

長寿科学の最前線

Vol.9

長寿科学研究者支援事業
令和3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3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7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4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…………… 5

採択者一覧（令和3年度～平成20年度）…………… 6

III. 令和3年度 研究実績報告書

- ① 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…………… 23
東京都立大学 安藤 香奈絵
- ② 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…………… 27
至学館大学 多田 敬典
- ③ 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…………… 31
北海道大学大学院 永井 利幸
- ④ 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…………… 35
群馬大学医学部附属病院 設楽 仁
- ⑤ 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…………… 39
広島大学大学院 大下 慎一郎
- ⑥ 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…………… 45
東京都健康長寿医療センター研究所 大須賀 洋祐
- ⑦ 認知症におけるデータベース構築手法の研究…………… 49
国立長寿医療研究センター 新飯田 俊平



**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3年度	7	39,955,363	継続：6 新規：1
2年度	10	21,104,307	継続：10
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	155	324,752,485	

令和3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
2	ただひろふみ 多田 敬典	至学館大学健康科学部栄養科学科 教授	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	2,000,000	継続
3	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	5,662,020	継続
4	したらしと 設楽 仁	群馬大学医学部附属病院 講師	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	761,642	継続
5	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	1,948,431	継続
6	おおすかようすけ 大須賀洋祐	東京都健康長寿医療センター研究所 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に関する研究	829,320	継続
7	にいいいだしゅんべい 新飯田俊平	国立長寿医療研究センター 研究所長	認知症におけるデータベース構築手法 の研究	27,253,950	新規
合 計				39,955,363	

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	まつぎき きょうこ 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	2,000,000	継続
2	もりわき むつこ 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 寄附講座准教授	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
3	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 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
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 ひろふみ 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 ひし 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	1,990,000	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 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	4,064,817	継続
合 計				21,104,307	

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	橋詰 淳 はしづめ じゅん	名古屋大学 医学部附属病院 医員	嚙下音分析に基づく嚙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	篠原 充 しのはら みつる	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	平田 祐介 ひらた ゆうすけ	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	澤岡 詩野 さわおか しの	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	鈴木 啓介 すずき けいすけ	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	松崎 京子 まつざき きょうこ	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	重水 大智 しげみず だいち	国立長寿医療研究センター メディカルゲノムセンター 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	森脇 睦子 もりわき むつこ	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 寄附講座准教授	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	安藤香奈絵 あんどう かなえ	首都大学東京理学部生命科学科 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	多田 敬典 ただ ひろふみ	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	永井 利幸 ながい としゆき	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	設楽 仁 したら 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	大下慎一郎 おおしもしんいちろう	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	武藤 剛 むとう こう	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	大須賀洋祐 おおす げようすけ	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 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	1,920,000	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 みつこ 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	1,920,000	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	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 よう洋 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 のぶ 清野 諭	東京都健康長寿医療研究センター 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	こうやま すけ 台山 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 じゅん 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 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 たくふみ 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 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	1,800,000	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 助教	老齢化がもたらす骨芽細胞分化方向の攪乱と骨量・骨質との関連	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 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 清野 諭	東京都健康長寿医療研究センター 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	こうやま 合山 すすむ	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 じゅん	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	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	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 しの	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	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 幹人 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 恵未 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	誤嚥性肺炎予防のための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 重和 藕川 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یفエンシン、腸内細菌叢およびその相互作用の解明	1,700,000	継続
5	すぎもと 昌隆 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 潤 相田 潤	東北大学大学院 歯学研究科	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 琢史 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 敬子 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 幸穂 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 大士 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 祐介 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 都 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 直樹 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 譲二 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	老齡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	たかほし 英彦 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 あや理	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 難病治療学研究部門 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	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 みにと	名古屋大学医学部付属病院 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	誤嚥性肺炎予防のため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	鶯川 重和 うかわ 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相互作用の解明	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	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 ヘルスパ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 まさき 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 難病治療学研究部門 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 開発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事が可能な薬剤含有可食性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 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 ヘルスパイオサイエンス部 准教授	骨格筋萎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 i PS 細胞と百寿者 i PS 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	慶応義塾大学医学部 生理学 特任講師	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 開発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	いしぎき 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 むねお 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 すすむ 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	新規
4	かつみ しょう 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.	申請者	所属機関・部局・職名	研究課題	研究費助成額 (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3年度
研究実績報告書

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3年目）
助成金（実績総額） 5,991,550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。学習など脳高次機能の分子メカニズムや、加齢に伴って見られる脳の変化は明らかになりつつある。しかし、加齢に伴う変化のうち、何が脳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という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)。一方脳では、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阻害は学習・記憶を阻害する (Naganos et al., 2012)。神経細胞はその活動に多くのATPを必要とし、さらに細胞体、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。安藤らは、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 (Oka et al., 2021)。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した。

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。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した。

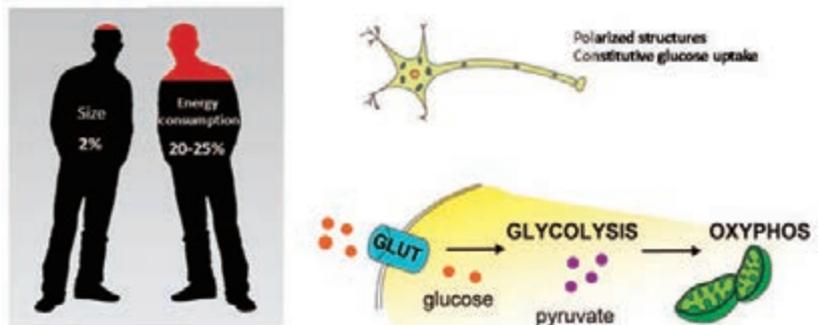


図1. 脳は神経活動により多くのエネルギーを消費する。神経細胞で使われるATPの大部分はグルコース代謝によって作られる。

II. 研究の成果

a. 加齢に伴い脳神経細胞のATPが減少した。

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かったが、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. 神経細胞のグルコース取り込みを促進すると、老齢個体でも脳神経細胞のATP量が維持された。

次に、これらの変化のどれがATP量の減少に決定的な役割を果たすのかを調べた。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。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。

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、これらの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. 神経細胞でグルコース取り込みを促進すると、老化による機能低下が抑制され、寿命が延伸した。

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、個体の寿命も伸びていることがわかった。

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、個体の機能低下の原因とな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。

d. 神経細胞でのグルコース取り込み促進に、カロリー制限を組み合わせると、さらに寿命が延びた。

食餌中のカロリーを減少させると、寿命が伸びることが知られている (Redman et al., 2018)。そこで、神経細胞でのグルコース取り込み促進とカロリー制限の組み合わせで、さらに寿命が伸びるかを調べた。すると、グルコーストランスポーターを神経細胞に発現させた個体群と対照群の寿命の差は、カロリー制限下ではさらに大きくなることわかった (図2)。

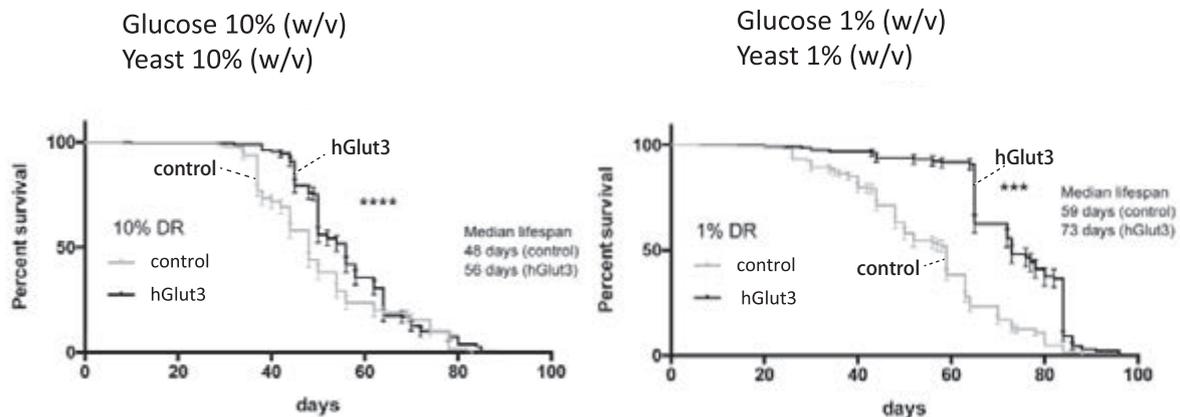


図2. 食餌制限と神経細胞特異的なグルコース取り込みの促進を組み合わせることで効果的に寿命が延びる。グルコーストランスポーター発現個体(黒)とコントロール個体(灰色)の生存曲線。(左)グルコースと酵母がそれぞれ10%の餌(右)グルコースと酵母がそれぞれ1%の餌。

e. まとめと展望

本研究から、老化した神経細胞はATPが欠乏し、それが加齢に伴う身体機能低下に関与することが示唆された。興味深いことに、神経細胞のみでグルコース取り込みを促進すると、神経細胞内ATPを維持し、身体機能を維持することができた。また食餌制限との組み合わせにより、さらに寿命を延ばしたことから、神経細胞でのグルコース取り込み促進は、摂取カロリーなどライフスタイルの改善と相乗的に抗老化効果を発揮する可能性がある (Oka et al., 2021)。

本研究では神経細胞特異的にグルコーストランスポーターを発現させることで、遺伝学的に神経細胞でのグルコース取り込みを増加させた。今後、ヒトへの応用を考えたとき、神経細胞特異的にグルコース取り込みを促進する戦略の開発が課題となる。神経細胞に特異的なグルコーストランスポーターの制御機構を標的とすることや、神経細胞をターゲットとしたドラッグデリバリーなどが考えられる。それらを検討することで、抗脳老化創薬に結びつけたい。

References:

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

Redman, L.M., Smith, S.R., Burton, J.H., Martin, C.K., Il'yasova, D., and Ravussin, E. (2018). Metabolic Slowing and Reduced Oxidative Damage with Sustained Caloric Restriction Support the Rate of Living and Oxidative Damage Theories of Aging. *Cell Metab* 27, 805-815 e804.

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

至学館大学健康科学部栄養科学科
教授

多田 敬典

研究期間 令和元年度～令和3年度（3年計画3年目）
助成金（実績総額） 6,000,000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、健康寿命の延伸が重要視されている。団塊の世代が75歳（要介護率が増加する年代）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おり、健康寿命延伸のための予防・健康づくりプランが推進されている（厚生労働白書令和2年版）。特に高齢者の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の一つである。しかしながら認知症に対する治療薬開発は長年苦戦が強いられている（Cummings et al., *Alzheimers Dement*, 2019.など）。その様な背景から認知症のリスク因子に着目した研究が注目されている。特に加齢は最大のリスク因子であり、老化に伴う身体機能変化と認知症症状との因果関係が明らかにされてきた（Livingston et al., *The Lancet Commissions*, 2017など）。その中で申請者らはストレスや糖代謝異常に関連し、加齢に伴い分泌バランス変化を来す内分泌機能に着目した認知症研究を展開してきた。ストレスや糖代謝シグナル経路異常を起点とした脳内細胞老化促進により、脳内炎症亢進およびシナプス機能異常が誘導され、認知/情動機能に影響を及ぼすことを明らかにしてきた（多田, *老年内科*, 2020）。

「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。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（松永ら, *Brain and 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注目されている（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認知機能障害を引き起こすことを示唆してきた (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)。これまでに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が誘導されることを明らかにしてきた (Tada et al., *PNAS*, 2016; Miyazaki et al., *J. Clin. Invest.*2012)。実際に加齢マウスでは、AM10~12時 (マウスのコルチゾール分泌量の低い時間帯) において、若齢マウスと比較してコルチゾール分泌量の増加が見られた (図1)。加えて申請者は、加齢マウスの認知機能評価について、Y字型迷路課題を用いて解析を行なった。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。加齢マウスでは若齢期のマウスと比較して、自発運動量を反映するアームへの進入回数のみならず、アーム進入正答率の低下が確認され、認知機能の低下が示唆された (図2)。

尿中CORT (ng/ml)

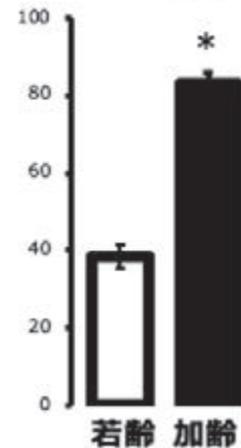


図1 加齢動物で見られたコルチゾール分泌量上昇

さらに認知機能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。また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)。実際に抜歯した加齢マウスでは、尿中コルチゾール分泌量増加に伴い、老化関連マーカーの増加や脳内炎症が認められ、Y字型迷路課題での空間作業記憶の低下が観察された (Furukawa, Tada et al., *Sci. Rep.*, 2022)。

このように申請者は、本申請研究において、認知症治療薬開発基盤の構築に関わる加齢による脳老化、シナプスエイジングと認知機能障害との機能的因果関係の一端を明らかにした。

Y字型迷路課題

探索行動でマウスが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

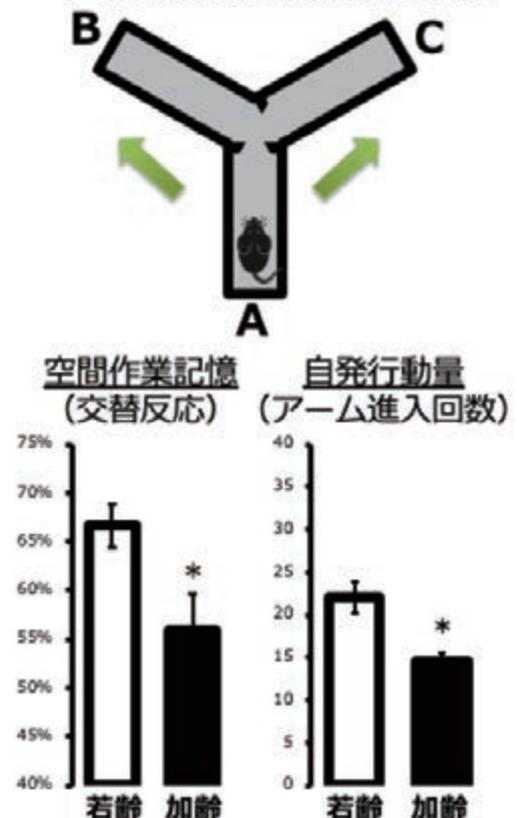


図2 加齢動物で見られた認知機能行動の低下

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3年目）
助成金（実績総額） 5,924,020円

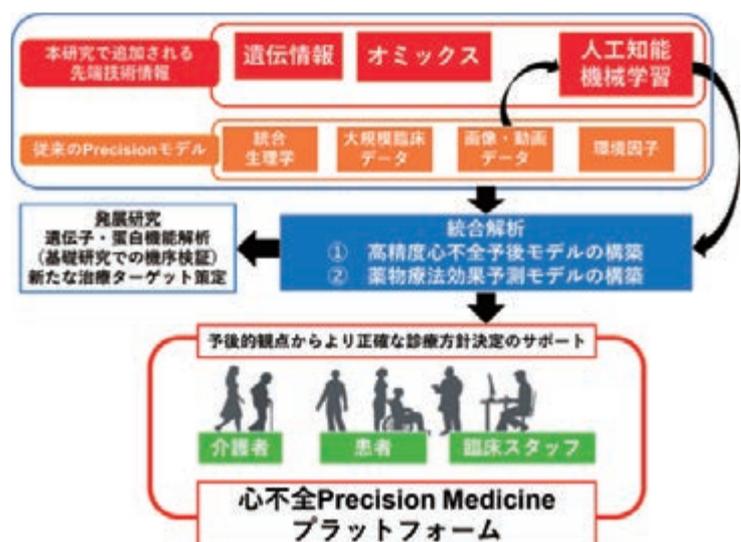
I. 研究活動の概要

a. 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、右図に示すように、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。

b. 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：①18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、⑥1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（北海道大学校医学教室）、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。

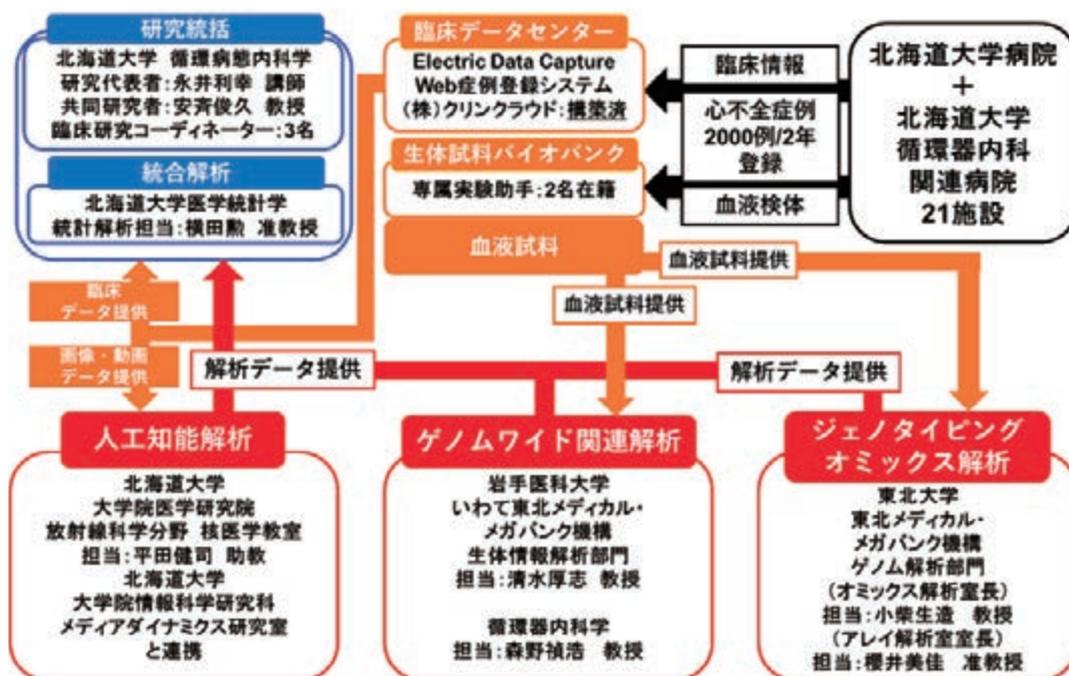
【各種予後モデルの開発】：これら様々な情報から、不良なアウトカム（左室機能低下症例においては至適薬物療法の効果が乏しい）と関連する因子を統計学的に同定し、高精度な心不全予後モデル（左室機能低下症例：薬物療法効果予測モデル）を1000例の構築コホートから作成し、1000例の検証コホートで検証し、開発する。

【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年計画の最終年度である令和3年度は下図に示す研究計画・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4年3月末までに1508例の登録が得られている。バイオマーカー、アレイ、メタボローム解析も同時並行で進めており、現時点でジェノタイピング864例、メタボローム856例の解析が完了している。引き続き2000例を目標として症例登録・予後調査を継続し、研究目的の完遂を目指す。

また、歩行動画の統一条件撮影に関しては昨年度開発し、特許申請中の撮影アプリケーション（特願2021-012431）を用いて現在歩行動画が回収できた192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に加え、予後との関連も明らかになりつつある。



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

群馬大学医学部附属病院
講師

設楽 仁

研究期間 令和元年度～令和3年度（3年計画3年目）
助成金（実績総額） 3,671,871円

I. 研究活動の概要

a. 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。

b. 方法

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。

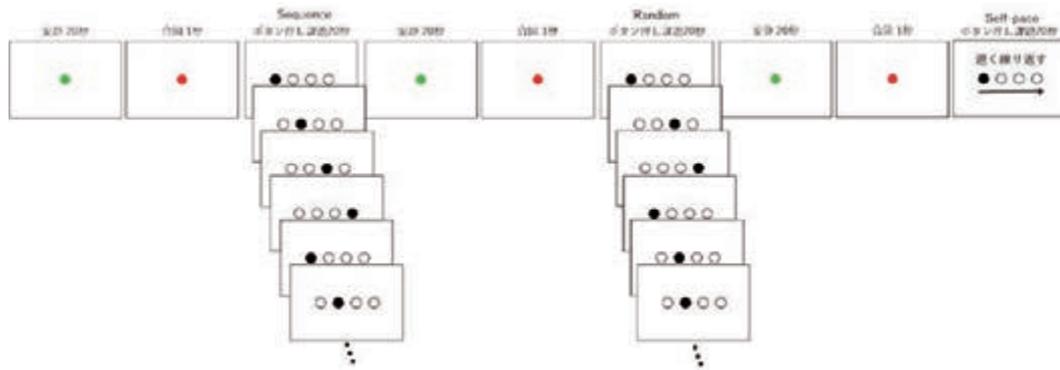


図2 ボタン押し課題

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。

令和2年度、3年度

対象：頸髄症患者

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

刺激強度および時間：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

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。

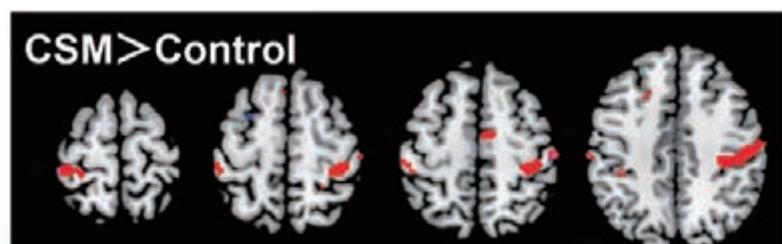
II. 研究の成果

令和元年度

fMRI を用い、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こっ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。



令和2年度

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。

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。

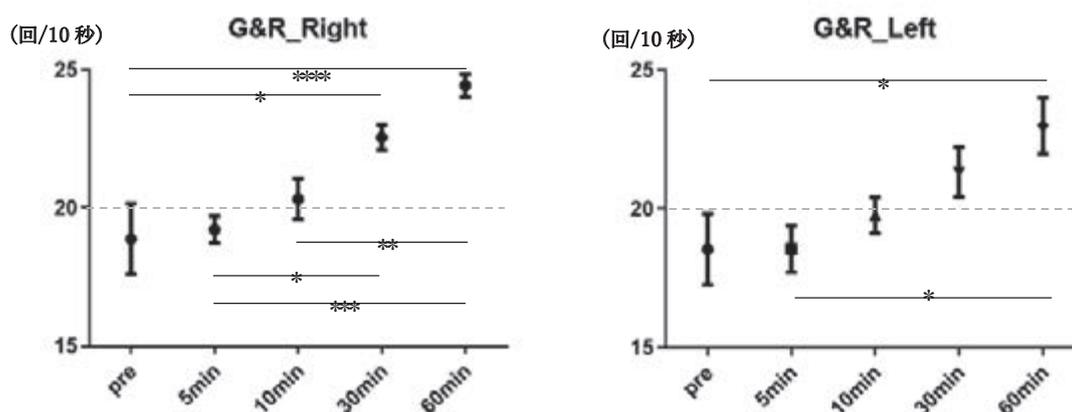


図3 Grasp and Release test (G&R) の変化

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。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$

令和3年度

頸髄症患者を対象に左一次運動野に対し、tDCSの陽極刺激に加え、Sham刺激および陰極刺激を行った。

新型コロナウイルス感染症の影響で、症例数がすくないが(統計解析は行っていない)、以下のような結果を得た。

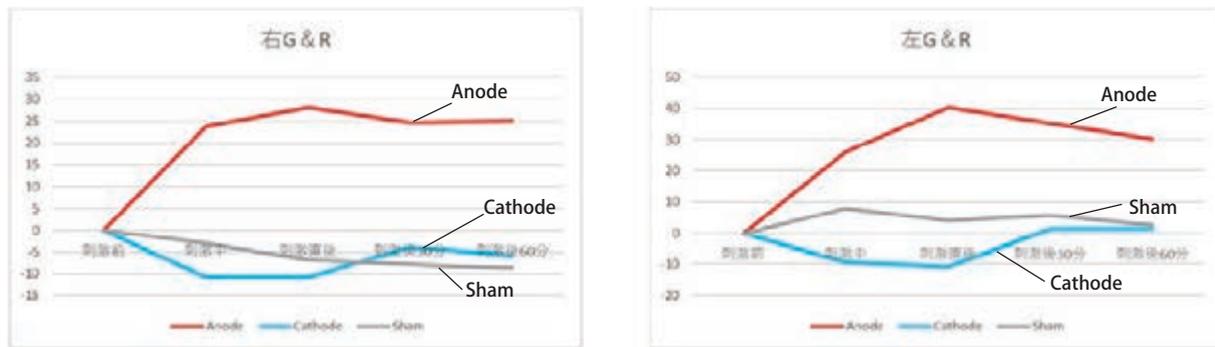


図4

縦軸は変化率 (%)。横軸は時間。

令和2年度と同様に陽極刺激ではG&Rは刺激開始から改善傾向だった。またSham刺激では、おおむねベースラインと変化はなく、陰極刺激では、刺激中のみ現象傾向だった。中枢神経の予備能や代償の抑制による真の頸髄症の症状の同定に寄与する可能性が示唆された。今後は症例数を増やし統計学的に検討を行う。

全体を通して、tDCSによる有害事象は発生しなかった。

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 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3年目）
助成金（実績総額） 5,948,431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

a. 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

昨年度までと同様の手法で、呼吸音の自動解析アルゴリズムの改良を継続して行った。具体的には、すでにストックしておいたラベリング（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、呼吸音の持続時間・周波数のみでなく、呼吸音が発生する時相（呼気終末や吸気終末のみか、呼気中ずっと持続しているのか、呼気中に漸増するのか一定なのか、等）にも着眼し、呼吸音自動解析の精度向上を行った。この各呼吸音に特徴的な特性（特徴量）を機械学習で抽出・選別し、どの特徴量を採用するのが、呼吸音の自動鑑別に有用かを同定した。

b. 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

異常呼吸音のリアルタイム可視化・定量化・自動解析アルゴリズムの機能検証をより詳細に行うため、本年度も在宅高齢者の呼吸音をさらに収集した（表2）。これまでにストックしておいた呼吸音と合わせて以下のサンプル数を収集した。

【表2】今年度新たに収集した在宅高齢者の呼吸音

分類	呼吸音の種類	n	(%)
単独音	正常肺胞呼吸音	879	61
	類鼾音	155	11
	笛声音	108	8
	捻髪音	75	5
	水泡音	30	2
複合音(2種)	類鼾音+笛声音	125	9
	笛声音+捻髪音	15	1
	類鼾音+水泡音	14	1
	捻髪音+水泡音	11	1
	類鼾音+捻髪音	8	1
複合音(3種)	類鼾音+笛声音+捻髪音	17	1
	類鼾音+笛声音+水泡音	3	0
計		1,440	100

上記の呼吸音サンプルと、昨年度までに収集した呼吸音サンプルを合わせて、アルゴリズムの機能検証を行った結果、いずれの異常呼吸音（類鼾音、笛声音、捻髪音、水泡音）においても、正診率 80%以上が得られた。昨年度の課題であった診断精度は、今年度の取り組みで向上したと考えられた。

c. 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 a、b による自動解析結果を、遠隔伝送するシステム構築に最も注力した。

① 小型デバイスの開発

パイオニア社と協力し、呼吸音自動解析システムを小型化して、スマートフォン上で稼働するプログラムに改良した。スマートフォンは、市場に流通しているアンドロイド端末を使用した。聴診器部分は、従来型の聴診器の形状をアレンジして、集音センサー+ケーブルのみとした。これに伴い、医療従事者の耳に差し込む聴診器部分は削除した。

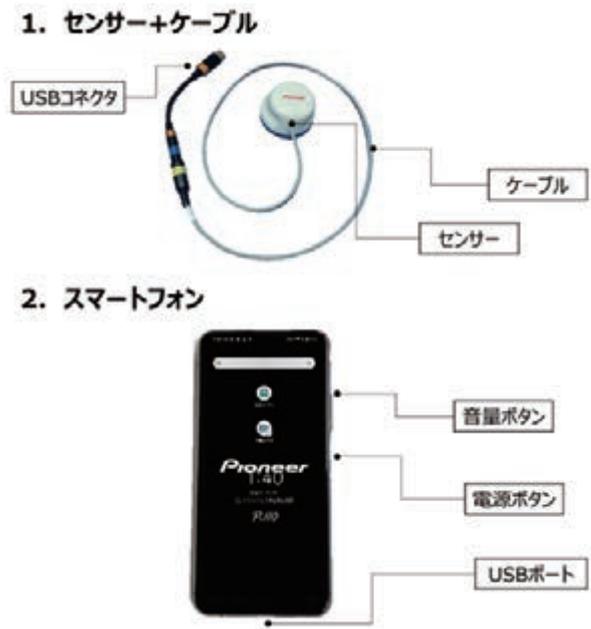


図1 小型化した呼吸音集音センサー+アプリケーション

スマートフォン画面には、胸部のイラストを表示し、患者またはその家族・訪問看護師・訪問理学療法士などが、胸部のどの部位に聴診センサーを当てれば良いかを、容易に視認できるようにした。デフォルトの聴診部位は左右の上胸部・側胸部の計4ヶ所とした（両肺の上葉・下葉に相当）。また、スマートフォンから流れる音声ガイダンスに従って、患者が吸気・呼気を行うことができるようにした。このシステムによって、胸部のどの部位の、吸気・呼気いずれの時相に異常が発生しているのかを同定しやすくした。

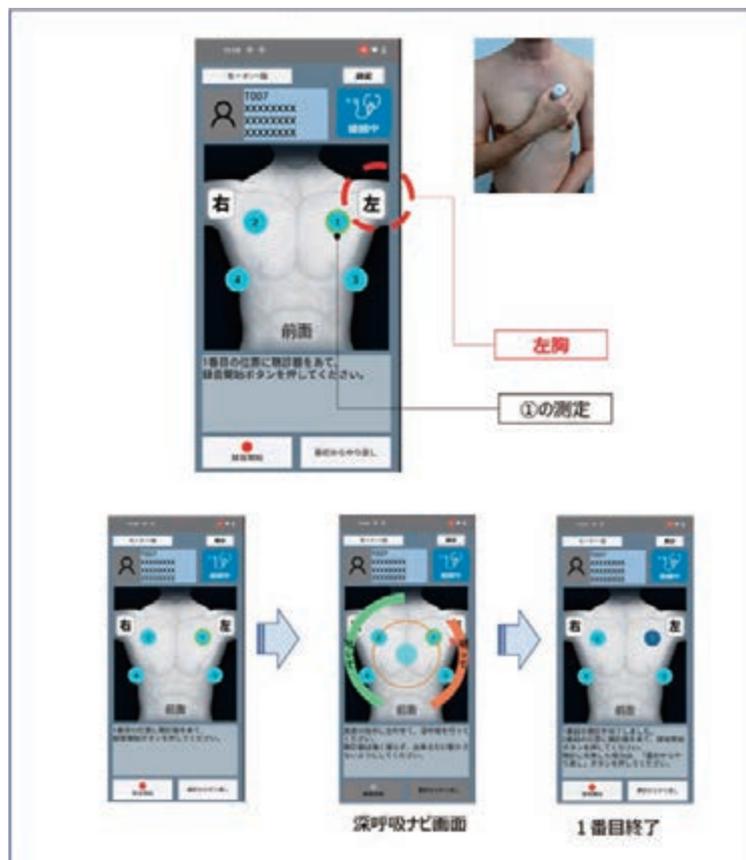


図2 アプリケーションの概要

これらの遠隔伝送システムでは、データ伝送の遅延がないこと、伝送された呼吸音データの音質劣化がほぼないこと、異常呼吸音の解析精度が昨年度までの開発実績と同等であることを確認した。

Ⅲ. 今後の計画・展望

本研究計画は今年度で終了になるが、当初予定していた到達目標をほぼ達成できたと考えられる。本研究計画で開発することができたデバイス・システムは、在宅高齢者診療のみならず、新興感染症によるホテル・在宅療養者などにも応用できることが期待できる。

今後は、このデバイス・システムを実際に臨床応用していくとともに、使用していく中で新たに発生したニーズを取り入れて、さらに使いやすい医療機器に改良していきたい。

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3年目）
助成金（実績総額） 5,782,540円

I. 研究活動の概要

定年退職の延長、再雇用制度の積極的活用、生きがい就労の促進などの影響により、働くシニアは益々増加している。その一方で、シニアによる就労中の転倒・転落事故が深刻な社会問題となっている。本研究の目的は、シニアが安全に安心して働ける仕組みを整備すべく、職場で簡便に評価可能な労働安全指標を開発することとした。本研究は、表1に示す計画に従って実施された。令和3年度は、労働安全指標の予測妥当性と実用性に関する結果を報告する。なお、労働安全調査員の養成および労働安全指標の信頼性に関する結果は、令和元～2年度の研究実績報告書を参照されたい。

表1. 令和元～3年度の研究計画

	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			✓

II. 研究の成果

労働安全指標の予測妥当性は、埼玉県内の18のシルバー人材センター（上尾市、加須市、狭山市、日本市、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、朝霞地区、日高市、長瀨町、秩父市、東松山市、所沢市）の協力を得て実施した。令和元年度～2年度にベースライン調査を実施し、多剤併用や主観的な聴力・視力、運動・認知機能評価などを含む10の労働安全指標について評価した。就業中の転倒・転落事故の発生回数は、ベースライン調査から1年間、転倒カレンダーを用いて把握した。ベースライン調査には、合計1202名のシルバー会員が参加した。この内、1) 就業日数が月に4日未満の者（ $n = 38$ ）、2) 追跡期間中に辞退または脱落した者（ $n = 51$ ）を除外し、1113名を分析対象者とした。分析対象者のベースライン情報は、表2のとおりである。

表2. ベースライン調査における分析対象者の基本的特徴 (n = 1113)

年齢	73 [70, 77]
性, 男性	805 (72.3)
多併存 (3種類以上の) 疾患, あり	56 (5.0)
多剤併用 (5種類以上の服用), あり	120 (10.8)
転倒リスク増加薬の使用, あり	50 (4.5)
視力の問題, よくある以上	46 (4.1)
聴力の問題, よくある以上	52 (4.7)
5回いす立ち座りテスト, 秒	8.5 [7.3, 10.0]
ステップテスト, 秒	8.0 [7.1, 9.1]
閉眼タンデムテスト, 10秒未満	128 (11.5)
Trail Making Test B, 不可	132 (11.9)
立法形描画テスト, 不可	356 (32.0)

注 | データは中央値 [四分位範囲] またはn (%) から示す。

追跡調査の結果、就業中に一度でも転倒・転落を経験した者は112名 (10.1%)、複数回 (2回以上) 経験した者は42名 (3.8%) であった。

就業中の転倒・転落発生回数と10の労働安全指標との縦断的な関連性を表3に示した。負の二項回帰分析の結果、転倒リスク増加薬の使用、聴力の問題、低い敏捷性 (ステップテストの測定値が10秒以上)、低い実行機能 (Trail Making Test Bが不可) は、高い転倒・転落発生率比と有意に関連していた (表3)。これらの項目を評価することで、就業転倒リスクの高いシニアを予見できる可能性が示された。

表3. 就業中の転倒・転落発生回数と労働安全指標との関連 (n = 1113)

	転倒・転落発生率比 (95%信頼区間)
多併存 (3種類以上) 疾患, あり	0.54 (0.23, 1.28)
多剤併用 (5種類以上), あり	1.20 (0.77, 1.87)
転倒リスク増加薬の使用, あり	2.31 (1.36, 3.94)
視力の問題 (よくある以上), あり	1.75 (0.96, 3.19)
聴力の問題 (よくある以上), あり	1.99 (1.15, 3.44)
5回いす立ち座りテスト (12秒以上), あり	1.45 (0.92, 2.27)
ステップテスト (10秒以上), あり	1.56 (1.07, 2.27)
閉眼タンデム (10秒未満), あり	1.30 (0.85, 1.99)
Trail Making Test B (不可), あり	1.50 (1.01, 2.25)
立法形描画テスト (不可), あり	1.01 (0.74, 1.38)

次に、10の労働安全指標を用いて、プロトタイプとなる評価用紙 (図1) と結果用紙 (図2) を作成し、労働安全指標の実用性を調査した。実用性は、評価・結果用紙のユーザビリティと評価の所要時間から検討した。



図1. プロトタイプとなる評価用紙（評価に使用する記録用紙）



図2. プロトタイプとなる結果用紙（参加者に対する結果返却票）

評価・結果用紙のユーザビリティは、評価者および被評価者の視点に基づいて調査した。評価者は埼玉県のシルバー人材センター事務局長43名、被評価者は埼玉県熊谷市シルバー人材センターの会員32名の協力を得た。ユーザビリティは、お役立ち度（有効性、効果の実感、信頼感、安心感など）、効率性（理解度、労力・リソースなど）、満足感（没入感、期待感、審美感、推奨など）に関する10の質問について5件法（そう思う、ややそう思う、どちらともいえない、あまりそう思わない、そう思わない）から評価し、「そう思う・ややそう思う」と回答した者の割合をそれぞれ算出した。図3にユーザビリティ調査の結果を示した。

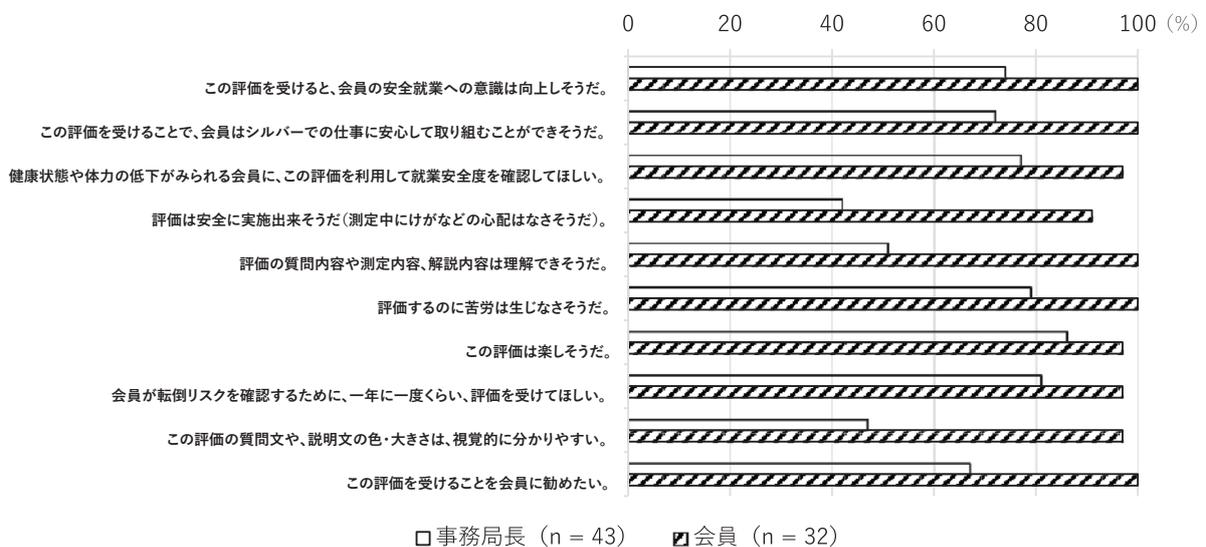


図3. 評価者（事務局長）と被評価者（会員）の視点に基づく労働安全指標のユーザビリティ

被評価者側におけるユーザビリティ評価は、9割以上の会員がすべての項目で「そう思う・ややそう思う」と回答していた。評価者側におけるユーザビリティは、7割以上の事務局長が6項目で「そう思う・ややそう思う」と回答していたが、“安心感（評価は安全に実施できそうだ。）”と“審美性（この評価の質問文や説明文の色・大きさは、視覚的に分かりやすい。）”に関する質問は、「そう思う・ややそう思う」と回答した者が5割未満であった。

評価の所要時間は、評価用紙を配布してからすべての測定が終了するまでの時間を計測した。その結果、評価の所要時間（中央値 [四分位範囲]）は、8 [8.0, 9.5] 分であった。

Ⅲ. 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。

認知症におけるデータベース構築手法の研究

国立長寿医療研究センター
研究所長

新飯田 俊平

研究期間 令和3年度～令和5年度（3年計画1年目）
助成金（実績総額） 27,253,950円

I. 研究活動の概要

近年、医療分野における多種のデータ統合と共有化が推進され、研究に利活用されるようになった。本研究開発課題では、国立長寿医療研究センター（以下NCGGという。）が保有する認知症に関連する情報（データ）資源を集約し、センター内外の認知症等の研究者が利活用できる統合データベース（iDDR: integrated Database for Dementia Research）を構築することを目的としている。

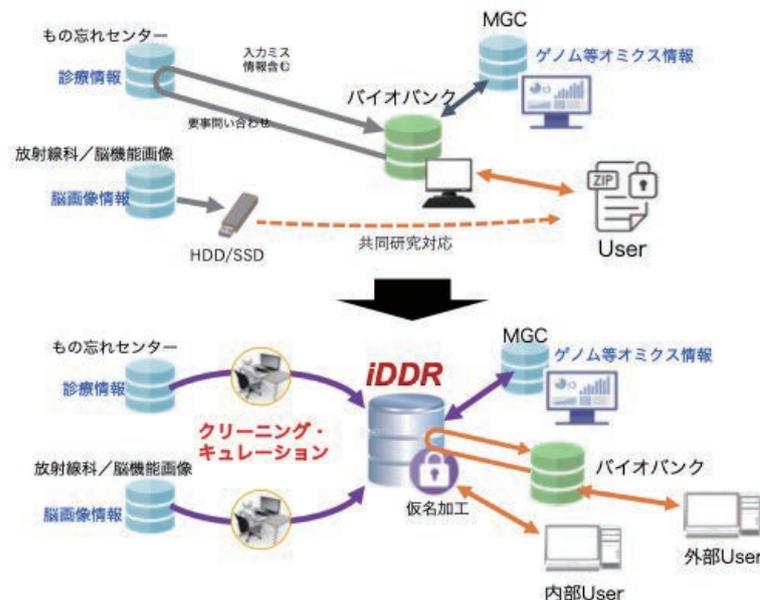


図1. バイオバンクを介したデータの共有状況。上図が現状で、下図がiDDR稼働後のデータの流れのイメージ。

NCGG病院には年間1,000人の新患が受診するもの忘れセンターがあり、研究所が運営するバイオバンクと連携して、生体試料とともに臨床情報の研究利活用が可能になっている。バイオバンクにはMCI（軽度認知障害者）症例1,700例を含む約6,800例の認知症関連の患者登録がある。一方、メディカルゲノムセンターには認知症例の登録者のゲノム情報（アジア最大級）が保存されており、両者を統合して解析する研究も進んでいる。しかしながら、臨床情報については、バイオバンクから元データを保管するもの忘れセンターの管理データベースにアクセスしてその都度データを抽出するシステム構成となっている（図1；上図）。また脳画像データにおいては、放射線科/脳機能画像研究部が独

立したデータベースで管理されており、ゲノムや臨床情報との統合解析が機能しない現状である。

NCGGの保有する認知症例のデータは国内最大であり、貴重な研究資源であることは明白である。本研究開発では、これらデータ群のICT (Information and Communication Technology) 化を進め、情報の一元管理を図り、登録データを可視化するデータベースに整備するものであるが(図1; 下図)、同時に既存データ、特に臨床情報のクリーニングは必須作業であり、研究1年目はこの点を中心に作業を実施した。なお、iDDRの基盤となるハードウェアはNCGGメディカルゲノムセンターが管理するデータストレージサーバーを増設して構築するもので、基礎となるハードウェア部分は構築されている。

II. 研究の成果

本研究課題で構築する認知症の統合データベースiDDRのコアとなる臨床情報のうち、CGAデータ(Comprehensive Geriatric Assessment = 高齢者総合的機能評価)は病院のもの忘れセンターに、MRI等の脳画像情報は放射線科に保管されている。また、データ共有の基軸(Key)となるバイオバンクIDとそれに紐づくゲノム情報はメディカルゲノムセンターが管理する。このように、研究における利活用頻度の高い主要なデータ群はセンター内に分散して存在している。

NCGGバイオバンクではすでに臨床情報等を二次活用する研究課題に対して、研究倫理審査の承認を条件に、データ提供するサービスを実施している。バイオバンクデータベースは擬似的にはiDDR化しているが、実際のデータ抽出作業は「バイオバンクID → 病院ID変換」を介して、元データを管理するもの忘れセンターのCGAデータベースにアクセスして検索する。画像情報(共同研究ベースでのみ提供している)に至っては、放射線科の管理するデータベースからハードディスクにデータをコピーして共有している。このような現状を鑑み、データ活用研究のためのICT化を進める必要がある。その前提として、格納するデータ群の整理整頓と標準化、すなわち、データクリーニングが必須の課題となる。当該年度のそれぞれの作業は以下の通りである。

CGAデータのクリーニングについては、まずクリーニングの手順書の作成を行なった。複数のスタッフが作業するため作業手順の標準化は効率化につながる。実施対象は初診時に軽度認知機能障害(MCI)と診断された症例とした。MCIのバイオバンク登録者数は2021年11月末現在で約1,700

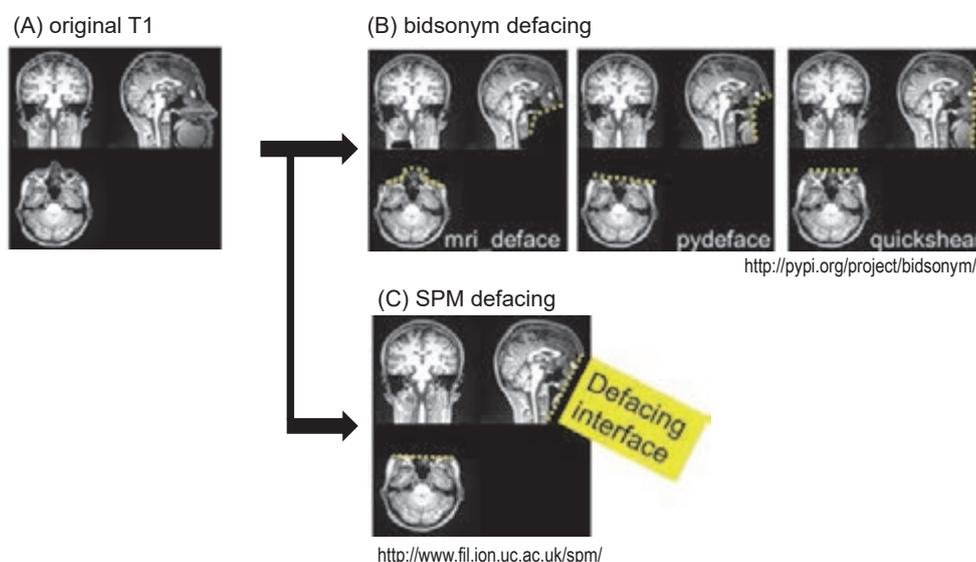
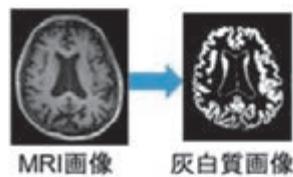


図2. MRI画像のDefacingの例

(1) MRIから灰白質画像を分離抽出する



(2) 灰白質画像から海馬・海馬傍回萎縮度を計算する



図3. MRI画像から、海馬・海馬傍回の萎縮度を抽出する

人。当該年度はこのうち489人分、件数にして2,486件のデータをクリーニングした。データは、神経心理検査 (MMSE, ADAS-J-cog, 論理的記憶, RCPM, FAB等)、総合機能評価 (ライフスタイル, Barthel Index, Lawton Index, DBD, MNA等のアンケート調査)、身体測定、身体機能 (握力, Timed Up and Go test, 片脚立位時間等) など多岐にわたる。特に、対面調査などオリジナルデータを紙ベースで取得したものは、PC入力時のタイプミスが生じることがある。これらを一つ一つ確認する作業を続けている。

画像データについては、解剖学的画像 (T 1) の defacing 処理と T 1 画像から海馬・海馬傍回の萎縮度の抽出方法について検討を行なった。T 1 画像の defacing では 2 種類の方法を検討した。図 2 に defacing の 1 例を示す。図 2 の (B) は Python 言語ベースの bidsonym で、(C) は MATLAB 言語ベースの SPM (Statistical Parametric Mapping) を用いた処理である。数人の画像でテストを行い、いずれの方法も defacing が可能であることを確認した。さらに、SPM を用い 100 人以上の画像でテストを行い、この方法の安定性を確認した。解析環境の設定については SPM がより簡単で、SPM の汎用も考慮し、来年度以降は SPM を用いた defacing 処理を進める。

一方、海馬・海馬傍回の萎縮度を表す数値の算出については、VSRAD (voxel-based specific regional analysis system for Alzheimer's disease) を用いて行った (図 3)。海馬・海馬傍回の萎縮度はアルツハイマー病の診断の他に、ゲノム情報との関係を含めた病態解析に利活用することもできる。今後は T 1 画像から海馬・海馬傍回の萎縮度を抽出し、iDDR に登録する予定である。

ゲノム等のオミクス情報については、メディカルゲノムセンターがデータ取得から保存・管理までを一括して担当している。同センターではバイオバンクに登録されたゲノム DNA 試料を用い、遺伝子解析等を行なっている。取得した遺伝子関連情報は、iDDR と連結可能な環境にあるデータストレージに直接格納されている。取得した遺伝子配列情報にはしばしば解析に不適切な情報が入る。当該年度は取得したデータの QC (品質管理) を継続して実施した。この作業はデータ解析において最重要の手順とされている。なお、全ての情報は基軸 (Key) となるバイオバンク ID と紐づけられて管理されており、個人を特定する病院 ID は秘匿される。

一方、データベースに集積されたデータを研究に用いる際に、データの検索や絞り込みを行うが、iDDR の運用時をイメージしたインターフェイスのプロトタイプを作成した (図 4)。実データを仮想ストレージに格納し、必要なデータ項目を選択できる仕組みや脳画像のビューアーを搭載したモデ

ルを作成した。実際のiDDRのインターフェイス構築においては研究者や専門医の意見を取り入れて改良を加える予定である。



図4. もの忘れセンターと放射線科のデータを統合した診療情報データベースのプロトタイプ。必要なデータの選択や絞り込み機能を付与した画面構成になっている。

◎本研究開発への参加・協力部署

- 本研究は以下の部署が連携して推進しています。
- 国立長寿医療研究センター病院 もの忘れセンター
- 国立長寿医療研究センター病院 放射線診療科
- 国立長寿医療研究センター病院 先端医療開発推進センター医療情報室
- 国立長寿医療研究センター研究所 メディカルゲノムセンター
- 国立長寿医療研究センター研究所 脳機能画像診断開発部
- 国立長寿医療研究センター研究所 予防科学研究部
- 国立長寿医療研究センターバイオバンク

長寿科学の最前線

長寿科学研究者支援事業

令和3年度 研究報告集

発行 令和4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

