

長寿科学の最前線

Vol.8

長寿科学研究者支援事業
令和2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、心豊かに長生きを喜べるような超高齢社会を築くことが、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2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10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。

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3年6月

公益財団法人 長寿科学振興財団
理事長 大島 伸一

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2年度～平成20年度）	8

III. 令和2年度 研究実績報告書

① 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	25
東京医科歯科大学大学院 松崎 京子	
② 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	29
国立長寿医療研究センター 重水 大智	
③ 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～	33
東京医科歯科大学医学部附属病院 森脇 睦子	
④ 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	37
東京都立大学 安藤 香奈絵	
⑤ 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	41
国立長寿医療研究センター 多田 敬典	
⑥ 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	45
北海道大学大学院 永井 利幸	

- ⑦ 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 …………… 49
群馬大学大学院 設楽 仁
- ⑧ 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…………… 53
広島大学大学院 大下 慎一郎
- ⑨ 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…………… 59
千葉大学 武藤 剛
- ⑩ 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…………… 65
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2年度	10	21,114,307	継続：10
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		284,807,122	

令和2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	まつぎま きょうこ 松崎 京子	東京医科歯科大学大学院 病態代謝解析学分野 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	2,000,000	継続
2	しげみず だいち 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	継続
3	もりわき むつこ 森脇 睦子	東京医科歯科大学医学部附属病院 クオリティ・マネジメント・ センター 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～	699,040	継続
4	あんどう かなえ 安藤 香奈絵	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	1,500,000	継続
5	ただ ひろぶみ 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	3,000,000	継続
6	ながい としゆき 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 准教授	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	0	継続
7	したら りつじ 設楽 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	2,850,450	継続
8	おおしも しんいちろう 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	継続
9	むとう こう 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	継続
10	おおすが ようすけ 大須賀 洋祐	東京都健康長寿医療センター研究所 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	4,064,817	継続
合計				21,114,307	

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	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 天下 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	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 の 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交互作用 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利活用モデルの構 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	まじ 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 きとし 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	ほしづめ 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	しのはら 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 みきと 竹藤 幹人	名古屋大学医学部附属病院 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 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 うえずみ 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 じゆん	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 2 年度
研究実績報告書

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
病態代謝解析学分野 助教

松崎 京子

研究期間 令和元年度～令和2年度（2年計画2年目）

助成金（実績総額） 5,000,000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、これまで積極的な医療介入の対象と見なされることは少なかった。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。実際、近年世界各国でサルコペニアを加齢に伴う疾患として捉え、治療対象とする動きが活発になってきている。

サルコペニアを医療対象とすることにさら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する必要がある。

以上の背景から、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サテライト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。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

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、初年度は、*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、サテライト細胞を筋線維の 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。また、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年目は当初の計画では、サテライト細胞のみならず、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ことを予定していたが、1年目終了時の継続審査において頂いたアドバイスに基づき、研究計画の修正を行った。2年目はシグナル不全に至る上流経路の分子機構を詳細に解析することに焦点を当てた。

【本研究に期待される長寿社会構築に対する意義】

サルコペニアは、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、従来サルコペニアは高血圧や糖尿病とは異なる

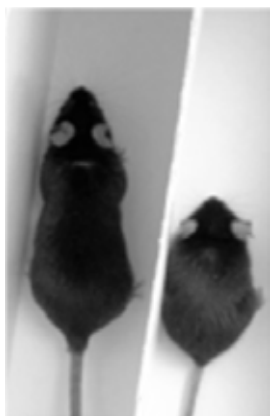


図1 HGPS マウスは低体重である

り、疾病と言うよりも生理的現象と見なされ、個々の努力（栄養摂取や運動）に対策が委ねられる傾向があった。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サルコペニアを評価する検査は現状施行されない。しかし、先述の通りサルコペニア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、重度のサルコペニア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、サルコペニア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。また、この発現レベルの低下は転写レベルで起き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定量 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)。さらに、HGPS 由来のサテライト細胞は、増殖条件下においても分化が誘導されてしまうことも確認した。(図 3)。

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。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。

④ HGPS サテライト細胞に X を回復させた時の効果

HGPS 由来サテライト細胞に因子 X を強制発現させ、その効果を検証した。その結果、因子 X の強制発現により、HGPS 由来サテライト細胞の増殖能に回復傾向が観られた。サテライト細胞はトランスフェクション効率が非常に悪く、一過性に遺伝子 X を導入することが困難であるため、現在その効率を上昇させるべく条件検討を行うと同時に、薬剤を用いて細胞内で間接的に因子 X の発現を上昇させ、その効果を確認中である。

⑤ 因子 X の制御機構の解析

申請者のこれまでの検証から、HGPS 由来サテライト細胞において因子 X は、転写レベルでその発現が抑制されていることが示唆された。そこで、CAGE 解析によって得られた data を

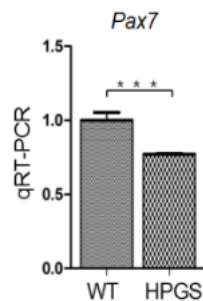


図 2 幹細胞マーカーの発現レベル

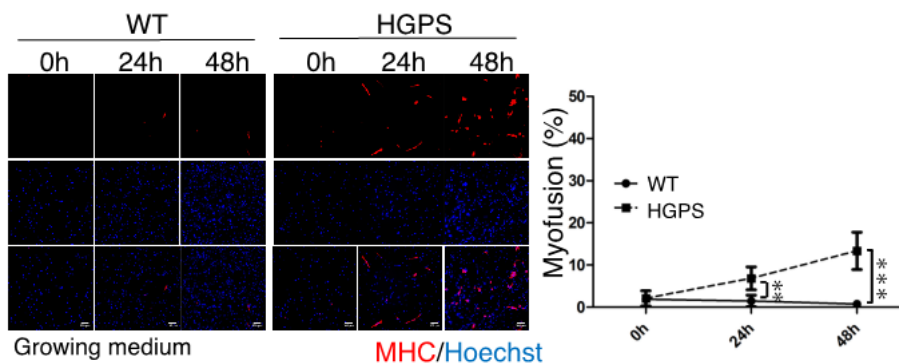


図 3 増殖条件化でのサテライト細胞の分化状態

ChIP-atlas を用いて解析した。その結果、因子 X を直接制御する可能性のある転写因子の候補を見出した。そこで、候補転写因子の因子 X のプロモーター領域への結合を ChIP-seq で解析した結果、野生型と比較して HGPS 由来サテライト細胞では、結合が顕著に低下していることがわかった。

本研究期間で、当初予定していた研究計画を以上の通り概ね達成することができた。2年間の助成に心より感謝致します。今後は本研究で得られた知見をもとに、サルコペニア治療の適切な介入標的を具体的に模索し、個体レベルの検証も行っていく予定である。

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2年目）
助成金（実績総額） 6,000,000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7500万人を超えると推定されている¹⁾。その中でアルツハイマー病（Alzheimer's disease: AD）が最も患者数が多い。認知症の約半数を占める¹⁾。病因として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これまで報告されているが、それ以外の有力な報告はない^{2, 3)}。

近年、ゲノムシーケンス技術（Next Generation Sequencing: NGS）の発展により、疾患関連因子（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（miRNA）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ているバイオバンクを保有している。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、miRNA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）。

目的達成のために以下の3点を明らかにする：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

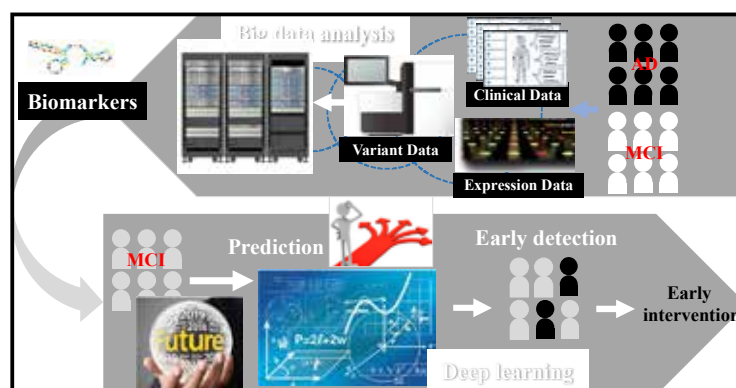


図1 解析の全体像

序の解明（パスウェイ解析）、③同定したリスク因子（DNA、miRNA、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・進行するかを事前に予測することが可能となる。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される。

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計学的に調べる方法である。近年欧米のグループが AD の大規模 GWAS 解析を実施し、新たに

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、日本人検体を用いた大規模 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 miRNA の発現量の相関解析を調べ（図 3b）、またその miR-eQTL 解析で同定された miRNA 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 miRNA 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 miRNA 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。

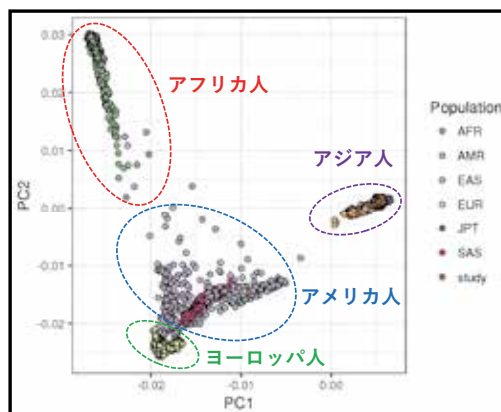


図 2 集団の構造化

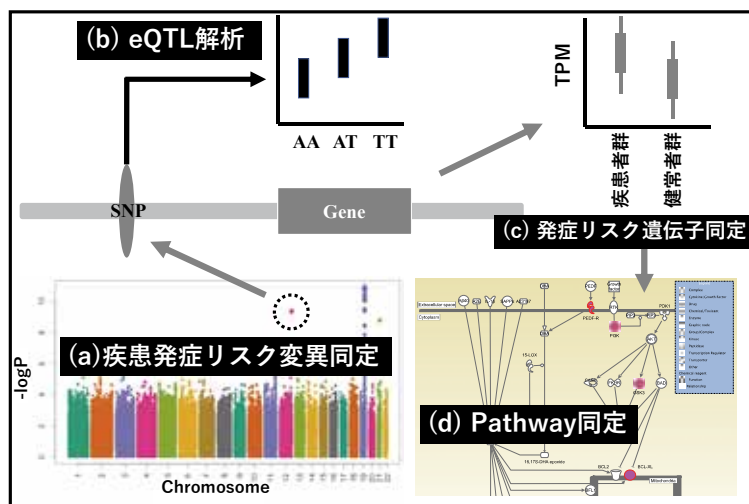


図 3 AD 発症リスク因子の同定とパスウェイ解析

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 miRNA からなる 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 miRNA 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・移行の可能性があるかを事前に予測できる。

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 147 名 (MCI Non Converter: MCI-NC)、計 197 名を解析対象者とした。昨年

までに MCI から AD 発症・移行に関わるリスク因子の同定、さらには早期予測診断システムの開発を実施している。本年は、昨年同定したリスク因子 (24 個の miR-eQTLs) のターゲット遺伝子に着目し、遺伝子間相互作用ネットワーク解析を実施し、新たな AD 発症・移行に関与する 4 個のハブ遺伝子 (*FOXO1*, *GSK3B*, *PTEN*, *SHC1*) を同定した (図 4)。このハブ遺伝子は脳組織だけでなく血中においても発現が認められる (図 5a)。そこで血中での遺伝子発現量を測定し、AD 発症・移行に伴い、これらの遺伝子発現が変化するか確認した。結果、*FOXO1*, *GSK3B* は血中での発現があまりに低く、有意差検定を実施できなかったが、*PTEN*, *SHC1* には有意差が認められた (図 5b)。同様に MCI-NC

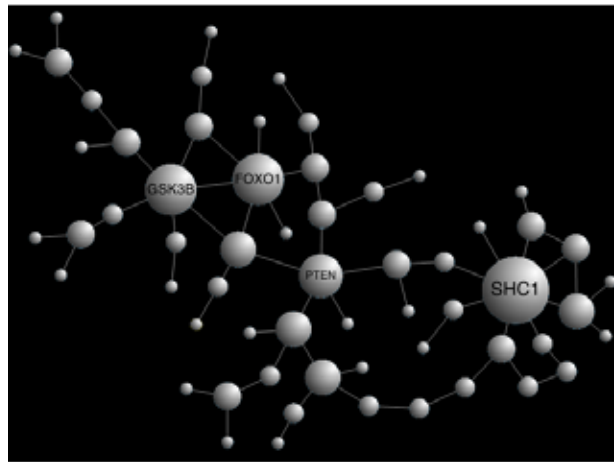


図 4 miRNA のターゲット遺伝子間相互作用ネットワーク解析

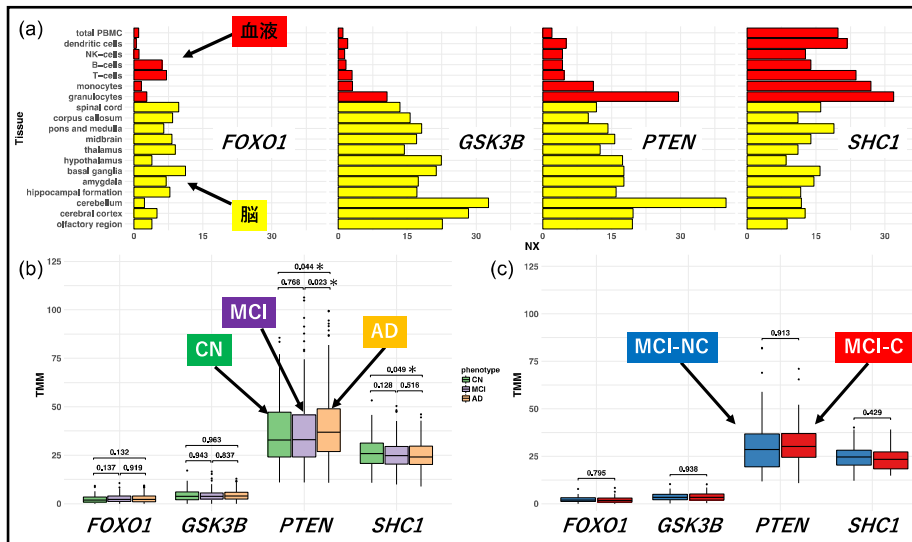


図 5 遺伝子発現差解析

と MCI-C 間で発現差が認められるか調べたが、全遺伝子において有意差が認められなかった。これらの結果から同定したハブ遺伝子は病態には影響を与える可能性はあるが、事前にこれらの遺伝子発現を測定することで AD 発症・移行を予測することは難しいだろう。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。

本研究の一部は論文や学会で発表している。以下が 2 年計画の 2 年目の成果である。

論文発表 (*: 責任著者)

- 1) Shigemizu, D.*, Akiyama, S., Higaki, S., Sugimoto, T., Sakurai, T., Boroevich, KA., Sharma, A., Tsunoda, T., Ochiya, T., Niida, S., and Ozaki, K. (2020) Prognosis prediction model for conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease created by integrative analysis of multi-omics data. *Alzheimers Res Ther.* Nov 10;12(1):145.
- 2) Shigemizu, D.*, Mori, T., Akiyama, S., Higaki, S., Watanabe, H., Sakurai, T., Niida, S., and Ozaki, K. (2020) Identification of potential biomarkers for early diagnosis of Alzheimer's disease through RNA sequencing analysis. *Alzheimers Res Ther.* Jul 16;12(1):87.

学会発表

- 1) Shigemizu, D.: 「 Risk Prediction Models for Dementia Using Genomic Data 」 The Sixth ICAH-NCGG Symposium, WEB, Oct 22, 2020. (招待講演)
- 2) 重水 大智: 「 大規模ゲノム・オミクス解析による認知症予測研究 」 第 20 回日本抗加齢医学会総会, 東京, Sep 26, 2020 (会長特別プログラム). (招待講演)

3) 重水 大智: 「 ヒトゲノム・オミクスデータによる認知症血液バイオマーカーの探索と予測モデルの開発 」 第 93 回日本生化学会大会, WEB, Sep 15, 2020. (招待講演)

4) 重水 大智: 「 血液由来疾患バイオマーカーの探索と予測モデルの開発 」 第 9 回生命医薬情報学連合大会, WEB, Sep 3, 2020 (招待講演)

5) 重水 大智: 「 大規模ゲノム・オミクス解析を使った認知症研究の最前線 」 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山, Aug 31, 2020. (招待講演)

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～

東京医科歯科大学医学部附属病院

クオリティ・マネジメント・センター 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2年目）

助成金（実績総額） 1,400,000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%を占めるといった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。我が国では、既に高齢化が進みその影響は継続することから入院中の転倒・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。

病棟単位の忙しさは、手術件数、入院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。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、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（特定機能病院）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：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（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

②患者要因

重症度、医療・看護必要度（以下、看護必要度）評価項目のA、B、C項目の評価内容、疾患、年齢、投与薬剤など患者像を反映する変数。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った。

(3) 解析方法

分析単位は、1病棟1日を1レコードとし、病棟要因と転倒発生の関連を明らかにする。転倒病棟群 / 非転倒病棟群で環境要因及び患者要因変数間の群間比較（T検定、 χ^2 検定）し、ロジスティック回帰分析を行った。

【研究結果】

1) 分析対象

分析対象期間中の転倒事例は355件、DPCデータ上の患者数は延168,159件（1入院1カウント：16,307人）であった。これらを病棟・日単位に集約し、病棟・日単位の患者当たりの勤務時間（日勤、管理師長含む病棟夜勤）と連結し4380のレコード（病棟・日）を作成し解析用データを転倒病棟群340件、非転倒病棟群4040件とした（図1）。転倒転落事例は355件存在したが、1病棟1日に1件発生した病棟は325（95.6%）、2件発生した病棟は15（4.4%）、2件以上発生した病棟は存在しなかった。

2) 患者背景、病棟患者像と看護時間

対象患者うち、男性6,372人（39.1%）、平均年齢63.9歳（SD = 16.0）、在院日数中央値8日（IQR = 3-15）、転倒転落患者数296人（1.8%）であった（表1）。

転倒病棟群は非転倒病棟群と比較して、併存症

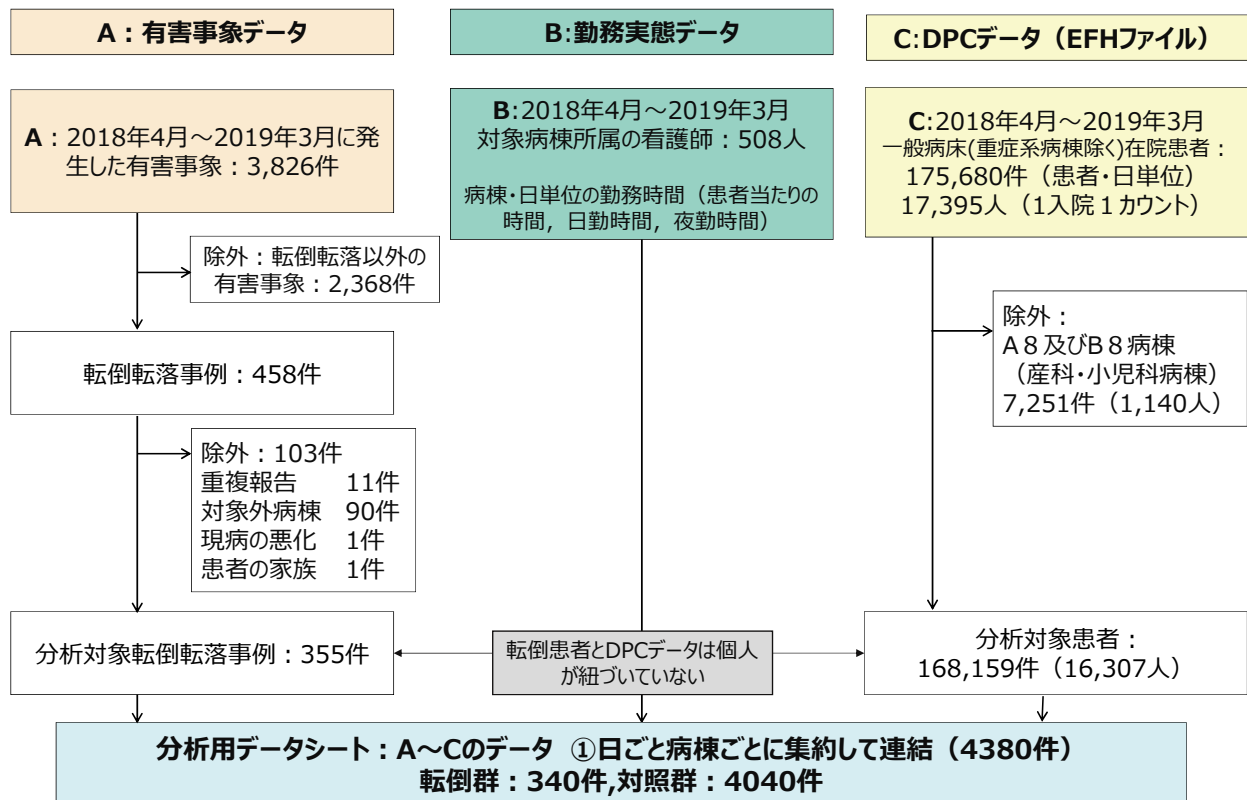


図1 研究対象選定

に高血圧及び貧血がある患者、眼科手術を行った患者の割合が有意に高く、患者1人当たりの夜勤時間が有意に短かった。曜日別平日休日別並びに勤務時間については転倒の有無との間に関連を認めなかった。

次に患者の状態や診療プロセスを転倒の有無別に比較した。患者の状態や診療プロセスは看護必要度A項目のモニタリング及び処置等の17項目、B項目の患者の状態等の7項目、C項目の手術等の医学的状況9項目から成る評価項目である。

表1 患者背景

件数 (1日1患者)	168159	—
男性 ,n,%	6372	39.1
年齢 ,mean,SD	63.9	16.0
在院日数 ,Med,IQR	8	3-15
高血圧症 ,n,%	3998	24.5
貧血 ,n,%	933	5.7
死亡 ,n,%	321	2.0
緊急入院 ,n,%	663	4.1
手術 ,n,%	2617	16.0
眼科手術 ,n,%	1418	8.7
転倒転落 ,n,%	296	1.8

表2 転倒発生病棟に影響する病棟要因

	B	Wald	Exp(B)	p
病棟日勤 (患者1人あたり)	0.14	1.72	1.15	0.19
夜勤時間 (患者1人あたり)	-0.29	4.38	0.75	0.04
CCI_1 点人数,割合	-0.61	0.55	0.54	0.46
催眠鎮静剤,割合	0.58	0.47	1.79	0.49
貧血病名あり,割合	-1.69	3.23	0.18	0.07
眼科手術あり,割合	-1.20	1.59	0.30	0.21
A7_ 専門1_ 抗悪性腫瘍剤 (注射),割合	0.30	0.03	1.35	0.87
A7_ 専門5_ 放射線治療,割合	1.74	1.21	5.70	0.27
A7_ 専門9_ 抗血栓塞栓薬,割合	-2.26	1.78	0.10	0.18
A7_ 専門7_ 昇圧剤,割合	-3.71	2.28	0.02	0.13
B 2_ 移乗_ 一部介助,割合	1.74	7.32	5.69	0.01
B 3_ 口腔清潔,割合	0.71	3.80	2.04	0.05
B 5_ 食事摂取_ 一部介助,割合	0.10	0.01	1.11	0.91
C22_ 救命2_ 経皮的な心筋焼灼術等の治療,割合	-2.01	0.20	0.13	0.65
定数	-2.73	46.90	0.06	0.00

これら33項目のうち、転倒病棟/非転倒病棟群で有意差を認めたものは10項目であった。

3) 転倒に影響する病棟要因について

単回帰分析で有意差を認めた変数を独立変数としてロジスティック回帰分析を行った。その際、病棟の患者割合が0.01以下であった「専門8 抗不整脈薬」と「専門11 無菌室治療」及びCCI病名に含まれる高血圧症の変数は投入せずに分析した。その結果、転倒あり病棟に影響していたのは、患者1人あたり総夜勤時間 (OR = 0.74, p = 0.02)、移乗一部介助あり (OR = 5.56, p = 0.01) であった (表2)。

【考察】

本研究では、患者1人当たりの夜勤時間の減少と移乗介助の患者割合の増加が転倒発生に影響し、後者の影響が強いことが明らかになり、適正な人員配置は有害事象予防につながることを示唆した。欧米では、看護配置や患者1人当たりの看護時間が転倒や院内肺炎、死亡率に影響することが報告されている^{1,2)}。本研究では、夜勤時間の影響がわずかに見られたが、転倒発生は、その患者要因を多く持つ患者の存在であるという当然

というべき結果となった。今回の結果では当初の仮説である手術や緊急入院等の病棟の繁忙さが有害事象に影響していることを明確に示せるものではなかった。その要因としては次の点が考えられる。

1 点目は、看護時間のデータ精度の問題である。本研究では「基本診療料の施設基準等及びその届出に関する手続きの取扱いについて(通知)」にある入院基本料の施設基準において求められる様式9情報(看護師配置時間を看護師・日ごとに入力)を使用した。これは、7対1の看護配置基準を満たしていることを各勤務帯別に示した情報であり、看護師の残業時間は含まれない。そのため、実態との乖離が少なからず生じた可能性がある。この問題を解消する方法としては、タイムスタディを行う、患者に重症度の重みづけを行った上でニーズベースの必要看護師配置数を求め、その充足率を変数に用いるなどの方法が考えられる。

2 点目は、分析対象を一般病棟に限定したが、診療科によって患者像は様々であり、それは病棟の患者像をも反映する。今回は転倒事象をアウトカムとした研究であるため、可能な限り患者の状態を補正することを試みたが、更に対象を限定し病棟の忙しさのみを検討できる対象選定が必要である。また、転倒患者は複数繰り返すことがあるため患者内相関を考慮した分析も課題である。

3 点目は、本研究で対象とした転倒転落はそもそも患者要因が大きいものであるためその影響が大きい可能性がある。患者間違いや薬剤間違い等の患者要因の少ない事象による検討も必要であると考えられる。

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。医療現場では電子化が進み、様々な医療用データが散在している。これらを活用し人員配置をはじめ

質評価等に活用するためのデータベース開発が行えた。

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。そのため ICU 用及びハイケア用の看護必要度評価用のマスタ開発を行った。このマスタは、改善の余地はあるものの電子カルテ情報(二次データ)により患者の重み付けを行えるツールの1つであり、今後様々な研究活用に期待できる。

2 年目は、データ解析を行った。前出にあるように、サンプリング等の課題がいくつか存在するものの、医療用データを使った医療の質の可視化の1例であり、現場で様々取得できるデータの活用可能性に示唆を与えるものとなった。

今後の課題としては、考察に述べた課題に対する追加分析等を行い、患者アウトカムと環境要因について明らかにすることを継続して行いたいと考える。

【参考文献】

- 1) Kane RL, Shamliyan TA, Mueller C, Duval S, et al. The association of registered nurse staffing levels and patient outcomes: systematic review and meta-analysis. *Med Care*. 2007 Dec; 45(12): 1195-204.
- 2) Griffiths P, Saville C, Ball J, et al. Performance of the Safer Nursing Care Tool to measure nurse staffing requirements in acute hospitals: a multicentre observational study. *BMJ Open*. 2020; 10(5): e035828.

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

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2年目）
助成金（実績総額） 4,491,550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事が指摘されている。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¹⁾。脳では加齢により糖代謝が減少し²⁾、またインスリン経路の阻害は学習・記憶を阻害する³⁾。これらより、加齢に伴う脳神経細胞内で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⁴⁾。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、老化や脳高次機能についても、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 1)。

II. 研究の成果

1年目には、加齢に伴う脳神経細胞の ATP 産生の減少のメカニズムを調べ、糖代謝に関わる遺伝子発現が減少していること、特に解糖系の変化が起きていることを見出した。さらに、グルコーストランスポーターを神経細胞に発現させることで、グルコースの取り込みを増加させれば、加齢しても ATP 量を維持できることがわかった⁴⁾。さらに、これらの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、寿命が伸びていた。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。

糖代謝と加齢の関連は、特に食餌のカロリー制限が寿命を伸ばすことからよく解析されている。2年目には、そこで、摂取カロリーと脳の糖代謝の老化への相互作用を調べた。食餌のカロリーを減少させると、寿命が延伸する。さらにこの飼育条件下で神経細胞でのグルコース取り込みを促進させると、さらなる寿命の延伸が起きることがわかった(図2)。

これらより、脳神経細胞への糖の取り込み促進は、抗老化効果があること、また、食餌制限を組み合わせることで、相乗的な抗老化効果があることが示唆された。脳神経細胞への糖取り込みの促進と食生活の改善の組み合わせによって、効果的に健康寿命が延伸できる可能性がある(図3)。

これらの結果を、iScienceに論文として発表した⁴⁾。また、国際科学ニュースサイトEurek!Alertにも記事が掲載された(https://www.eurekalert.org/pub_releases/2021-01/tmu-bda010821.php)。

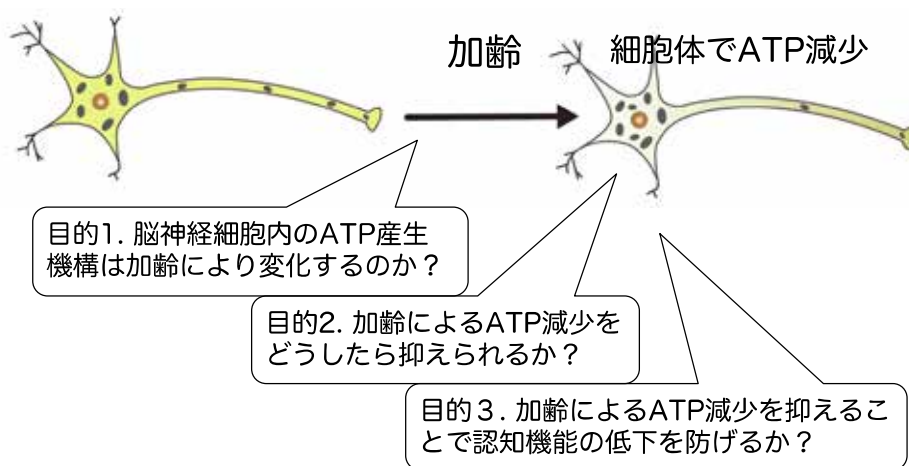
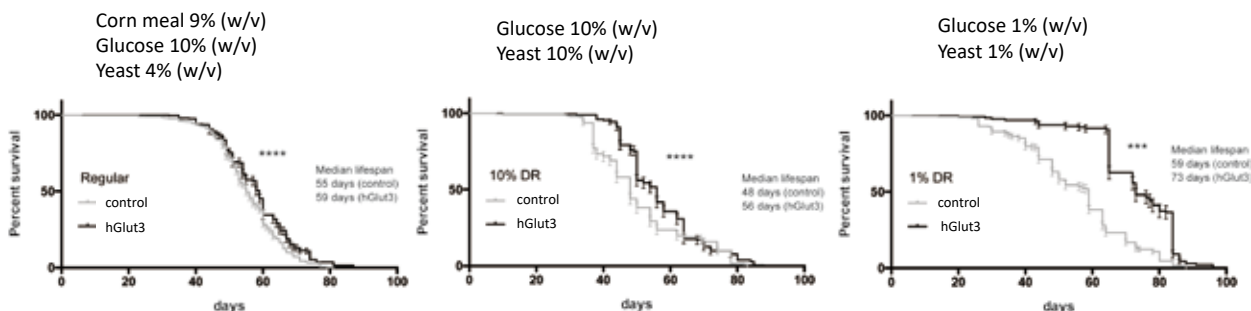


図1 本研究の目的



Calorie intake

図2

神経細胞への糖の取り込み増加と食餌制限の組み合わせにより、さらに寿命が延伸する。グレーの線がコントロール、黒い線がグルコーストランスポーターを神経細胞に発現したハエの生存曲線。

参考文献

- 1) Gillespie, Z.E., Pickering, J. and Eskiw, C.H. (2016) Better Living through Chemistry: Caloric Restriction (CR) and CR Mimetics Alter Genome Function to Promote Increased Health and Lifespan. *Front Genet*, 7, 142.
- 2) 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) Loss of Brain Aerobic Glycolysis in Normal Human Aging. *Cell Metab*, 26, 353-360 e353.
- 3) Naganos, S., Horiuchi, J. and Saitoe, M. (2012) Mutations in the *Drosophila* insulin receptor substrate, CHICO, impair olfactory associative learning. *Neurosci Res*, 73, 49-55.
- 4) Oka, M., Suzuki, E., Asada, A., Saito, T., Iijima, K.M. and Ando, K. (2021) Increasing neuronal glucose uptake attenuates brain aging and promotes life span under dietary restriction in *Drosophila*. *iScience*, 24, 101979.

発表論文

Oka, M., Suzuki, E., Asada, A., Saito, T., Iijima, K.M. and Ando, K. (2021) Increasing neuronal glucose uptake attenuates brain aging and promotes life span under dietary restriction in *Drosophila*. *iScience*, 24, 101979.

プレスリリース News release

Eurek!Alert NEWS RELEASE 16-JAN-2021
Better diet and glucose uptake in the brain lead to longer life in fruit flies Improved neuronal glucose uptake plus healthier eating might have anti-aging effects
https://www.eurekalert.org/pub_releases/2021-01/tmu-bda010821.php

東京都立大学ホームページ / お知らせ / ニュース
【研究発表】脳の老化と寿命に関わるメカニズムを発見 —脳内の糖がぴんぴんころりの鍵—掲載日：2021年1月5日
<https://www.tmu.ac.jp/news/topics/30590.html>

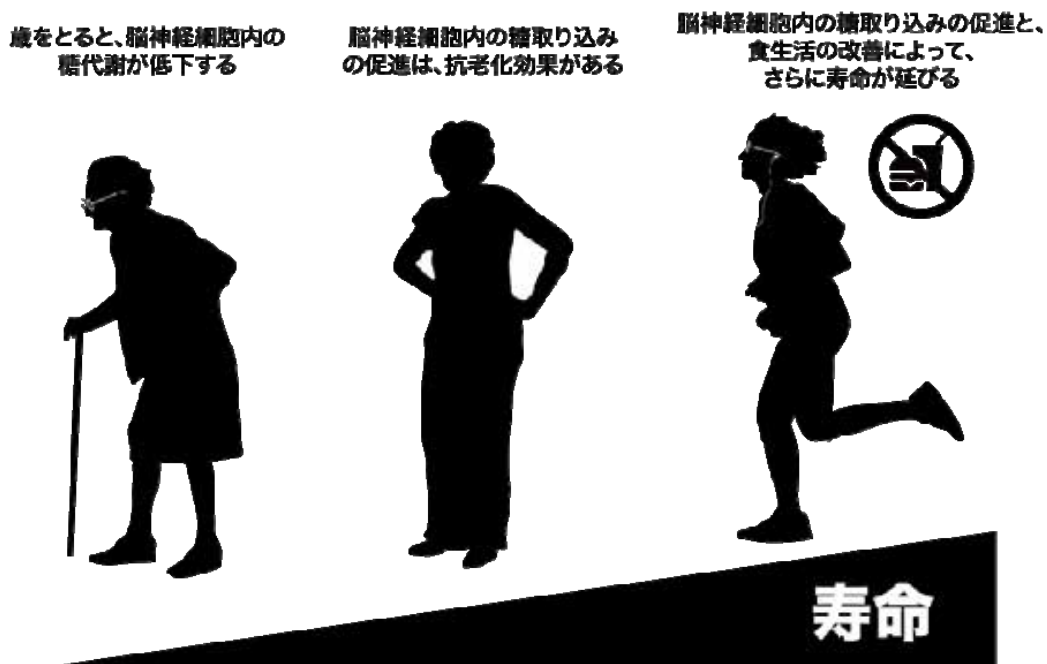


図3 本研究から示唆されるアンチエイジング効果の概要

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2年目）
助成金（実績総額） 4,000,000円

I. 研究活動の概要

超高齢化社会に突入した我が国において、健康寿命延伸への関心が年々高まっている。健康寿命は心身ともに自立し、健康的に生活ができる生存期間を表す指標として、近年重要視されている。老年期の健康的な生活には、運動機能および認知機能の維持が必要とされている。そのため高齢者の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4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）。

「加齢」は認知症最大のリスク要因であるが（Hou et al., Nat Rev Neurol., 2019）、加齢に伴う身体的変化は多岐にわたる。そのため認知機能に対する加齢の影響は複雑である。その中で、加齢性変化とライフスタイルとの因果関係が注目を浴びており、内分泌機能に起因するものが多く含まれる。実際、認知症においても内分泌機能異常を引き金とする症例が複数存在し、さらには内分泌機能異常が認知症重篤化の大きな原因にもなっている。一方で内分泌機能異常に伴う認知症は、治療可能な認知機能障害（Treatable

Dementia）に含まれ、早期診断・治療することで改善が見込まれることが知られており、特に高齢者では診断・治療の遅延が認知症症状を加速してしまうこともあるため（Matsunaga et al., Brain Nerve., 2016）、認知症の初期脳内変化について理解し、内分泌機能との関係性を明らかにすることは重要と考えられる。

認知症進行過程における脳内変化の過程において、シナプス機能の低下傾向が認知症・アルツハイマー病初期に見られることが、脳画像診断法を用いることによって示されてきた（Sperling et al., Alzheimers Dement., 2011）。そのため、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）。このような認知機能障害進行過程における脳内変化から、認知症初期症状に関わるシナプス機能の役割および認知症リスク要因である加齢によるシナプス機能の変化を詳しく理解することが必要とされている。

認知学習を司る神経ネットワークの形成にはシナプスを介した神経伝達が重要であり、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様示してきた (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。

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にはサーカディアンリズムがあり、ヒトにおいては朝方多く分泌され、夕方には低下されることが知られており、視床下部視交叉上核 (SCN; Suprachiasmatic Nucleus) にある時計中枢により制御されている。高齢者では若齢者と比較して顕著なコルチゾール分泌の振幅が失われている (多田, 老年内科, 2020; Hood et al., J. Clin. Invest., 2017; Cauter et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 1996)。うつ病など他の精神疾患においてもコルチゾールの振幅が失われており (Nicolaidis et al., Front. Endocrinol., 2017)、このようなコルチゾール分泌の振幅消失が、高次脳機能障害を誘導するシナプス可塑性障害の重要な引き金となっていることが考えられる。さらに血中コルチゾールの分泌異常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枢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)。

申請者は、加齢動物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(図3)。また認知機能・攻撃行動発現担当脳部位である海馬と内側前頭前

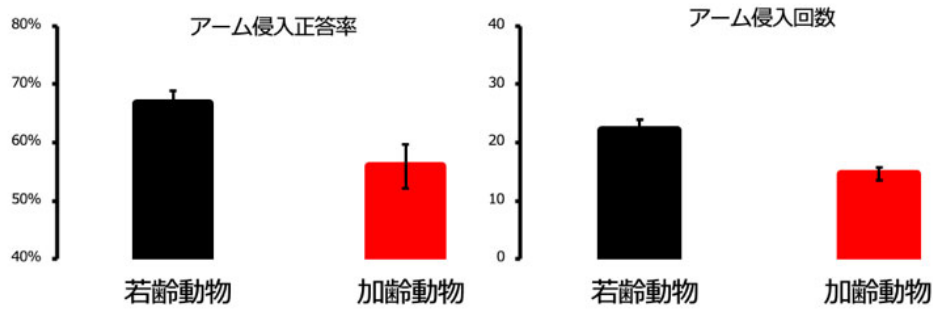


図1 加齢動物で見られた認知機能行動の低下

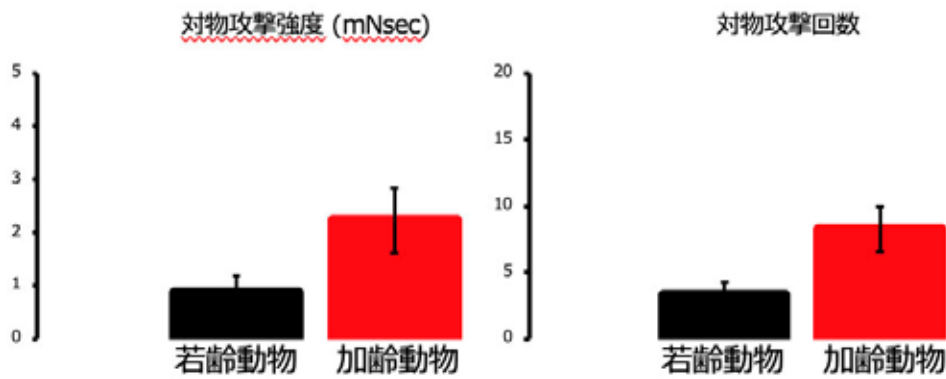


図2 加齢動物で見られた過剰攻撃行動の発現

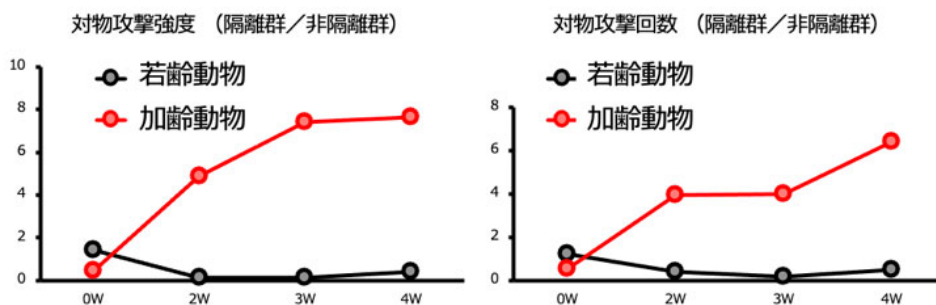


図3 加齢動物では社会的隔離により、さらに過剰攻撃行動が上昇した

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った。加えて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、加齢動物皮質シナプスにおいてアクチン流動性の低下およびシナプス膜移行性に低下傾向が見られた。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おり (Kitamura et al., J Pharmacol Sci, 2003)、加齢動物でのコルチゾール分泌異常とミクログリア活性を明らかにしていくことで、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機能的因果関係を明らかにしていくことを今後試みる。

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
准教授

永井 利幸

研究期間 令和元年度～令和3年度（3年計画2年目）
助成金（実績総額） 262,020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

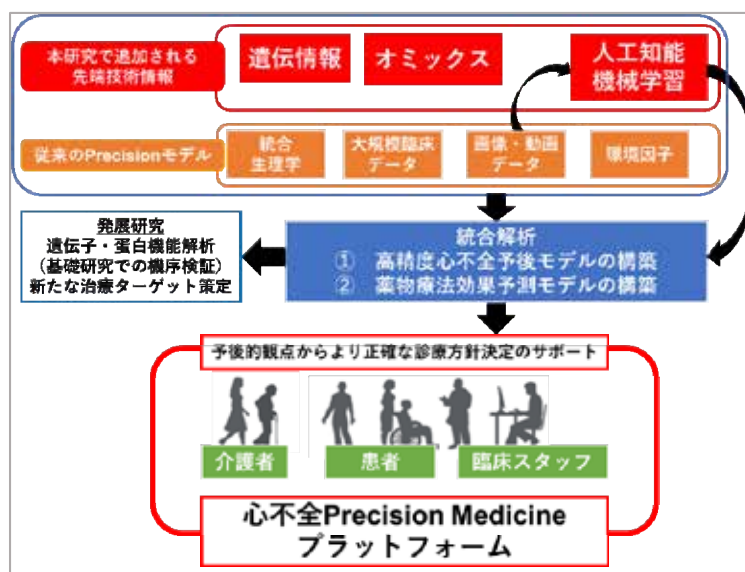


図1

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2年目である令和2年度は図2に示す研究計画・体制で研究を遂行し、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て以降、上記基準に該当する心不全症例の登録を開始してきた（UMIN登録：UMIN000039026）。他協力施設の倫理委員会の申請・承認も完了し、令和3年3月31日時点で734例の登録が得られている。また、歩行動画の統一条件撮影に関してはApple社iPhone®を用いて撮影アプリケーションを開発し、位置座標情報を用いて解析するシステムを構築した（特願2021-012431）。現在歩行動画が回収できた114例に対し、歩行パターンの機械学習によるクラスター解析を行っており、教師なし学習で臨床医が判定した臨床フレイルスケールを高い弁別能で予測出来ることが明らかになりつつある。

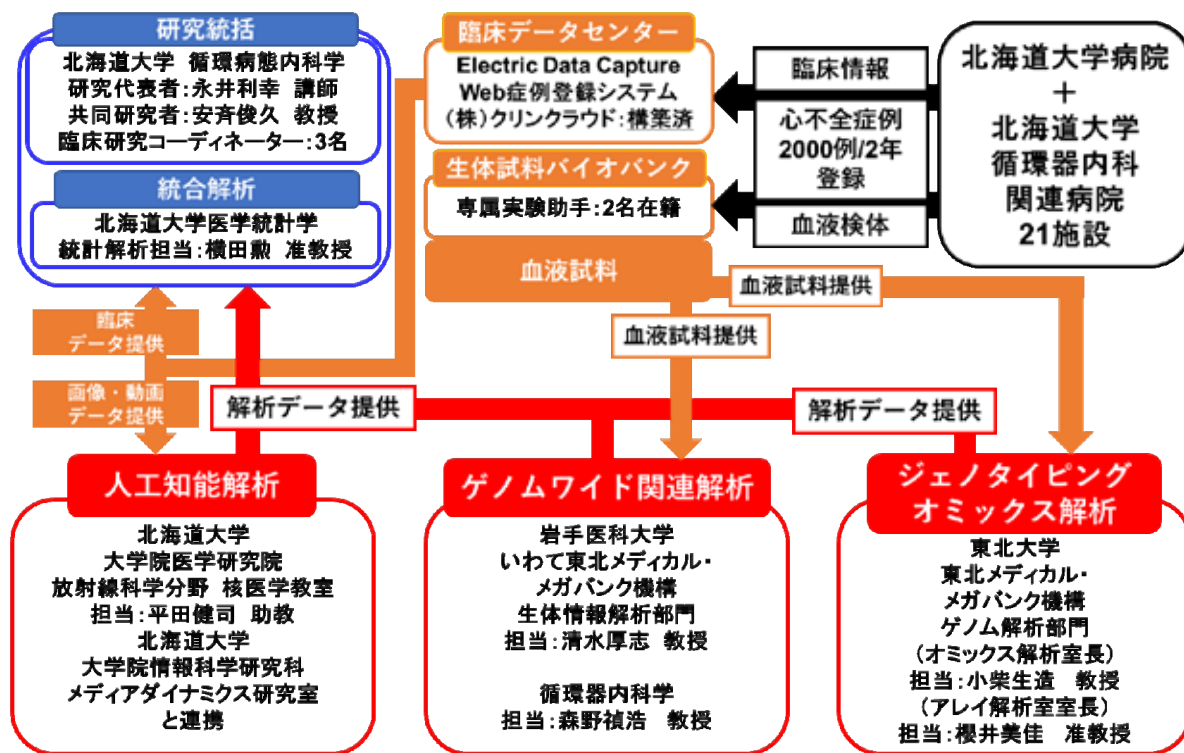


図2

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2年目）
助成金（実績総額） 2,910,229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】

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）

tDCS

陽極刺激（皮質興奮性増強）および陰極刺激（皮質興奮性抑制）で、中枢神経代償性の予備能および症状改善への関与（代償性）の強さを判定する。

1. 陽極刺激による代償の予備能の評価
2. 陰極刺激による真の頸髄症の症状を同定
3. 対照として Sham 刺激を行う

刺激部位：左一次運動野に陽極、前額部に陰極を設置し、包帯で固定（図1）

上肢運動機能および下肢運動機能を fMRI 撮

像前、および tDCS 後 30 分、60 分に計測する。さらに臨床・QOL スコアも評価する。各計測ポイント間で一元配置分散分析および post hoc 検定も行う。

また、安全性の検討のため、有害事象の発症も調査する。

II. 研究の成果

頸髄症患者を対象に左一次運動野に対し、tDCS の陽極刺激を行った。巧緻運動障害の評価は、頸髄症患者の日常臨床で最も用いられている Grasp and Release test (G&R) (Ono ら 1987) を用いた。本テストは 10 秒間で、Grasp と Release を繰り返し行い 20 回以下が陽性である。



陽極

陰極

包帯固定

図1 陽極刺激時の電極配置図

刺激時間：2mA、10分間刺激。Sham刺激では20秒のみの刺激を行い、その後は刺激なし

右手の G&R は tDCS 開始前にくらべ、刺激開始後 30 分 ($P < 0.05$)、60 分 ($P < 0.0001$) で有意な改善を認めた。また tDCS 開始後 5 分と比較して、刺激開始後 30 分 ($P < 0.05$)、60 分 ($P < 0.001$) で有意な改善を認めた。tDCS 開始後 10 分 (刺激終了直後) と比較して、刺激開始後 60 分 ($P < 0.01$) で有意な改善を認めた。一方、左手の G&R は tDCS 開始前にくらべ、刺激開始後 60 分 ($P < 0.05$) で有意な改善を認めた。また tDCS 開始後 5 分と比較して、刺激開始後 60 分 ($P < 0.05$) で有意な改善を認めた。有害事象は発生しなかった。

本結果は頸髄症患者に対して、tDCS の一次運動野陽極刺激が巧緻運動の一時的な改善に有効な可能性が示された。刺激対側の改善のみな

らず、刺激同側の巧緻運動の改善も認めたことから、tDCS の一次運動野陽極刺激によって、刺激直下の活動変化のみならず、運動ネットワークに影響を与えた可能性が考えられる。今後の課題として、この現象を確認するために、fMRI・tDCS 同時計測を行う必要がある。また、Sham 刺激および陰極刺激や健常者コントロール群の結果を追加し、神経リハビリテーションへの有用性など、検証する予定である。

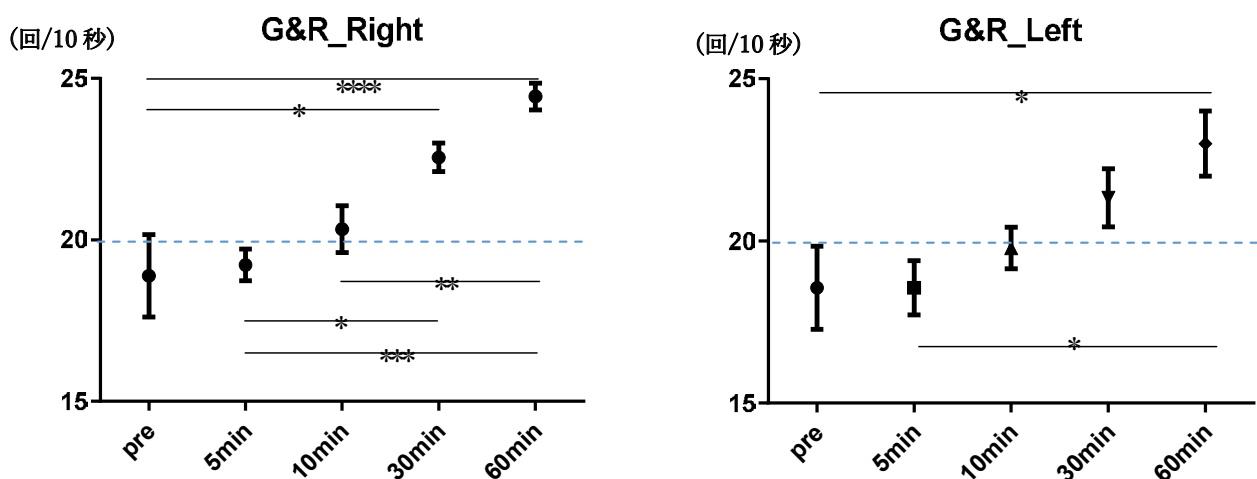


図2 Grasp and Release test (G&R) の変化
tDCS を 10 分間行った際の右手、左手の G&R の結果。
Bar は標準誤差。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$

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2年目）
助成金（実績総額） 4,000,000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。

在宅高齢者に発症しうる代表的疾患と、その際聴取される呼吸音の特性を表1に示す。各疾患と異常呼吸音の組み合わせは1対1ではなく、複数の異常呼吸音の組み合わせによって、様々な鑑別疾患の診断が可能になる。また、異常呼吸音は呼吸器（肺）疾患のみで聴取されるものではなく、心不全や気道閉塞といった疾患の鑑別にも有用である。

表1 在宅高齢者に発症しうる代表的疾患と聴取される異常呼吸音

疾患	呼吸音
肺炎（誤嚥性肺炎）	水泡音
心不全	水泡音・笛声音・捻髪音
気道閉塞（喀痰）	水泡音・類鼾音・呼吸音減弱
肺気腫・慢性気管支炎増悪	水泡音・笛声音
無気肺・気胸・気道異物	呼吸音減弱・消失・左右差
舌根沈下	吸気性喘鳴・呼吸音消失
間質性肺炎（薬剤性肺炎）	捻髪音

このような研究背景を踏まえ、今年度の本研究課題では以下の3点を主目的とした。

- 1) 在宅高齢者の呼吸音収集・自動解析アルゴリズム開発と改良
- 2) 異常呼吸音をリアルタイムに可視化・定量化・自動解析するアルゴリズムの機能検証
- 3) 解析結果の遠隔伝送によって遠隔地の医師が病態推測・治療方針決定できることの検証

II. 研究の成果

1) 在宅高齢者の呼吸音収集・自動解析アルゴリズム開発と改良

呼吸音の自動解析アルゴリズム開発・改良手順を図1に示す。これまで、入院中の患者からすでに収集し、呼吸器専門医10名でラベリング（呼吸音・副雑音の分類）が完了した呼吸音サンプルを教師データとした。ラベリングは、呼吸音サンプルを15秒ずつの録音データに分割して実施し、各々、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た。

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、約100種類の特

微量を抽出した。そして、各特徴量に係数をかけて、呼吸音を数式（多項式）で表現した（図2）。その際、各特徴量にかける係数を機械学習によって決定した。今年度は、昨年度に引き続き、機械学習させる呼吸音サンプルを追加し、係数の改良を行った。

昨年度は、呼吸音収集を行う在宅高齢者にとくにセレクションをかけず、ランダムに100名分の呼吸音サンプルを収集した。しかし、これらの呼吸音サンプルを解析した結果、大部分の在宅高齢者の全身状態が安定していたため、異常呼吸音が聴取された呼吸音サンプルが少ないという課題が上がった。

このため、今年度は比較的重症の基礎疾患を有する在宅高齢者を中心に呼吸音収集を行い、新たに100名分の呼吸音サンプルを収集した。

2) 異常呼吸音をリアルタイムに可視化・定量化・自動解析するアルゴリズムの機能検証

1)に示した自動解析アルゴリズム改良と、今年度追加で収集した呼吸音サンプル100名分を使用して、自動解析アルゴリズムの機能検証を行った。異常呼吸音が聴取された患者における自動解析結果を、図3～5に示す。

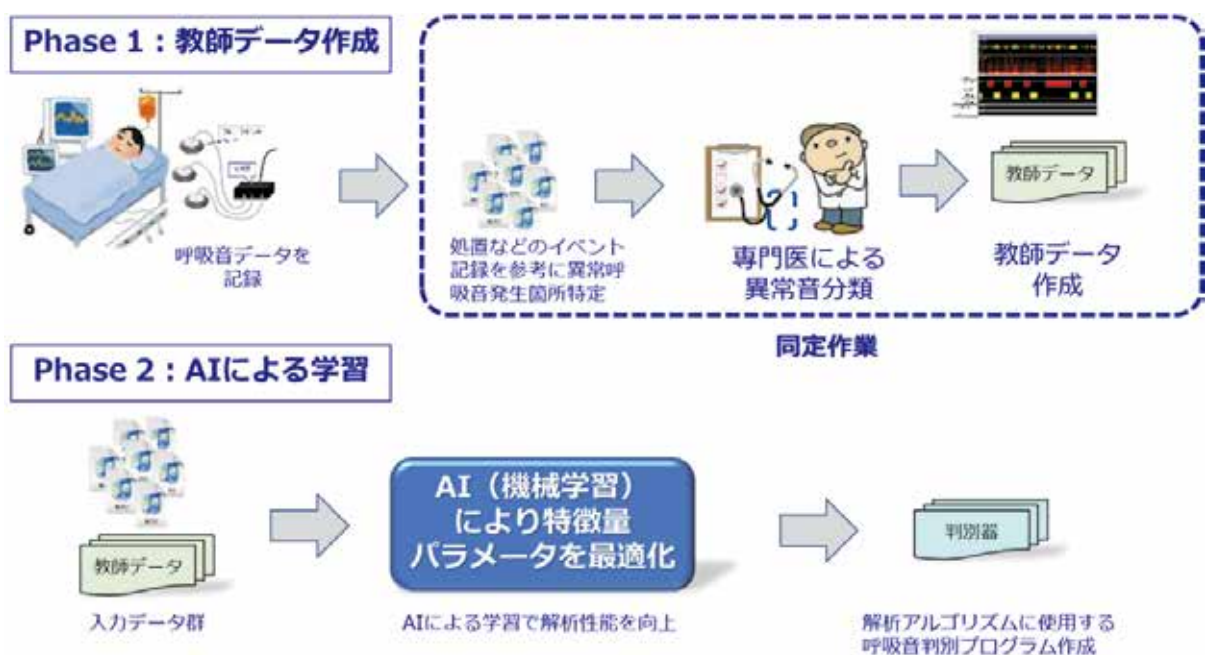


図1 呼吸音の自動解析アルゴリズム開発・改良手順

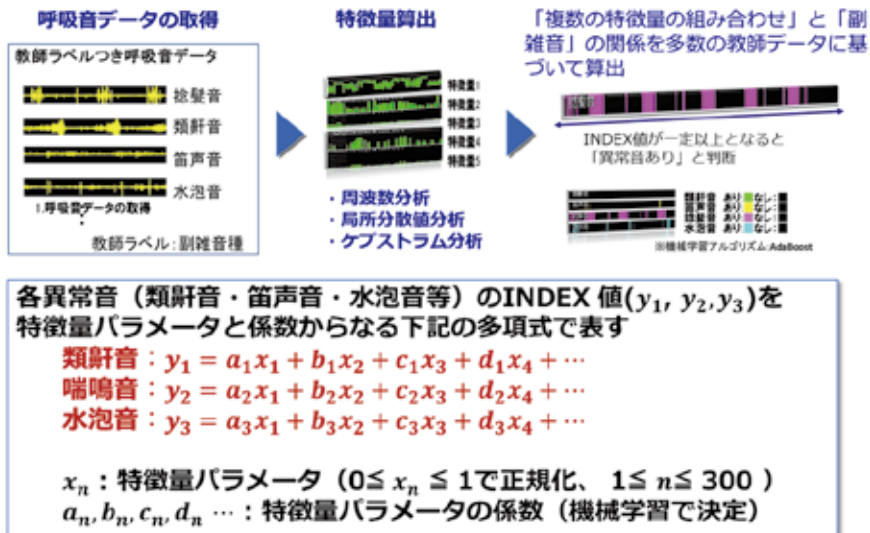


図2 機械学習を用いた自動解析アルゴリズムの作成



図3 間質性肺炎で聴取された捻髪音



図4 気管支喘息で聴取された笛声音



図5 心不全で聴取された捻髪音+笛声音の混合音

図3は間質性肺炎（薬剤性肺炎など）で聴取される捻髪音を示している。タブレット画面左側（患者胸部のイラスト）には呼吸音を聴取した部位（7ヶ所）を示している。聴診デバイスを患者の頸部・胸部に当てて聴診する際、タブレット画面上の対応する部位（水色の丸印）をタップして録音開始する。その際、聴取された呼吸音データが、タブレット画面右側の五角形のレーダーチャートに表示される仕組みとした。五角形のレーダーチャートの各軸は、①正常呼吸音と、代表的な異常呼吸音4種類（②水泡音、③捻髪音、④笛声音、⑤類鼾音）とした。レーダーチャートの形状は、患者の呼吸音に合わせてリアルタイムに変動するようにした。図3は、吸気終末に捻髪音が聴取されている画面を示したものである。同様に、図4は、気管支喘息患者で聴取された笛声音を示している。右上胸部（画面左側の人体イラストで①と示されている部位）において、笛声音が強く出現していることが目視できる。図5は、心不全患者で聴取された捻髪音と笛声音の混合音を示している。画面右側のレーダーチャートでは、2種類の異常呼吸音が同時に発生していることが目視できる。複数の異常呼吸音が混じっている場合、熟練した医師・看護師でも正確な判断をすることが困難であり、さらに同一患者における過去の呼吸音（例：1週間前の同一患者の呼吸音など）と比較して増悪・改善しているかの判断は、さらに難易度が高くなる。本システムを使用すれば、レーダーチャートによる呼吸音の半定量

化が可能であり、また可視化・記録できるため、過去データとの比較も容易となることが予測される。

今年度追加で呼吸音収集した100名の患者は、各患者とも1ヶ月以上の間隔をあけて、同一患者から3回以上呼吸音収集を行った。最終的に、計4,307種類の呼吸音サンプルを収集した。この中から、異常呼吸音が含まれている呼吸音サンプルを333種類同定した。各呼吸音に含まれていた異常呼吸音の種類と数を表2に示す。

笛声音、捻髪音、水泡音の診断感度は、それぞれ93%、80%、89%であり、非常に高い感度が得られた。一方、類鼾音の感度は33%に留まり、この影響で、全体の感度は75%という結果になった。

類鼾音は、比較的太い気道に貯留した液体等による気道狭窄を反映している異常呼吸音であり、聴診器では「ゲー、ゲー」といういびきのような音として聴取される。類鼾音は周波数が低く低調な音であるため、通常の聴診でも正確な判断が困難な呼吸音である。この音の特性が診断感度低下に関連した可能性が考えられる。

3) 解析結果の遠隔伝送によって遠隔地の医師が病態推測・治療方針決定できることの検証

今年度は、上記1)2)の課題に時間を要し、遠隔伝送に関する検証は十分に実施できなかった。この課題は、次年度に取り組むべき課題として注力したい。

表2 在宅高齢者における呼吸音自動解析アルゴリズムの診断感度

	類鼾音	笛声音	捻髪音	水泡音	計
総数					4,307
担当医判断	76	104	79	74	333
担当医が異常音判断+アルゴリズムも異常音有りと判断したサンプル	25	97	63	66	251
感度 (%)	33	93	80	89	75

Ⅲ．次年度の計画・展望

次年度は、今回の解析結果で診断感度が不十分であった類鼾音について、診断感度向上のための改良を行う。具体的には、解析アルゴリズムの修正、および呼吸音収集デバイスの改良を目指したい。

また、インターネット回線を用いて呼吸音を遠隔地へ伝送し、遠隔にいる医師が病態推測・治療方針決定を行うためのツールとして活用できることを検証する予定である。

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2年目）
助成金（実績総額） 4,000,000円

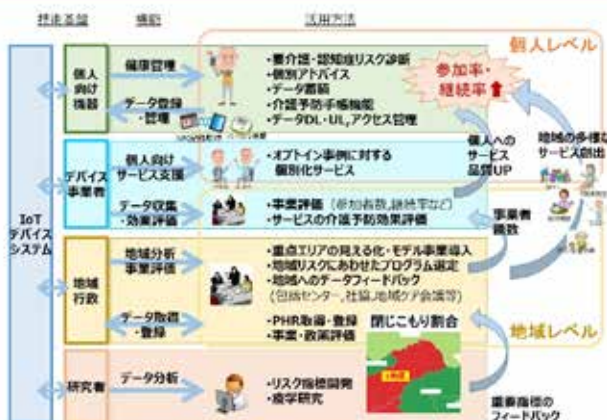
I. 研究活動の概要

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デバイスを用いた認知症/介護予防モデル事業と効果評価



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
 - 周囲の叫び・声かけによる物致での外出・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
 - 閉じこもり等へも言及した外出促進
 - 社会参画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、吉田絃明助教の技術支援を得た。

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。

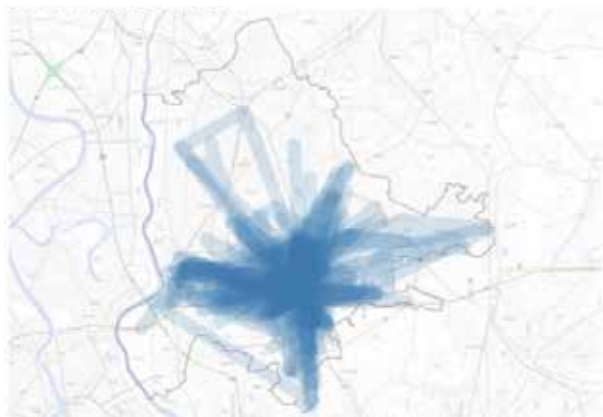


実証調査で使用する車両



運行中の様子





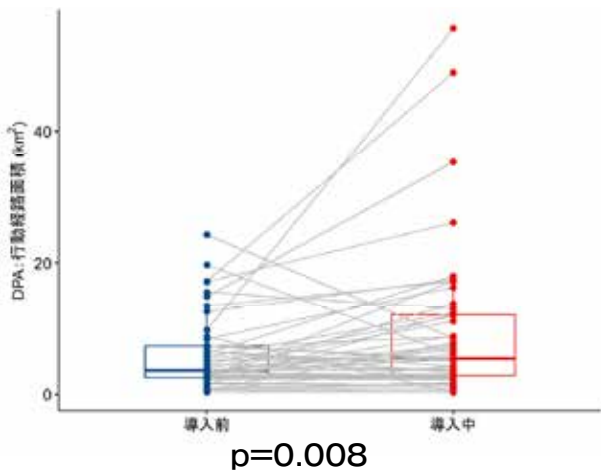
実証前1週間の行動範囲



実証中1週間の行動範囲

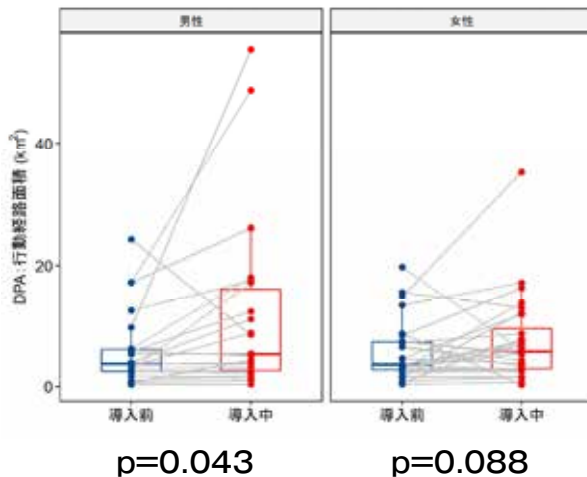
GISでは、対象者ごとの行動範囲面積を算出した。行動範囲面積は、先行研究により行動経路面積 (km²) DPA (Daily Path Area) で計算した。GPS ログ抽出データを当該市内に限定し、2期間の天候を調整 (降雨のない日に限定) した。

- 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。

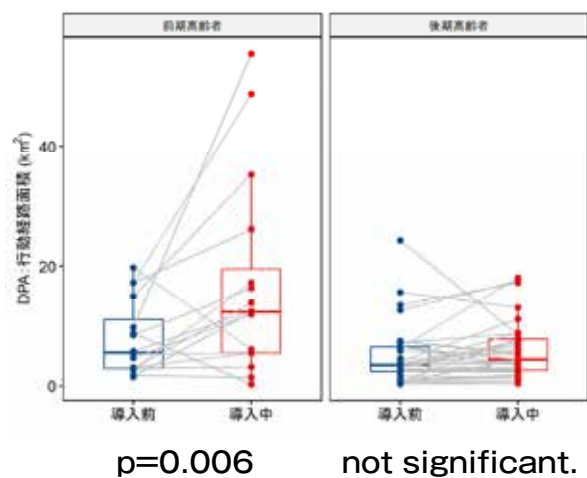


全サンプルの分析で、導入中の行動範囲 (DPA) が約 1.4 倍広い結果であった。

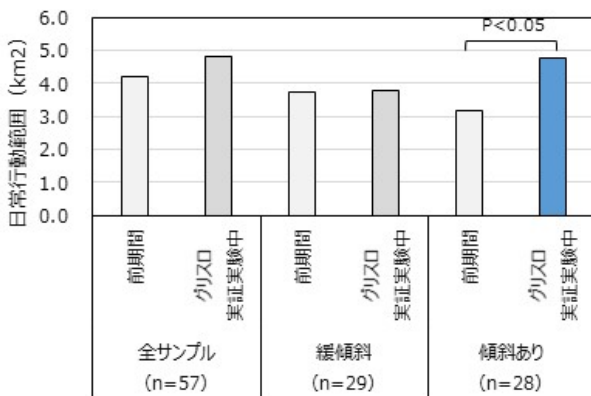
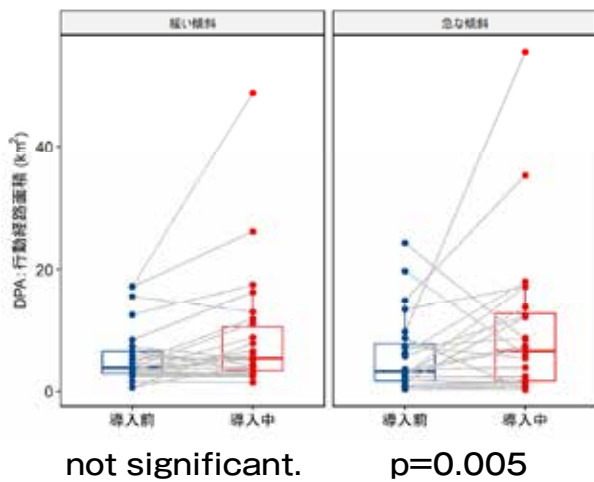
性で層別化すると、導入中の男性の行動範囲 (DPA) が約 1.9 倍広がった。



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。



居住地域周辺の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。



Wilcoxon の符号付き順位検定

グリスロ実証実験中の行動範囲の広がり

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をみとめた。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くなり、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表出した。IoT システム構築のモデルを実証した。

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
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2年目）
助成金（実績総額） 4,953,220円

I. 研究課題

令和3年4月1日、「高齢者等の雇用の安定等に関する法律（高年齢者雇用安定法）」の一部が改正され、70歳までの就業機会の確保が努力義務化された。これにより、高齢就労者の全体数の増加と、労働力人口に占める高齢者の割合の増加は一層加速すると考えられる。その一方で、高齢就労者による労働災害が深刻な社会問題となっている。1989年から2019年の30年間で、全世代の死傷災害は半減しているにもかかわらず、高齢就労者による死傷災害は26,590件から33,715件に増加し、全世代に占める高齢就労者の死傷災害も12%から27%へと増加している（厚生労働省、労働災害統計）。2019年に生じた死傷災害の内、転倒・転落による死傷災害は約4割を占めていることから、高齢就労者の転倒・転落リスク評価を踏まえた労働安全評価は喫緊の社会課題である。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。研究活動2年目では、就業安全指標の信頼性に関する結果およびベースライン調査の結果を中心に報告する。

II. 研究の成果

労働安全指標の信頼性検証は、埼玉県上尾市シルバー人材センターの協力を得て実施した。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。信頼性検証に関する解析結果は、表2の通りである。主観的視力、転倒不安感、立法形描画テスト、閉眼タンドムテストの信頼性は、“slight（わずかに一致）”または“fair（まずまずの一致）”であったが、その他の指標は“moderate（中等度）”以上であり、簡易的な指標としては許容できる信頼性を有していた。

表1 3か年計画

	令和元年度	令和2年度	令和3年度
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			✓

労働安全調査のベースライン調査は、埼玉県内にある18のシルバー人材センター（上尾市、北本市、狭山市、所沢市、久喜市、桶川市、さいたま市、入間東部、本庄市、新座市、熊谷市、鶴ヶ島市、日高市、加須市、長瀨町、東松山市、秩父市、朝霞地区）の協力を得て実施された。ベースライン調査には、1202名が参加した。研究対象者の特徴は表3に示したとおりである。

過去一年間の就業中の転倒・転落歴を調査した結果、全転倒・転落歴を保有する者は74名(6.2%)、複数回転倒・転落歴を保有する者は27名(2.2%)、傷害転倒・転落歴を保有する者は44名(3.7%)であった。

就業中の転倒・転落歴と労働安全指標との関連性を表4に示した。全転倒・転落歴と有意に関連していた項目は、視力・聴力の低下、主観的な

表2 労働安全指標の信頼性

	評価単位	統計量	信頼性係数	解釈†
既往歴	数	ICC1.1	0.93 (0.86, 0.97)	Excellent
服薬	数	ICC1.1	0.96 (0.92, 0.98)	Excellent
主観的視力	5段階評価	Weighted κ	0.20	Slight
主観的聴力	5段階評価	Weighted κ	0.50	Moderate
バランス不安感	5段階評価	Weighted κ	0.54	Moderate
転倒不安感	5段階評価	Weighted κ	0.34	Fair
認知機能 簡易版 TMT-B	可・不可	κ	0.56	Moderate
認知機能 立法形描画	可・不可	κ	0.36	Fair
5回椅子立ち上がりテスト	秒	ICC1.1	0.60 (0.31, 0.78)	Moderate
ステップテスト	秒	ICC1.1	0.72 (0.49, 0.85)	Moderate
閉眼タンデムテスト 30秒	可・不可	κ	0.21	Slight

† : ICC は Koo and Li, J Chiropr Med, 2016、 κ 係数は Landis and Koch, Biometrics, 1977 をそれぞれ参照

表3 ベースライン参加者の特徴 (n = 1202)

年齢	73 [70, 77]
性, 男性	868 (72.2)
高血圧, あり	511 (42.5)
糖尿病, あり	161 (13.4)
心疾患, あり	88 (7.3)
脳血管疾患, あり	28 (2.3)
パーキンソン病, あり	4 (0.3)
目疾患, あり	174 (14.5)
うつ病, あり	7 (0.6)
てんかん, あり	2 (0.2)
変形性膝関節症, あり	54 (4.5)
貧血, あり	26 (2.2)
疾患数, 2種類以上	257 (21.4)
服薬数, 5種類以上	135 (11.2)
中枢神経作用薬, あり	55 (4.6)
視力の問題, たまにある以上	305 (25.4)
聴力の問題, たまにある以上	278 (23.1)
主観的なバランス能力, 悪い	63 (5.2)
転倒不安, 少し不安以上	772 (64.2)
5回いす立ち座りテスト, 秒	8.6 [7.3, 10.0]
ステップテスト, 秒	8.0 [7.1, 9.1]
閉眼タンデム, 30秒不可	339 (28.2)
Trail Making Test B, 不可	145 (11.6)
立法形描画テスト, 不可	392 (32.5)

注 | データは中央値 [四分位範囲] または n (%) から示す。

バランス能力の悪化、転倒不安感、低い下肢筋力・敏捷性、空間認識力の低下であった。複数回転倒・転落歴と有意に関連していた項目は、併存疾患、視力の低下、主観的なバランス能力の悪化、転倒不安感、低い下肢筋力・敏捷性、遂行機能の低下であった。傷害転倒・転落歴と有意に関連していた項目は、転倒不安感と低い下肢筋力であった。

ベースライン調査の結果、過去1年間、就業中に一度でも転倒・転落を経験した者は74名(6.2%)、複数回経験した者は27名(2.2%)、怪我を伴う転倒・転落を経験した者は、44名(3.7%)であった。併存疾患、主観的な視力・聴力・バランス能力、転倒不安感、5回いす立ち上がり、ステップテスト、Trail Making Test B、立法形描画テストは、転倒・転落歴と有意に関連していた。これらの指標は、就労中の転倒・転落発生の予測に役立つ可能性がある。令和3年度は、ベースライン調査に参加した研究対象者の転倒・転落情報を追跡しつつ、労働安全指標の予測妥当性を検証する。また、開発した労働安全指標の実用性を評価する予定である。

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。関係者の皆様に厚くお礼申し上げます。

表4 就業中の転倒・転落歴と労働安全指標との関連 (n = 1202)

	全転倒・転落 OR (95% CI)	複数回転倒・転落 OR (95% CI)	傷害転倒・転落 OR (95% CI)
併存疾患, 2種類以上	1.02 (0.57, 1.80)	2.21 (1.00, 4.89)	1.24 (0.62, 2.48)
多剤併用, 5種類以上	1.41 (0.73, 2.76)	2.32 (0.92, 5.85)	1.52 (0.67, 3.49)
中枢神経作用薬, あり	1.56 (0.60, 4.04)	2.70 (0.79, 9.25)	2.17 (0.75, 6.23)
視力の問題, たまにある以上	2.11 (1.30, 3.43)	3.27 (1.52, 7.04)	1.30 (0.93, 1.82)
聴力の問題, たまにある以上	1.65 (1.00, 2.74)	1.68 (0.75, 3.79)	1.06 (0.77, 1.47)
主観的なバランス能力, 悪い	3.17 (1.54, 6.52)	5.60 (2.18, 14.43)	0.96 (0.67, 1.37)
転倒不安, 少し不安以上	1.94 (1.11, 3.37)	3.27 (1.12, 9.52)	1.71 (1.26, 2.32)
5回いす立ち座りテスト, 秒	1.13 (1.03, 1.23)	1.22 (1.07, 1.38)	1.12 (1.00, 1.25)
ステップテスト, 秒	1.15 (1.03, 1.28)	1.18 (1.01, 1.38)	1.13 (0.99, 1.30)
閉眼タンデム, 30秒不可	1.60 (0.98, 2.60)	1.51 (0.69, 3.33)	1.48 (0.79, 2.76)
Trail Making Test B, 不可	1.61 (0.86, 3.01)	2.63 (1.10, 6.34)	1.66 (0.76, 3.64)
立法形描画テスト, 不可	1.68 (1.06, 2.67)	1.88 (0.91, 3.92)	1.57 (0.87, 2.83)

注) OR: odds ratio, CI: confidence interval

長寿科学の最前線

長寿科学研究者支援事業

令和2年度 研究報告集

発行 令和3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