学 環境医学研究所 助教	加齢性脂肪組織リモデリングの分子機構 の解明と医学応用	1,300,000	継続
12	さじ なおき 佐治 直樹	国立長寿医療研究センター もの忘れセンター 副センター長	レジストリデータに基づいた経口抗凝固 薬を適切に選択するための戦略	1,800,000	継続
13	くすやま じょうじ 楠山 譲二	鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 口腔生化学分野 客員研究員	老齢化がもたらす骨芽細胞分化方向の攪 乱と骨量・骨質との連関	1,800,000	継続
14	たかはし ひでひこ 高橋 英彦	京都大学大学院 医学研究科 准教授	精神病として超長期入院している潜在的 な前頭側頭型認知症の実態調査	1,800,000	継続
15	せいけ あや理 清家 理	国立長寿医療研究センター もの忘れセンター 外来研究員	軽度認知症障害および初期認知症をもつ 人への心理的アプローチによる当事者・ 家族介護者相互効果検証研究	1,800,000	継続
16	たけくま よう 武隈 洋	北海道大学 大学院薬学研究院 准教授	高齢者の薬物投与量設計に必要な加齢に よる腎機能および薬物代謝能の定量的評 価	1,996,660	新規
17	せいの ぎとし 清野 諭	東京都健康長寿医療センター 研究所 主任研究員	大都市在住高齢者のフレイル予防・改善 のための地域介入研究：クラスター比較 試験	1,060,322	新規

No.	研究者氏名	所属機関・部局・職名	研究課題	助成額 (単位：円)	継続・新規
18	ごうやま 合山 すすむ 進	東京大学医科学研究所 細胞療法分野 准教授	クローン性造血の予防による健康長寿促進法の開発	3,000,000	新規
19	はしづめ 橋詰 じゆん 淳	名古屋大学 医学部附属病院 医員	嚥下音分析に基づく嚥下評価機器の開発と高齢者の誤嚥性肺炎予測アルゴリズムの構築	2,000,000	新規
20	しのほら 篠原 みつる 充	国立長寿医療研究センター 分子基盤研究部 標的治療薬開発研究室 室長	高齢者の脳領域間の疾患脆弱性の違いに着目した認知症の分子基盤の解明	2,499,981	新規
21	ひらた 平田 ゆうすけ 祐介	東北大学大学院 薬学研究科 衛生化学分野 助教	トランス脂肪酸による細胞老化の促進作用機構および加齢性疾患発症機序の解明	1,432,000	新規
22	さわおか 澤岡 し 詩野	ダイヤ高齢社会研究財団 主任研究員	ゆるやかなソーシャルキャピタルを醸成する介護予防事業の構築・継続要因に関する研究	1,290,000	新規
23	すずき 鈴木 けいすけ 啓介	国立長寿医療研究センター 治験・臨床研究推進センター 治験・臨床研究推進部長	長寿科学への貢献に資する効率的かつ実用的な臨床研究のモニタリング体制の開発	1,798,972	新規
合計				35,139,277	

平成28年度 長寿科学研究者支援事業 採択者名簿

No.	研究者氏名	所属機関・部局・職名	研究課題	助成額 (単位：円)	継続・新規
1	たけふじ みま と 竹藤 幹人	名古屋大学医学部付属病院 循環器内科 助教	心臓・骨格筋の加齢変化を制御するリン酸化酵素の網羅的解析	1,700,000	継続
2	もりや めぐみ 守谷 恵未	国立長寿医療研究センター 先端診療開発部 歯科口腔外科 歯科衛生士	誤嚥性肺炎予防の為に口腔ケア手法およびその専用口腔ケアジェルの開発	1,700,000	継続
3	なつが けん 夏賀 健	北海道大学病院 皮膚科 講師	基底膜蛋白の減少による皮膚老化メカニズムの解明	1,700,000	継続
4	うかわ しげかず 嶋川 重和	北海道大学大学院 医学研究院 社会医学分野公衆衛生学教室 助教	高齢者の認知機能と食習慣、 α -ディフェンシン、腸内細菌叢およびその交互作用の解明	1,700,000	継続
5	すぎもと まさたか 杉本 昌隆	国立長寿医療研究センター 老化機構研究部 免疫研究室 室長	呼吸器の加齢性変化と疾患機序の解明	1,699,478	継続
6	あいだ じゅん 相田 潤	東北大学大学院 歯学研究科 准教授	急増する都市部の高齢者のフレイル予防・介護予防につながる社会環境・保健行動の研究	3,486,717	継続
7	やなぎさわ たくみ 柳澤 琢史	大阪大学 国際医工情報センター 寄附研究部門 講師	高齢者の認知機能を改善するニューロフィードバック療法の開発	1,700,000	継続
8	ひらの ゆう 平野 優	国立長寿医療研究センター 長寿診療看護師	高齢者の再入院率に関する研究（診療看護師によるフォローアップの関わりから）	367,013	継続
9	さとう けいこ 佐藤 敬子	香川大学 工学部 知能機械システム工学科 講師	高齢者の視覚特性を考慮した色弁別を補助するモニタ用フィルタの設計	1,664,300	新規
10	あかさき ゆきお 赤崎 幸穂	九州大学病院 整形外科 助教	長寿遺伝子である FOXO 転写因子の活性化による変形性関節症治療	1,500,000	新規
11	つじ だいし 辻 大士	千葉大学 予防医学センター 特任助教	健康・介護・医療データ連携による要介護リスク指標の作成と利活用モデルの構築	1,500,000	新規
12	はしもと ゆうすけ 橋本 祐介	大阪市立大学大学院 医学研究科 整形外科 講師	変形性膝関節症の早期診断とロコモ体操における軟骨マーカー変化の検討	838,200	新規
13	たなか みやこ 田中 都	名古屋大学 環境医学研究所 助教	加齢性脂肪組織リモデリングの分子機構の解明と医学応用	2,000,000	新規
14	さし なおき 佐治 直樹	国立長寿医療研究センター もの忘れセンター 副センター長	レジストリデータに基づいた経口抗凝固薬を適切に選択するための戦略	1,993,456	新規
15	くすやま じょうじ 楠山 譲二	鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 口腔生化学分野 助教	老齢化がもたらす骨芽細胞分化方向の攪乱と骨量・骨質との連関	2,000,000	新規
16	たかはし ひでひこ 高橋 英彦	京都大学大学院 医学研究科 准教授	精神病として超長期入院している潜在的な前頭側頭型認知症の実態調査	2,000,000	新規
17	せいけ あや理 清家 理	国立長寿医療研究センター もの忘れセンター 外来研究員	軽度認知症障害および初期認知症をもつ人への心理的アプローチによる当事者・家族介護者相互効果検証研究	1,500,000	新規
合計				29,049,164	

平成27年度 長寿科学研究者支援事業 採択者名簿

No.	研究者氏名	所属機関・部局・職名	研究課題	助成額 (単位:円)	継続・新規
1	三浦 恭子 みうら きょうこ	北海道大学 遺伝子病制御研究 動物機能医科学研究室 講師	超長寿・がん化耐性齧歯類ハダカデバネズミを利用した新規老化/がん化予防機構の解明	1,999,423	継続
2	佐々木由理 ささき ゆり	千葉大学 予防医学センター 特任助教	高齢者の属性や社会環境別にみたうつ症状に関する研究	2,000,000	継続
3	新井 智之 あらい ともゆき	埼玉医科大学 保健医療学部 理学療法学科 講師	地域在住中高年者に対するロコモーショントレーニングのサルコペニア予防効果の検証	1,995,600	継続
4	上住 聡芳 うえすみ あきよし	藤田保健衛生大学 総合医科学研究所 難病治療学部門 講師	ヒト骨格筋由来間葉系前駆細胞を用いたサルコペニア治療法の開発	2,000,000	継続
5	山越 貴水 やまこし きみ	国立長寿医療研究センター 老化機構研究部 代謝研究室 室長	口腔乾燥症の発症における唾液粘性物質の役割	1,993,114	継続
6	竹藤 幹人 たけふじ ますと	名古屋大学医学部附属病院 循環器内科 病院助教	心臓・骨格筋の加齢変化を制御するリン酸化酵素の網羅的解析	2,000,000	継続
7	岡元 昌樹 おかもと まさき	久留米大学 医学部内科学講座 呼吸器・神経・膠原病内科部門 講師	IL-1ファミリーサイトカインをターゲットとしたCOPDの新規治療の開発	2,000,000	継続
8	平識 善大 へしき よしひろ	国立長寿医療研究センター 先端診療部歯科口腔外科 医員	誤嚥性肺炎予防の為の口腔ケア手法およびその専用口腔ケアジェルの開発	2,000,000	継続
9	夏賀 健 なつが けん	北海道大学病院 皮膚科 助教	基底膜蛋白の減少による皮膚老化メカニズムの解明	2,000,000	新規
10	川 重和 かわ しげかず	北海道大学大学院 医学研究科 社会医学講座公衆衛生学分野 助教	高齢者の認知機能と α -ディフェンシン、腸内細菌叢およびその交互作用の解明	2,000,000	新規
11	杉本 昌隆 すぎもと まさたか	国立長寿医療研究センター 老化細胞研究プロジェクトチーム プロジェクトリーダー	呼吸器の加齢性変化と疾患機序の解明	2,497,664	新規
12	相田 潤 あいだ じゅん	東北大学大学院 歯学研究科 国際歯科保健学分野 臨床疫学統計支援室 准教授	急増する都市部の高齢者のフレイル予防・介護予防につながる社会環境・保健行動の研究	1,549,860	新規
13	柳澤 琢史 やなぎさわ たくみ	大阪大学大学院 医学系研究科 脳神経外科 助教	高齢者の認知機能を改善するニューロフィードバック療法の開発	2,000,000	新規
14	平野 優 ひらの ゆう	国立長寿医療研究センター 診療看護師	高齢者の再入院率に関する研究(診療看護師によるフォローアップの関わりから)	303,284	新規
合計				26,338,945	

平成26年度 長寿科学研究者支援事業 採択者名簿

No.	研究者氏名	所属機関・部局・職名	研究課題	助成額 (単位：円)	継続・新規
1	よしいけ ゆうじ 吉池 裕二	国立長寿医療研究センター アルツハイマー病分子病態・治療 開始プロジェクトチーム プロジェクトリーダー	オートファジー制御がタウ病態 に与える影響の解析	2,000,000	継続
2	よしだ ひろたか 吉田 裕孝	国立長寿医療研究センター 認知症先進医療開発センター NC・企業連携共同研究部 薬理学研究室長	タウ病理伝播性細胞外タウの同 定とタウを標的とした新規タウ オパチー免疫学的治療法の開発	1,999,999	継続
3	いけだ やすまさ 池田 康将	徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 薬理学分野 准教授	骨格筋委縮における鉄の意義の 解明	2,000,000	継続
4	しんむら けん 新村 健	慶応義塾大学 医学部 内科学(老年) 専任講師	免疫老化制御による加齢関連疾 患治療戦略の確立	2,000,000	継続
5	いとう だいすけ 伊東 大介	慶応義塾大学 医学部 神経内科 専任講師	疾患特異的iPS細胞と百寿者ips 細胞を用いた認知症の病態解明 と創薬への展開	2,000,000	継続
6	みうら きょうこ 三浦 恭子	北海道大学 遺伝子病制御研究 動物機能医科学研究室 講師	超長寿・がん化耐性齧歯類ハダ カデバネズミを利用した新規老 化/がん化予防機構の解明	2,000,000	継続
7	たけふじ みきと 竹藤 幹人	名古屋大学医学部附属病院 循環器内科 病院助教	心臓・骨格筋の加齢変化を制御 するリン酸化酵素の網羅的解析	2,000,000	新規
8	おかもと まさ樹 岡元 昌樹	久留米大学 医学部内科学講座 呼吸器・神経・膠原病内科部門 講師	IL-1ファミリーサイトカイン をターゲットとしたCOPDの 新規治療の開発	2,000,000	新規
9	ささき ゆり 佐々木由理	千葉大学 予防医学センター 特任助教	高齢者の属性や社会環境別にみ たうつ症状に関する研究	1,000,000	新規
10	とみた なおき 富田 尚希	東北大学病院 老年科 院内講師	高齢者薬物療法の系統的なスク リーニング・アセスメント・サ ポート法の構築	1,992,000	新規
11	あらい ともゆき 新井 智之	埼玉医科大学 保健医療学部 理学療法学科 講師	地域在住中高年者に対するロコ モーショントレーニングのサル コペニア予防効果の検証	1,992,000	新規
12	うえずみ あきよし 上住 聡芳	藤田保健衛生大学 総合医科学研究所 難病治療学部門 助教	ヒト骨格筋由来間葉系前駆細胞 を用いたサルコペニア治療法の 開発	2,000,000	新規
13	やまこし きみ 山越 貴水	国立長寿医療研究センター 老化機構研究部 代謝研究室 室長	口腔乾燥症の発症における唾液 粘性物質の役割	2,000,000	新規
14	たきもと ひろのり 滝本 裕則	岡山県立大学 情報工学部 情報通信工学科 助教	ユビキタス時代に即した高齢者 のための自然な視線誘導技術と 視認性評価技術の実現	1,696,048	新規
15	いわした ゆうじ 岩下 雄二	国立長寿医療研究センター 老化機構研究部 流動研究員	細胞老化を制御する long non- coding RNA を用いた細胞老 化状態からの回復	1,999,725	新規
16	へしき よしひろ 平識 善大	国立長寿医療研究センター 先端診療部歯科口腔外科 医員	誤嚥性肺炎予防の為の口腔ケア 手法およびその専用口腔ケア ジェルの開発	2,000,000	新規
合計				30,679,772	

平成25年度 長寿科学研究者支援事業 採択者名簿

No.	研究者氏名	所属機関・部局・職名	研究課題	助成額 (単位：円)	継続・新規
1	よしいけ ゆうじ 吉池 裕二	国立長寿医療研究センター アルツハイマー病分子病態・治療 開始プロジェクトチーム プロジェクトリーダー	オートファジー制御がタウ病態に与 える影響の解析	1,999,733	継続
2	こんどう いずみ 近藤 和泉	国立長寿医療研究センター 機能回復診療部 部長	高齢者の転倒リスクに対する自覚・ 受容能力の評価に関する研究	1,238,391	継続
3	こざわ のぶよし 小澤 総喜	国立長寿医療研究センター 歯科口腔先進医療開発センター 室長	高齢者にも安全に用いることが可能 な薬剤含有可食フィルムを用いた新 たな歯科治療法・薬剤投与方法・ド ラッグデリバリーシステム (DDS) の開発研究	2,000,000	継続
4	なかにし あきら 中西 章	国立長寿医療研究センター 老化制御研究部遺伝子治療研究室 室長	血液脳関門の機能を制御する人工遺 伝子エレメントの作成	2,000,000	継続
5	よしだ ひろたか 吉田 裕孝	国立長寿医療研究センター 認知症先進医療開発センター NC・企業連携共同研究部 薬理学研究室長	タウ病理伝播性細胞外タウの同定と タウを標的とした新規タウオパチー 免疫学的治療法の開発	1,997,105	継続
6	いけだ やすまさ 池田 康将	徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 薬理学分野 准教授	骨格筋委縮における鉄の意義の解明	1,000,000	新規
7	つねみ ゆういちろう 常深祐一郎	東京女子医科大学 講師	高齢者施設における皮膚真菌症治療 の適正化および効率化を目指した治 療プロトコルの立案	800,000	新規
8	しんむら けん 新村 健	慶応義塾大学 医学部 内科学 (老年) 専任講師	免疫老化制御による加齢関連疾患治 療戦略の確立	2,000,000	新規
9	いとう だいすけ 伊東 大介	慶応義塾大学 医学部 神経内科 専任講師	疾患特異的iPS細胞と百寿者ips細胞 を用いた認知症の病態解明と創薬へ の展開	2,000,000	新規
10	みうら きょうこ 三浦 恭子	北海道大学 遺伝子病制御研究 動物機能医科学研究室 講師	超長寿・がん化耐性齧歯類ハダカデ バネズミを利用した新規老化／がん 化予防機構の解明	2,000,000	新規
合計				17,035,229	

平成24年度 長寿科学研究者支援事業 採択者名簿

No.	研究者氏名	所属機関・部局・職名	研究課題	助成額 (単位：円)	継続・新規
1	あらい ゆみこ 荒井由美子	国立長寿医療研究センター 長寿政策科学研究部 部長	高齢社会に対する希望の醸成：「高齢期の生活実現期待」及び「高齢者観」の観点から	1,000,000	継続
2	なかい としはる 中井 敏晴	国立長寿医療研究センター 長寿医療工学研究部 神経情報画像開発研究室 室長	画像解析と脳機能計測による運動強調機能の加齢性変化の特徴抽出の研究	1,000,000	継続
3	こんどう いずみ 近藤 和泉	国立長寿医療研究センター 機能回復診療部 部長	高齢者の転倒リスクに対する自覚・受容能力の評価に関する研究	931,787	継続
4	わたなべ けん 渡辺 研	国立長寿医療研究センター 運動器疾患研究部 骨細胞機能研究室 室長	変形性膝関節症関連遺伝子の同定	2,000,000	継続
5	おざわ のぶよし 小澤 総喜	国立長寿医療研究センター 歯科口腔先進医療開発センター 歯科口腔先端診療開発室 室長	高齢者にも安全に用いることが可能な薬剤含有可食フィルムを用いた新たな歯科治療法・薬剤投与方法・ドラッグデリバリーシステム (DDS) の開発研究	2,000,000	継続
6	えんどう しょうご 遠藤 昌吾	東京都健康長寿医療センター研究所 老化制御研究チーム 研究部長	多剤併用による認知症治療を指向した基礎研究	1,000,000	継続
7	なおえ よしのり 直江 吉則	国立長寿医療研究センター 老化機構研究部 免疫研究室 室長	加齢に伴う免疫低下メカニズムの解明	2,000,000	新規
8	なかにし あきら 中西 章	国立長寿医療研究センター 老化制御研究部遺伝子治療研究室 室長	血液脳関門の機能を制御する人工遺伝子エレメントの作成	1,800,000	新規
9	よしいけ ゆうじ 吉池 裕二	国立長寿医療研究センター アルツハイマー病分子病態・治療 開始プロジェクトチーム プロジェクトリーダー	オートファジー制御がタウ病態に与える影響の解析	1,999,455	新規
10	いしがき たつろう 石崎 達郎	東京都健康長寿医療センター研究所 研究部長	地域在住高齢者の医療・介護資源消費に関する研究	2,000,000	新規
合計				15,731,242	

平成23年度 長寿科学研究者支援事業 採択者名簿

No.	研究者氏名	所属機関・部局・職名	研究課題	助成額 (単位：円)	継続・新規
1	たけした すなお 竹下 淳	国立長寿医療研究センター 研究所 運動器疾患研究部 骨代謝制御研究室 室長	骨再生を促進する因子の同定	2,500,000	継続
2	あらい ゆみこ 荒井由美子	国立長寿医療研究センター 長寿政策科学研究部 部長	高齢社会に対する希望の醸成：「高齢期の生活実現期待」及び「高齢者観」の観点から	2,500,000	継続
3	なか い としはる 中井 敏晴	国立長寿医療研究センター 長寿医療工学研究部 神経情報画像開発研究室 室長	画像解析と脳機能計測による運動強調機能の加齢性変化の特徴抽出の研究	2,000,000	継続
4	えんどう しょうご 遠藤 昌吾	東京都健康長寿医療センター研究所 老化制御研究チーム 研究部長	多剤併用による認知症治療を指向した基礎研究	2,500,000	継続
5	おざわ のぶよし 小澤 総喜	国立長寿医療研究センター 先端診療部歯科口腔外科 医員	高齢者にも安全に用いることが可能な薬剤含有可食フィルムを用いた新たな歯科治療法・薬剤投与方法・ドラッグデリバリーシステム (DDS) の開発研究	2,500,000	新規
6	こんどう いずみ 近藤 和泉	国立長寿医療研究センター 機能回復診療部 部長	高齢者の転倒リスクに対する自覚・受容能力の評価に関する研究	576,633	新規
7	わたなべ けん 渡辺 研	国立長寿医療研究センター 運動器疾患研究部 骨細胞機能研究室 室長	変形性膝関節症関連遺伝子の同定	2,500,000	新規
合計				15,076,633	

平成22年度 長寿科学研究者支援事業 採択者名簿

No.	研究者氏名	所属機関・部局・職名	研究課題	助成額 (単位：円)	継続・新規
1	たけした すなお 竹下 淳	国立長寿医療研究センター 研究所 運動器疾患研究部 骨代謝制御研究室 室長	骨再生を促進する因子の同定	3,000,000	新規
2	あらい ゆみこ 荒井由美子	国立長寿医療研究センター 長寿政策科学研究部 部長	高齢社会に対する希望の醸成：「高齢期の生活実現期待」及び「高齢者観」の観点から	3,000,000	新規
3	なか い としほる 中井 敏晴	国立長寿医療研究センター 長寿医療工学研究部 神経情報画像開発研究室 室長	画像解析と脳機能計測による運動強調機能の加齢性変化の特徴抽出の研究	2,000,000	新規
4	かつ み あきら 勝見 章	国立長寿医療研究センター 臨床検査部 輸血管理室 医長	高齢者における後天性出血、血栓傾向の実態調査	2,600,000	新規
5	しばさき まさたか 芝崎 正崇	国立長寿医療研究センター 包括診療部呼吸器内科 医師	高齢者肺炎の治療期間短縮、耐性化の阻止を目的としたアミノグリコシド系薬剤有効利用の検討	3,000,000	新規
6	さかい よしひと 酒井 義人	国立長寿医療研究センター 先端機能回復診療部骨粗鬆症科 医長	高齢者腰椎変性疾患における腰背筋活動と腰痛の関連	1,620,000	新規
7	えんどう しょうご 遠藤 昌吾	東京都健康長寿医療センター研究所 老化制御研究チーム 研究部長	多剤併用による認知症治療を指向した基礎研究	3,000,000	新規
合計				18,220,000	

平成21年度 長寿科学研究者支援事業 採択者名簿

都合により、平成21年度の支援事業は実施しなかった

平成20年度 長寿科学研究者支援事業 採択者名簿

No.	研究者氏名	所属機関・部局・職名	研究課題	助成額 (単位：円)	継続・新規
1	しもかた ひろし 下方 浩史	国立長寿医療センター 研究所 疫学研究部 部長	加齢に伴う聴力障害の危険因子に関する大規模縦断研究－高齢者の聴力維持のために－	5,000,000	新規
2	すみ やすのり 角 保徳	国立長寿医療センター 先端医療部 口腔機能再建科 医長	光干渉断層画像診断法の高齢者口腔疾患への応用	4,000,000	新規
3	にい いい だしゅん べい 新飯田俊平	国立長寿医療センター 研究所 運動器疾患研究部 骨代謝制御研究室 室長	経済的骨粗鬆症一次スクリーニング用検査試薬の実用化のための試験研究	3,012,600	新規
4	まる やま なお き 丸山 直記	(財)東京都高齢者研究・福祉振興財団 東京都老人総合研究所 副所長	加齢性筋減少の成因に基づく評価法の開発と高齢者集団への適用	4,650,000	新規
合計				16,662,600	



Ⅲ

令和元年度

研究実績報告書

嚥下音分析に基づく嚥下評価機器の開発と 高齢者の誤嚥性肺炎予測アルゴリズムの構築

名古屋大学医学部附属病院 脳神経内科
病院助教

橋詰 淳

研究期間 平成29年度～令和元年度（3年計画3年目）
助成金（実績総額） 5,920,000円

I. 研究活動の概要

肺炎は、超高齢社会である本邦において、悪性新生物、心疾患に続いて、本邦高齢者の死因の第3位を占めている。高齢者の肺炎の70%以上は、「誤嚥」に関連することが指摘されており、「誤嚥性肺炎」は、神経筋疾患患者の主要な死因となるばかりでなく、それを繰り返すことにより度重なる入退院が必要となる可能性が高くなる。その場合、患者本人に加えその家族の生活の質までも著しく低下させ、さらに、医療資源の多大な消費にもつながっている。誤嚥性肺炎を予防するためには、摂食嚥下障害を正確に評価することが必要となるが、摂食嚥下障害の主要な検査方法である嚥下造影（VF）検査、もしくは嚥下内視鏡（VE）検査は、いずれも侵襲性が高い上に、高額な機器の設置を要し、さらには評価のための専門的な知識を要することから、汎用性が高い検査とは言えない。よって、摂食嚥下障害に対する簡便かつ客観的な評価が可能となり、その結果、早期に誤嚥や嚥下障害を検出することができれば、重要なアンメットメディカルニーズを満たすことができ、さらには、患者にとっても費用対効果に優れた医療技術となることが見込まれる。

そこで我々は、非侵襲的・効率的に嚥下を評価できる方法として「嚥下音の音響学的分析」に着目した。現時点において、神経筋疾患患者を含めた高齢者の摂食嚥下障害に着目し、嚥下音の詳細

な音響学的分析を実施し、誤嚥性肺炎発症との関連性を明らかにした先行研究はなく、嚥下音の詳細な音響学的分析結果と、VF検査結果等、被験者の各評価指標との関連が明確になっていないため、それらが明らかになれば、嚥下音の聴取のみから摂食嚥下機能の評価が新たに可能になると考えられる。本研究では、神経筋疾患患者のVF検査と同時に、嚥下時に発生する音（嚥下音）を収集し、それをMDVP（Multi-dimensional voice program）によりデジタル解析することで、嚥下障害や誤嚥性肺炎のリスクを反映するバイオマーカーを探索・同定することを目的としている。この目的のため、図1に示す機器を用いて、嚥下音解析システムを構築した。

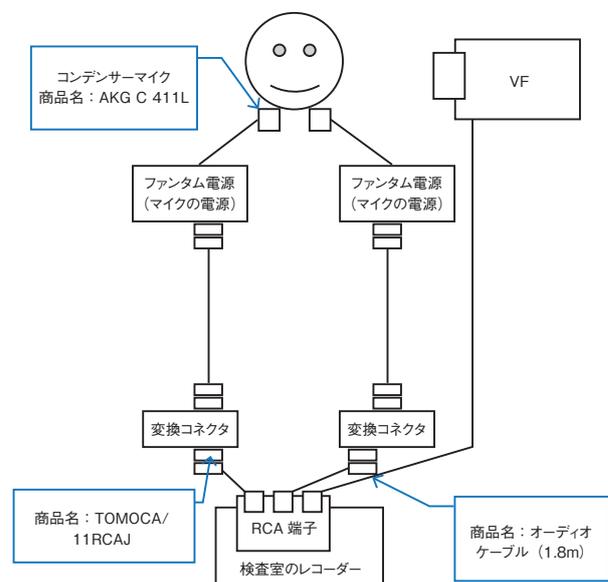


図1

本研究の方法において、嚥下の画像的・音響学的分析は、まず、神経筋疾患を有する高齢者を対象に横断的な解析を行い、その解析結果と対象高齢者の各背景因子との関係を明らかにした。患者の背景情報としては、以下の情報を収集した：1) 国籍、2) 居住地、3) 家族歴、4) 合併症、5) 内服中の薬剤、6) 重症度、7) かかりつけ医療機関、8) 病歴（発症時期・初発症状・経過）、9) ADL 指標の変化時期（手すりの使用・杖の使用など）。重症度指標としては、VF 検査によって得られる嚥下の画像的評価、ならびに、嚥下音収集によって得られる嚥下の音響学的評価に加えて、以下の臨床情報を医師による診察、もしくは臨床研究コーディネーターにより評価した。1) ADL の変化（杖の使用、車椅子の使用など）、2) 内服薬の変更（主として合併症の治療目的などで2週間以上継続して内服した薬剤）、3) 運動機能スケール（ALSFRS-R (revised amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale)、SBMAFRS (spinal and bulbar muscular atrophy functional rating scale)、Limb Norris Scale、Norris Bulbar Scale)。4) その他の自覚的随伴症状（SDQ (Swallowing Disturbance Questionnaire)、SWAL-QoL 等）。

横断的検討では、被験者の背景情報を整理するとともに、各評価項目の相関を確認し、評価指標としての妥当性を検討する。VF 検査は、40 % (w/v) のバリウム水を 3ml × 3 回および 10 ml × 1 回嚥下し、画像情報を取得した。画像検査に同期させた嚥下音は、頸部に取り付けた小型マイクから収集することとした。

聴取した嚥下音の解析について、嚥下評価のゴールドスタンダードである VF 検査については、その結果を読影し、誤嚥と最もよく相関する指標である咽頭部バリウム残留率の多寡で分類、具体的には 5% 以上の残留を高残留、5% 未満の残留を低残留と定義し、それを機械学習における「教師」とし、嚥下音については、一定のアルゴリズムでトリミングしたうえで、その中の特徴量を抽出することとした。具体的には MFCC（メル周波数ケプストラム係数：MSFS+ 離散コサイン変換（DCT））の時間平均、MFCC（メル周波数ケプストラム係数等を抽出し、機械学習の一種であるサポートベクターマシン（SVM）を用いて解析し、各特徴の診断能の比較することとした。

II. 研究の成果

まず、SVM を用いた嚥下音解析の診断能を予備的に検討するために、SVM 解析により嚥

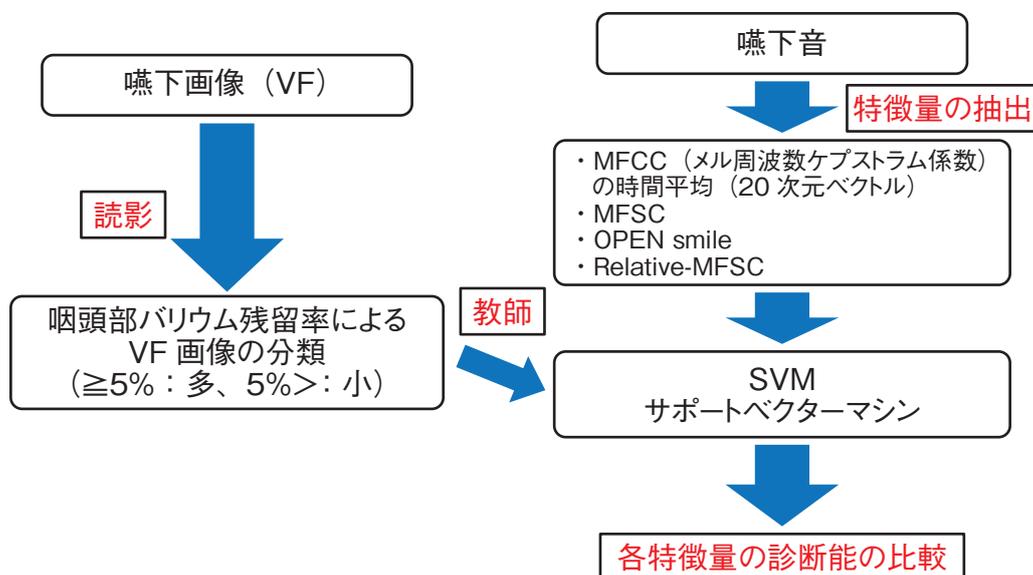


図2 嚥下音の解析アルゴリズム

下音ファイルから予想される咽頭部バリウム残留率 (Predicted) と、実際のバリウム残留率 (Correct) を比較検討したところ、 $R^2=0.7416$ と高い一致性を確認できた (図3)。

次に、健常者ならびに神経筋疾患患者合計して42の音声データを解析した。実験条件を表1に示す。いくつかの音声特徴量候補を選択し、それらに対して、その性能を評価した。性能評価においては、42個の嚥下音データについて、1つ抜き法による交差検定を適用し、各特徴量におけるF値・正解率を算出した。F値の算出は、 $2pr/(p+r)$ を用いた (p: 適合率、r: 再現率)。その中の最良の特徴量についてはROC曲線の描画・AUC (area under the curve) を算出した。表1に示すように、正解率・F値共に高値になったのはMFCCであった。MFCCについてROC曲線を作成したところ (図4)、AUCは0.935であり、良好な弁別能を有する結果が得られた。

これらの結果は、嚥下音を詳細に解析することによって、非侵襲的に嚥下機能を評価できることを示唆している。

本研究によって、嚥下に関する音声データを機械学習することにより、嚥下機能のゴールドスタンダードである嚥下造影結果を一定程度の頻度で予測することが可能であることが示唆された。縦断的データをさらに解析することにより、誤嚥性肺炎発症との関連性を同定し、誤嚥性肺炎発症予測アルゴリズムを確立したい。

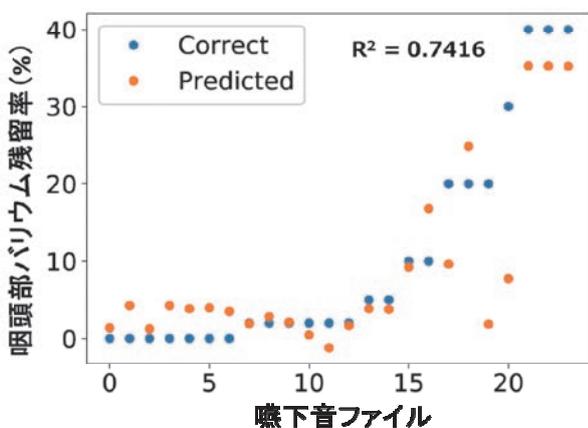


図3 SVMを用いた嚥下音解析診断能の予備的検討

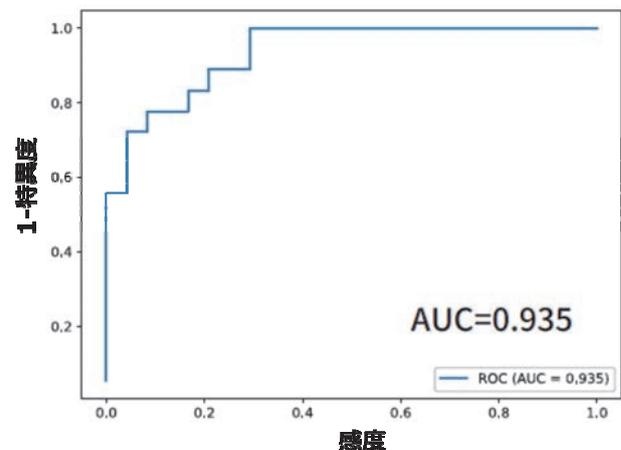


図4 音声特徴量 MFCC を用いた場合の SVM 診断能解析

表1 音声解析の実験条件

音声数	42 (健常者・嚥下障害者両方)
バリウム量	3[mL] 固定
音声品質	16 [bit] / 48 [kHz] / 2 [ch]
パラメータ探索法	グリッドサーチ (全データ1つ抜き交差検定)
パラメータ候補値	C, γ いずれも $2^{-15}, 2^{-14}, \dots, 2^9$ (γ : RBFカーネルのパラメータ)
特徴量	前述

高齢者の脳領域間の疾患脆弱性の違いに着目した認知症の分子基盤の解明

国立長寿医療研究センター 分子基盤研究部
標的治療薬開発室 室長

篠原 充

研究期間 平成29年度～令和元年度（3年計画3年目）
助成金（実績総額） 5,918,242円

I. 研究活動の概要

世界的にも類をみないほどの早さで高齢化が進む日本では、厚生労働省資料によると、2015年において500万人以上が認知症を有し、今後もその数は増大すると想定されており、家族、介護者の負担のみならず、経済的損失は膨大であり、その社会的対策は急務である。アルツハイマー病（AD）は認知症の半数以上を占めるが、その大部分は孤発性であり、原因は十分には分かっていない。ADの神経病理学的な特徴はアミロイド β （ $A\beta$ ）とタウが、それぞれ老人斑、神経原線維変化として脳内に蓄積することであり、ADの中で1%程度を占めるとされる家族性アルツハイマー病の原因遺伝子の解析から、特に $A\beta$ がADの原因であると考えられるようになった（アミロイド仮説）。そこで、 $A\beta$ を標的とした薬剤が臨床試験中であるが、少なくとも認知症を発症してからは、 $A\beta$ を標的とした薬剤はあまり効果がないのではというコンセンサスになりつつあり、神経変性や認知症病態とより相関するとされているタウの役割も含め、さらなる病態の理解が求められている。

$A\beta$ とタウは、少なくともその大部分を占める孤発性ADの初期段階において、加齢に伴いそれぞれ独立して蓄積する。特に $A\beta$ （老人斑）が優位に蓄積した場合を老人斑優位型（Pathological Aging; PA）、タウ（神経原線維変化）が蓄積し

た場合を原発性加齢性タウオパシー（Primary age-related tauopathy; PART）と称す（Dickson DW et al., Neurobiol Aging 1992, & Cray et al., Acta Neuropathologica 2014）。それぞれの機序を捉えることが、ADのみならず高齢者の認知機能障害を理解する上で重要であり、また病態、病因に根ざした創薬開発が可能となる。 $A\beta$ とタウが蓄積する部位には特徴があり、 $A\beta$ が大脳新皮質を中心に蓄積するのに対し、タウは辺縁系や側頭葉を中心に蓄積する（Braak et al., Acta Neuropathologica 1991, Thal et al., Neurology 2002, 図1）。このような領域特異性は、病態理解に大きな手がかりとなる。

我々はこのことに着目し、健常人、PAおよびAD患者の剖検脳を用いて、脳内の $A\beta$ と、 $A\beta$ の代謝あるいは神経変性に関係する分子の領域分布を独自の方法にて検討、比較し、 $A\beta$ 蓄積がも

老人斑（ $A\beta$ ）の広がり

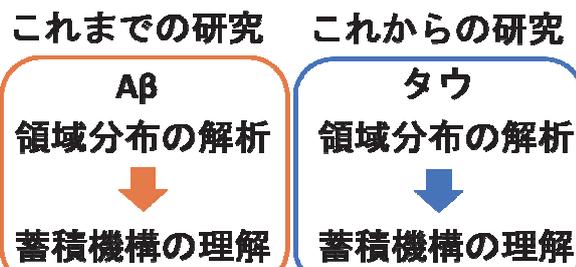


神経原線維変化（タウ）の広がり



図1 $A\beta$ とタウの脳内の領域分布

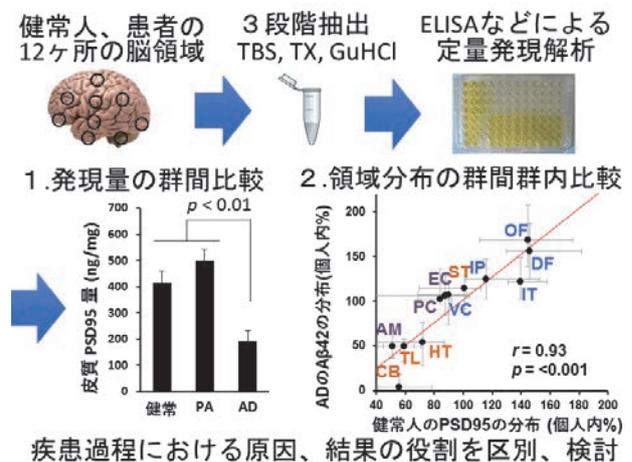
たらず結果のみならずAβ蓄積の原因を理解する上でいくつもの発見をこの数年の間に報告してきた (Shinohara et al., Acta Neuropathologica 2013, Shinohara et al., Neurodegenerative disease management 2013, Shinohara et al., Brain 2014, Shinohara et al., Acta Neuropathologica 2016, Shinohara et al., Brain 2017)。我々のこれまでの研究では主にAβに着目してきたが、これからの研究としては、さらにタウにも大きく着目し (図2)、PARTも加えて、タウおよびタウの代謝に関与すると考えられる分子、シナプスや炎症などの神経変性に関係する分子の領域分布を明らかにし、タウの蓄積が神経変性にどのような影響を与えるのかとともに、何故タウが蓄積するのかについても分子的な理解をすすめることを目的とする。またそのために、既存のデータベースの解析や網羅的な遺伝子発現解析などによりAβとタウの蓄積に関与する新規分子の同定を進めるとともに、細胞培養系やマウスを用いて、同定された遺伝子や経路の関与を実証する。最終的にはAD発症に至るプロセスを統合的に理解するとともに、新規標的を明らかにし、創薬開発につなげることを目標としていきたいと考えている。本研究の認知症問題の根本的解決に向けた取り組みは、健全な長寿社会構築に重要な一石を投じられるのではと考える。



Aβ及びタウの蓄積、AD発症の、機序の理解、新規標的分子の同定へ

図2 これまでの研究とこれからの研究

そこで本研究では、東京都健康長寿医療センター・高齢者ブレインバンクに-80℃で凍結保管されている健常者、PA、PART、AD患者の4群の剖検脳を用いて、12か所以上の脳領域を取り出し、生化学的に抽出し、①Aβ、②タウ、③タウの代謝に関与する分子、④シナプスや炎症などの神経変性の指標となる分子、の発現を評価し、各病態群間での各分子の発現を検討するとともに、各分子の領域分布および、分子間での領域相関を、これまで報告してきた方法 (Shinohara et al., Acta Neuropathologica 2013, Shinohara et al., Brain 2014, Shinohara et al., Brain 2017) にて検討し、結果として起きている二次的な変化なのか (絶対量がADでのみ変化する等)、原因となる役割を担うのか (絶対量がPA、PARTでも変化する、領域分布が群間で相関する等)、を明らかにする (図3)。またマイクロアレイを用いた網羅的発現解析や Allen Brain Atlas などの既存のデータベースを活用した解析からも、Aβとタウの領域分布と相関する新規分子を同定する。同定された遺伝子に対して、細胞培養モデルおよび動物モデルを用いてその役割を実証していく。



疾患過程における原因、結果の役割を区別、検討

図3 本研究の解析方法 (Shinohara et al., Brain 2017 より改変)

II. 研究の成果

- ①昨年引き続き、本研究で解析する予定の候補分子の生化学的な測定に必要な ELISA 測定系の導入、ならびに立ち上げを行った。その中でも、脳内のタウ蓄積を正確に評価するために、様々なエピトープに対する抗タウ抗体を組み合わせた 10 種類以上の ELISA を開発した。それら開発した ELISA を用いて、剖検脳の不溶性画分に対する反応性を検討すると、特にタウの中間～C 末端部位に反応する ELISA が最も、AD 患者で増加することが判明した。さらに、多数の検体（前頭葉領域）を用いると、そのような反応性の高い ELISA は Braak stage と最も相関することが判明した。また脳内の A β や神経炎症マーカーともよく相関していた。その結果をまとめ、論文投稿を準備している。
- ②本研究の支援により開発した候補分子に対する ELISA を用いて、いくつかの候補分子の発現が AD 患者脳内（前頭葉領域）で変化していることを見出した。新規の発見も含まれており、論文報告する予定である。
- ③ヒト脳検体の導入について、東京都健康長寿医療センターの村山繁雄部長らとの綿密な協議の結果、東京都健康長寿医療センターから送られた脳検体を、国立長寿医療研究センターのクリオスタット内で 14 か所の領域部位を切り出すことになった。現在までに健常者、PA、PART、AD 患者の 4 群各 4～5 名＝合計 18 名の剖検脳検体を入手し、14 か所の脳を当センターにて切り出し（合計 252 サンプル）、凍結粉碎後、タンパク抽出、RNA 抽出を終えた。ELISA やマイクロアレイを用いて、検体の解析を行う。
- ④ Allen Brain Atlas のデータベースで公開されている健常人の 2 万個以上の遺伝子の mRNA レベルでの発現の領域分布のデータを基に、我々が得た高齢者の辺縁系を中心とするタウの蓄積の領域分布と相関する遺伝子を探索した結果、126 遺伝子が正に相関し ($r \geq 0.7$)、

76 遺伝子が負に相関している ($r \leq -0.7$) ことが分かった。ここから、さらに加齢で変化する遺伝子をデータベースから検索し、計 17 遺伝子に絞り（昨年度報告）、その中でも発現量が特に多いことが示唆される 2 つの遺伝子 X と遺伝子 Y（仮名）について、さらなる検証をおこなった。遺伝子 X については市販 ELISA を用いて脳検体（前頭葉領域）でのタンパクレベルの測定を試みたが、有意なシグナルは得られず検出が難しいと分かった。そこでウェスタンブロットティング（WB）を行ったところ、想定される大きさにバンドは検出されたが、健常人と AD 患者で大きな違いは認められなかった。一方で、遺伝子 Y についてはウェスタンブロットティングによる検討で、健常人に比べて AD 患者の脳内で有意に増加していることが判明した。遺伝子 Y の ELISA の開発のために、複数の抗体を用いて検討したが、妥当性が確認された ELISA はまだ開発出来なかった。そこで抗体の開発を行っている。引き続き遺伝子 Y の ELISA の開発を進める。

本研究の成果は 3 年計画の中の 3 年目のものである。剖検脳の入手に当初予定より時間がかかったため、研究としては未完成になった部分が多い。今後も引き続き、剖検脳を用いた遺伝子網羅解析により、タウと相関する分子の同定、②タウや既存の候補分子のタンパク質レベル（立ち上げた ELISA 等による）での検証、③同定した分子の測定系の開発、発現変化のメカニズムの解明、を行う計画を立てている。

学会発表

1. 第 38 回日本認知症学会学術集会 ホットピック徹底討論「A β , ApoE, タウの病態形成における役割再考」サンドイッチ ELISA を活用した剖検脳研究からの知見

トランス脂肪酸による細胞老化の促進作用機構 および加齢性疾患発症機序の解明

東北大学大学院 薬学研究科 衛生化学分野
助教

平田 祐介

研究期間 平成29年度～令和元年度（3年計画3年目）

助成金（実績総額） 5,857,000円

I. 研究活動の概要

高齢化が進む日本では、がん・認知症・循環器系疾患・生活習慣病をはじめとした、加齢に伴って疾患発症リスクが増大する「加齢性疾患」の罹患者数が増加の一途をたどっている。細胞分裂を繰り返して分裂寿命を迎えた細胞、あるいは、がん遺伝子活性化、酸化ストレスやDNA損傷などの様々なストレスを受けた細胞の一部は、不可逆的に増殖を停止した「細胞老化」状態となるのが古くから見いだされてきた。最近の研究から、老化した細胞は、ただ単に細胞活動を停止してしまうだけではなく、細胞老化関連分泌（Senescence-associated secretory phenotype: SASP）因子の分泌等によって、周辺の組織や細胞に対し、炎症の惹起や発がん促進をもたらすことで、上記加齢性疾患の発症に寄与していることが明らかになってきた。したがって、細胞老化に関与する生体内外の環境因子の同定、およびそれらによる細胞老化誘導機構の解明を通じた疾患予防・治療戦略の開発は、健康かつ幸福な長寿社会実現の上で不可欠である。

申請者らはこれまで、食品中成分の1つであるトランス脂肪酸について、上記加齢性疾患発症との疫学的関連が示唆されていることに着目し、生体毒性発現機構および疾患発症機序の解明を目指して研究を進めてきた。トランス脂肪酸は、トランス型の炭素-炭素間二重結合を含む脂肪酸の総

称で、生体内では合成されず、含有食品の摂取によって生体内に取り込まれる。疫学的調査などから、主に食品製造過程において人工的に産生されるエライジン酸などのトランス脂肪酸摂取と、循環器系疾患、認知症、生活習慣病などの様々な疾患発症との関連が示されてきた。しかしその一方で、疾患発症機序についてはほとんど解明が進んでおらず、その背景として、分子・細胞レベルでの知見に乏しく、トランス脂肪酸の具体的な生体作用や作用機構が不明であるという現状がある。申請者らの研究から、トランス脂肪酸は、その異性体で自然界に普遍的に存在するシス脂肪酸とは異なる、特有の生体作用（細胞死・免疫応答の促進作用）を有することが明らかになってきた（Hirata et al., J. Biol. Chem., 2017）。

本助成研究では、最近申請者らが新たに見出したトランス脂肪酸によるDNA損傷時の細胞老化促進作用と加齢性疾患発症との関連の解明を目的として、平成29年度より研究に着手した。DNA損傷とは、紫外線や活性酸素、抗がん剤などの薬剤によって、DNAが切断や修飾を受ける現象のことである。細胞には、損傷を受けたDNAを元どおりに修復する機構が存在する一方、DNA損傷が疾患や加齢に伴って蓄積した場合には、生体機能に異常をきたすため、自ら老化や死の運命を選択することによって、増殖・生存を停止する機構も備わっている。脂質酸化が老化に伴う臓器・細胞機能低下の重大な要因であるよ

うに、トランス脂肪酸も老化に伴うオルガネラ膜や細胞機能を著しく変化させる可能性が考えられる。平成 29 年度の研究成果より、エライジン酸（食品中含有量の最も多いトランス脂肪酸）をはじめとしたトランス脂肪酸は、老化誘導に中心的役割を果たす転写因子 p53 および細胞周期停止因子 p16 の発現誘導・活性化の亢進や、活性酸素産生の増強に伴って、DNA 損傷時の細胞老化を促進することを明らかにしている。平成 30 年度には、トランス脂肪酸は、DNA 損傷時の転写因子 p53、および近年細胞老化の誘導に関わる重要分子として着目されている、あるキナーゼ分子 X の活性化を亢進することで、細胞老化を促進することを見いだした。また、トランス脂肪酸を含む高脂肪食を摂取したマウスでは、肝臓の脂肪蓄積および老化の促進が起きることを明らかにした。そこで平成 31 年度では、新規老化促進因子トランス脂肪酸の作用機構をさらに詳細に明らかにするとともに、脂肪酸種ごとの作用の違いや、本作用の加齢性疾患との関連の解明を目指し、細胞およびマウス個体レベルでの解析を行った。

II. 研究の成果

1) トランス脂肪酸による細胞老化促進作用の分子機構の解析

昨年度の解析より、トランス脂肪酸による DNA 損傷時の細胞老化促進作用には、転写因子 p53 およびキナーゼ分子 X が重要な寄与を果たすことが示唆された。一方、初年度の解析から、トランス脂肪酸は DNA 損傷時の活性酸素産生を増強することを見いだしていたが、その意義は不明であった。そこで、本作用の分子機構について、ヒト骨肉腫細胞株 U2OS やヒト臍帯静脈上皮細胞株 HUVEC などの様々な培養細胞株を用いて解析を行ったところ、抗がん剤 doxorubicin や cisplatin などを高濃度で処置した重度の DNA 損傷時に、トランス脂肪酸がミトコンドリア由来の活性酸素産生を増加させること、産生増強にはストレス応答性 MAP キナーゼ JNK が寄与することを見いだした。さらに詳細な解析から、エラ

イジン酸などのトランス脂肪酸存在下では、活性化した JNK が、ミトコンドリア外膜に局在する JNK のアダプター分子 Sab に結合することで活性酸素産生が増大し、JNK/p38 (JNK と同じくストレス応答性 MAP キナーゼの 1 つ) の活性化を更に増強することで、細胞死を促進することが明らかになった (Hirata et al., Scientific Reports, 2020)。

活性酸素や JNK/p38 は、細胞老化促進にも寄与することから、活性酸素消去剤 N-acetylcysteine や p38 阻害剤 SB203580、JNK 阻害剤 SP600125 処置条件下での細胞老化についても検討したが、いずれの阻害剤存在下においてもエライジン酸による SASP 因子 IL-8 の発現誘導促進作用が認められた (昨年度研究成果)。一方、キナーゼ X については、欠損細胞株を樹立して検討を行ったところ、細胞促進作用がほぼ完全に抑制され (図 1)、昨年度の特異的阻害剤を用いた実験結果を支持する結果が得られた。細胞老化は、細胞死が起きないような低濃度の抗がん剤処置時に誘導されることから、以上の結果は、トランス脂肪酸が、DNA 損傷の程度に応じて、全く異なる分子機構によって、細胞死あるいは細胞老化を促進する作用を有することを示唆している。

2) 老化促進作用のトランス脂肪酸種間での比較解析

トランス脂肪酸の中には、エイラジン酸をはじめとした、工業的な食品製造過程で産生される「人工型」トランス脂肪酸と、ウシなどの反芻動物中の胃の中に生息する微生物により産生されるバクセン酸のような「天然型」トランス脂肪酸が存在する。これまで疫学的調査から諸疾患発症リスクが示唆されてきたのは人工型のみである背景を踏まえ、代表的な天然型トランス脂肪酸であるバクセン酸、ルーメン酸の老化促進作用の有無について検討した。その結果、これらの天然型トランス脂肪酸の処置条件下では、エライジン酸と同様の DNA 損傷時の SASP 因子 IL-8 の発現誘導促進

作用は認められなかった (図2)。従って、天然型トランス脂肪酸は老化促進作用を有さないことが示唆された。

3) トランス脂肪酸摂取マウスの解析

トランス脂肪酸と加齢性疾患発症との関連を調べるため、C57BL/6J マウス (♂) に、8週齢からトランス脂肪酸含有高脂肪食 (HFD (TFA+): high fat diet containing trans-fatty acids (TFA)、ショートニング由来の油脂を添加。含有トランス脂肪酸の大半はエライジン酸) を摂取させ、脂肪肝や肝炎などの肝臓病態について経時的に解析を行なった。比較対象として、普通食 (ND: normal diet)、通常の (トランス脂肪酸 (TFA) 不含) 高脂肪食 (HFD (TFA-): high fat diet without TFA、パーム油由来の油脂を添加) 摂取群を置いた。

昨年度の解析より、12週間給餌した HFD 群では、いずれも血中肝障害マーカーやコレステ

ロール値の上昇が認められ、脂肪肝の病態発症が認められたが、興味深いことに、HFD (TFA+) 群では、HFD (TFA-) 群よりもさらに、肝臓の相対重量 (相対肝重量) および脂肪蓄積が亢進していた。また、肝臓の老化関連分子の発現解析から、p53 下流遺伝子 p21 は HFD 群においてトランス脂肪酸の有無によらず発現上昇が認められたが、老化マーカー分子 p16 (細胞周期停止因子) については、HFD (TFA+) 群で特に著しい発現上昇が認められた (昨年度研究報告)。

今年度は、さらに給餌を続け、24週間、36週間給餌した際の病態解析を行った。その結果、24週間給餌した場合には、HFD (TFA+) 群の相対肝重量は HFD (TFA-) 群より有意に高かったが、36週間給餌した際には有意な差はなくなった。また、肝臓老化の程度を評価するため、肝臓組織切片の SA-β Gal 染色を行ったところ、12週間の給餌により、HFD 群では、ND 群と比較して SA-β Gal 陽性細胞数が増加し、特に、

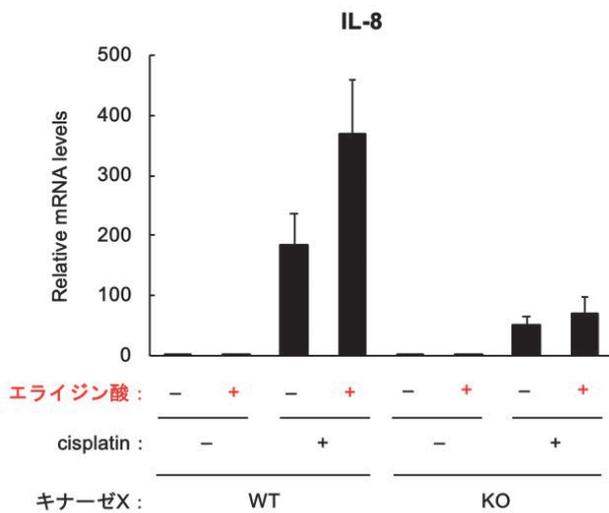


図 1

U2OS 細胞のキナーゼ X 野生型細胞 (WT) または欠損細胞 (KO) に、200 μM エライジン酸存在下または非存在下でシスプラチン (DNA 損傷誘導剤) を処置して老化を誘導した後に細胞を回収し、real-time PCR 法によって SASP 因子 IL-8 の mRNA 発現レベルを解析した (発現レベルは GAPDH の mRNA レベルで補正し、相対値で表記)。

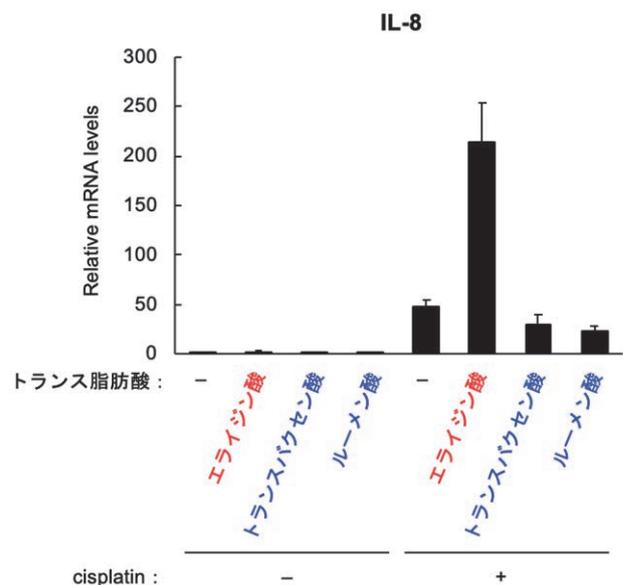


図 2

U2OS 細胞に、200 μM エライジン酸、バクセン酸またはルーメン酸存在下でシスプラチン (DNA 損傷誘導剤) を処置して老化を誘導した後に細胞を回収し、real-time PCR 法によって SASP 因子 IL-8 の mRNA 発現レベルを解析した (発現レベルは GAPDH の mRNA レベルで補正し、相対値で表記)。

HFD (TFA+) 群では HFD (TFA-) 群よりもさらに有意な増加が認められた。しかし、24 週間あるいは 36 週間給餌した際には、両群間の有意な差はなくなった。これらの結果より、トランス脂肪酸は、高脂肪食を摂取した際に早期の細胞老化を誘導する作用があることが示唆された。そこで、HFD (TFA+) 群の相対肝重量の増加が、脂肪蓄積によるものかどうか確かめるため、12 週間給餌群の肝臓組織切片について中性脂肪の代表的な染色法である Oil-red O 染色を行ったところ、HFD (TFA+) 群では特に中性脂肪の蓄積が起きていることが確認できた (図 3 A)。次に、12 週間給餌した各群の遺伝子発現変動プロファイルを、RNAseq によって網羅的に解析したところ、代表的な SASP 因子 (炎症関連因子など)

をはじめとする細胞老化関連遺伝子について、HFD (TFA+) 群では HFD (TFA-) 群よりも著しく発現上昇する傾向が認められた (図 3 B)。以上の結果から、トランス脂肪酸を含む高脂肪食を摂取したマウスでは、肝臓の脂肪蓄積や炎症促進に伴って、老化の加速が起きることが示唆された。

【総括】

本研究成果より、トランス脂肪酸による老化促進作用の分子機構と、その肝疾患発症との関連が詳細に明らかになった (図 4)。トランス脂肪酸の摂取により、高脂肪食摂取時の肝臓老化と脂肪蓄積が相関して亢進していたが、最近の知見から、脂肪蓄積によって老化促進、あるいは逆に、老化によって脂肪蓄積が促進することが示されて

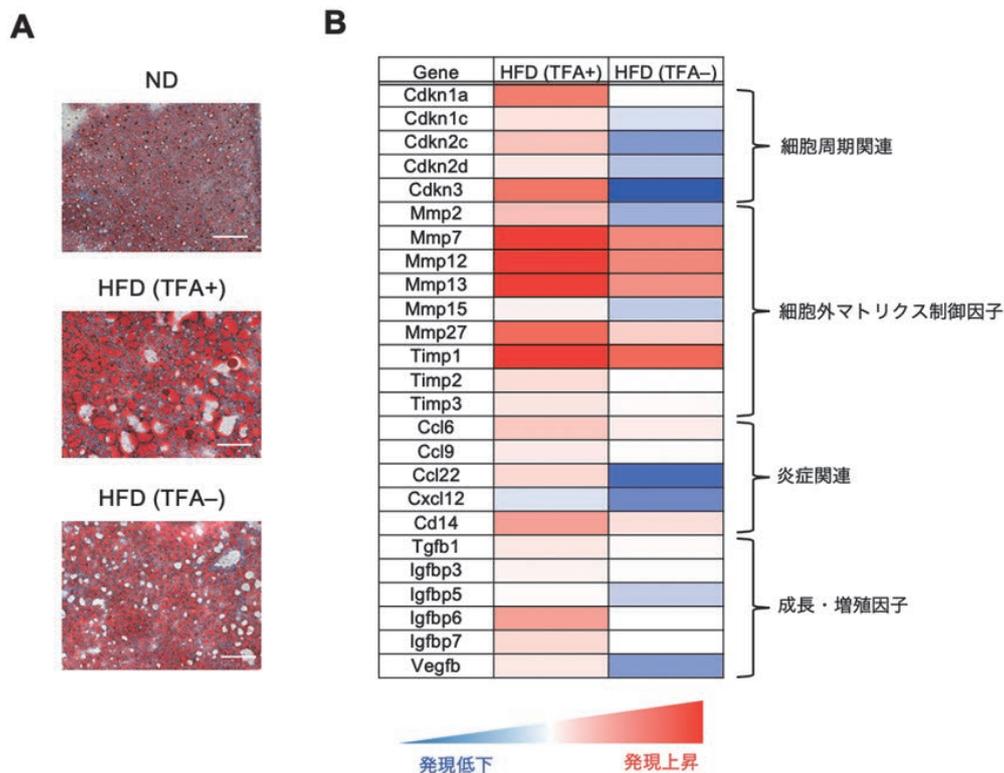


図 3

12 週間トランス脂肪酸含有高脂肪食を摂取させたマウスの肝臓の病態解析。(A) Oil-red O 染色像。中性脂肪が赤色に染まる、代表的な中性脂肪染色法。HFD (TFA+) 群では、中性脂肪の蓄積が特に亢進している。Bar, 50 μm。(B) 細胞老化関連遺伝子の発現変動プロファイル。RNAseq 解析の結果、HFD (TFA+) で HFD (TFA-) よりも特に発現が上昇していたものを選定し、ヒートマップで発現変動を示している。ND: 普通食 (normal diet), HFD (TFA+) : トランス脂肪酸含有高脂肪食 (high fat diet containing trans-fatty acids), HFD (TFA-) : 通常の (トランス脂肪酸不含) 高脂肪食 (HFD without TFA)。

おり、メタボリックシンドロームと老化との密接な関連が着目されている (Ogrodnik et al., Nat. Commun., 2017)。また、トランス脂肪酸の中でも、特に人工的な食品製造過程で産生されるエライジン酸が強力な老化促進作用を有する一方、天然由来のトランスバクセン酸やルーメン酸には老化促進作用は認められなかったことから、これまでの疫学的研究による人工型トランス脂肪酸の疾患発症との関連を裏付ける合理的な結果が得られた。本研究成果は、トランス脂肪酸摂取に伴う加齢性疾患の発症機序解明、および予防・治療戦略の開発に繋がる重要な基礎的知見であり、食品の安全性向上や健康長寿社会の実現に大きく貢献可能である。

引用文献

Hirata, Y., et al., trans-Fatty acids promote proinflammatory signaling and cell death by stimulating the apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK1)-p38 pathway. J Biol. Chem. 292, 8174-8185, 2017

Hirata, Y., et al., trans-Fatty acids facilitate DNA damage-induced apoptosis through the mitochondrial JNK-Sab-ROS positive feedback loop. Scientific Reports 10, 2743, 2020

Ogrodnik, M., et al., Cellular senescence drives age-dependent hepatic steatosis. Nat. Commun. 8, 15691, 2017

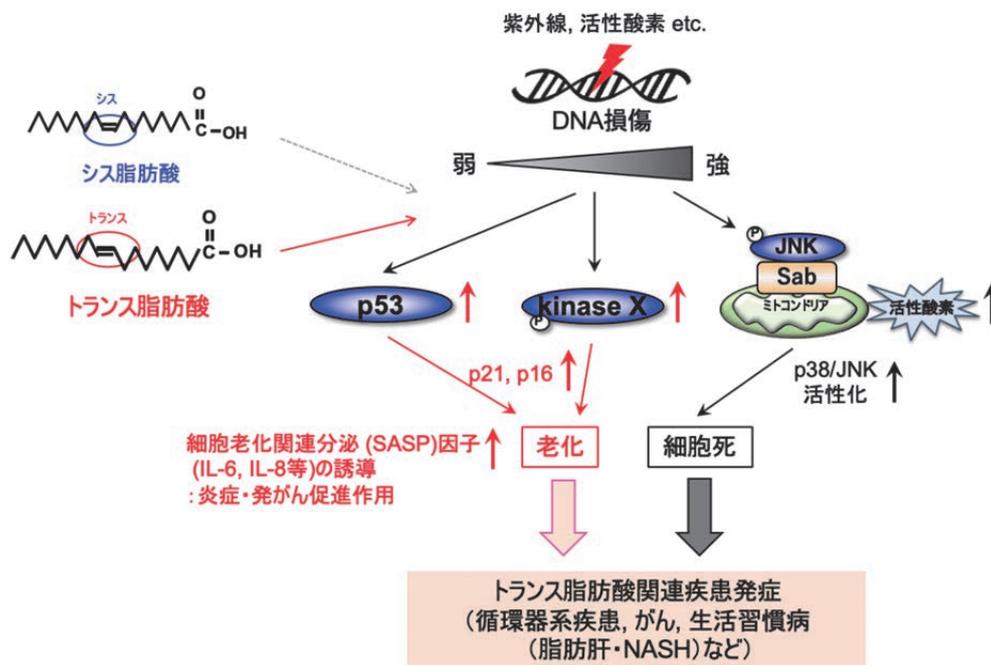


図 4

本研究によって明らかになったトランス脂肪酸による細胞老化促進作用機構および加齢性疾患発症との関連。エライジン酸などのトランス脂肪酸は、DNA 損傷時の細胞老化を、転写因子 p53 および kinase X の活性化亢進によって促進する。一方、重度の DNA 損傷蓄積時には、ストレス応答性 MAP キナーゼ JNK およびそのミトコンドリア外膜上のアダプター分子 Sab を介したミトコンドリア活性酸素産生を増強することで、細胞死を促進する (Hirata et al., Scientific Reports, 2020)。このようにトランス脂肪酸は、DNA 損傷の程度に応じて、全く異なる分子機構で細胞老化または細胞死誘導を促進することで、循環器系疾患やがんをはじめとする様々な加齢性疾患の発症に寄与すると考えられる。

ゆるやかなソーシャルキャピタルを醸成する 介護予防事業の構築・継続要因に関する研究

公益財団法人ダイヤ高齢社会研究財団
主任研究員

澤岡 詩野

研究期間 平成29年度～令和元年度（3年計画3年目）

助成金（実績総額） 4,782,000円

I. 研究活動の概要

これまでの介護予防事業は、比較的に健康で意識の高い高齢者が自らのために行う健康づくりに留まることが多かった。本研究では、地域の「ゆるやかなソーシャルキャピタル」を醸成する介護予防事業の構築・継続要因を明らかにすることを目的とする。具体的には、自身の介護予防からソーシャルキャピタルの豊かな地域創りに展開していくことを目指した神奈川県横浜市の地域づくり型介護予防事業「元気づくりステーション事業」¹⁾に着目する。

2017年度から行ってきた研究の概要と明らかになったことを以下にまとめる。

【研究1年目（2017年度）】

- 調査対象の選定：250か所（2017年度末）の元気づくりステーションを、市の担当者らと地域特性・虚弱や後期高齢者の比率・担当保健師の自己評価などから類型化し、調査の対象となる33のグループを選定した。
- グループへの1回目調査を実施：33グループの活動への参与観察とグループの世話役へのインタビュー調査を行った結果、以下が明らかになった。
 - 活動に関わる高齢者にとって健康の維持・増進の場としてだけでなく、メンバー全員で活動内容を考えたり、受付や掃除の当番などを担う事で、生きがいづくりの場ともなっ

ていること

- 欠席時には安否を気にかけるなどのメンバー同士の気遣いあう姿や、閉じこもりがちな知り合いや近所を活動に誘う姿などがみられ、地域内にゆるやかなセーフティネットワークを生み出す場ともなっていること
- 活動開始から5～6年目を迎えるグループでは、「グループの弱体化」や「メンバーの高齢化と虚弱化」で、活動開始時の様な運営が困難になるなどの課題を抱えていること

【研究2年目（2018年度）】

- 活動年数の長いグループを中心に、専門職へのインタビュー調査から、「高齢者が中心となって活動するグループの自主運営」、「虚弱化や認知症を発症した高齢者にとっての主體的な参加」への支援の在り方を検討した結果、以下が明らかになった。
 - アクティブシニアを前提にした自主運営や主體的参加の在り方に当てはまらないグループが増えつつあり、支援の在り方に迷う専門職が存在する
 - 「答えは一つではない」「そのグループがどうありたいかが大事」「今の段階でできていることを引き出し、どんな自主運営が可能なのかを考えられるきっかけをつくるのが専門職の役割」など、個々の状況に応じた自立の姿を見つけだし、促すという視点が重要であること

【研究3年目（2019年度）】

- 過去2年間に得た情報の確認を行う為に、追加の参与観察を行った。
- 研究1年目と2年目の結果を受けた最終年度（2019年度）は、得られた知見を統合し、厚生労働省が推し進める「通いの場」の形成プロセスや課題、課題解決にむけた支援や工夫などをまとめたリーフレット「通いの場の3つの課題を長所に変える！：魔法の声かけのヒント」²⁾を作成し、自治体の高齢者部署、地域包括支援センター、社会福祉協議会、通いの場の運営者などに送付した。
- 研究成果の一部を論文にまとめ、シニア社会学会「エイジレスフォーラム」に投稿した（査読付き、2020年6月刊行予定）³⁾。

II. 研究の成果

地域づくり型介護予防事業「元気づくりステーション」33か所を3年間にわたり追跡した結果、心身の状況などに応じた形で活動の場づくりに関わることで介護予防の効果をj得るだけではなく、参加した高齢者が近所の引きこもっている人や身体を動かすことが嫌いな地元の仲間を活動に誘うといった地域にもゆるやかな健康づくりのつながりを拡げる場となっていることが明らかになった。

同時に、長い期間に活動を続けていくうえで「介護予防を目的にした高齢者の自主グループ活動が直面する課題」も明らかになった。課題と解決に向けて気を付けるべきポイントをグループの世話役の語りから整理すると、【メンバーの勧誘と維持】【男性メンバーの定着】【メンバーの関わり方】【世話役の確保】【会費の位置づけ】【活動ニーズの把握】【継続の可能性】の7つの運営上のポイントがみえてきた（図1）。

立上げ時には、介護予防講座などの受講者に区の保健師や地域包括ケアセンターの看護師といった専門職が自主化を働きかけ、体操をしたいという意識だけではなく、主体的な参加に理解をしめた人が残り、自主グループ活動を立ち上げてい

た。この段階で講座受講時から人数が半分以下に減少したグループも存在し、活動先を求めて相談にきた高齢者に専門職が紹介をしたり、メンバー同士の口コミで新たなメンバーの勧誘が行われていた【メンバーの勧誘と維持】。特に、一般に社会関係の貧しさや近隣との交流の希薄なことが知られる都市男性高齢者については、紹介されてきても一人では活動に馴染みにくい反面、代表を担ったり、重い椅子を出すといった、なんらかの役割を獲得した場合には定着しやすいことが示された【男性メンバーの定着】。

こうして自主グループとしての活動を続けていくなかで直面するのが、虚弱化や高齢化であった。世話役や補助的な役割を担ったり、当番制で運営を分担したり、メンバーの運営への関わり方はグループにより異なるが、立上げ時や加入時のような主体的な関わり方が難しくなるなかで、負担感を感じるメンバーも増えていた。この結果、みなで一緒にやるのではなく「やれることをやれる人でやる」という方針に転換が図られていた【メンバーの関わり方】【世話役の確保】。同時に、「会費を増やすことなく」「やれることをやれる人でやる」範囲でもできる運営への転換が図られ、謝金のかかる外部講師を招いたり、新たなプログラムを取り入れ続けきたグループも、メンバーが特技を出し合い教えあったり、身体状況に併せて参加の度合いを柔軟に調整するといった内容にシフトしていた【会費の位置づけ】【活動ニーズの把握】。さらに活動期間が長くなるとともに、交流目的の活動を取り入れるグループも増えつつあった。

「やれることをやれる人でやる」ことに加え、お互いに声をかけあって一緒に活動に通ってくるなどの「メンバー同士の支え合い」が、虚弱化・高齢化しても活動を継続するための要因となっていることが示された。さらに、メンバー同士の支え合いのなかから、みなと同じように関われなくても「存在がお手本」で、姿を見せてくれることが役割であり、主体的な参加であるといった価値観が醸成されていた。「気楽に気遣い合う関係性」

といったグループ内での交流が自主グループに継続して参加するための要因となることが知られているが、本研究ではさらに虚弱化・高齢化した当事者が主体的に参加し続けられる包摂的なグループとなりえることが示された。

一方で、グループの自助努力では解決が困難な課題も存在した。

「世話役の固定化」：立ち上げ時に専門職が適任者と目星をつけた何からの活動経験者を世話役に推した場合も、民生委員などを担い手として引き込んだ場合も、活動年数が経過するなかで新たな世話役をメンバーから募ることが難しい空気が醸成されていた。自主グループのリーダー的役割を担うには、社会的な活動を積極的にしてきた経験を有することが挙げられている。研究対象となった元気づくりステーションでも、経験者が立ち上げ時の世話役を担う例が多く、この結果としてメンバーにあの人だからできるといった感覚を生み出し、固定化を引き起こすというプロセスが想像された

「メンバーからの提案の減少」：活動期間が長くなるに伴い、メンバーからの運営に対する提案が減少するという状況に直面していた。グループ全体が高齢化するなかで、身体のみならずモチベーションの低下に伴い「やれることをやれる人でやる」の「やれる」範囲も縮小し、メンバーだけでの運営が困難になりつつある状況が想像された

これらに直面した結果、今後起こるであろう認知症やサポートを必要とするメンバーの増加、自身の心身の衰えといった状況に対して前向きに解決策を考えることができない世話役も存在していた【継続の可能性】。これは、立ち上げ時の元気な人を前提にした運営の在り方を、現在や将来の在り方にそのまま当てはめようとした結果でもあるといえる。これに対し活動を支援する専門職がすべきは「問題点と解決策を当事者が考える」や「問題解決の過程に当事者の参加を促し、個人の責任を高める」といったエンパワメントを促すことだけではないといえる。グループの「できてい

ること」「やれること」を見つけだし、世話役をはじめとするメンバーと共有し、「やれないこと」をグループ外の力も使いながら解決する方法を共に考え、虚弱化・高齢化しても主体的に参加し続けられる包摂的な自主グループ活動の運営方法を導き出すことが重要である。

1) 「元気づくりステーション」：

地域内のつながりを醸成することで互助・共助を引き出し、介護予防を行政と市民・地域の協働で進めることを目指し、2012年より事業が本格的にスタートした。この目的に賛同して登録した65歳以上で構成される10人以上のグループに対し、自治体が運営のサポートを行っている。具体的には、保健師や看護師などが活動に関わり、講師派遣や教材の提供、モチベーション維持のための体力測定、自主化に向けたリーダー育成などを行っている。

2) リーフレットの入手方法は、(公財)ダイヤ高齢社会研究財団へ問い合わせるか、ホームページからダウンロードが可能。<http://www.dia.or.jp/magicword/>

〒160-0022 新宿区新宿1-34-5 VERDEVISTA 新宿御苑3階、TEL03-5919-1631

3) 澤岡詩野：介護予防を目的と下高齢者の自主グループ活動で生じる課題；横浜市元気づくりステーション事業で世話役を担う高齢者の語りから、エイジレスフォーラム，18（2021）。

長寿科学への貢献に資する効率的かつ実用的な 臨床研究のモニタリング体制の開発に関する研究

国立長寿医療研究センター 治験・臨床研究推進センター
治験・臨床研究推進部長

鈴木 啓介

研究期間 平成29年度～令和元年度（3年計画3年目）

助成金（実績総額） 5,718,972円

I. 研究活動の概要

平成27年4月に施行された「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（統合指針）」においては、侵襲あり介入ありの臨床研究ではモニタリングを実施し、研究の信頼性を確保することが義務づけられている。また平成30年4月1日から施行された臨床研究法においても、「特定臨床研究」に該当する研究を実施する研究者はモニタリングの実施を含めた種々の責務を果たさなければならない。しかしながら我が国で実施されている一般的なモニタリングは、企業治験で行われるモニタリングをベースにしているため、研究の実施機関へ赴いて全例でカルテの直接閲覧（SDV）を行うなど、決して効率的なものではなく、かつ高コストとなることが多かった。研究者主導で行われる一般的な臨床研究では、資金や人的資源が十分に得られる企業治験とは背景が異なるため、このようなモニタリングを実施することは現実的ではない。

これらの問題を解決しようと、最近では全例ではなく一部の症例のみモニタリングを実施するサンプリングモニタリングや、中央にてデータを一括管理し評価するセントラルモニタリングやリモートSDVなどの、新しい手法が採用されることも多い。ただこのような手法を用いたとしても、臨床研究を実施する機関において実際のモニタリングを実施するモニターの人材が乏しく、CRO

（開発業務受託機関）といった民間企業に業務を委託せざるを得ず、結局はかなりのコストがかかってしまうという問題点は残ったままである。臨床研究中核病院を擁する大学などではCROの業務を自前で行えるようAROと呼ばれる組織を擁しているが、このようなことが可能な研究機関はごく一部にとどまっている。

そこで本研究では、研究者主導で企画・立案済みの認知症患者を対象とした介入研究（二重盲検比較試験、特定臨床研究に該当）を基盤として、サンプリングモニタリングやセントラルモニタリングなどの手法も活用しつつ、研究機関に既に所属している人材を対象に実践的な教育を行ってモニターとして育成したり、モニタリングに使用するツールの作成のみCROに委託したりするなど、なるべく低コストでかつ研究の品質が適切に管理できるモニタリング体制を開発することを目的としている。また研究の信頼性を確保できたかどうかの検証も行う。最終的には、一般の研究機関にも展開が可能で、長寿科学への貢献に資する効率的かつ実用的なモニタリング体制を開発したいと考えている。

上記の目標を達成すべく研究の第一段階として、研究者らが企画・立案している認知症患者を対象とした介入研究で実施するモニタリングに必要なモニタリング手順書およびモニタリング計画書の作成に着手する。その際には、従来の企業治験で行われているような全症例でカルテの直接閲

覧を行うようなモニタリング手法は採用せず、電子的に作成された症例報告書を中央で一括して点検するセントラルモニタリングや、点検項目ごとにモニタリングの頻度や症例抽出度を変化させるサンプリングモニタリングなどを活用して、モニタリングの効率性を向上させることに努める。実際のモニタリング作業は、本研究の研究費で雇用する事務補助員のほか、可能であれば各施設に設定したローカルモニターが行う。これらの者はモニタリングの経験が乏しい可能性が極めて高いため、研究者らが適切な教育・指導を行うとともに、未経験者でもモニタリングの品質が担保できるツール（チェックリスト等）も開発する。一部の業務についてはコストに見合う範囲内でCROに委託することも考慮する。このような工夫にて、なるべく低コストでかつ研究の品質を適切に管理できるモニタリング体制を開発する。

第二段階として平成30年度以降、構築された体制で実際のモニタリングを行ったときに生じる問題点を抽出し、それをモニタリング手順書およびモニタリング計画書に反映させ、それを基にさらにモニタリングを実施するといった、いわゆるPDCAサイクルを回す作業に着手する。モニタリング担当者の習熟度などにより施設毎のモニタリング手法を変化させることも考慮する。また学会参加やアンケート調査によって他の臨床研究におけるモニタリングの実態について情報収集を行い、有用と考えられる手法が発見できれば本研究で行うモニタリングに採用する。第三者的な専門家などからも品質管理に関する助言を得る。また各施設に設定したローカルモニターを対象に、ツールの有用性に関するアンケートなども実施する予定である。

研究の最終段階では、モニタリングの実務が完了した施設毎に、採用したモニタリング手法の有用性および効率性について検証を行う。全施設でモニタリングが終了した時点で、研究全体での総括的な検証も実施する。教育体制に関する検証作業も実施する。臨床研究の品質を十分に担保できるモニタリング体制が開発できていれば、本研究

で得られた各種書式等の成果物は他の臨床研究でも適用できると考えられるため、学会発表や論文公表などを通じて積極的に公開していきたい。

II. 研究の成果

本年度は本モニタリング体制の運用を継続し、「I. 研究活動の概要」に記載した研究の第三段階を主に遂行した。その具体的な成果について以下に述べる。

1) 臨床研究法への移行と実施体制変更に伴う支援

基盤となる介入研究は、臨床研究法における特定臨床研究（承認薬の適応外使用）に該当するため、統合指針から臨床研究法への移行対応が行われた。それに伴い、研究実施体制が変更されたため（共同研究機関の追加および削除）、追加された共同研究機関のスタートアップミーティングに同行し、モニタリング体制に関する情報を収集した（図1）。その結果、これまでに整備したモニタリング支援体制（業務支援ツールの提供およびそれらを用いた業務説明、セントラルモニターによるOn the-Job Training (OJT) など）を適応することで対応可能であることが確認できた。

2) 本モニタリング体制の有用性と効率性に関する検討

計画では基盤となる介入研究終了後の監査等により本モニタリングの有用性と効率性の検証を予定していた。しかし、介入研究の被験者組み入れが難航しており、監査等による検証は困難となったため、現時点までの進捗状況をもとに検討した。

①有用性の検証：各共同研究機関にローカルモニターを配置することで、オンサイトでしか実施できないモニタリングについては、セントラルモニターよりも迅速に対応することができた。また、モニタリング未経験のローカルモニターにおいては、提出されたモニタリング報告書への疑義照会をされること多く、その対応のためセントラルモニターが訪問等によって支援する

必要があった。ローカルモニターは様々な業務を兼務しており施設訪問時に対応可能な時間は短時間であったが、研究事務局に提出されたモニタリング報告書をセントラルモニターが事前に確認し、要点を整理した上でOJTを行うことで、限られた時間の中での対応が可能であった(図2)。セントラルモニターが研究機関を訪問しOJTにて教育・支援することで、問題が生じている状況(研究実施体制や具体的な問題点など)の正確な把握が可能となり、研究機関訪問後のリモートでの支援の円滑化に

つながった。セントラルモニターによるOJTを含めた支援の結果、確認が必要なチェックリストの項目全てで確認結果を記入することが可能となった。結果として、基盤となる介入研究の品質管理に資するモニタリング体制が構築できたと考える。

①研究責任医師および研究代表医師(研究事務局)にモニタリング報告書提出後、②疑義照会されると同時に③CMにも情報共有され、④その情報をもとにCMがLMへの支援を行う。その他、作成した実施マニュアル等の業務補助

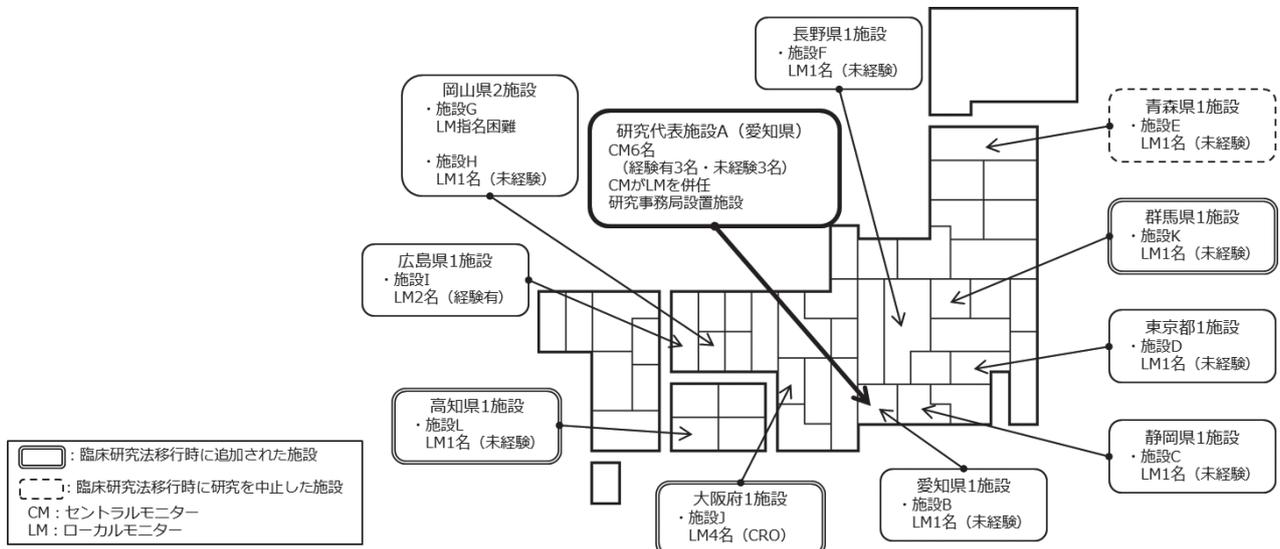


図1 モニタリング体制の基盤となる介入研究の実施体制

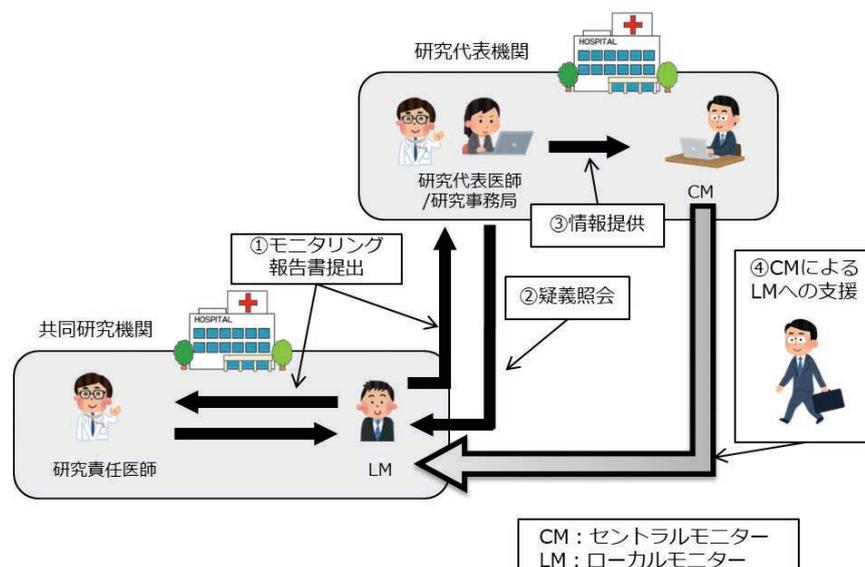


図2 セントラルモニターによるローカルモニターへの支援の実際

ツールは OJT と組み合わせることでモニター教育ツールとして利用でき、結果的に各施設のモニタリング体制拡充につながった。

②効率性の検証：今回計画したモニタリングを完遂した場合に必要な費用の概算を算出し、同じ条件で CRO に業務委託した場合の見積もり額を比較した（表 1）。概算段階のデータではあるが、CRO に全モニタリング業務委託した場合と比較して、低コストでモニタリング体制構築・運用が可能であることが示唆された。本モニタリング体制は、モニタリングチェックリストの作成（約 40 万円）および臨床研究法移行に伴うモニタリング手順書・計画書・チェックリストの改定（約 30 万円）にかかる業務の一部を CRO に委託している。CRO への業務委託をリソースに合わせて活用することで、研究者の負担軽減や効率性の向上に繋がると考える。

③第三者による検証

本研究の成果物を全国の研究機関で使用できるように一般化するため、まずは臨床研究法移行までの経過を第 3 回臨床薬理学会東海・北陸地方会にて口頭発表し、臨床研究法移行後の経過を、日本臨床試験学会第 11 回学術集会総会にてポスター発表することで多くの専門家から意見を得た。発表後に本研究に賛同し協力

が得られることとなったアカデミア所属のモニタリング担当者に作成した業務補助ツールを提供し、業務補助ツールのブラッシュアップを図った。上記日本臨床試験学会学術集会における特別賞の受賞および第三者の専門家との協議により、本モニタリング体制の有用性と効率性について一定の評価が得られたものと判断した。

3) まとめ

チェックリストの作成など一部の業務を CRO に委託するとともに、本モニタリング体制構築のために作成した業務補助ツールやモニター教育のためのノウハウを活用し、モニター経験のある研究者が業務支援することで、低コストで実用的なモニタリング体制を構築することが可能になったと考える。また、作成した業務補助ツールは、モニター教育として活用できることも確認された。今後は、本モニタリング体制の構築で得られた成果を一般化し、論文等で公表する予定である。

表 1 モニタリングに必要な経費の比較

	本モニタリング体制	A 社	B 社
概算金額	400 万円	1100 万円	1700 万円
算出条件	<ul style="list-style-type: none"> ・ 研究補助員 2 名の人件費込み (研究補助員の教育に係る費用も含む) ・ CM と LM は、既に施設に所属している職員が行ったため、人件費は含めず ・ CM の施設訪問時の旅費込み ・ CRO への業務委託費用込み 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 割引なし ・ 旅費交通費込み 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 割引なし ・ 旅費交通費含めず

CM：セントラルモニター LM：ローカルモニター

骨格筋組織幹細胞の加齢性機能低下の分子機構の解析と加齢性筋萎縮治療の分子標的の抽出

東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科
助教

松崎 京子

研究期間 令和元年度～令和2年度（2年計画1年目）

助成金（実績総額） 3,000,000円

I. 研究活動の概要

【目的】

加齢による筋萎縮、筋力低下は、白髪、薄毛、皮膚の皺と同じく、生理的加齢現象と捉えられ、医療介入の対象と見なされにくい。しかし、加齢性筋萎縮（サルコペニア）は高齢者が要介護になる原因の25%を占め、近い将来、脳血管障害後遺症を抜いて第一位になると予測されている。従って加齢性筋萎縮対策は全世界的に高齢化しつつある人類が、活力を維持するための必須の要件である。

そこで、加齢性筋萎縮を医療対象とすることに広いコンセンサスを獲得し、科学的取り組みを振起するために、まず、加齢性筋萎縮が分子レベルの特定の変化に規定される疾患であることを明示し、続いて、変化する分子の中から有効な治療標的を指摘しなければならない。

以上を念頭におき、申請者はこれまでに、老齢マウスの骨格筋組織幹細胞（サテライト細胞）の遺伝子発現を解析し、独自に作製した老化促進モデルマウスの解析結果と対比し、ある特定のシグナル伝達不全が、最も顕著な変化の一つであることを見出した。そこで本研究では、加齢に伴うシグナル伝達不全と、その結果生じるサテライト細胞の機能低下の分子機構を解明することで、加齢性筋萎縮治療の適切な介入点の候補を見出すことを目的とする。

【活動内容】

① これまでに得られている知見

老齢・若齢マウスの長趾伸筋から骨格筋組織幹細胞を単離培養し比較した結果、筋線維1本あたりから得られる細胞数は前者で少なく、試験管内での増殖速度も低下していた。一方、個々の細胞の分化能に差は見られなかった。理化学研究所が開発したトランスクリプトーム解析技術（CAGE）を用いて、加齢により発現が低下する遺伝子を探索し、それらの遺伝子を対象に Gene Set Enrichment Analysis(GSEA)を行った結果、因子Xを含むある特定のシグナル伝達系が加齢に伴い顕著に抑制されていることがわかった。

Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome (HGPS) は、細胞核膜蛋白 LMNA の点変異を原因とする早老症で出生直後から老化が進行する。LMNA は機械刺激センサーとして働くため、機械刺激を強く受ける組織

である骨格筋、皮膚、血管の老化が顕著に観察される。申請者はこれまでに HGPS を模倣するマウスを CRISPR 技術により作製し（図1）、HGPS モデルマウスにおいて著しい筋萎縮が見られることを確認した。

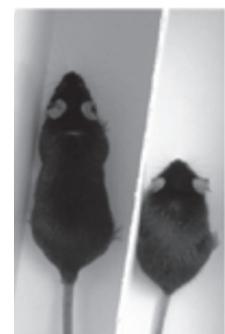


図1 HGPS マウスは低体重である

また、HGPS マウスにおいても CAGE 解析を行った結果、老齢マウスと同様の遺伝子変化が観察された。

②助成対象期間に実施を予定した内容

そこで本研究では、HGPS マウスを加齢性筋萎縮のモデルとして用いて、1 年目は、in vitro 培養系を用いて、注目しているシグナル伝達経路の下流で制御されることが報告されている標的遺伝子に関して、実際にそれらの遺伝子が増齢に伴い発現低下するのかを検証する。さらに、シグナルを高めると増殖能力が回復するかを検証する。

次に、骨格筋組織幹細胞を筋線維の niche 上で培養する semi in vivo の系により、加齢により水平分裂能が低下すること、筋線維に伸展刺激が加わると、シグナルが高まることを確認する。次に、シグナル不全の分子機構を解析し、介入可能な標的を見出す。

2 年目には in vivo でシグナル回復の効果を検証する。骨格筋組織幹細胞のみならず、分化後の筋線維においても加齢に伴い注目シグナルが低下する可能性を合わせて検討し、とくに糖代謝、アミノ酸代謝に対する影響を明らかにする。以上のとおり、2 年間の研究期間内に、加齢性筋萎縮に対する薬物的、栄養的な介入スキームを確立する。

【本研究に期待される長寿社会構築に対する意義】

加齢性筋萎縮は、高齢化の進む近年では話題となることが多く、製薬企業もアンメット・ニーズのある市場として高い関心を示している。一方で、高血圧や糖尿病とは異なり、疾病と言うよりも生理的現象と見なされ、個々人の努力（栄養摂取や運動）に対策が委ねられる傾向がある。筋力は 40 歳以降、経年的に低下するが、健康診断においても加齢性筋萎縮を評価する検査は施行されない。しかし、先述の通り加齢性筋萎縮は実際に要介護の主要な原因であり、今後、その比重はさらに高まると考えられ、人口の全体を網羅する対応が不可欠である。適切な栄養摂取、適度な運動を指導する公衆衛生的アプローチが重要だが、運

動は高齢者では若齢者ほど効果をあげず、重度の加齢性筋萎縮例では運動が行えない場合も少なくない。このような場面では薬物治療も求められるが有効な治療薬は未だ開発されていない。

本研究は、加齢性筋萎縮に対する認識を改める契機を提供し、人口の大半が高齢化する人類の命運を決定する重要な「疾病」であるという問題意識を醸成し、新しい治療標的を提示して解決の方向を示すことにより、活力ある長寿社会構築に貢献する。

II. 研究の成果

①因子 X の発現レベル解析

はじめに、CAGE 解析の結果から示唆された老化サテライト細胞及び HGPS 由来サテライト細胞において顕著に低下しているシグナル伝達分子の一つ X に着目し、実際に X の発現レベルを RNA, タンパク質の両方で検出し、HGPS マウスにおいて顕著に低下していることを見出した。

②サテライト細胞の加齢性変化と幹細胞性の関連

因子 X は、幹細胞性の維持に重要な役割を持つことが報告されている。そこで、サテライト細胞は加齢に伴ってその幹細胞性が失われるのではないかと予想した。サテライト細胞の幹細胞性を検証するため、様々な幹細胞マーカーの発現レベルを RT-PCR の手法を用いて定量した。その結果、HGPS 由来のサテライト細胞において各種幹細胞マーカーの発現レベルが顕著に低下していることがわかった（図 2）。

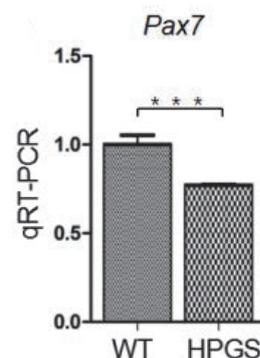


図 2 幹細胞マーカーの発現レベル

③因子 X の機能解析

次に、実際にサテライト細胞で X が低下することが、幹細胞性の喪失に関与するかを検証するため、野生型サテライト細胞において X をノックダウンしたところ、細胞数、増殖能、いずれも顕著に低下することがわかった (図 3)。一方、X をノックダウンしても、分化培地における分化能には変化は見られなかった。それどころか、X をノックダウンすることにより、増殖培地においても分化が誘導されることがわかった。以上の結果は、X がサテライト細胞の未分化性、すなわち幹細胞性の維持に貢献していることを強く示唆する。

以上の結果、及び継続審査において頂いたご助言を踏まえ、今後は加齢によって X が発現低下する分子メカニズムの解析を行う。この解析により X の低下を抑制するような介入標的が同定されることを期待している。

X を含む特定のシグナル経路の低下がサテライト細胞の幹細胞性を喪失させ、サルコペニアの要因であるとのコンセプトを示すには、個体レベルでの検証が必須である。そこで、サテライト細胞特異的に X を発現させる Tg マウスを作製し、老化マウス、あるいは HGPS マウスのサテライト細胞に X を発現させると、サルコペニアが抑制されるかを検証する。

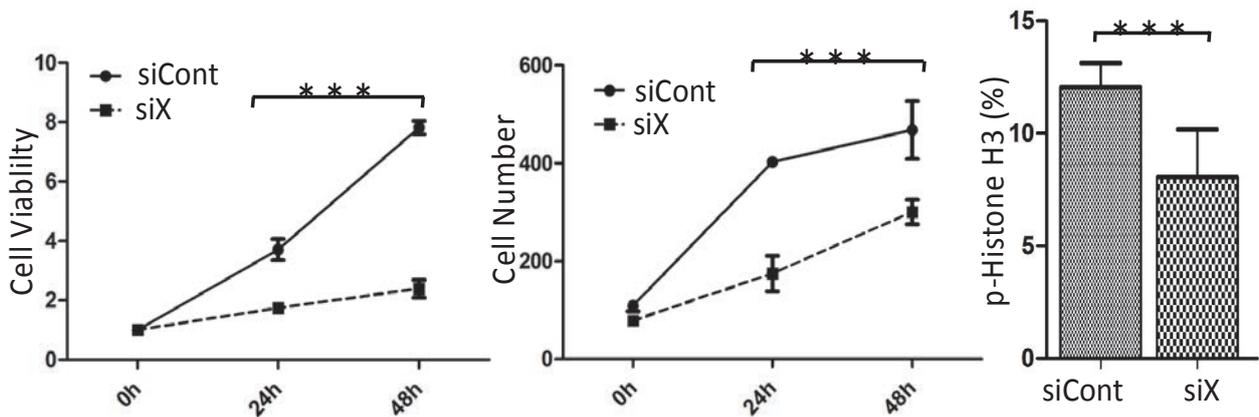


図 3 X ノックダウンによる効果

アルツハイマー病発症・移行リスク因子の同定と早期予測診断システムの開発

国立長寿医療研究センター メディカルゲノムセンター
臨床ゲノム解析推進部 ユニット長

重水 大智

研究期間 令和元年度～令和2年度（2年計画1年目）
助成金（実績総額） 3,000,000円

I. 研究活動の概要

認知症高齢者は年々増加傾向にあり、2030年にその数は7,500万人を超えると推定されている¹⁾。その中で最も患者数が多い疾患は、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) で、認知症の約半数を占める¹⁾。APOE 遺伝子の遺伝子多型が高頻度に認められること、アミロイドβ蛋白の脳への蓄積が認められることが報告されている^{2, 3)}。しかしながら、それ以外未だ有力な報告がない。

近年、ゲノムシーケンス技術 (Next Generation Sequencing: NGS) の発展により疾患原因因子 (ゲノム変異や異常な遺伝子発現情報等) を網羅的に調べることが可能になってきた。そこで本研究では、軽度認知障害患者 (Mild Cognitive Impairment: MCI) のゲノムデータ

と遺伝子発現の制御に関わる microRNA (miR) のオミクスデータから、MCI から AD への発症・移行に関わるリスク因子を網羅的に探索し、早期移行予測診断システムの開発を目指す。

申請者の機関は、高齢者の試料を多数登録したバイオバンクを保有しているだけでなく、認知症のリスク因子 APOE 遺伝子の遺伝子型、年齢、性別、MMSE (認知症テスト)、血液検査データ等の臨床情報も保有している。この豊富な臨床情報とゲノムデータ、miR 発現データから構成されるオミクスデータから MCI から AD 発症・移行に関わるリスク因子を同定し、そのリスク因子をベースとした AD 発症・移行早期予測診断システムの開発を実施する (図1)。

この目的を達成するために以下の3つを明らかにする：①ゲノムワイド関連解析 (Genome-wide association study: GWAS) による AD

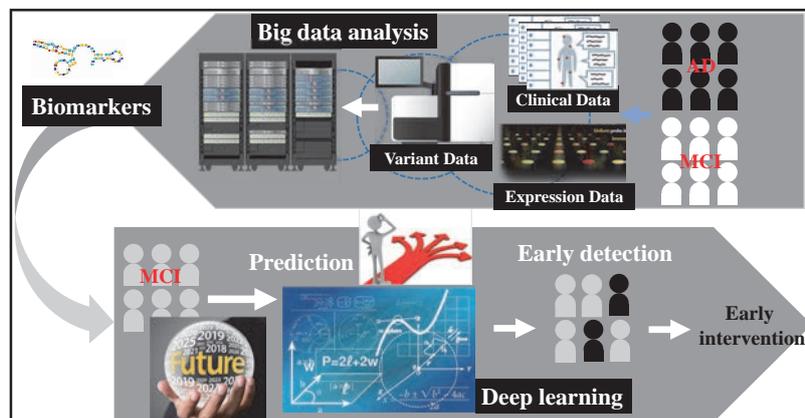


図1 解析の全体像

発症・移行に関わるリスク因子の網羅的探索。②リスク因子に関わる遺伝子機能 (eQTL 解析)、発症機序の解明 (パスウェイ解析)。③同定したリスク因子 (DNA、miR、eQTL 情報) を用いた AD 発症・移行早期予測診断システムの開発。

詳細は下記に示すが、この予測診断システムは、血液データから患者の現在の健康状態を把握し、何年後に何 % の確率で AD 発症・進行するかを予測することを可能にする。そのため、早期介入への判断をサポートするシステムとして臨床的意義が期待できる。

① GWAS による AD 発症・移行に関わるリスク因子の網羅的探索、同定

GWAS は、ヒトゲノム DNA を網羅的にカバーした 1,000 万カ所以上の一塩基多型 (SNP) に対して、SNP の頻度と病気の形質との関連を統

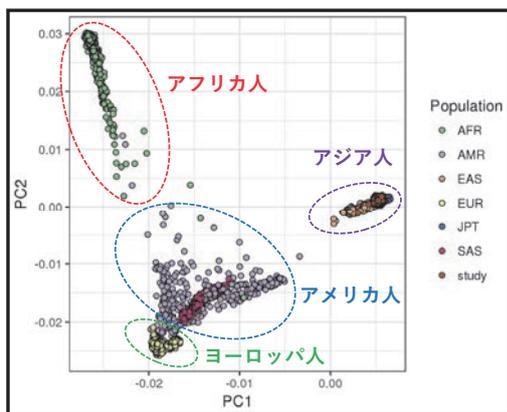


図 2 集団の構造化

計学的に調べる方法である。近年欧米のグループが AD に対して大規模な GWAS 解析を実施し、新たな 25 個のリスク因子を同定している。

一方で、人種・民族差により遺伝的背景が異なるため (図 2、集団の構造化)、日本人におけるリスク因子の探索は、日本人検体における大規模な GWAS 解析が必要である。

② AD 発症・移行に関わるリスク因子に関わる遺伝子機能と AD 発症機序の解明

上述で同定したリスク変異 (図 3a) と miR の発現量の相関解析を実施し (図 3b)、またその miR-eQTL 解析で同定された miR セットの発現差解析を行うことで、AD 発症・移行に関わるリスク変異がどの miR の発現に影響を与えるかを明らかにする (図 3c)。また、これらの miR が制御する遺伝子セットを用いたパスウェイ解析により AD 発症機序の解明も行う。

③ AD 発症・移行に関わるリスク因子を用いた早期予測診断システムの開発

AD 発症・移行に関与する SNP と miR と eQTL のセットを用いて Cox 比例ハザードモデルをベースに早期予測診断システムの開発を行う。この予測診断システムは最終的に、患者の血液から特定の SNP と miR の発現情報を測定するだけで、何年後に何 % の確率で AD 発症・移行の可能性を予測するシステムになる。

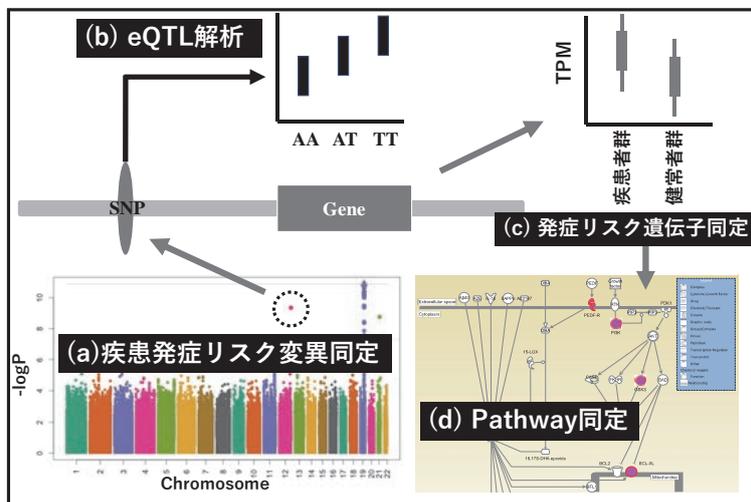


図 3 AD 発症リスク因子の同定とパスウェイ解析

II. 研究の成果

本研究では、MCI から AD に移行が確認された 83 名 (MCI Converter: MCI-C) と移行が確認されていない 114 名 (MCI Non Converter: MCI-NC)、計 197 名を解析対象者とした (表 1)。全検体を学習セットと検証セットに分割し、学習セットを用いて MCI から AD 発症・移行に関わるリスク因子の同定、そのリスク因子をベースとした AD 発症・移行早期予測診断システムの開発を実施した。リスク因子は MCI-C と MCI-NC の関連解析から得られる関連の強さ (p-value) からランキング化し、上位にランキングする SNP の中から miR-eQTL effect を持つ SNP と miRNA の組み合わせを網羅的に調べた。280 万箇所以上の SNP と 2,500 個以上の miRNA の組み合わせは膨大であるため、スー

パーコンピュータを用いて最適な組み合わせを探索した。

AD 発症・移行早期予測診断システムの構築には、コックス比例ハザードモデルを用いた。このシステムは、MCI 患者を High Risk 群と Low Risk 群に予測、分類するモデルであり、特異的な 24 miR-eQTLs を用いた場合、学習セットにおいて最適解を示した (log-ranked test P-value= 3.63×10^{-7}) (図 4a)。この予測システムは、独立なテストセットを用いた検証を実施したが、同様に高い予測能を示した (log-ranked test P-value= 3.44×10^{-4}) (図 4b)。この結果から、本研究で構築した AD 発症・進行早期診断システムは、今後より大規模なデータを用いた再検証が必要になるが、早期介入への判断をサポートするシステムとして臨床的意義が十分期待できる。

表 1 使用した検体の臨床情報

Phenotype	Factor	全検体数	学習セット	テストセット
MCI-C	#Sample	83	41	42
	Age \pm SD	75.22 \pm 6.22	75.56 \pm 6.41	74.88 \pm 6.1
	Male %	28.91	30.71	26.19
	#APOE $_{\epsilon 4}$	0=46, 1=29, 2=8	0=26, 1=12, 2=3	0=20, 1=17, 2=5
	Follow-up \pm SD (day)	927.18 \pm 535.03	961.54 \pm 619.31	893.64 \pm 442.71
MCI-NC	#Sample	114	57	57
	Age \pm SD	75.56 \pm 6.39	75.51 \pm 6.13	75.61 \pm 6.69
	Male %	42.98	36.84	49.12
	#APOE $_{\epsilon 4}$	0=80, 1=32, 2=2	0=40, 1=16, 2=1	0=40, 1=16, 2=1
	Follow-up \pm SD (day)	1002.23 \pm 564.49	988.18 \pm 552.39	1016.28 \pm 580.92
Total of sample		197	98	99

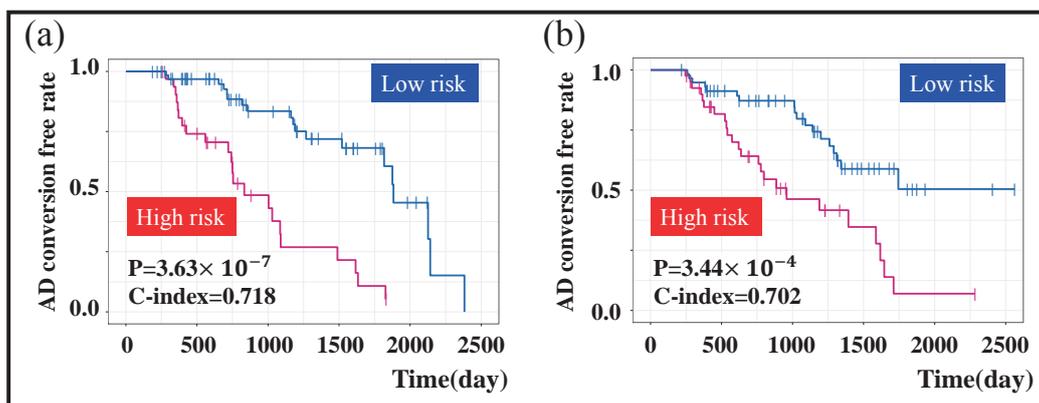


図 4 学習セットとテストセットによる予測システム

引用文献

- 1) Robinson, L., Tang, E. & Taylor, J. P. Dementia: timely diagnosis and early intervention. *BMJ* 350, h3029, doi:10.1136/bmj.h3029 (2015).
- 2) Fagan, A. M. et al. Comparison of analytical platforms for cerebrospinal fluid measures of beta-amyloid 1-42, total tau, and p-tau181 for identifying Alzheimer disease amyloid plaque pathology. *Arch Neurol* 68, 1137-1144, doi:10.1001/archneurol.2011.105 (2011).
- 3) De Meyer, G. et al. Diagnosis-independent Alzheimer disease biomarker signature in cognitively normal elderly people. *Arch Neurol* 67, 949-956, doi:10.1001/archneurol.2010.179 (2010).

入院中の転倒転落発生と病棟アクティビティの関連 ～環境要因を探る1施設でのPilot Study～

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
東京都地域医療政策学講座・特任准教授

森脇 睦子

研究期間 令和元年度～令和2年度（2年計画1年目）

助成金（実績総額） 700,960円

I. 研究活動の概要

【目的】

入院中の患者の転倒転落は、在院日数の延長や医療費の増大など、Health outcome に大きな影響を与える。特に入院中の転倒は、入院中の事故の70%を占めるという報告や入院中の高齢者の2～12%が転倒しているという報告がある。国立社会保障・人口問題研究所の報告によると、我が国は、2013年に65歳以上人口が26%に達し、2017年には人口の5人に1人が75歳以上の超高齢社会となった。このように我が国では、既に高齢化が進みその影響は継続する。従って、それは医療に大きく影響し、入院中の転倒・転落のハイリスク患者の増加が容易に予測できる。この対策は、どの医療機関においても喫緊の課題である。

入院中の転倒転落は患者要因に加え環境要因もあると考えられる。患者のADLや併存症、向精神薬等の内服状況、年齢等の患者要因が転倒転落に影響することが報告されている。一方で施設規模等の影響を示唆する報告もある。我が国では、近年進められている病院機能分化により、特に急性期医療機関では在院日数の短縮、医療密度の上昇などにより病棟のアクティビティ（病棟の忙しさの度合い）が上がっており、これらが少なからず患者安全に影響するのではないかと考える。

病棟単位のアクティビティ（いわゆる忙しさ）

は、手術件数、入院（予定、緊急）患者の受け入れなどのその日の勤務帯のワークロード、患者の疾患、ADLなどの患者像、ニーズベースの必要看護師数に対する充足率等が主に関与すると考える。この病棟アクティビティが有害事象発生に影響すると考えられるが、これを定量的に評価し有害事象発生を検討した研究は本邦では筆者が知る限りない。その理由は、協力施設に対する負担が大きくデータ取得に限界が生じていたことが影響したのではないかと考える。近年医療界における情報化が進み、DPCデータ等のビッグデータが院内に蓄積されており、これらを活用することで、病棟アクティビティを定量評価できると考える。

望ましい医療提供体制の姿としては、提供する医療の効果の最適化及び患者安全保障の確保が経済的に優れている状態に繋がることと考える。そのため、看護師適正配置も含めた病棟アクティビティの評価が必要である。そこで、本研究では、病棟アクティビティを定量的に評価した上で、患者の高齢化が進む医療機関において重要な課題である入院中の転倒転落発生に焦点を当て、どの程度環境要因が影響しているかを明らかにする。

【研究方法】

1) 研究対象及び期間

(1) データソース

- ① DPC データ（様式1、EFH ファイル）、
- ② 病棟単位、日単位の看護師の勤務実績状況、

③医療機関から収集する転倒転落事象の報告のうち転倒転落に関連した有害事象

(2) 期間

2018年4月～2019年3月に当院に在院した一般病棟入院患者。

ただし、小児科及び産科病棟を除く。

2) 分析方法

(1) アウトカム：①転倒転落事象（患者要因大の有害事象の一例）

(2) 影響因子

①環境要因

入院件数、緊急入院件数、手術・検査件数、患者属性（病棟に占める患者の年齢構成比など）、在院日数、病床規模、病棟属性、患者あたりの看護ケア時間を影響因子とする。

②患者要因

看護必要度評価項目から得られた点数、疾患、年齢、投与薬剤など患者像を反映する変数を患者要因とする。看護必要度については、治療内容やADLの項目が含まれているため全項目を変数として使う。

(3) 解析方法

①病棟単位の検討：分析単位は、1病棟1日を1レコードとし、病棟要因と転倒転落事象発生との関連を明らかにする。環境要因及び患者要因変数間の相関を確認し、多変量解析（ロジスティック）、もしくはPSによるマッチングを行い、群間比較する。

②患者単位の分析：分析単位は1入院1患者を1レコードとし、患者要因に加え解析方法の1)で明らかになった病棟要因の変数を加え転倒転落事象発生との関連を明らかにする。多変量解析（ロジスティック）、もしくはPSによるマッチングを行い、群間比較する。

II . 研究の成果

初年度の成果としては、主に有害事象データ、勤務実績データ、DPCデータ（Eファイル、Fファイル、Hファイル）のデータ抽出及びデータクリーニング、分析用データシートの作成を行った。

①DPCデータについては、分析対象期間に在院した患者175,680件（実患者数17,395）を抽出し分析対象病棟に該当する延患者168,159件（実患者数16,307）を抽出した。1患者1入院を分析単位としたサマリーレコードであるDPC様式1を用いて作成した。病棟アクティビティを測る病棟変数として、入院件数、緊急入院件数、手術・検査件数、病棟に占める患者の年齢構成比、併存症別の患者数などを病棟単位に算出した。②勤務実態データについては、分析対象期間の看護師勤務時間を病棟ごと日ごと（日勤夜勤別）に算出した。③有害事象データについては、分析対象期間に発生した有害事象3,826件のうち転倒転落事例458事例を抽出し、事例内容を精査し病状の悪化等による対象外事例及び分析対象外病棟で発生した事例355を抽出した。それぞれのデータソースを連結し、記述統計を実施しているところである。

当初計画では、対象患者に対して、ICU用、ハイケア用、一般病棟用の重症度、医療・看護必要度（以下、看護必要度）評価を行い、必要看護師数を算出し共変量の変数として活用することを予定していた。ICU用及びハイケア用の看護必要度評価を行うため、DPCデータのFファイルを用いてマスタ開発を行った。その結果、一部の診療項目については加算等で包括され、診療行為がEFファイル上出力されないなどの問題から、マスタの妥当性の検証が困難であることが明らかになった。そこで、入院基本料の施設基準で求められている看護師の勤務実績データ（病棟に配置されていた看護師の勤務時間を日ごとに記録したもので会議等の出席による病棟不在時間は除外されている）を活用し、看護師配置に係る変数の共変量とすることとした。

2年目は、上記解析方法の記載に従って、データ解析を行う。

本研究のアウトカムである有害事象は、355件である。ケースに対してコントロールが多いため、病棟単位で集約した患者状態及び看護師の勤務実態を共変量としてプロペンシティスコアマッチングによる対象選定を行う予定である。解析の手順としては、まず、病棟単位の分析を実施し、忙しさを示す環境要因変数を特定する。続いて、患者単位の分析の際、病棟単位の分析から得られた環境要因変数を投入し、患者個人の転倒転落事象に及ぼす環境要因の大きさを明らかにする予定。中間報告会では、審査員のご指摘を踏まえ統計的検討方法について評価結果に即して進めていく予定である。

加齢による神経細胞内 ATP 低下に注目した 新規抗脳老化戦略の開発

首都大学東京（現：東京都立大学）
理学部生命科学科・准教授

安藤 香奈絵

研究期間 令和元年度～令和3年度（3年計画1年目）
助成金（実績総額） 2,991,550円

I. 研究活動の概要

加齢に伴って脳機能は低下し、認知症などの原因となる神経変性疾患のリスクも増加する。幸せな高齢化社会の実現のため、また医療や介護等社会保障の上でも、高齢者の脳高次機能の維持は我が国の喫緊の課題である。学習・記憶の分子メカニズムはショウジョウバエからヒトまで種を超えて保存されており、加齢に伴う脳高次機能の低下もまた動物種に共通して見られる（Tamura et al., 2003, Yin et al., 1994）。しかし、加齢に伴う変化のうち、何が脳高次機能低下の引き金となるのかは不明である。脳老化に関わる経路が同定できれば、それに基づいた脳老化の遅延戦略の開発が可能になる。

近年の研究から、エネルギー代謝と ATP 産生の変化が老化に大きく関わることが指摘されている。食餌制限により、体内を循環する糖、インスリンや成長因子の量が減少すると、寿命が延びるだけでなく、活動量など身体機能の加齢による低下も緩やかになる（Gillespie et al., 2016）。脳では加齢により糖代謝が減少し（Goyal et al., 2017）、またインスリン経路の障害は学習・記憶を阻害する（Naganos et al., 2012）。これらより、加齢に伴う脳神経細胞内の糖代謝変化と脳機能の変化は密接な関連があると考えられる。さらに、神経細胞は極性に富んだ構造を持ち、細胞体、軸索、シナプス、樹状突起などのそれぞれの

細胞内区域で、ATP の需要に見合う供給が必要となる。申請者は、加齢による ATP 量の変化を、神経細胞内区域レベルで解析してきた。その結果、ATP 量が加齢に伴って細胞体で減少することを見出した（図 1、論文投稿準備中）。この変化を抑制することで、加齢に伴う脳機能低下を予防または遅延できると考えられる。本研究では、脳内 ATP 量を維持する方法を同定し、それにより脳老化が抑制できるかを調べることを目的とする。

ショウジョウバエは優れた遺伝学的モデルとして、老化、学習・記憶、ヒト疾患など多くの研究に用いられてきた。これまでに、老化と学習・記憶のどちらについても、ヒトとショウジョウバエで共通な役割を持つ分子が多く明らかになってい

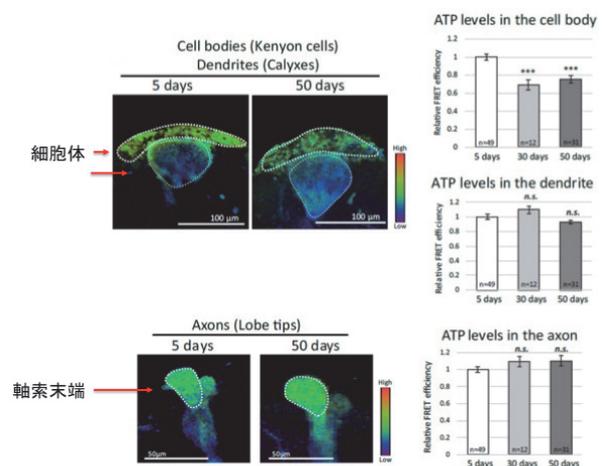


図1

加齢により神経細胞の細胞体でATPが減少する。ショウジョウバエ脳キノコ体の神経細胞でATP量をイメージングにより検出。

る。寿命の短いショウジョウバエを用いることで、助成期間3年で神経細胞ATP減少と脳老化の関係の分子レベルでの解明と、それに基づいた抗脳老化新規戦略の開発を目指す(図2)。

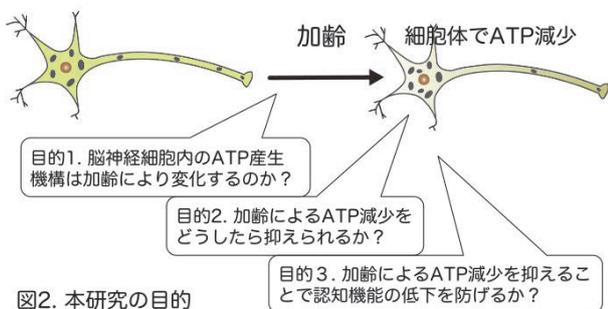


図2. 本研究の目的

図2 本研究の目的

II. 研究の成果

a. 加齢に伴う脳神経細胞のATP産生機構の変化

加齢に伴って脳神経細胞のATP量は減少する(図1、論文投稿準備中)。そこで、加齢に伴い、脳神経細胞内のATP産生機構はどのように変化するかを調べた。脳神経細胞のATPは主にグルコースから作られる。そこで、脳のグルコース量、グルコーストランスポーターの発現量、解糖系酵素の発現量を調べた。

まず、グルコースの量を測定したところ、頭部破碎液中のグルコース濃度は加齢によって低下していた。また、脳神経細胞にグルコースを取り込むグルコーストランスポーターdGlut1の発現量も低下していた。これらより、脳神経細胞が利用可能なグルコースが減少していることが示唆された。次に解糖系の律速となる酵素、解糖系の律速酵素である glucose-6-phosphate isomerase (Pgi), phosphofructokinase (Pfk), and pyruvate kinase (Pyk) の頭部での発現量を定量的PCRにより調べると、これらも加齢により減少していた。

さらに神経細胞内のミトコンドリアを電子顕微鏡により解析した。細胞体におけるミトコンドリアの数は、加齢によって減少しないことがわかった。一方、クリステ構造が異常なミトコンドリアの割合は加齢によって増加していた。

b. 加齢による脳神経細胞ATP低下の原因

次に、これらの変化のどれがATP量の減少を引き起こすのかを調べた。解糖系の律速酵素のひとつPfkを神経細胞でノックダウンした個体の脳神経細胞では、若年時からATP量は少なくなるが、加齢によってそれ以上減少することはなかった。これより、解糖系の低下が、加齢によるATPの低下に関わっていることが示唆された。

また、老齢個体で神経細胞へのグルコースの取り込みの低下が示唆されたことから、グルコーストランスポーターの過剰発現によりグルコース取り込みを増加させ、そのATP量に与える効果を調べた。グルコーストランスポーターを神経細胞に過剰発現したショウジョウバエの脳神経細胞では、加齢してもATPが減少しなかった(図3、論文投稿準備中)。また、加齢によるATP量の減少が抑えられただけでなく、解糖系酵素の発現の減少も抑制されていた。この結果からも、加齢によって神経細胞で解糖系によるグルコース分解が低下し、そのためATP量が減少することが示唆される。

先の段落で述べたように、加齢した神経細胞では、機能不全とみられる形態が異常なミトコンドリアの割合が若齢時より増加していた。しかし、グルコーストランスポーターを過剰発現させた脳神経細胞では、ATP量の減少が抑制されるにも関わらず、異常なミトコンドリアの割合は変化しなかった。この結果から、老齢の脳神経細胞では、ミトコンドリアのダメージがあっても、グルコースの取り込みを増加させれば、ATP量を維持できることがわかった。

c. 神経細胞内ATP量が個体の老化に与える影響

脳神経細胞でのATPの減少を抑制することで、個体の老化に伴う変化を緩和できるかを調べた。加齢に伴って、運動能力は低下する。しかし神経細胞にGlutを発現させたショウジョウバエでは、加齢による運動能力の低下が抑制されていた。また、これらの個体の寿命も、大將軍に比べて伸びていることがわかった(図4、論文投稿準備中)。これらより、加齢によって神経細胞でATPが減

少することが、個体の機能低下と寿命の制御に関わることが示唆された。さらに、神経細胞の糖取り込みを増加させることで、個体の老化を緩和することができることが示された。

参考文献

Gillespie, Z.E., Pickering, J., and Eskiw, C.H. (2016). *Front Genet* 7, 142.
 Goyal, M.S., Vlassenko, A.G., Blazey, T.M., Su, Y., Couture, L.E., Durbin, T.J., Bateman, R.J., Benzinger, T.L., Morris, J.C., and Raichle, M.E. (2017). *Cell Metab* 26, 353-360 e353.

Naganos, S., Horiuchi, J., and Saitoe, M. (2012). *Neurosci Res* 73, 49-55.
 Tamura, T., Chiang, A.S., Ito, N., Liu, H.P., Horiuchi, J., Tully, T., and Saitoe, M. (2003). *Neuron* 40, 1003-1011.
 Yin, J.C., Wallach, J.S., Del Vecchio, M., Wilder, E.L., Zhou, H., Quinn, W.G., and Tully, T. (1994). *Cell* 79, 49-58.

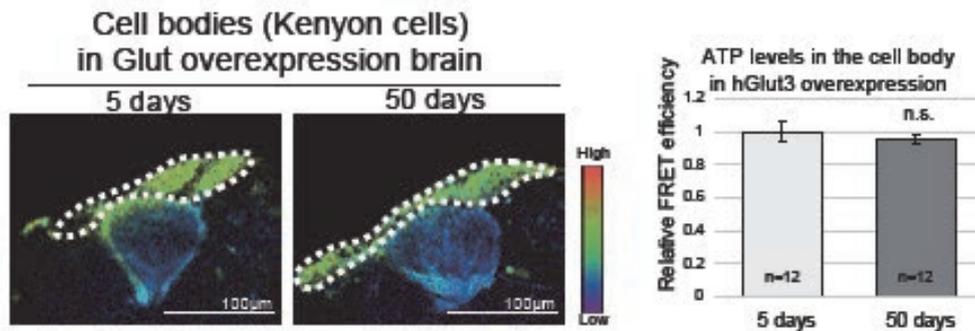


図3

神経細胞にグルコース取り込みを増加させることで、加齢によるATP減少が抑制できる。Glutを過剰発現したショウジョウバエ脳神経細胞のATPバイオセンサーによるイメージング。(mean ± SE, n=4-6; n.s., p>0.05; Student's t-test)

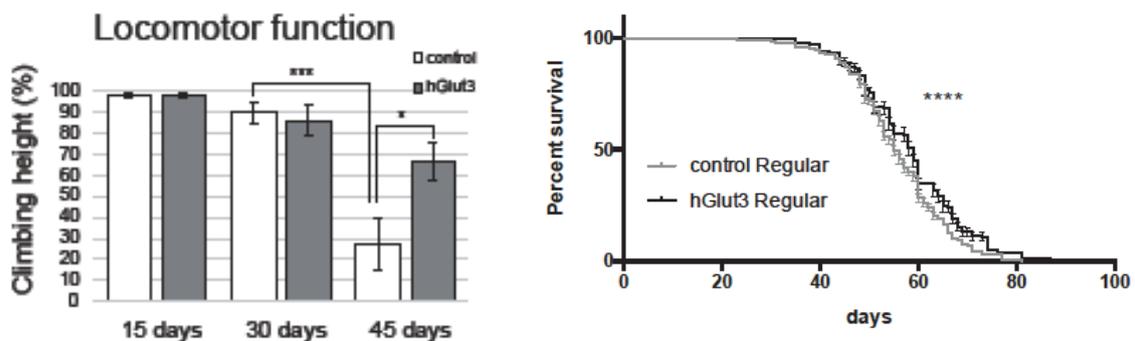


図4

神経細胞のグルコース取り込みを増加させることで、加齢による運動能力の低下が抑制でき(左)、寿命が延長される(右)。左:神経細胞にグルコーストランスポーターを発現させたショウジョウバエ(hGlut3)の運動能力を、ショウジョウバエをプラスチックバイアルの底に落とし、30秒の間に登る距離を測定して解析 (mean ± SE, n=12-39; *p<0.05, ***p<0.001; Student's t-test)。右:神経細胞にグルコーストランスポーターを発現させたショウジョウバエ(hGlut3)の寿命の中央値は59日であり、対照群(中央値55日)より有意に寿命が伸びていた(Mean±SE, n=131-601, ***, p<0.001, ****; p<0.0001, Log-rank test.)。

シナプスエイジング分子メカニズム解明による 認知症治療薬開発基盤の構築

国立長寿医療研究センター 統合加齢神経科学研究部
神経内分泌学研究室 室長

多田 敬典

研究期間 令和元年度～令和3年度（3年計画1年目）

助成金（実績総額） 1,000,000円

I. 研究活動の概要

認知症の病態進行過程において、神経細胞シナプスの機能低下は脳萎縮に至る前に生じる初期の脳内変化として着目されている (Jack et al., *Lancet Neurol.*, 2013)。認知学習を司る神経ネットワークの形成にはシナプスを介した神経伝達が重要であり、申請者はこれまで高次脳機能障害に関わるシナプス機能の分子メカニズムの一端を明らかにしてきた。海馬や前頭葉神経細胞シナプスでの AMPA 型グルタミン酸受容体のシナプス膜表面移行不全が、認知症の中核症状で見られる記憶障害のみならず、中核症状に付随して出現する周辺症状 (BPSD ; Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia) で見られる過剰な攻撃行動を引き起こすことを示してきた (Takemoto et al., *Nat. Biotech.*, 2017; Tada et al., *PNAS*, 2016; Jitsuki et al., *Cerebral Cortex*, 2016; Tada et al., *PLoS One*, 2015; Tada et al., *Neuroscience*, 2013; Miyazaki et al., *J. Clin. Invest.*, 2012; Jitsuki et al., *Neuron*, 2011)。また AMPA 受容体のシナプス膜表面移行性には、スパイン (シナプスを形成する棘状の隆起) 内のアクチン線維が流動的に動き、シナプスを再構築することが認知学習に必須であることを証明し、脱重合タンパク質コフィリンの活性がアクチン線維流動性 -AMPA 受容体シナプス膜移行制御に関与することを見

出してきた (Abe et al., *Science*, 2018; Tada et al., *Sci. Rep.*, 2017; Tada et al., *PNAS*, 2016)。

大変興味深いことにアルツハイマー病患者死後脳、加齢動物脳を用いた解析によりアルツハイマー病および加齢依存的に、アクチン線維流動性制御因子の一つであるコフィリンの脳内での不活性が報告されている (Barone et al., *Biochim. Biophys. Acta.*, 2014)。またアクチン線維制御異常とアルツハイマー病との関連性についても強く示唆されており、アクチンの凝集体であるヒラノ小体はアルツハイマー病患者脳で多く見られることが死後脳解析により報告されている (Gibson et al., *J. Neuro. Sci.*, 1977)。またヒラノ小体では異常な AMPA 受容体の蓄積が認められている。しかしながら、老化した脳内でシナプスがどのような変化 (シナプスエイジング) を生じ、認知機能低下を誘導するのか詳細な分子メカニズムは明らかではない。

本研究では、加齢に伴い変化するコフィリンを介したスパイン内アクチン線維流動性と内分泌異常に着目したシナプスエイジングの分子メカニズムを明らかにすることを目的とする。

超高齢化社会と呼ばれる現代において、健康長寿の延伸が重要視されている。高齢者の 15% を占める認知症の改善は、健康長寿社会実現に欠かすことができない要因である。また団塊の世代が 75 歳 (認知症発症が増加する年代) を迎える

6年後は2025年問題として、社会全体の対応策が求められている（厚生労働白書、厚生労働省、2016）。このように認知症に対して効果的な治療方法が望まれている一方で、現状では最も治療効果が得られていない疾患領域の一つとして捉えられており、患者自身や介護者に負担を広く強いることが大きな社会問題になっている（国内基盤技術調査報告書、ヒューマンサイエンス振興財団、2017）。このような背景から、認知機能障害初期症状に関わるシナプス機能の加齢現象を詳しく理解することが必要とされている。

またアクチン線維脱重合因子であるコフィリンの活性調節に、ストレスホルモンの一つであるコルチゾールの影響が知られている（Tada et al., *Sci. Rep.*, 2017; Tada et al., *PNAS*, 2016; Liston et al., *Nat Neurosci.*, 2013）。コルチゾールの分泌は加齢とともに増加傾向にあることが報告されており（Gaffey et al., *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2016）、さらに血中コルチゾールの分泌を促す高齢者の社会的孤立環境が、認知症重篤化の一つとして問題視されている（Hawkey et al., *Horm. Behav.*, 2013）。本研究において、コルチゾール分泌など老化による複合的な内分泌変化の中樞神経系への影響を明らかにすることは、生活環境変化に基づく様々な認知症の危険因子群（Livingston et al., *The Lancet Commissions*, 2017）と認知症発症との機能的因果関係を明らかにすることに繋がるものと予想される。

このように本研究成果は認知症中核症状・周辺症状発症機序および治療薬開発の基盤に繋がるシナプスエイジング分子メカニズムの解明として、長寿社会構築に貢献できるものと期待される。

II. 研究の成果

高齢者における内因性のコルチゾール分泌パターン変化と認知症症状との関連が注目されている。加齢とともに生じるコルチゾール分泌日内変動の振幅リズムの消失が老化促進に関与していることが報告されている（Hood and Amir, *J Clin Invest*, 2019; Sharma et al., *Biol Psych*, 1989）。これまで申請者はコルチゾール分泌に依存してグルココルチコイド受容体を介して認知機能障害及び攻撃性発現が誘導されることを明らかにしている（Tada et al., *PNAS*, 2016; Miyazaki et al., *J. Clin. Invest.* 2012）。

本年度は、加齢動物（20ヶ月を超えた超高齢マウス）の認知機能と易怒性攻撃行動について解析を行った。加齢動物の認知機能評価には、Y字型迷路課題を用いた。Y字型迷路課題では、マウスが探索行動時に自発的に異なるアームに入る性質を利用した交替反応を測定することで、空間作業記憶の指標として評価した。加齢動物では、若齢期のマウスと比較してアームへの侵入回数のみならず、アーム侵入正答率の低下が確認された（図1）。また同様に加齢動物の易怒性攻撃行動評価として、他個体との接触を必要としない対物攻撃行動測定装置（ARM; Aggression Response Meter）を用いた。ARMは刺激棒を動物の眼前で動かし、刺激棒に対して噛む、引っ張ることにより加えられた力の強度と方向を加重センサーに

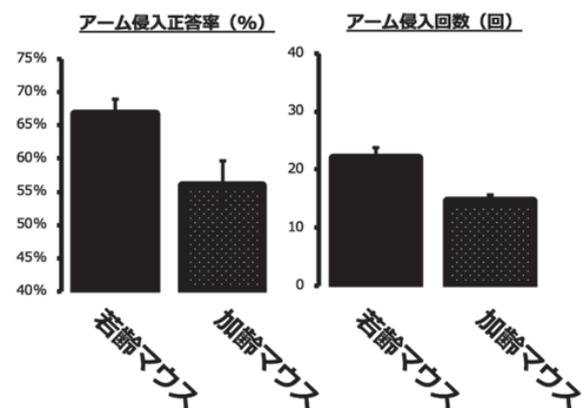


図1 加齢動物で低下する認知機能

よって検出し、対物攻撃行動を評価する。加齢動物は若齢動物に比べて易怒性攻撃行動が上昇することを申請者は見出した（図2）。さらに社会的隔離による慢性的なストレス環境下で飼育し、コルチゾール分泌異常を惹起することで、さらなる攻撃行動の上昇が見られることを確認した。現在、認知機能・攻撃行動発現担当脳部位である海馬と内側前頭前野（mPFC; medial prefrontal cortex）シナプス分画を抽出し、AMPA 受容体の膜移行性及びコフィリン活性について解析を行い、加齢に伴うスパイン内のアクチン流動性とシナプス可塑性についての検討を試みている。さらに加齢において惹起される脳内炎症の一端であるミクログリア活性に関しても、アクチン線維による形態ダイナミクス制御が重要な役割を果たすことが知られている（Kitamura et al., *J Pharmacol Sci*, 2003）。今後加齢動物でのコルチゾール分泌異常による、スパイン内コフィリン活性、アクチン線維制御、AMPA 受容体移行性、ミクログリア活性、さらには認知症中核症状である認知機能障害及び周辺症状である過剰攻撃行動発現との相関関係を明らかにしていく予定である。

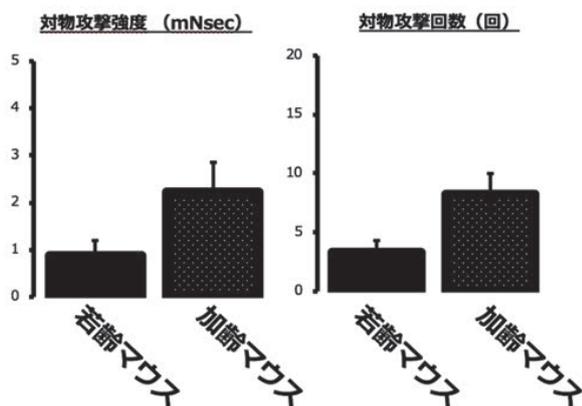


図2 加齢動物で発現する過剰攻撃

最先端技術を駆使した日本人高齢者心不全における新規高精度予後予測モデルの開発

北海道大学大学院 医学研究院 循環病態内科学教室
講師

永井 利幸

研究期間 令和元年度～和令3年度（3年計画1年目）
助成金（実績総額） 262,000円

I. 研究活動の概要

①研究の目的と意義

高齢化社会の進行に伴い、本邦における心不全患者は増加の一途にあり、2050年までに65歳以上の高齢者割合は約4割、心不全患者は120万人を超えるとされ、心不全医療への介入は喫緊の課題である。薬物療法の劇的な進歩から、心不全診療ガイドラインでは、左室機能が低下した症例にレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（RAAS）阻害薬およびβ遮断薬を軸とした至適薬物療法を予後改善のため強く推奨している。ところが、中には至適薬物療法への反応性が著し

く乏しい症例も存在する一方で、これらを予測する有効な指標は現在のところ存在しない。至適薬物療法として推奨される各薬剤は個別の作用点と代謝経路を持つため、それらに関連する遺伝子や蛋白合成およびその代謝物の異常によって、薬物効果に個体間相違が生じる可能性がある。さらに、本邦における心不全診療ガイドラインは欧米のエビデンスを踏襲したものであり、人種間相違が考慮されていないことも大きな課題である。

本研究では、図1に示すように、心不全症例における従来の臨床背景やバイオマーカー測定を用いた予後予測モデルに加え、遺伝子およびオミックス解析を行うことにより、至適薬物療法に

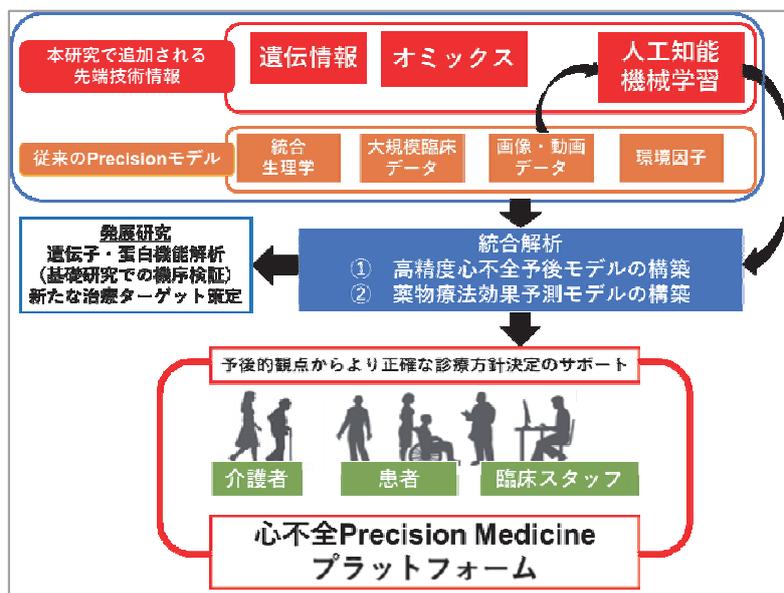


図1

対する、遺伝子そして蛋白レベルにおける不応メカニズムを解明し、精度の高い薬物効果予測モデルを開発すること、そして心電図、各種臨床画像データ、さらには患者の顔色や歩行パターンなど、データへの変換が困難な主観的情報を静止画像／動画に記録し、人工知能を用いて機械学習させることも合わせ、高精度の心不全予後モデルを開発し、日本人独自の心不全 Precision Medicine プラットフォームを構築し、臨床現場にフィードバックすることを目的とする。

現在までに報告されている心不全の予後予測モデルの大半は欧米人のデータを基準にしており、主に血圧、腎機能、あるいは血中簡易バイオマーカーの複合スコアによるものであるが、最近の我々が行った日英共同研究では、欧米心不全予後モデルは日本人心不全症例に必ずしも当てはまらないことが明らかとなった (Nagai T, et al. Eur J Heart Fail 2018)。その上、至適薬物独自の作用点や代謝経路に関する遺伝子・蛋白代謝異常など、さらには人工知能を用いた主観的情報の客観情報化を加味した Precision Medicine に応用できる予後モデルは報告がなく、本研究の独創性は極めて高いと考えられ、特に遺伝子や蛋白代謝にかかわる情報は人種によって異なる可能性が高く、本研究を通じて明らかになった遺伝子・蛋白代謝異常などは基礎研究による詳細な機能・機序解析を行う上での基礎データとなることが期待される。結果、新規治療ターゲットの策定につながる点からも非常に意義深い研究と考えられる。わが国は世界でもトップレベルの長寿大国であり、高齢化社会の進行も著しいことから今後増加を続ける高齢者心不全患者の診療の質を向上させることに繋がる研究は極めて重要である。最近我々が日英米台 4 か国間で実施したナショナルデータの国際比較では入院心不全における 85 歳以上の高齢者の割合は米国 23%、英国 35%、台湾 56% と比較し、日本では 69% と著しく高率であった。したがって、世界でもわが国は早急に高齢者心不全個別化 (精密) 医療体制の構築が求められている。

本研究結果により、高齢者心不全における精密医療の実現から、高齢者心不全に対する診療の質向上からの予後改善効果のみならず、従来から高い予後改善効果を持つと考えられてきた薬物療法やデバイス治療などに関しても効果が著しく乏しい症例をあらかじめ同定することで、医療資源の過剰使用を抑制できる可能性もあり、結果として医療費の削減にも寄与し、医療経済的観点からも大変意義深い研究と考えられる。

②研究計画・方法

本研究は 3 年計画で遂行の予定である。まず、当初 2 年間で 2000 症例を目標に以下の組み入れ・除外基準で北海道大学関連の全道内 22 施設から Web 登録システム (構築済) を用いて詳細な臨床情報とともに登録し、以下に示す流れで各種解析を行う。

【組み入れ基準】：外来もしくは入院心不全症例：

① 18 歳以上、②日本循環器学会心不全ガイドラインで心不全の確定診断、③本人からの文書同意取得。

【除外基準】：①敗血症、②心筋炎、③閉塞型肥大型心筋症、④拘束型心筋症、⑤心臓移植後あるいは待機、⑥ 1 か月以内の予定心臓手術。

【各種解析】：共同研究施設に各種血液検体・画像データ提供を行い、各種心不全バイオマーカー測定 (北海道大学循環病態内科学実験室) や画像・動画を対象とした人工知能解析 (北海道大学核医学教室)、ゲノムワイド関連解析 (岩手医科大学いわて東北メディカル・メガバンク機構)、ジェノタイプング・オミックス解析 (東北大学東北メディカル・メガバンク機構) を各施設で行い、解析データを北海道大学医学統計学に集積し、ネットワーク関連解析を含む統合解析を行う。心不全バイオマーカーは病態進展の各段階にかかわる項目を測定する [例：炎症・免疫 (インターロイキン 6 など)、左室リモデリング (ガレクチン 3 など)、血管上皮機能 (プロアドレノメデュリンなど)]。ジェノタイプング、オミックス解析に関しては、RAAS 阻害薬、 β 遮断薬に関わる候補遺

伝子および蛋白機能に関わる項目を解析する。
【至適薬物治療の実施と予後追跡】：その後、全症例にガイドラインベースの治療を厳格に推奨したうえで、2年間有害事象・アウトカム（死亡・心不全による再入院・左室駆出率 10% 以上の低下）を追跡する。
【各種予後モデルの開発】：これら様々な情報から、不良なアウトカム（左室機能低下症例においては至適薬物療法の効果が乏しい）と関連する因子を統計学的に同定し、高精度な心不全予後モデル（左室機能低下症例：薬物療法効果予測モデル）を 1000 例の構築コホートから作成し、1000 例の検証コホートで検証し、開発する。
【欧州データセットとの直接比較（欧州 BIOSTAT-CHF 研究との連携）】：BIOSTAT-CHF 研究は欧州 11 か国約 4000 例の心不全症例を対象にゲノムワイド関連解析およびオミックス解析の追加により、高精度の予後予測モデルを開発する目的で現在進行中である。最終年度（令和 3 年度）に BIOSTAT-CHF 研究のデータセッ

トを入手し、全測定、解析項目に関してデータセット統合による直接比較を行う。至適薬物療法に関連した遺伝子あるいは蛋白機能の人種間相違、それらが薬物療法反応性に与える影響、日本あるいは欧州で作成された予後予測モデルの妥当性を相互に統計学的手法を用いて検証し、国際間相違を明らかにする。

II. 研究の成果

3 年計画の 1 年目である令和元年度は図 2 に示す研究計画・体制で研究を遂行し、研究体制の確立と主研究機関である北海道大学医学部倫理委員会での承認を得たのちに試験開始することを目指して研究活動を行ってきた。

令和元年 12 月 20 日に北海道大学医学部倫理委員会の承認が得られ、予定通り上記基準に該当する心不全症例の登録を開始した（UMIN 登録：UMIN000039026）。他協力施設の倫理委員会の申請も進んでおり、現在順調に登録が進んでいる。

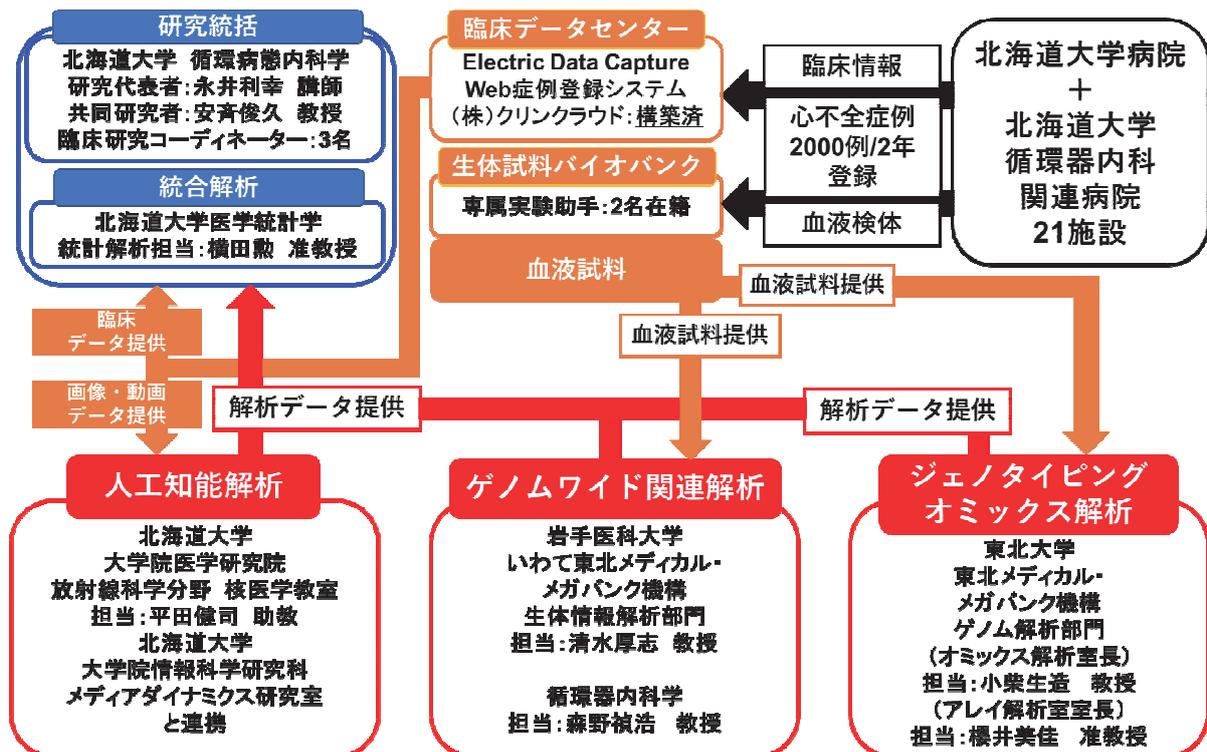


図2

高齢者の頸椎・頸髄疾患における 中枢神経代償メカニズムの解明

群馬大学大学院 医学系研究科
助教

設楽 仁

研究期間 令和元年度～令和3年度（3年計画1年目）

助成金（実績総額） 59,779円

I. 研究活動の概要

目的

頸椎症性脊髄症（頸髄症）は巧緻運動障害、歩行障害や手足のしびれなどを主訴とする、高齢者、日本人に多い疾患である。高齢化社会の到来により、患者数は増し、医療費の急増が世界中で問題になっており、いかに医療費を抑えるかは重要な課題である。また、脊柱管内での脊髄圧迫が進行しているにもかかわらず、症状が顕在化しないこともあり、転倒などの軽微な外傷で脊髄損傷による四肢麻痺を起こしてしまうことも、問題となっている。この脊髄圧迫所見と症状の乖離には、中枢神経での代償メカニズムが関わっている可能性が近年の脳機能画像研究で明らかになりつつある。

近年、経頭蓋的に微弱電流を流す経頭蓋直流電気刺激（tDCS）により、一時的にヒト脳機能を促進・抑制できることが報告されている。本研究の目的は、頸髄症を対象とし、tDCSの抑制効果を用い、中枢神経の代償を一時的にキャンセルし、脊髄圧迫に伴う（頸髄症由来の）真の症状を同定し、手術適応の最適化へ資する知見を得ることである。さらに、中枢神経の代償予備が残存する軽度から中等度の頸髄症に対して、tDCSの運動機能促進効果を利用した神経リハビリテーションへの応用を行う。

研究結果が期待される長寿社会構築に対する意義

高齢者では、症状の進行が比較的緩徐であることが多く、脊髄圧迫が高度に進行してから、症状が顕在化することも少なくない。自覚症状の乏しい頸髄症では、転倒などの軽微な外傷で脊髄損傷による四肢麻痺を起こしてしまうこともあり、近年問題となっている。

本研究では、“中枢神経の代償性変化は脊髄圧迫による（頸髄症由来の）真の症状をマスクし、本来悪化している運動・知覚障害を代償によって改善し、見かけ上の症状を軽度に修飾”しているのではないかと。見かけ上の症状をもとに、重症度を判定し、手術適応を検討するのでは、最適な手術施行時期を逃してしまう可能性がある。頸髄症の真の症状を検出することは、手術時期の最適化を議論する上で、有用な知見になると確信している。さらに、高齢化社会の到来とともに、患者数が増加しており、医療費の急増が世界中で問題になっており（Patilら2005）、いかに医療費を抑えるかは重要な課題であるが、治療を最適化することにより、治療遅延による寝たきり、要介護へのADL低下や非骨傷性脊髄損傷による四肢麻痺の予防が期待でき、医療費を抑制に寄与しうる。

方法

運動障害に関連する中枢神経代償メカニズムの解明（fMRI study）

対象：頸髄症患者および年齢・性別のマッチング

した健常者（20名ずつ、ドロップアウトも考慮し、計50名）

頸髄症患者では事前にMRI横断像で頸髄の前後径/横径の比率を脊髄圧迫の指標として計測し（Buccieroら1993）、日本整形外科学会頸髄症治療成績判定基準（JOAスコア）で重症度を判定する。

課題施行中にfMRI撮像（附属病院3テスラMRIと頭部コイル使用）し、代償性に関する脳活動を解明

1. 安静時 (Resting State fMRI) 安静状態の脳活動を撮像し、領域間の脳活動の相関を評価する。この相関を機能的結合 (functional connectivity) といい、健常者と患者間で比較することで、疾患に関連する領域間の連結を解明する。さらに、独立成分分析 (ICA) などを用い、運動ネットワークの脳活動を同定し、健常群と患者群を比較することで、運動障害に対する中枢神経の代償性に関する Functional connectivity を同定する。さらに、この同定された領域と頸髄圧迫の程度や頸髄症の重症度との相関も評価する。
2. 巧緻運動課題：ボタン押し課題（MRI対応ボタン型レスポンスパッド使用（現有））施行中に脳活動を撮像し、健常者と患者間で比較することで、頸髄症の運動障害に関連する脳活動を解明する。シークエンスボタン押し課題は Presentation[®] で作成し、成績を記録する。運動障害の重症度のパラメーターとして、課題の成績（エラー率）、頸髄圧迫の程度や頸髄症の重症度を用い、重症度に相関する脳活動部位を同定する。上記、2課題の結果をもとに、tDCSの刺激部位および刺激極性を決定する。

II. 研究の成果

令和元年度

本年度の研究目的：頸髄症（CSM）に伴う運動障害に関連する脳活動を解明

対象：右利き、CSM患者（JOAスコア13点未満）

方法：MR装置内で、MRI対応ボタン型レスポンスパッド（図1）を右手で保持し、使用MRIタッピング課題試行中（図2）に、fMRI撮像（3テスラMRIと頭部コイル使用）を行った。



図1 MRI対応ボタン型レスポンスパッド
画面で提示される指示に従ってボタンをおす。

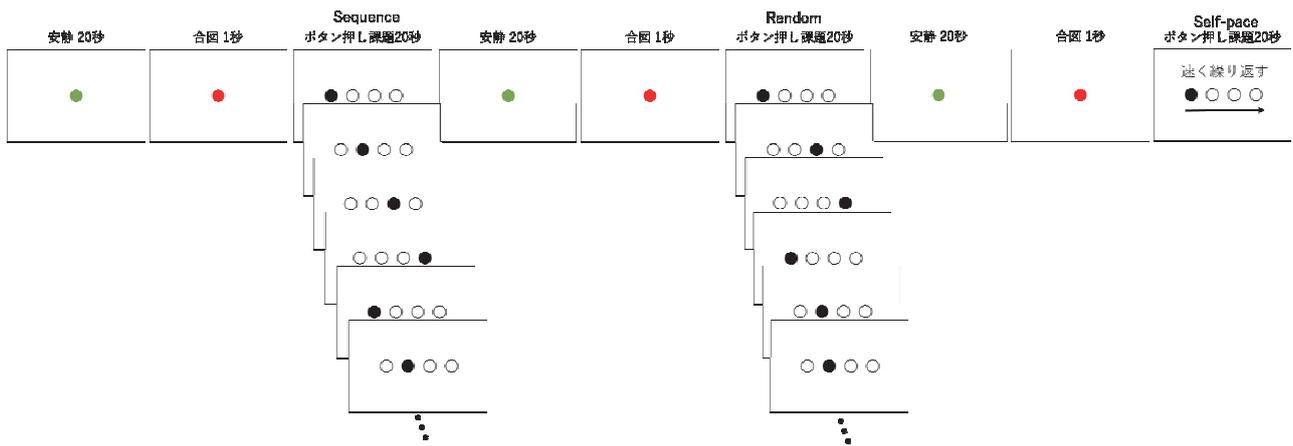


図2 ボタン押し課題

20秒の安静、1秒の合図に続き、20秒間のボタン押し課題を行う。

ボタン押し課題は、以下の3種類がある。

- ① 決められた順序で提示される画像に従って、ボタンをおすSequenceパターン
 - ② 規則なくランダムに提示される画像に従って、ボタンをおすrandomパターン
 - ③ 決められた順序で自分のペースで出る限り早くおすSelf-paceパターン
- それぞれのパターンは5セット行い、パターンの順序はランダム化した。

fMRI を用い、図1 ボタン押し課題試行中の脳活動 (CSM > 健常者)

CSM 群で手の領域の運動野や補足運動野を中心に脳活動が強くなっており、頸髄障害の代償が中枢で起きていることが確認された。

各パターンによる違いや、エラー率との相関などについて今後詳しく検討を行う。



呼吸音可視化・自動解析プログラムによる在宅高齢者の遠隔医療システム開発

広島大学大学院 医系科学研究科 救急集中治療医学
准教授

大下 慎一郎

研究期間 令和元年度～令和3年度（3年計画1年目）
助成金（実績総額） 2,000,000円

I. 研究活動の概要

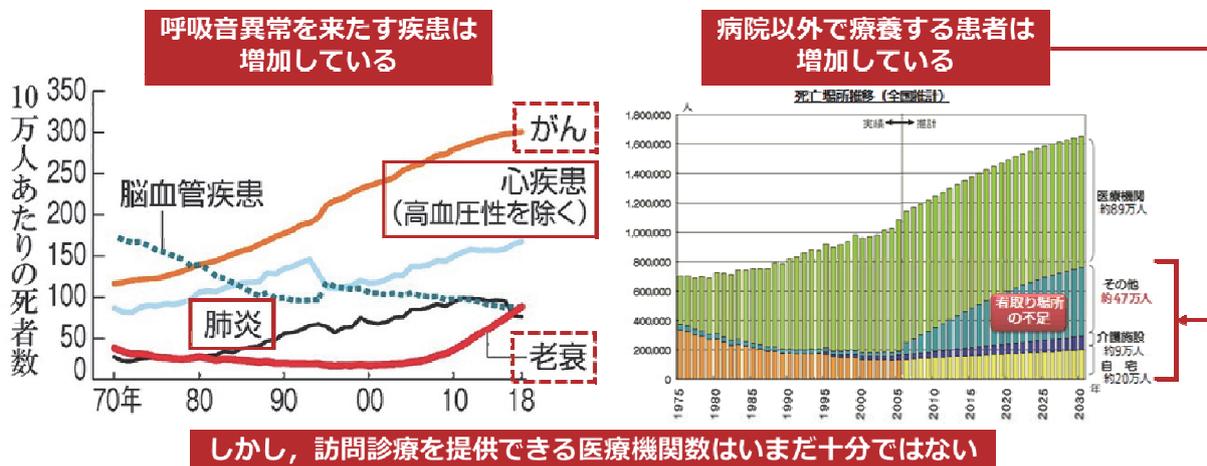
超高齢化社会であるわが国では、男女ともに世界トップレベルの平均寿命に達している。65才以上の高齢者数は今後も増加を続け、2025年には3,600万人を超えると見込まれる。一方で、国民の60%以上が自宅療養を望んでおり、世帯主が65才以上の単独世帯は増加していくと予測される。

在宅高齢者を支援するためには、在宅医療・介護の推進が重要である。このためには、地域における医療・介護機関の連携が必須であるが、現状では訪問診療を提供できる医療機関が十分ではない上に、連携も十分取れているとは言えない。高齢者の死因は、悪性新生物に続いて心疾患・肺炎が占めていることから、在宅医療・介護において、

心疾患・肺炎を早期発見・早期治療することは、社会への貢献、国民の保険・医療・福祉向上の観点から重要な課題と考えられる。

この課題を解決するため、私たちは呼吸音に着目しこれまで研究開発を行ってきた。呼吸音聴診は極めて簡便で非侵襲的に行える検査法であり、心不全・肺炎のみならず、慢性閉塞性肺疾患、喘息、気胸、無気肺、間質性肺炎など、高齢者が在宅で発症する可能性の高い、様々な疾患鑑別の補助診断となる。しかし、呼吸音で聴取すべき呼吸音の大小、左右差、呼気・吸気時間の変化、副雑音（水泡音、捻髪音、笛声音、類鼾音）等は、いずれも聴診する者の主観的評価に委ねられており、可視化・定量化・記録のいずれも行いうことができなかった。

これまでに、私たちはパイオニア株式会社と共



同して、新しい呼吸音可視化・自動解析プログラムを開発してきた。通常の聴診器では聴取できない微細な呼吸音も集音できるよう集音センサーの感度を高めると同時に、皮膚との摩擦音を低減させる処理を施した。さらに、実際の患者から呼吸音を収集し、副雑音の種類と音量を可視化・自動解析するプログラムを開発してきた。一方で、私たちは病院前救助活動に関する研究開発も行ってきており、救急車内の患者のバイタルサインや外観を病院へ遠隔伝送することも実現してきた。

本研究課題ではこれらの技術を融合させ、在宅高齢者の呼吸音を可視化・自動解析し、それを近隣病院へ遠隔伝送するシステム開発を試みる。そして、遠隔病院にいる医師が適切に診断・指示を行えることを検証することを目的とする。

本研究は大きく以下の3つのフェーズに分けて、計3ヶ年で実施する予定である。

- 1) 在宅高齢者の呼吸音収集・解析アルゴリズム開発
- 2) 呼吸音可視化・自動解析データの遠隔伝送システム開発
- 3) 臨床的精度（正確性）の検証

心不全、肺炎、誤嚥、慢性閉塞性肺疾患（急性増悪）、喘息、無気肺などは、在宅医療・介護を受けている高齢者が罹患しやすい疾患の代表例である。しかし、いずれの疾患も、血圧・脈拍・体温・意識状態など、既存のバイタルサインのみでは診断することが極めて困難である。

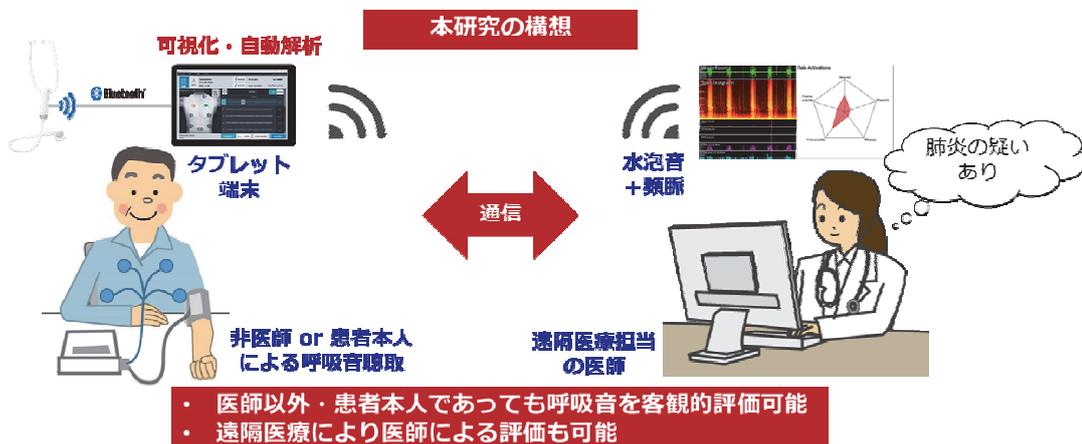
このため、本研究課題で取り組む呼吸音の可視化・自動解析・遠隔伝送が可能になれば、これらの疾患を簡便かつ適切に診断し、迅速に近隣病院へ情報提供することができるようになるかと予測される。これによって、在宅高齢者における心不全・呼吸不全の早期診断・早期治療に繋がり、国民の保険・医療・福祉向上などの社会貢献ができると考えられる。

なお、現行のSpO₂モニター等では病状が進行するまで異常値を示さないため、早期発見・早期治療には十分とは言えない。この点からも、新たな医療システム開発が重要である。

II. 研究の成果

在宅訪問診療を行っているコールメディカルクリニックと連携し、在宅医療を受けている患者100名をリクルートした。令和元年度は、これら100名の患者を最低3ヶ月以上追跡し、1名あたり3～6回の呼吸音を録音収集した。併せて、年齢・性別・基礎疾患・バイタルサイン・感染症の有無・日常生活活動度などについてもデータ収集を行った。令和元年度内に、100名全員について3ヶ月の追跡が完了した。

これと並行して呼吸音解析のアルゴリズム開発を行った。すでに入院中の患者から収集しておいた呼吸音サンプルを用い、呼吸器専門医10名で各呼吸音のラベリング（呼吸音・副雑音分類）を行った。副雑音の定義については国際分類がある



ものの、その定義に用いられている周波数・持続時間には重複があり、必ずしも音響成分と副雑音分類が1対1対応になっていない問題点がある。このため、録音されている呼吸音サンプルを15秒ずつの録音データに分割し、各データについて呼吸器専門医10名中8名以上の判定が一致した呼吸音を教師データとして使用した。

その結果、教師データとして適切と考えられる典型的正常呼吸音、捻髪音、水泡音、類鼾音、笛声音は、それぞれ55、50、26、36、38サンプル抽出された(図1、2)。これらの教師データから、周波数解析、局所変数解析、音響スペクトルのフーリエ解析(ケプトスラム解析)、リフタリング(ケプトスラム解析からの音声成分抽出)を用いて、約100種類の特徴量を抽出した。これらの特徴量を用いて機械学習を行い、呼吸音・副雑音の自動解析アルゴリズムを作成した。上記の教師データとは別に、検証用データセットを作成し(正常呼吸音30、捻髪音39、水泡音31、類鼾音33、笛声音50)、機械学習による自動解析アルゴリズムの性能解析を行う予定である。具体的には、この自動解析アルゴリズムに、検証用デー

タを読み込ませ、正常呼吸音、捻髪音、水泡音、類鼾音、笛声音が含まれている確率を数値化する予定である。本アルゴリズムが従来の自動解析アルゴリズムと異なる点は、①実際の患者から集めた呼吸音を呼吸器専門医10名で分類することにより、極めて精度の高い教師データを使用している点、②自動解析アルゴリズムに機械学習を使用している点、③各副雑音が存在する確からしさを数値化することによる複数の呼吸音・副雑音が混在している場合でも、それぞれの呼吸音・副雑音の混合比率を数値化して表示できる点である。

次年度の計画・展望

次は、この自動解析アルゴリズムを使用して、在宅医療患者100名から収集した呼吸音サンプルの呼吸音解析に入る予定である。解析結果を臨床データと照合することで、入院患者の呼吸音を教師データとして作成した自動解析アルゴリズムが、在宅医療患者の呼吸音解析にも同様の精度を示すことができるかどうかを評価する。解析精度が不十分だった場合には、在宅医療患者の呼吸音を教師データとしてさらに機械学習を行い、精度

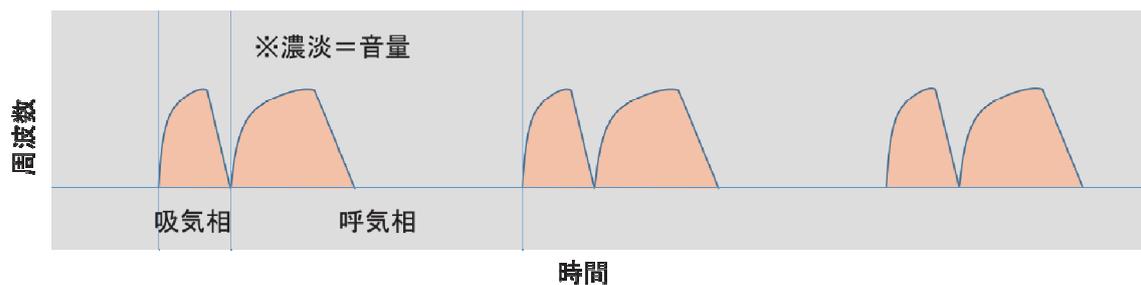


図1

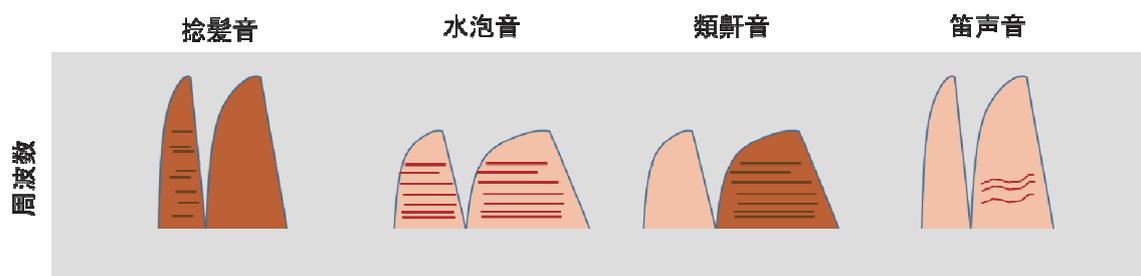


図2

向上を図る予定である。さらに次年度以降、この解析精度を保ったまま遠隔伝送するシステムの開発に取り組む予定である。

令和元年度末に新型コロナウイルス感染の流行が起こったため、収集した呼吸音サンプルを解析担当のパイオニア社（東京）へ転送することが困難となり、やや研究進捗に影響が出ている。新型コロナウイルスの影響が収束する目途はまだ立たないが、情勢を評価しつつ代替案の検討も行っていく予定である。

認知症・介護予防につながるIoT活用による行動変容促進サービスの創出に関する研究

千葉大学 予防医学センター
特任助教

武藤 剛

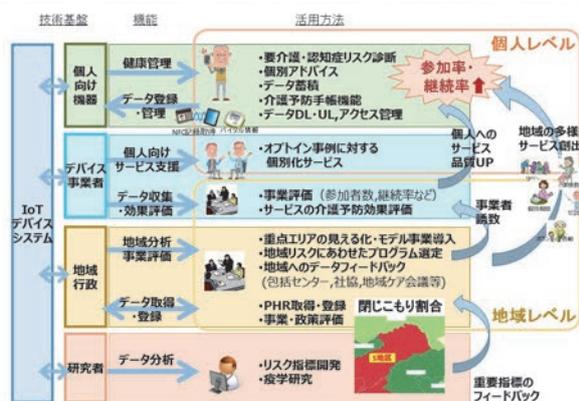
研究期間 令和元年度～令和3年度（3年計画1年目）
助成金（実績総額） 2,000,000円

I. 研究活動の概要

次世代ヘルスケア産業協議会のアクションプラン2017によれば、「疾病（生活習慣病）予防、介護（フレイル・認知症）予防には環境が重要」であり、「誰もが自然と健康になるような社会環境整備を進めるべき」とされ、「出歩きたくなるようなサービス、まちづくり、コミュニティづくり、就労を継続できる環境整備が重要」とされている。しかし、従来のIoT等の個人情報機器機等を用いた研究のほとんどは、ウェアラブル端末などで集めた情報を個人にフィードバックして行動変容をめざすものであった。つまり、社会環境への介入によって行動変容を引き出すことを目指すゼロ次予防やその効果を検証する研究は少なかった。

これを踏まえ、本研究では以下の課題を設定する。

1. 高齢者（特に60～70代）における、生体モニターセンサー（9軸センサー内蔵靴による歩行分析、身体活動／睡眠測定分析、歩数測定）の使用に関するフィージビリティ（実行可能性）の検証。
2. 上記センサーによる測定情報と、自記式質問調査から得られる認知症・介護予防リスク予測スコアとの相関関係の検証
3. 上記センサー使用による行動変容（社会参加を含む）に対する効果と、それに伴う認知症・介護予防リスクスコア改善効果の検証と、社会参加を正に促進する因子Xの同定、それを中心に行動変容を促す0次予防システムの構築（提言）



IoTデバイスシステムを用いた社会参加促進モデル検証
グリーンスローモビリティ導入による効果検証

フィールド：JAGES松戸プロジェクト
(千葉大学—松戸市共同事業)

- 低速/低炭素型乗合カート
 - ✓ 高齢化が進む、狭い路地、坂道の多い、都市部の地域コミュニティ巡回
 - ✓ 地域住民主体の運行・運営
- 導入効果検証
 - ✓ GPSによる住民行動変化定量評価
 - サロン・通いの場・買い物等へのアクセス、外出行動の促進効果
 - 周囲誘い合い・声かけによる複数での外出・活動の増加への効果
 - ✓ コミュニティ全体への波及効果評価
 - 閉じこもり者へも含めた外出促進
 - 社会活動やコミュニティ活性化促進

本研究の意義は、IoT等を活用し、参加したくなるようなコミュニティづくりによるゼロ次予防の効果評価のためのシステムを中核とする「健康行動変容を促進する社会環境マネジメントモデル」を開発するための基礎データ解析を行い、全国的な社会実装に向けたモデルシステムを構築することにある。本研究の中で用いる行動モニタリングのための各種ウェアラブルデバイスや情報のフィードバック内容や方法など情報環境を変えることで、社会参加などの行動の変化が、どの程度起きるのかを検証すること、それによる健康（中間）アウトカムがどの程度改善するのかの推計が可能となる。

II. 研究の成果

本研究は、過去20年近くにわたり日本全国の市町村単位で実施してきているJAGES (Japan Gerontological Evaluation Study、日本老年学的評価研究) 縦断コホートと緊密に連携しながらの実施を計画した。JAGESコホートではこれまで、武豊町や常滑市、松戸市、神戸市、名古屋市などと共同し、高齢者本人と合わせ社会環境にも働きかけることで、健康に望ましい社会参加を増やす地域介入とその介護予防効果の評価研究に取り組んで来た。その一部ではウェアラブル・デバイスやICカード等を用いたパーソナル・ヘルス・レコード (PHR) の収集を試みた経験がある。その中で、IoTを活用することで、より詳細な行動データ収集と多面的な評価が可能であり、ビッグデータの構築とそれを用いた評価研究が可能となり、より介護予防効果の大きな個人および環境への介入策を評価選別できる仕組みを作る研究構想を着想し検討を開始した。本研究の意義は、IoT等を活用し、参加したくなるようなコミュニティづくりによるゼロ次予防の効果評価のためのシステムを中核とする「健康行動変容を促進する社会環境マネジメントモデル」を開発するための基礎データ解析を行い、全国的な社会実装に向けたモデルシステムを構築することにある。本研究の中で用いる行動モニタリングや行動変容を促す

各種IoTデバイスや新規技術によって、情報のフィードバック内容や方法など情報環境を変えることで、普段閉じこもりがちの高齢者を含めた、地域コミュニティ全体での社会参加などの行動の変化が、どの程度起きるのかを検証すること、それによる健康アウトカムがどの程度改善するのかの推計が可能となるよう計画を作成し、千葉大学大学院医学研究院倫理委員会の承認を得た。

今年度は本調査の実施に先立ち、都市近郊の住宅地で狭隘道路や坂が多く高齢者がの運動機能が損なわれた場合、その程度が少しであっても外出頻度に影響しやすく閉じこもりが課題となる首都圏の地域を選定し、パイロット調査を実施した。

この地区に2019年11月グリーンスローモビリティ (7人乗り電動カート) 1台を投入し、走行前1週間と走行中 (走行開始3週目) 1週間の2期間、半径1km在住の地域高齢者 (n=56) の外出状況について、GPS測定手法で定量解析した。GPS (i-gotU GT-600) を用い花里真道准教授、吉田紘明助教の技術支援を得た。



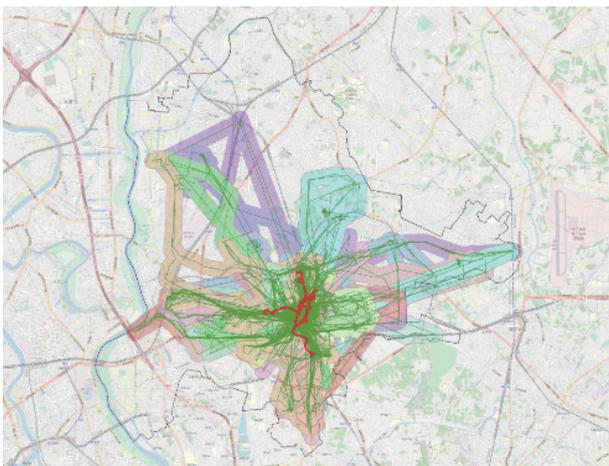
GPS デバイス



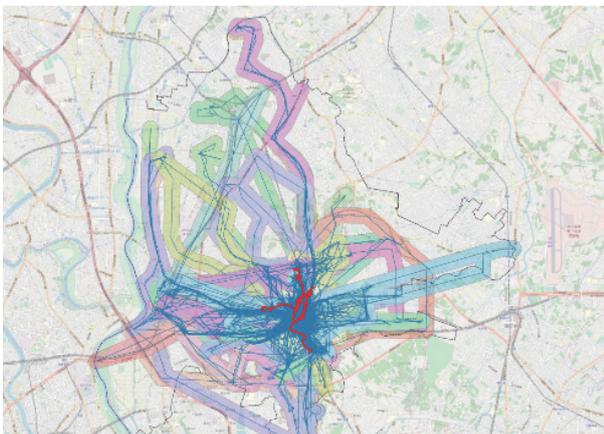
キャリングベルト

Date, Time : 日時 Latitude : 緯度 Longitude : 経度 Altitude : 高度 (GPS 高度) Speed : 最高速度 (m/h) Course : 度 (直前のポイントより見た北から時計回りの度) Type : -1 は POI の記録点、Distance : 直前ポイントからの距離 (m) のログ変数を収集し、日時、緯度、経度、最高速度を分析に用いた。ログデータを地理情報システム (GIS) で解析した。GIS ソフトは ArcGIS Pro 2.4 (Esri ジャパン)、QGIS 3.4 (オープンソースソフトウェア)、Python 3.6.8 (オープンソースプログラミング言語) を使用した。

GIS では、対象者ごとの行動範囲面積を算出した。行動範囲面積は、先行研究により行動経路面積 (km²) DPA (Daily Path Area) で計算した。GPS ログ抽出データを当該市内に限定し、2 期間の天候を調整 (降雨のない日に限定) した。

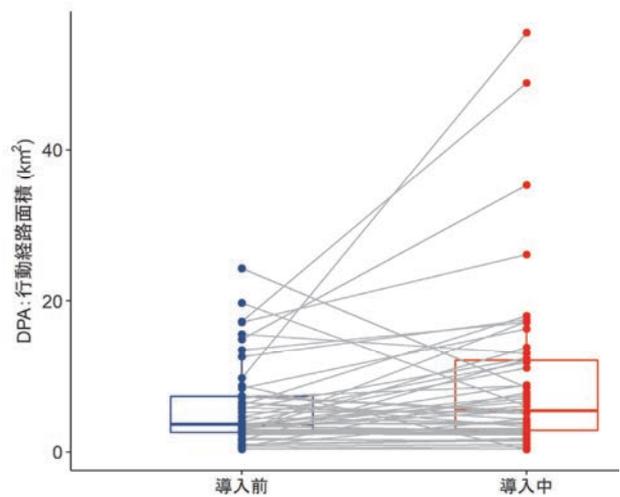


導入前期間の DPA



導入後期間の DPA

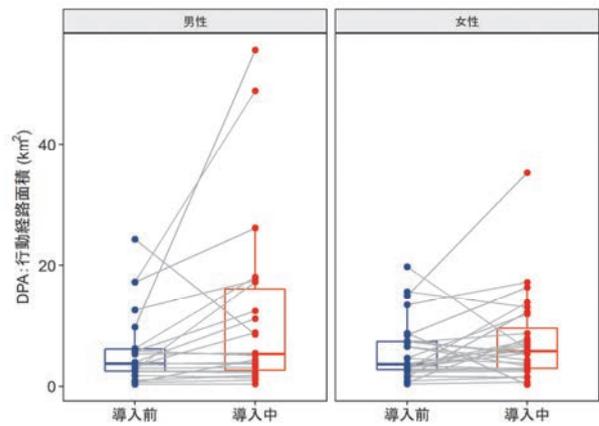
●全サンプルによる分析 分析図中の灰色線は同一人物であることを示す。



p=0.008

全サンプルの分析で、導入中の行動範囲 (DPA) が約 1.4 倍広い結果であった。

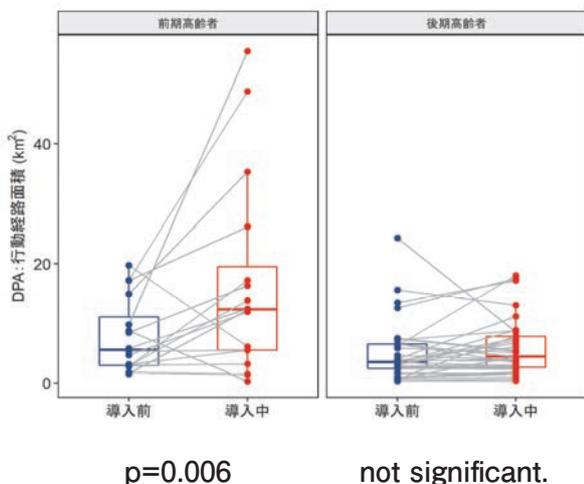
性で層別化すると、導入中の男性の行動範囲 (DPA) が約 1.9 倍広がった。



p=0.043

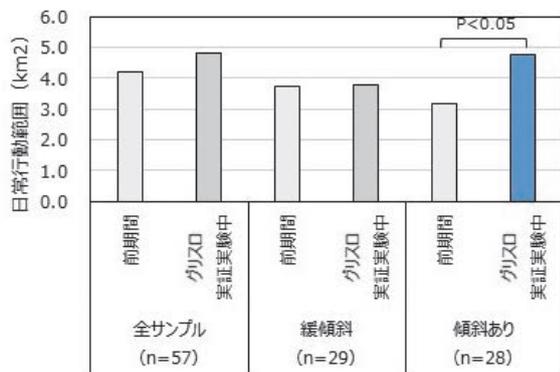
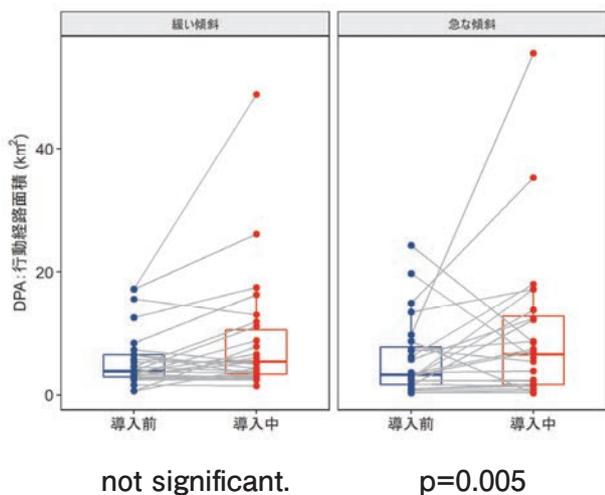
p=0.088

年代による層別分析では、前期高齢者の行動範囲（DPA）が約 1.9 倍広がった。



本調査で、閉じこもりがちな地域高齢者も含め、特に男性の前期高齢者で自宅周囲に坂がある者ほど本介入による外出行動と範囲の広がりには効果がある可能性が示唆された。運行ルートまでの距離が遠い対象者で行動範囲がより広がるなど、知人の呼びかけによる外出行動促進といった間接的な効果による広範な行動が地域全体に対する潜在意識下の健康推進行動としてあらわれた可能性が示唆され更に検証する。

●居住地周辺傾斜による層別分析では、自宅周辺 50m の傾斜が 8% 以上と自宅周囲に坂がある高齢者の行動範囲（DPA）が約 2.0 倍広がった。



グリスロ実証実験中の行動範囲の広がり

高齢者の就労現場で簡便に評価可能な 労働安全指標の開発に関する研究

東京都健康長寿医療センター研究所
自立促進と精神保健研究チーム 研究員

大須賀 洋祐

研究期間 令和元年度～令和3年度（3年計画1年目）

助成金（実績総額） 888,403円

I. 研究活動の概要

“少子化による働き手不足”や“定年後の継続雇用の推進”などの影響により、労働力人口に占める高齢者の割合は、平成2年から平成28年にかけて5.6%から11.8%まで増加した（内閣府、平成29年版高齢社会白書）。また、定年退職に至っても、働くことに“生きがい”を求め、生涯現役を志すシニアは増加傾向にある。このように、活動的なシニア層の就業を支援する代表的な団体の一つにシルバー人材センターがある。シルバー人材センターは、高年齢者等雇用安定法に定められた公益法人であり、請負・委任・派遣という形式で、臨時的かつ簡易な業務を担っている。全国のシルバー人材センターの会員は、平成元年から平成29年にかけて20.3万人から71.3万人まで増加しており（全国シルバー人材センター事業協会、平成29年度全国統計）、我が国のプロダクティブエイジング（シニア世代の残存能力を社会資源として積極的に活用する取り組み）の推進を担う大きな原動力として期待されている。

このようにシニア世代の雇用や就業が推進される反面、高齢就労者による労働災害が顕著に増加しており、深刻な社会問題となっている。平成11年から29年にかけて、全世代における死傷災害（※4日以上休業を要する労働災害）の発生件数は減少しているのに対し、高齢世代の発生件数は約2万件から3万件に増加していることに加え、全世代に占める高齢世代の死傷災害の

割合も15%から25%へと増加している（厚生労働省、平成11・29年度労働災害統計）。高齢就労者の労働災害は、転倒、はさまれ、切れこすれ、激突、飛来物との衝突等に類型化される。中でも転倒は、死傷災害の40～50%を占めている（厚生労働省、平成25・26年度労働災害原因要素の分析）。また、シルバー人材センターにおいても、平成30年度に傷害保険が適用となった転倒・転落事故は全国で2126件発生しており、全事故の45.7%を占めていたことから、高齢就労者の転倒リスク評価を踏まえた労働安全評価は喫緊の課題である。

これまでの転倒災害対策は、危険箇所の表示による“見える化”や、照明や滑り止めの設置、作業通路における段差の解消など、職場の環境対策が中心であった。しかし、高齢期の転倒災害は、環境要因だけでなく、視力や聴力など感覚機能の低下、筋力やバランスなど運動機能の低下、注意力や記憶力など認知機能の低下、服薬数・疾患数の増加など、個人がもつ要因の影響を強く受けるようになる。つまり、高齢就労者の転倒災害を防止するには、職場の環境リスクを低減するだけでは不十分であり、個人がもつ転倒リスクを包括的に評価し、本人に“客観的な気づき”を与えることが重要である。これまでに様々な転倒リスク指標が開発されているものの、それらは全て医師やコメディカルが病院や介護施設等の現場で使用することを想定して開発された指標である。高齢者

の職場では、1) 労働安全の視点に基づく評価項目が必要とされる点、2) 産業医・保健師等の専門職のマンパワーは限られているため、高齢就労者が主体となり労働の危険性を把握する点に配慮する必要があるが、高齢者の就労現場で簡便に評価できる労働安全指標は見当たらない。

本研究は、“安全に長く働ける期間（就労寿命）の延伸”に向け、高齢者の就労現場で簡便に評価可能な労働安全指標を新たに開発すべく、3か年計画（表1）の下、その信頼性や予測妥当性を検証すること目的に研究活動を実施している。

本報告書では、1年目の研究活動について概説する（表2）。高齢就労者が主体となり、労働の安全性を評価できる仕組みを醸成するために、研究活動1年目はシルバー人材センターの会員を対象に労働安全調査員の養成事業を実施した。測定項目に関する十分な知識を吸収し測定技術を習得できるように養成テキストを作成した。また、簡易な学科・実技試験の機会を設け、一定水準を満たす調査員に認定証を付与した。研究課題②で収集するデータは、認定証を付与された労働安全調査員が担当する予定である。

表1 研究活動の3か年計画

	令和元年度 研究1年目	令和2年度 研究2年目	令和3年度 研究3年目
労働安全調査員の養成	→		
研究課題①信頼性の検証	→		
研究課題②予測妥当性の検証		→	
研究課題③実用性の検証			→

表2 研究活動1年目の概要

	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
労働安全調査員の養成										
養成テキストの作成	→									
養成講座の周知		→								
調査員候補者の募集				→						
養成講座の実施					→					
研究課題の実施										
倫理委員会の審査	→									
調査の周知・協力願い					→					
対象者の募集						→				
研究課題①のデータ収集								→		
研究課題②のデータ収集										中止
転倒発生状況の追跡									→	

研究面においては、東京都健康長寿医療センター研究所倫審査理委員会の承認を受け、研究活動を開始した。研究課題①の信頼性の検証は、埼玉県上尾市シルバー人材センターの協力を得て、30名の高齢就労者を対象に同一の労働安全調査員が1か月の測定間隔（令和2年2月19日と3月18日）を設けて2回測定し、検者内信頼性に関するデータを収集した。今後、測定値の一貫性やバラツキを級内相関係数から評価する予定である。

研究課題②の予測妥当性に関する研究活動は、令和2年度から本格的に開始する予定であり、埼玉県内シルバー人材センターの会員1000名の協力を得て、データを収集する予定である。2020年2月4日に、埼玉県シルバー人材センター連合の協力を得て実施された各支部事務局長会議において、本調査の主旨を説明し、調査の協力を得られるようお願いした。その結果、18センター（上尾市、加須市、狭山市、入間東部、新座市、さいたま市、桶川市、久喜市、熊谷市、所沢市、川越市、秩父市、朝霞地区、鶴ヶ島市、東松山市、八潮市、北本市、本庄市）から調査の内諾を得た。これにより、現段階では1000名以上の対象者が集まると見込んでいる。令和元年度に計画を前倒して、埼玉県加須市シルバー人材セン

ターの会員50名を対象に、予備的なデータを収集する予定であったが、新型コロナウイルスの影響で調査は中止となった。令和2年度は、新型コロナウイルスの様子を見ながら予測妥当性に関する調査を順次開始する予定である。

II. 研究の成果

労働安全調査員の養成では、144名に認定証が付与された。これにより、令和2年度の大規模調査を実施する上で必要な人的資源は、整備されたと考えられる。養成講座においては、高齢就労現場における転倒災害対策の考え方や、転倒リスクの評価方法が詳細に説明されたテキスト（写真1）を作成し、養成講座の参加者に配布した。

研究活動1年目は大規模調査の準備期間であったため、信頼性や予測妥当性に関する分析結果は、令和2年度以降に開示する予定である。

謝辞

本研究は公益財団法人長寿科学振興財団の助成を受け実施されました。また、埼玉県シルバー人材センター連合会・および各支部法人のご協力の下、研究が実施されました。関係者の皆様には厚くお礼申し上げます。



写真1 測定員養成テキスト

長寿科学の最前線

長寿科学研究者支援事業

令和元年度 研究報告集

発行 令和2年6月

発行人 公益財団法人 長寿科学振興財団

〒470-2101 愛知県知多郡東浦町大字森岡字源吾山1-1

あいち健康の森 健康科学総合センター4階

TEL. 0562-84-5411 FAX. 0562-84-5414