

# 長寿科学の最前線

Vol.4

長寿科学研究者支援事業

平成28年度 研究報告集

公益財団法人 長寿科学振興財団



## はじめに

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

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

このたび、平成28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17名の研究者から、提出された研究実績報告書を取りまとめて研究報告集を作成いたしました。

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

平成29年7月

公益財団法人 長寿科学振興財団

理事長 祖父江 逸郎

# 目 次

---

## I. はじめに

## II. 長寿科学研究者支援事業

助成実績	7
採択者一覧（平成28年度～平成20年度）	8

## III. 平成28年度 研究実績報告書

① 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	19
名古屋大学医学部附属病院 竹藤 幹人	
② 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	21
国立長寿医療研究センター 守谷 恵未	
③ 基底膜蛋白の減少による皮膚老化メカニズムの解明	25
北海道大学病院 夏賀 健	
④ 高齢者の認知機能と食習慣、 $\alpha$ -ディフェンシン、腸内細菌叢およびその交互作用の解明	29
北海道大学大学院 鵜川 重和	
⑤ 呼吸器の加齢性変化と疾患機序の解明	33
国立長寿医療研究センター 杉本 昌隆	
⑥ 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	37
東北大学大学院 相田 潤	
⑦ 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	41
大阪大学 柳澤 琢史	
⑧ 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)	45
国立長寿医療研究センター 平野 優	

- ⑨ 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…………… 49  
香川大学 佐藤 敬子
- ⑩ 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 …………… 53  
九州大学病院 赤崎 幸穂
- ⑪ 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…………… 57  
千葉大学 辻 大士
- ⑫ 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…………… 61  
大阪市立大学大学院 橋本 祐介
- ⑬ 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…………… 65  
名古屋大学 田中 都
- ⑭ 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…………… 67  
国立長寿医療研究センター 佐治 直樹
- ⑮ 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…………… 71  
鹿児島大学 楠山 讓二
- ⑯ 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…………… 75  
京都大学大学院 高橋 英彦
- ⑰ 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…………… 77  
国立長寿医療研究センター 清家 理





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
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	85	168,793,585	

## 平成28年度 長寿科学研究者支援事業 採択者名簿

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

## 平成27年度 長寿科学研究者支援事業 採択者名簿

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

## 平成26年度 長寿科学研究者支援事業 採択者名簿

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

## 平成25年度 長寿科学研究者支援事業 採択者名簿

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

## 平成24年度 長寿科学研究者支援事業 採択者名簿

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

## 平成23年度 長寿科学研究者支援事業 採択者名簿

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

## 平成22年度 長寿科学研究者支援事業 採択者名簿

No.	研究者氏名	所属機関・部局・職名	研究課題	助成額 (単位：円)	継続・新規
1	たけした すなお 竹下 淳	国立長寿医療研究センター 研究所 運動器疾患研究部 骨代謝制御研究室 室長	骨再生を促進する因子の同定	3,000,000	新規
2	あらい ゆみこ 荒井由美子	国立長寿医療研究センター 長寿政策科学研究部 部長	高齢社会に対する希望の醸成：「高齢期の生活実現期待」及び「高齢者観」の観点から	3,000,000	新規
3	なか い としはる 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 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 平成 28 年度  
研究実績報告書



# 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

名古屋大学医学部附属病院 循環器内科  
助教

竹藤 幹人

研究期間 平成26年度～平成28年度（3年計画3年目）  
助成金（実績総額） 5,700,000円

## I . 研究活動の概要

### 「目的」

近年、酵素、特に、リン酸化酵素を標的とした薬剤開発が進んでおり、また欧米ではリン酸化酵素を標的分子とした病態解明が注目されている。本研究では、ヒト心臓・骨格筋に発現するリン酸化酵素を解析し、「加齢とともに罹患率が上昇する疾患」である心不全とリン酸化酵素の関わりについて明らかにすることを目的とする。

### 「研究概要」

本助成期間中、下記2つの研究について進めた。

①心不全によりリン酸化修飾を受ける分子の解析  
マウス心不全モデルを用いて、急性期および慢性期の心筋細胞におけるリン酸化修飾を受けた分子を同定し、心不全発症との関連について検討した。リン酸化酵素の機能解析を進めている。

② Girdin のリン酸化について

高齢女性に多い、心筋梗塞後の心破裂の病態について検討を行った。Protein Kinase A (PKA) による Girdin のリン酸化が心破裂に関与していることを見出し、論文発表 (Journal of Molecular and Cellular Cardiology 2015 年) をした。

## II . 研究の成果

①心不全によりリン酸化修飾を受ける分子の解析  
平成 26 ～ 27 年度に nCounter 法 (Nature

Biotechnology 2008 年) を用いて、胎児・成人・高齢者の心臓および骨格筋におけるリン酸化酵素の発現量を測定した。

500 種のリン酸化酵素から心不全関連リン酸化酵素を候補遺伝子として絞り込んだ。

平成 28 年度は、心筋細胞におけるリン酸化修飾を受けている分子の解析を行った。マウスの心臓を取り出し、冠動脈に buffer を灌流させ、心筋細胞を分離した。非心筋細胞を除外するために、低遠心を繰り返し行い、上澄みに浮遊する非心筋細胞を除去した後、心筋細胞を培養した。培養心筋細胞に我々が同定した新規心不全関連因子を添加し、心不全関連分子のリン酸化状態を確認した。ウエスタンブロット法による評価の結果、PKN, CREB などの心不全関連分子のリン酸化が確認された。また、浸透圧ポンプを用いて、心不全関連因子を 4 週間投与したところ、in vivo においても、同様に心不全関連分子のリン酸化を認めた。

次に、マウス圧負荷心不全モデルとして TAC 術を施行し、in vivo においてリン酸化修飾を受ける分子を同定した。TAC 術により心不全関連分子のリン酸化が増強し、心不全治療薬投与により、そのリン酸化が軽減していることを見出した。現在、nCounter 法にて同定したリン酸化酵素とこれらのリン酸化分子の関連を同定しており、検証中である。

## ② Girdin のリン酸化について

このプロジェクトについては下記雑誌に論文報告した。

題名: Akt-dependent Girdin phosphorylation regulates repair processes after acute myocardial infarction

著者: Shinji Hayan, Mikito Takefuji (Corresponding Author), Kengo Maeda, Tomonori Noda, Hitoshi Ichimiya, Koichi Kobayashi, Atsushi Enomoto, Naoya Asai, Masahide Takahashi, Toyoaki Murohara

雑誌名: Journal of Molecular and Cellular Cardiology

昨年度の研究実績報告書に本研究内容を記述したが、本年度が最終年度になるため概要を記述する。

**(緒言)** 心筋梗塞は主たる死因であり、心破裂に代表される合併症は予後不良因子であり、特に高齢女性に多く発症することが知られている。炎症反応や未熟な組織治癒過程に起因する梗塞組織の脆弱性は心破裂につながる。Girdin はセリン 1416 においてリン酸化され、Girdin のリン酸化が細胞膜とアクチン細胞骨格の相互作用し、内皮細胞や血管平滑筋細胞といった種々の細胞で増殖や移動に重要な役割を果たしていることが報告されている。本論文では Girdin のリン酸化が心筋梗塞後の治癒過程で果たす役割について遺伝子改変マウス及び心臓線維芽細胞を用いて検討を行った。

**(結果)** 「Girdin 欠損マウス」及び「リン酸化部位であるセリンをアラニンに置換した Girdin knockin マウス (Girdin SA マウス)」を用いて心臓における Girdin の役割について検討した。Girdin 欠損マウスには nLacZ がレポーター遺伝子として組み込まれており、この欠損マウスの心臓を X-gal 染色により、Girdin の局在を検討した。Girdin は心筋細胞には認められず、心筋細胞間に存在する細胞に発現していることが確認された。アンギオテンシン II 負荷により WT マウスでは Girdin のリン酸化レベルが上昇

し、蛍光免疫組織染色によりリン酸化 Girdin と  $\alpha$  SMA 陽性細胞と共局在を確認した。リン酸化 Girdin は CD31 陽性細胞や CD45 陽性細胞とは共局在せず、一部のリン酸化 Girdin 陽性細胞は CD31 陽性細胞に接していた。これらのことから、Girdin は心臓筋繊維芽細胞に発現し、リン酸化されていることを見出した。

また、心臓線維芽細胞の遊走能及び増殖能に Girdin が与える影響について検討した。siRNA を用いて Girdin を knockdown したヒト心臓線維芽細胞ではコントロールに比較して遊走能及び増殖能が抑制された。Girdin SA マウスより単離した心臓線維芽細胞においても遊走能及び増殖能が抑制されていた。WT マウス心筋梗塞モデルでは心筋梗塞後 4 日で Girdin のリン酸化レベルが上昇しており、リン酸化 Girdin は  $\alpha$  SMA 陽性細胞と共局在を示した。心筋梗塞の境界領域と梗塞領域において  $\alpha$  SMA 陽性細胞におけるリン酸化 Girdin 陽性の比率は心筋梗塞後 4 日で最も高値を示した。Girdin SA マウスでは WT マウスに比較して心臓筋繊維芽細胞の数が抑制された。Ki-67 を指標として  $\alpha$  SMA 陽性細胞の増殖能を検討したところ、Girdin SA マウスでは増殖能が抑制され、心筋梗塞後 4 日の梗塞領域より単離した Girdin SA マウス由来心臓線維芽細胞の遊走能と増殖能が抑制されていた。Girdin SA マウスでは心筋梗塞後心臓破裂の発生率が高く、予後は WT マウスに比較して有意に不良であった。

**(まとめ)** Girdin は心臓線維芽細胞に発現しリン酸化されることが確認された。Girdin のリン酸化は心臓線維芽細胞の増殖及び遊走能の制御を介して、心筋梗塞後の組織修復に必要なコラーゲン産生に重要な役割を果たしていることが示唆された。Girdin SA マウスでは心筋梗塞後の心臓破裂が高頻度で発生し生命予後が不良であり、Girdin リン酸化の阻害による不十分な組織修復が不良な生命予後につながると考えられた。

# 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

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

守谷 恵未

研究期間 平成26年度～平成28年度（3年計画3年目）

助成金（実績総額） 5,700,000円

（平成26年度～平成27年度の研究代表者は平識善大）

## I. 研究活動の概要

我が国は世界に類を見ない超高齢社会を迎え、平成26年度の死亡統計（図1）で肺炎の死亡者数は第3位であり、その97%が65歳以上の高齢者である。また、70歳以上の高齢者の肺炎のうち、80.1%が咳反射や嚥下機能が低下することで発症する誤嚥性肺炎であると報告されている<sup>1)</sup>ことから、誤嚥性肺炎の予防は急務となっている。

口腔細菌は、誤嚥性肺炎をはじめ全身の疾患と密接に関係していると考えられている。要介護高齢者のデンタルプラークからは肺炎起炎菌が高い

確率で検出されており、プラークが肺炎起炎菌のリザーバーとなっている可能性が強く示唆されている。つまり、誤嚥性肺炎の予防には、口腔ケアの実施による口腔衛生状態の改善が極めて重要であると考えられている。また、口腔ケアを行うことは、細菌の誤嚥や低栄養を防ぎ、誤嚥性肺炎や他の疾病の予防や治療に貢献し、合併症なく早期退院の達成につながると期待されている。

一方で、口腔ケア時のインシデントも複数報告されており、口腔ケア直後の死亡事故が訴訟となり、医療提供側が敗訴した事例も存在する。口腔ケアは決して安全とは言えず、リスク管理を怠るべきではない処置である。口腔ケアの方法は施設

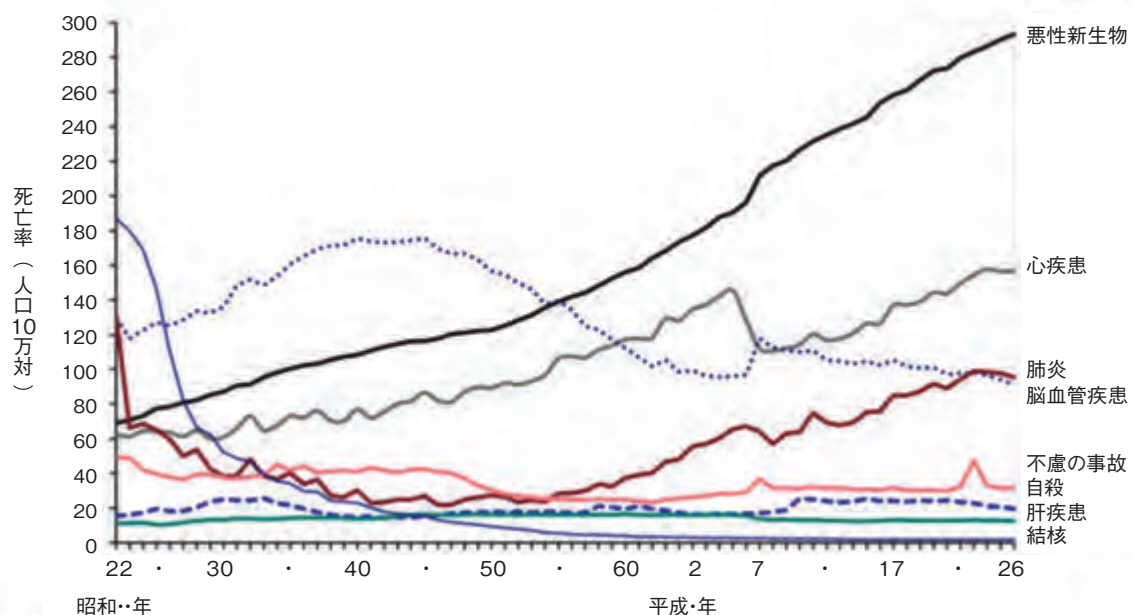


図1 平成26年度死亡統計

や術者により様々であり、咳反射や嚥下機能が低下している要介護高齢者に対する口腔ケアは常に誤嚥のリスクが存在する。特に、水を使って洗浄する口腔ケア方法では誤嚥性肺炎起炎菌を含む洗浄水を誤嚥させるリスクがあり、誤嚥性肺炎発症を惹起させる可能性があると考えられる。口腔用湿潤剤を歯磨剤に準じて用い、ブラッシングで遊離させたプラークを湿潤剤で保持し、湿潤剤ごと口腔外で回収するという口腔ケア手法が報告されている<sup>2)</sup>。そこで我々もその意見に賛同しさらに発展させ、誤嚥を予防する“水を使わない口腔ケア”として臨床において施行している。口腔内で水を用いずに、口腔ケア用ジェルを使用して汚れを柔らかくして絡め取り、吸引嘴管で吸い取る。これが水を使わない口腔ケアの方法である。口腔内に垂れ込みやすい水を持ち込まず、停滞性のある口腔ケア用ジェルを使用することで、咽頭への垂れ込みを防ぎ、誤嚥を予防できると考えられる。昨年度までに水を使わない口腔ケアに適切と考えられるジェルを開発し<sup>3)</sup>、本研究では客観的物性評価として、開発したジェルと一般的に市販され広く使用されている市販品の比較・検討を行った。

### 実験 1: 乾燥残留物の比較・検討

**【方法】** 試験対象は、それぞれ異なる物性を持った試作ジェル3種類と既に市販されているジェル3種類の計6種類をA～Fとした(図2)。各種ジェルをできるだけ均一化するために、1mLシリンジに充填しておく。重量既知のガラス板上に各種ジェル約0.5gを採取し、24時間静置した。経時的に広がりができるがそのまま放置し、放置前後の重量を測定し、残留量を算出した。

**【結果】** 乾燥残留物の評価より各種ジェルの残留物の重量は、Aは $0.09 \pm 0.001g$ 、Bは $0.09 \pm 0.001g$ 、Cは $0.09 \pm 0.001g$ 、Dは $0.46 \pm 0.004g$ 、Eは $0.26 \pm 0.001g$ 、Fは $0.11 \pm 0.001g$ となった(図3、4)。

### 実験 2:pH の測定

**【方法】** 試験対象は、実験1と同様のそれぞれ異なる物性を持った試作ジェル3種類と既に市販されているジェル3種類の計6種類をA～Fとした(図2)。各種ジェルを10mLのビーカーに入れ、pHをThermo scientific製のイオンメーターを使用して直接測定した(図5)。



図2 試験対象

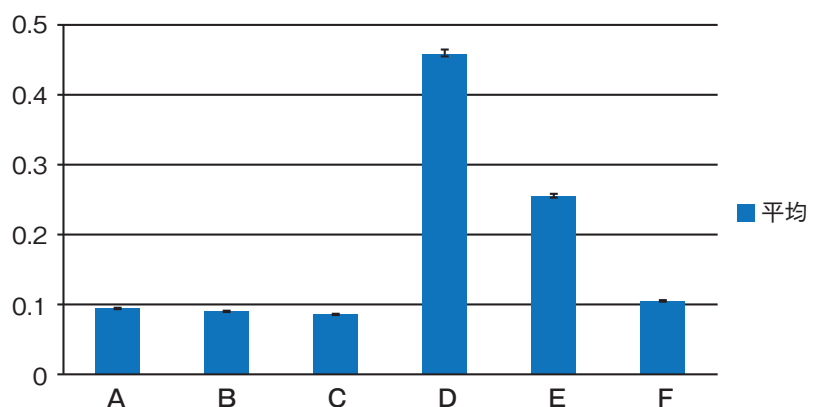


図3 各種ジェルの乾燥残留物

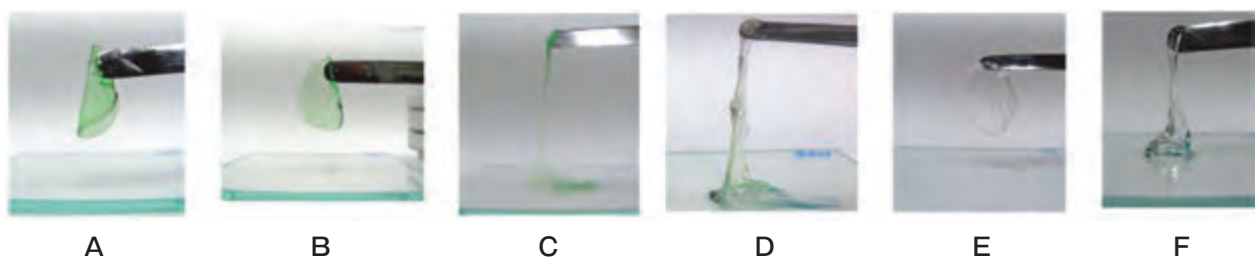


図4 各種ジェルの乾燥残留物



**【結果】** 各種ジェルの pH は、A は  $6.84 \pm 0.05$ 、B は  $6.85 \pm 0.03$ 、C は  $6.93 \pm 0.03$ 、D は  $6.51 \pm 0.03$ 、E は  $7.01 \pm 0.05$ 、F は  $6.27 \pm 0.02$  となった (図 6)。

ジェル A、B、C、E は pH7 より近く、ジェル D、E と比較して pH が高い値を示した。

### 実験 3: 各種ジェルの浸透圧比

**【方法】** 試験対象は、ジェル B、D、E、F と、粘膜に刺激が少ないとされているジェル G とし、評価基準を生理食塩水とした。各種ジェルを精製水にて希釈し、 $0.45 \mu\text{m}$  のフィルターでろ過し、ろ液を測定した。日本薬局方の測定浸透圧測定法 (オスモル濃度測定法) に準じて測定し、希釈倍率から製剤のみかけのオスモル濃度 (浸透圧) を求めた (図 7)。



図 5 イオンメーター



図 7 浸透圧測定

**【結果】** 評価基準を生理食塩水とし 1 とすると、各種ジェルの浸透圧比は、B は 4.8、D は 25.5、E は 17.5、F は 5.8、G は 17.7 となった (図 8)。

**【考察】** 実験 1 より、試作品ジェル A、B、C は市販品 D、E、F に比較して、乾燥残留物の重量が軽量であり、口腔内に残留する量が少量であると考えられる。

実験 2 より、すべてのジェルにおいて口腔内を酸性に傾けることなく、齲蝕の発生や粘膜への刺激の面から口腔内の使用に問題ないことが考えられる。

実験 3 より、ジェル B はその他のジェルに比較して、より生理食塩水に近い浸透圧であり、粘膜に対して他のジェルよりも刺激が少ないと考えられる。

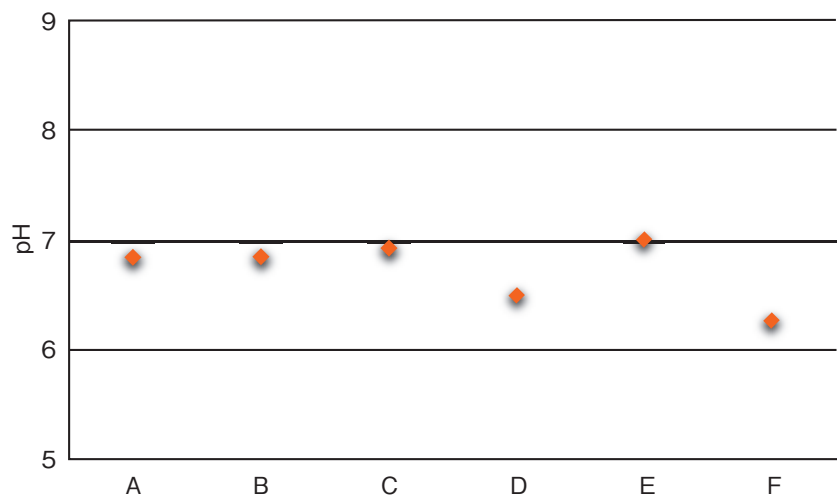


図 6 各種ジェルの pH

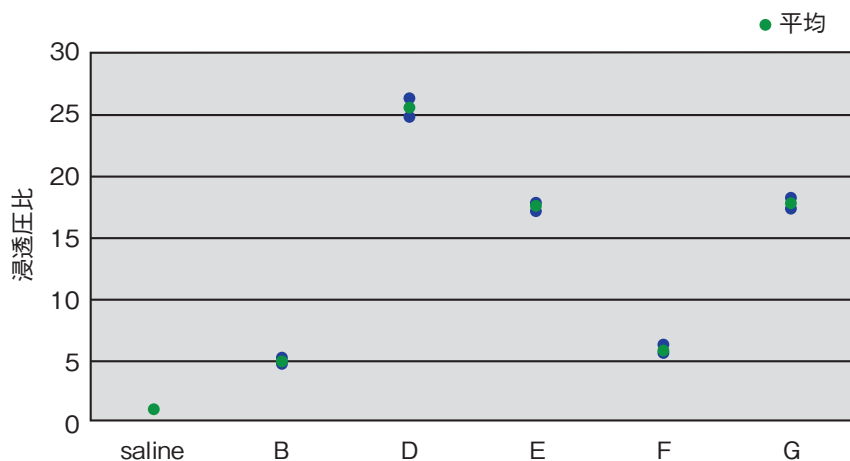


図 8 各種ジェルの浸透圧比

【結論】 開発したジェル B は、他のジェルに比較して口腔内の使用に対して安全性が高い可能性が示唆された。ジェル B は、現在「お口を洗うジェル」（日本歯科薬品）として製品化されている（図9）。今後も口腔ケア中の誤嚥予防のための、「お口を洗うジェル」を使用した水を使わない口腔ケアを普及していきたいと考えている。



図9 お口を洗うジェル

【参考文献】

- 1) 寺本信嗣：誤嚥性肺炎・オーバービュー．日胸臨 68:795-808, 2009.
- 2) 菅武雄, 木森久人, 小田川拓矢他：口腔湿潤材を用いた口腔ケア手法．老年歯学 .21 (2) :130-134, 2006.
- 3) 守谷恵未, 松山 美和, 犬飼順子他：口腔ケア時の誤嚥予防の試みー口腔ケア用ジェルの新規開発ー．老年歯学 . 53 (4) :347-333, 2016.

# 基底膜蛋白の減少による 皮膚老化メカニズムの解明

北海道大学病院 皮膚科  
講師

夏賀 健

研究期間 平成27年度～平成28年度（3年計画2年目）  
助成金（実績総額） 3,700,000円

## I. 研究活動の概要

### 【研究の目的】

皮膚は、個体の最外層に位置する臓器であり、長寿社会における加齢変化が顕著に現れる。皮膚の加齢は、上皮組織である表皮の細胞層を菲薄化させる。表皮は、間質である真皮との間を表皮基底膜によって満たされており、この表皮基底膜蛋白が、表皮幹細胞のニッチとなると明らかとなりつつある。加齢によって、表皮基底膜蛋白は減少すると報告されており、表皮における幹細胞が加齢にともなってニッチを失うことで幹細胞の枯渇、いわゆる“stem cell exhaustion”を起し、表皮が菲薄化することが推測される。

この仮説を裏付ける事象として、表皮基底膜蛋白が先天的に欠損する表皮水疱症という疾患の表現型が挙げられる（図1）。表皮水疱症は、基底膜蛋白の欠損によって、皮膚の脆弱化とともに早

老化の表現型を呈する。さらに、表皮水疱症では若年のうちに扁平上皮癌が多発することが知られており、これも皮膚の早老化と捉えることができる。申請者はこれまで、基底膜蛋白の分子生物学的研究を進めてきた（Natsuga K et al., J Immunol 2012; Natsuga K et al., J Invest Dermatol 2011; Natsuga K et al., Hum Mutat 2010a; Natsuga K et al., Hum Mutat 2010b）。

本研究では、以下のような作業仮説を想定している。すなわち、表皮幹細胞が基底膜蛋白を失うと、表皮幹細胞は一時的に増殖へと向かうが、その後は幹細胞が消耗して枯渇することで表皮が菲薄化するといったものである。本研究は、この表皮基底膜蛋白の減少・喪失から stem cell exhaustion に至る仮説を裏付け、さらにその分子メカニズムを解明することを目的としている。疾患モデルとして表皮水疱症は、表皮基底膜蛋白

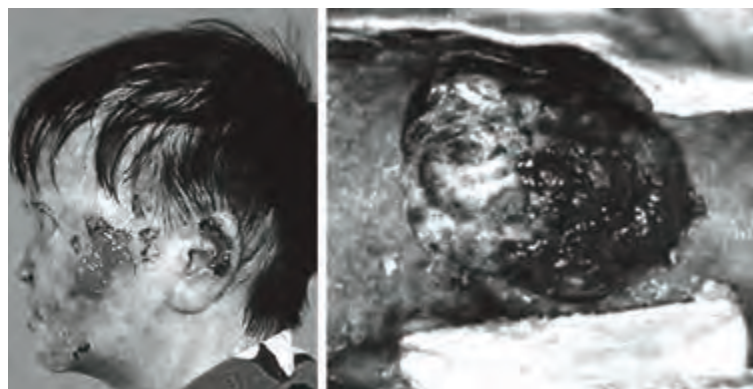


図1 表皮水疱症の臨床像（左）表皮水疱症若年患者の下肢に生じた有棘細胞癌（右）

の先天性な欠損から皮膚の早老化を呈するものであり、この疾患を軸に解析を進める。

本研究によって、表皮基底膜の機能が皮膚加齢の表現型に及ぼす影響が解明され、表皮基底膜の経年的な減少や紫外線による分解が、抗加齢の直接的なターゲットであることが明らかとなると期待される。長寿社会において、表皮基底膜の減少を抑制させる外用剤や化粧品の開発といった抗加齢療法へつながる意義がある。

さらに前述のとおり、表皮基底膜蛋白が喪失すると皮膚癌が多発することが知られている(図1)。本研究の次の段階として表皮基底膜欠損マウスの発癌実験によって、癌というさらなる加齢の表現型に関する新たな研究が創造される。

研究初年度である平成27年度は、加齢に伴う表皮基底膜分子の発現低下、表皮基底膜分子17型コラーゲン(COL17)ノックアウトマウスの呈する早老化、COL17欠損の皮膚バリア機能に与える影響について成果を挙げた。平成28年度はさらにそれをすすめて下記の成果を挙げるに至った。

## 【研究の活動】

### 1) 加齢皮膚の表現型の解析

加齢マウスの皮膚における基底膜分子の発現や、分化・増殖能などを詳細に解析する。

### 2) 表皮水疱症患者、モデルマウス皮膚の解析

早老化という表現型を呈する表皮水疱症のヒト・マウス検体を解析することで、加齢における基底膜の役割を明らかにする。

## II. 研究の成果

### 1) 表皮基底細胞の細胞膜上に存在する

#### COL17の解析

COL17は、表皮基底膜のヘミデスモソームに分布することが知られてきた。しかし、これとは別に基底細胞の細胞膜上(apicolateral portion)にも発現することが指摘されていた(Hirako Y et al., J Biol Chem 1996)。ヒト皮膚、マウス皮膚を用いたCOL17の染色を観察すると、過去の報告と同様にCOL17が表皮基底細胞のヘミデスモソーム領域のみならずapicolateral portionにも見られることが明らかとなった(図2)。皮膚切片をTriton X-100で処理することで表皮基底細胞のapicolateral portionにみられるCOL17は消失するが、ヘミデスモソームに存在するCOL17は残存していた(図2)。同様にマウス皮膚をEDTAで処理するとapicolateral portionにみられるCOL17は観察されなくなった。これらの結果から、表皮基底細胞のapicolateral portionに存在するCOL17は、Triton X-100に可溶性の構造に位

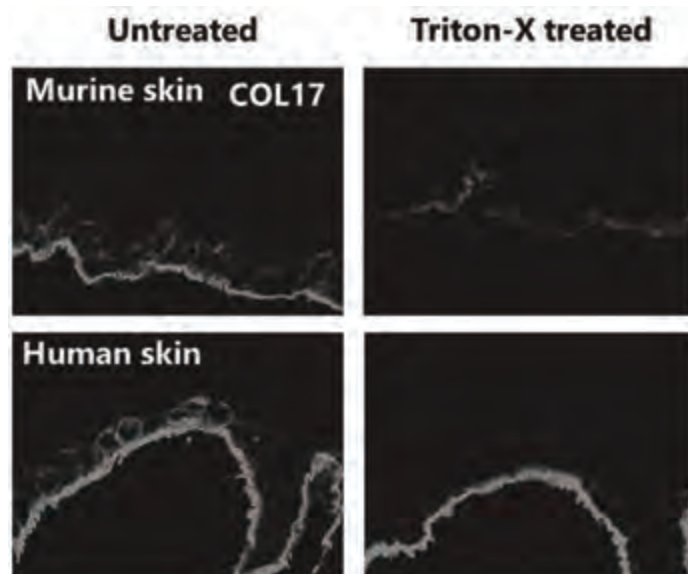


図2 ヒト・マウス表皮のCOL17の分布とTriton X-100処理による影響

置ることが明らかとなった。さらにこれを証明するために超解像度顕微鏡を用いた観察を行った。表皮基底細胞においてCOL17とデスモソーム関連蛋白を二重染色したところ、apicolateral portion でみられるCOL17はデスモソームと共局在しないことが明らかとなった。

## 2) COL17のノックダウンによる

### 培養表皮細胞の動態の解析

培養ヒト表皮細胞をCOL17に対する2種類

のsiRNAで処理し、その後の増殖能を評価した。ノックダウン効率はいずれも80%程度であった。細胞増殖曲線を観察すると、COL17ノックダウン群でやや細胞増殖が減少していた(図3)。また、colony formation assayではノックダウン群とコントロールの間に明らかな差は見られなかった(図3)。COL17ノックダウン48時間後に、培養ヒト表皮細胞の遺伝子発現を解析したところ、分化マーカー・増殖マーカーいずれも大きな変化は見られなかった。

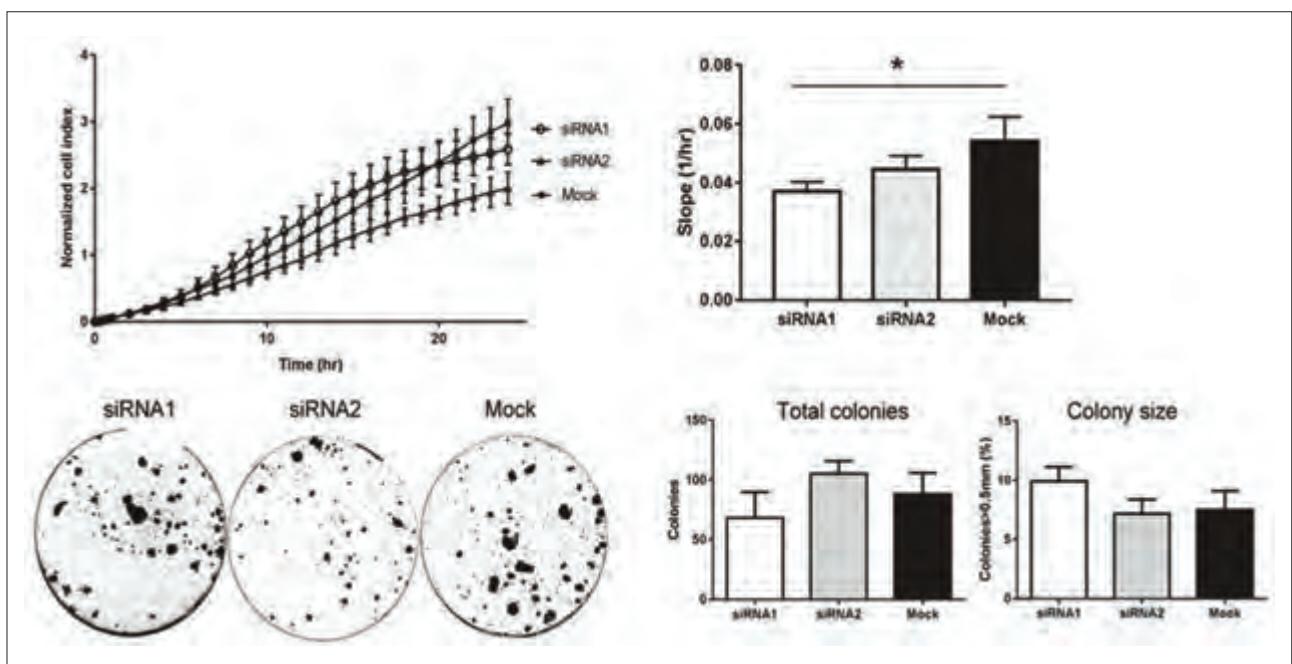


図3 ヒト培養表皮細胞のCOL17ノックダウンによる細胞増殖曲線(上)とcolony formation assay(下)



# 高齢者の認知機能と食習慣、 $\alpha$ -ディフェンシン、腸内細菌叢およびその相互作用の解明

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

鵜川 重和

研究期間 平成27年度～平成28年度（3年計画2年目）  
助成金（実績総額） 3,700,000円

## I. 研究活動の概要

我が国では、今から10年後の平成37年までに認知症の人が700万人を超えると推計されている（厚生労働省，2015）が、未だその予防法は確立していない。

ヒトの腸管内には約1000種類、重さにして約2kg、総数100兆個にも及ぶ腸内細菌が共存し、叢を成している。ヒトの胎児は腸内細菌を持っていないが、生後に食物、免疫系、環境などさまざまな影響を受けながら腸内細菌叢を形成して行くことが知られている（Nicholson, 2012）。近年、腸内細菌叢の破綻（dysbiosis）が、動物実験を中心に腸疾患（Zellar, 2014）、糖尿病（Qin et al., 2012）、肥満（Le Chatelier et al., 2013）、脳機能、特にうつ症状や統合失調症発症を増加させる（Cryan & Dinan, 2012）と報告され、注目が集まっている。一昨年、オーストラリアの研究者 Daulatzai らによって dysbiosis が認知機能低下と関連するとの仮説（Daulatzai, 2014, 2015）が報告されたものの、ヒトを対象にその仮説が検証された例はなく、腸内細菌叢、食習慣・身体活動等の生活習慣や腸内代謝物を含めて認知機能と検討された疫学研究も無い。

本研究の分担研究者である中村らは、小腸陰窩基底部に位置する Paneth 細胞から分泌され、強力な殺微生物作用で感染防御に寄与している抗菌ペプチド  $\alpha$ -ディフェンシンの測定方法を確

立し、マウスを用いた実験により  $\alpha$ -ディフェンシンは病原菌を強く殺菌するが、常在菌にはほとんど殺菌活性を示さないことを明らかにした（Masuda, Sakai, Nakamura, Yoshioka, & Ayabe, 2011）。その菌選択性は、 $\alpha$ -ディフェンシンが腸内細菌叢を制御している可能性を示唆するものである。しかし、今のところ、ヒトにおける  $\alpha$ -ディフェンシンと腸内細菌叢との関連、ならびに  $\alpha$ -ディフェンシンを増減させる生活習慣は不明である。

そこで、本研究は、65歳以上の高齢者を対象に食習慣を含めた生活習慣、 $\alpha$ -ディフェンシンによる dysbiosis、腸内細菌叢およびその代謝物と認知機能との関連、さらにそれらの相互作用を明らかにする。本研究は、農林水産省革新的技術創造促進事業（異分野融合共同研究）「世界の健康に貢献する日本食の科学的・多面的検証」（研究代表者：玉腰暁子）で収集した生体試料を用いて追加測定を実施することで、認知機能および  $\alpha$ -ディフェンシン、腸内細菌叢のゲノム解析を行うものである。

本研究は、北海道大学が北海道寿都町の協力を得て実施している。

## I. 質問紙郵送調査

\* 研究デザイン：前向きコホート研究

\* 対象地区：北海道寿都町（人口3,344人、面積95.3km<sup>2</sup>、主要産業：漁業・農業）

- \* 対象者：寿都町に居住する 65 歳の高齢者 988 名（平成 27 年 5 月 17 日現在）のうち、調査に協力した者。
- \* 調査時期：平成 27 年 5-8 月
- \* 調査項目
  - 食習慣の評価には、Brief-type self-administered diet history questionnaire(BDHQ) (Kobayashi et al., 2011)、日本型食習慣調査票を用いた。
  - 健康に関することとして健康状態、既往歴、受診状況、服薬状況、健康リテラシー、教育歴、健康行動（ワクチン接種、健康情報収集方法）、生活習慣に関することとして喫煙、飲酒、運動・外出、睡眠、職業、これらに関することとして、うつ、首尾一貫感覚、困ったときの相談相手、家族との関係性、主観的健康感、個人・家族要因として、性、年齢、出身地、収入、同居者、家族構成、車の所有、地域に関することとして、居住年、社会参加、周囲の環境、移動手段についての情報を得た。

## II . 集合型調査

- \* 場所：寿都町内の自治会館 13 ヶ所 調査時期：平成 27 年 7 - 10 月
- \* 対象者：質問紙郵送調査協力者のうち、集合型調査にも協力した者
- \* 調査項目：身長・体重・体組成 (InBody430)、筋力 ( $\mu$ Tas F-1)、重心動揺 (FDM-S)、動脈硬化度 (VS-3000TN)、骨密度 (踵骨) (A-1000EXP II)、身体活動量 (HCJ-750C) の測定、血液 (血清、血漿、パフィーコート)、尿を採取した。
- \* 認知機能の評価：Mini-Mental State Examination (MMSE)(Folstein, Folstein, & McHugh, 1975)、Frontal Assessment Battery (FAB)(Dubois, Slachevsky, Litvan, & Pillon, 2000)
- \* 便の収集：調査協力者から糞便各 4g の提供を受けた。採便後 4℃の保冷状態で回収し、回収

後はすみやかに - 80℃フリーザー内で冷凍保存した。

- \* 細菌 DNA の抽出：冷凍保存した糞便をビーズ式破碎装置 FastPrep 24(MP Biomedicals, Santa Ana, CA, USA) およびジルコニアビーズを用いて粉碎した。次いで、糞便の懸濁液 200  $\mu$  L から核酸抽出装置 Magtration System 12GC (Precision System Science, Japan)、試薬として MagDEA DNA 200 (Precision System Science) を用いて細菌の DNA を抽出した。
- \* 16SrRNA 遺伝子のシーケンスは、イルミナ社製 MiSeq を用いた。解析プロトコルは、Preparing 16S Ribosomal RNA Gene Amplicons for the Illumina MiSeq System ([https://www.illumina.com/content/dam/illumina-support/documents/documentation/chemistry\\_documentation/16s/16s-metagenomic-library-prep-guide-15044223-b.pdf](https://www.illumina.com/content/dam/illumina-support/documents/documentation/chemistry_documentation/16s/16s-metagenomic-library-prep-guide-15044223-b.pdf)) に従った。
- \* メタゲノムデータのシーケンスは、株式会社理研ジェネシスに委託した。ライブラリの調整には、Nextera DNA Library Preparation Kit を用いた。解析にはイルミナ社製 HiSeq2500 を用いて、一サンプルあたり約 4000 万リードの情報を得た。

## III . 倫理的配慮

本研究は、北海道大学医の倫理委員会承認を受けて実施している（承認番号：医 15-002、医 15-045）。

## II . 研究の成果

質問紙郵送調査には 812 人（回収率 82.2%）が協力し、そのうち集合型調査には 290 人（812 人の 35.7%）が参加した。調査協力者 290 人のうち、231 人から糞便各 4g を回収し、-80℃フリーザー内で冷凍保存した。平成 27 年度は、収集した糞便 231 検体のうち、181 検体について



細菌の DNA 抽出を実施した。平成 28 年度は、50 検体について細菌の DNA 抽出を完了させた。次いで、231 全検体について、16SrRNA 遺伝子のシーケンスを実施した。さらに、認知機能、血液、尿、体組成等すべての測定結果が揃っており、研究の発展性が非常に高い 44 検体を選択しメタゲノム解析を実施した。

来年度は、糞便中の  $\alpha$ -ディフェンシンの測定とシーケンスデータの解析を実施することで、高齢者の認知機能と食習慣、 $\alpha$ -ディフェンシン、腸内細菌叢およびその相互作用の検討を行う。

### 引用文献

- \* Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2012). Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature Reviews: Neuroscience*, 13(10), 701-712.
- \* Daulatzai, M. A. (2014). Chronic functional bowel syndrome enhances gut-brain axis dysfunction, neuroinflammation, cognitive impairment, and vulnerability to dementia. *Neurochemical Research*, 39(4), 624-644.
- \* Daulatzai, M. A. (2015). Non-celiac gluten sensitivity triggers gut dysbiosis, neuroinflammation, gut-brain axis dysfunction, and vulnerability for dementia. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*, 14(1), 110-131.
- \* Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., & Pillon, B. (2000). The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*, 55(11), 1621-1626.
- \* Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-198.
- \* Kobayashi, S., Murakami, K., Sasaki, S., Okubo, H., Hirota, N., Notsu, A., Date, C. (2011). Comparison of relative validity of food group intakes estimated by comprehensive and brief-type self-administered diet history questionnaires against 16 d dietary records in Japanese adults. *Public Health Nutrition*, 14(7), 1200-1211.
- \* Le Chatelier, E., Nielsen, T., Qin, J., Prifti, E., Hildebrand, F., Falony, G., Pedersen, O. (2013). Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*, 500(7464), 541-546.
- \* Masuda, K., Sakai, N., Nakamura, K., Yoshioka, S., & Ayabe, T. (2011). Bactericidal activity of mouse alpha-defensin cryptdin-4 predominantly affects noncommensal bacteria. *Journal of Innate Immunity*, 3(3), 315-326.
- \* Nicholson, D. J. (2012). The concept of mechanism in biology. *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 43(1), 152-163.
- \* Qin, J., Li, Y., Cai, Z., Li, S., Zhu, J., Zhang, F., Wang, J. (2012). A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*, 490(7418), 55-60.



# 呼吸器の加齢性変化と疾患機序の解明

国立長寿医療研究センター・老化機構研究部  
免疫研究室長

杉本 昌隆

研究期間 平成27年度～平成28年度（3年計画2年目）  
助成金（実績総額） 4,197,142円

## I. 研究活動の概要

加齢は様々な疾患のリスクを増やす原因となる。特に呼吸器において慢性閉塞性肺疾患（COPD）は、我が国を始め多くの国々で死因の上位を占める極めて重大な疾患である。COPD罹患率は加齢とともに上昇することが疫学的調査により明らかになっているが、その理由について明確に示す科学的根拠は得られていない。当該研究では、細胞老化の視点から、肺気腫の発症・進行に老化がどのように絡むのかを明確にし、さらに老化細胞を標的とするアプローチが呼吸器疾患治療・予防に有効であるか検証を行っている。

半世紀以上前に、ヒトを含む哺乳動物の正常細胞は限られた分裂寿命（Hayflick limit）を持つことが発見された。この現象は「細胞老化」と名付けられ、生体内において極めて重要な癌抑制機構として機能することが明らかになっている。近年では、細胞老化が加齢と共に様々な組織で蓄積し、生体機能の加齢性変化や疾患の発症に関与する可能性が指摘されている。報告者は最近、生体内から任意の時期に老化した細胞のみを特異的に排除可能なトランスジェニックマウスを作製した。呼吸器は加齢に伴って弾性を失う。その結果、呼気時に収縮が不完全になるために換気能が低下（1秒量の低下）する。トランスジェニックマウスを用いて呼吸機能検査を行ったところ、若齢マウスと比較して加齢マウスでは顕著な肺弾性の低

下がみられたが、老化細胞を排除した加齢マウスでは、肺弾性に著しい回復が認められた。これらのことから、呼吸器の加齢性変化には老化細胞の蓄積が重要な役割を持ち、また老化細胞を除去することにより可逆的に呼吸機能を回復可能であることを示唆している。

本研究計画は平成27年度に開始し、初年度と次年度（昨年度）においては、老化細胞が肺組織の機能低下を起こすメカニズムについて解析を行い、国際誌で発表を行った。さらに昨年度からは、代表的な呼吸器の加齢性疾患である肺気腫の発生や進行に細胞老化がどのように関与するのかについて明らかにすることを目的とし、マウス肺気腫モデルを樹立して、老化細胞の排除が病態の進行に及ぼす影響について解析を開始した。本研究計画を遂行することにより、加齢に伴う生体機能の変化や疾患の発症に、細胞老化が寄与するメカニズムについて、これまでになかった全く新たな知見が得られることが期待される。細胞老化が呼吸器疾患に関与する可能性は、ヒト病態解析から得られている相関関係からも、可能性は高いと考えられる。実験的にこれらの因果関係を証明することができれば、呼吸器疾患の治療戦略に新たなブレークスルーが得られることが期待される。

## II. 研究の成果

平成28年度は、①老化細胞が肺組織の機能低下を起こすメカニズムについて前年度より引き続

き解析、および②マウス肺気腫モデルの樹立を行い、細胞老化が呼吸器病態に及ぼす影響の解析を行った。

①老化細胞が肺組織の機能低下を起こす  
メカニズムに関する解析

昨年度までに申請者は、独自に樹立した老化細胞除去マウス (ARF-DTR マウス) を樹立した。ARF-DTR マウスではジフテリア毒素 (DT) の投与により、生体から老化細胞を任意の時期に特異的に排除可能である。このマウスを利用し、肺組織から老化細胞を特異的に排除することにより、呼吸器の加齢性変化を改善させることに成功した。呼吸器では加齢とともに、弾性線維の低下に起因する組織コンプライアンスの上昇と、それに付随する形態的变化 (肺胞径の増大と肺胞壁厚の現象) がみられる。これらは哺乳動物においては少なくともヒト、マウスで共通してみられる現象であるが、老化細胞を排除した老齢 ARF-DTR マウス肺では、エラスチン線維の回復とともに、組織弾性の回復、肺胞径の減少、さらに肺胞壁厚の回復が認められた。さらにマイクロアレイにより遺伝子発現プロファイリングを行ったところ、肺組織で加齢性変化を示した遺伝子の半数以上が老化細胞依存的な発現変化を示していたことが分かった (これらデータに関しては、昨年度

報告書に記載)。したがって肺組織の老化現象の多くは、加齢に伴って蓄積する老化細胞を原因とすることが強く示唆された。

組織の生理機能変化を追跡する上で、原因となる細胞を同定することは必須である。そこで肺組織のどの細胞が細胞老化を起こしているのか調べた。肺の柔組織は主に、肺胞表面に存在する I 型上皮細胞、肺胞内でサーファクタントを分泌する II 型上皮細胞、血管内皮細胞および線維芽細胞によって構成される。免疫組織染色による解析から、ARF-DTR マウス老化細胞で発現するルシフェラーゼは、主に肺胞付近の線維芽細胞マーカー (ER-TR7) を発現する細胞で見られることが示された。さらに詳細な解析を行うために、肺組織を酵素処理後、密度勾配で上皮細胞と線維芽細胞を含む各分を調製し、上皮マーカー (Ep-CAM) および間葉系マーカー (Sca-1) を発現する細胞をセルソーターによって分取し、ルシフェラーゼ活性の測定を行ったところ、Sca-1 陽性細胞で主にルシフェラーゼ活性が認められた (図 1)。これらの結果から、加齢によって細胞老化は主に線維芽細胞で誘導されることが強く示唆された。

また、肺胞洗浄液 (BALF) 中に回収される免疫細胞について調べたところ、細胞老化マーカーの発現は認められなかったが、老化細胞に依存して好中球の割合が増加することが明らかに

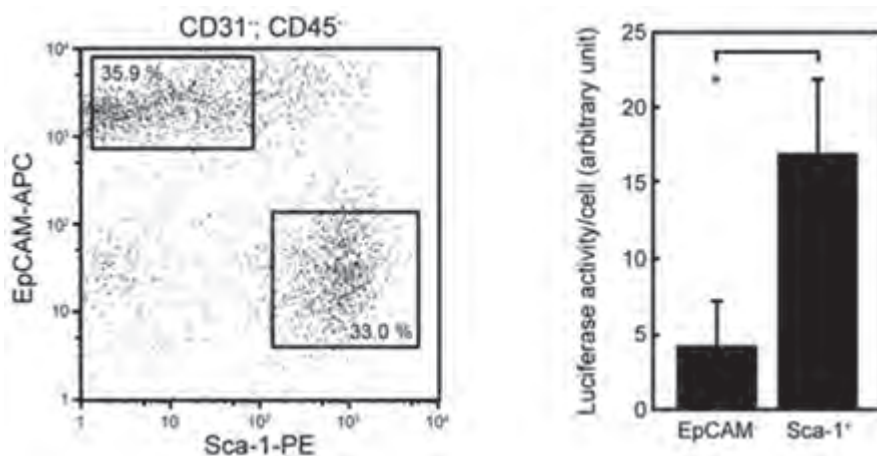


図 1

細胞老化は主に肺胞線維芽細胞に見られる。(左) セルソーターにより肺胞上皮細胞 (EpCAM 陽性) と線維芽細胞 (Sca-1 陽性) を分取した。(右) 分取した細胞からライゼートを調製し、ルシフェラーゼアッセイを行った。\* P<0.05 を示す。

なった (図 2)。好中球では特異的なエラスターゼ (ELANE) が発現し、エラスチン線維の分解を誘導する。ELANE の発現も加齢マウスでは増加し、老化細胞を排除することにより若齢と同レベルまで低下した。これらの結果から、線維芽細胞の細胞老化は免疫細胞にも影響を与えて肺組織の加齢性変化を起こし得ることが考えられた。

②マウス肺気腫モデルの樹立と細胞老化が  
気腫病態に及ぼす影響の解析

さらに昨年度は、マウス肺気腫モデルを樹立し、老化細胞が病態に及ぼす影響について解析を行った。マウスにブタ膵臓由来のエラスターゼ (PPE) を吸入させることにより、高い再現性を持って肺気腫を誘導可能であることが多く報告されている。これにより誘導される肺気腫はヒト汎小葉性

肺気腫に近いモデルであると考えられている。申請者の研究室においても、エラスターゼ吸入モデルを樹立し、完全な再現性を持って肺気腫を誘導する系を確立した (図 3)。

次に ARF-DTR マウスを DT もしくは PBS で前処理し、1 週間後に PPE を投与して肺気腫を誘導し、老化細胞の排除が気腫病態に及ぼす影響について、スパイロメトリーによる解析を行った。PPE 投与肺では肺胞壁の著しい崩壊により、顕著なコンプライアンスの上昇が認められる。しかしながら DT 投与により老化細胞を前もって排除した肺では、コンプライアンスの上昇はほぼ完全に抑制されていた (図 4)。これらの結果から、老化細胞が存在することにより、肺気腫が生じやすい環境が形成されていることが強く示唆された。

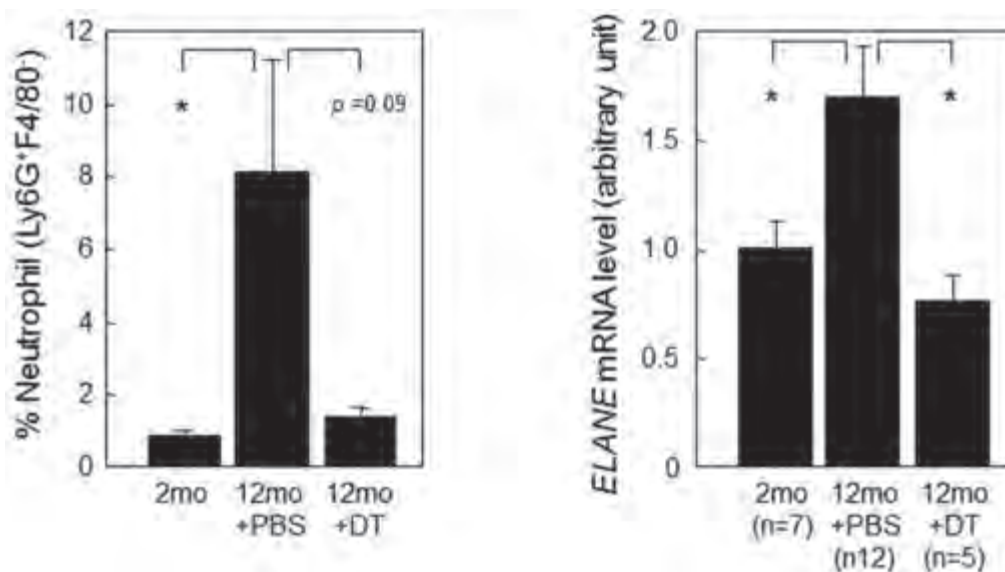


図 2

BALF 好中球は老化細胞依存的変動を示す。(左) フローサイトメトリーにより、BALF 中の好中球割合を解析した。(右) 肺組織 RNA 中の ELANE の発現をリアルタイム PCR により解析を行った。

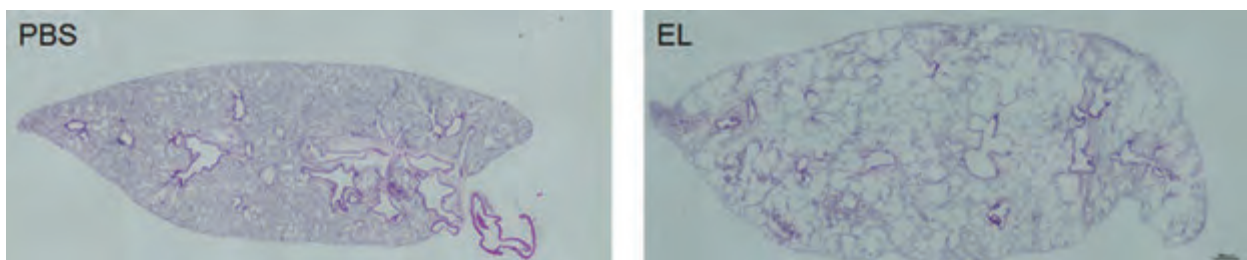


図 3

6 か月齢雌性マウスに PPE を経鼻投与し、3 週間後にマウス肺を摘出し、組織切片を HE 染色した。(左) コントロール PBS 投与マウス、(右) PPE 投与マウスの肺組織像。

今後は上記モデルのさらなる詳細な解析を行うとともに、ヒトでより深刻な問題となっている喫煙刺激によって誘導される小葉中心性肺気腫モデルも用いて、老化細胞の影響について解析を行う予定である。

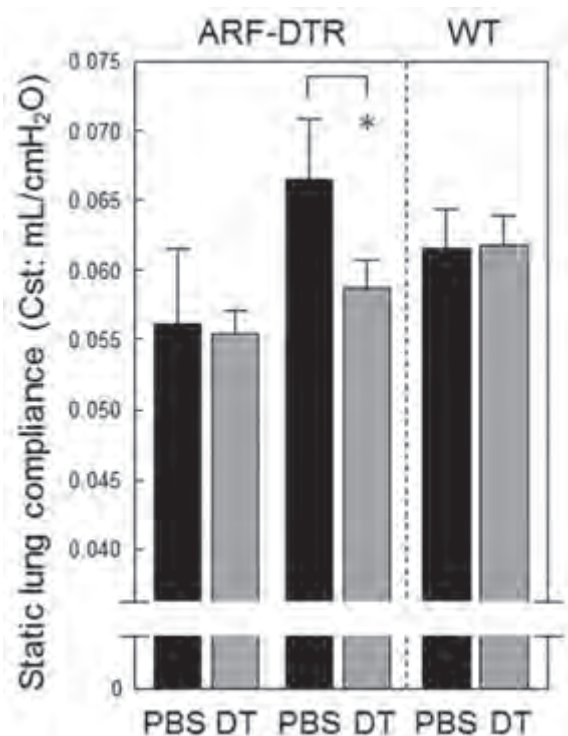


図 4

6 か月齢雌性 ARF-DTR もしくは野生型マウスを DT もしくは PBS を腹腔内投与し、1 週間後にさらに PPE を経鼻投与した。PPE を投与して 3 週間後にマウスを屠殺し、スパイロメトリーにより肺組織のコンプライアンスを測定した。\* P<0.05 を示す。

# 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

東北大学大学院歯学研究科  
准教授

相田 潤

研究期間 平成27年度～平成28年度（3年計画2年目）  
助成金（実績総額） 5,036,577円

## I. 研究活動の概要

**研究タイトル:** 高齢者の死亡リスクの地域差に寄与する要因の検討

### 目的:

都市や郊外といった地域により、寿命や要介護認定者の発生に地域差が存在することが知られている。このような地域差は、地域ごとの高齢者の平均年齢だけでなく、地域の医療資源やソーシャル・キャピタルといった地域環境、高齢者の家族構成（独居やそれ以外の世帯構成）や経済状態、健康状態や保健行動といった多様な個人要因などが原因となって生じていると考えられる。これらの要因がどの程度地域差に寄与しているのかを明らかにすることは、高齢者の健康の地域差の解消のための施策の立案に重要な知見を生み出すと考えられる。

地域差の程度を把握し寄与する要因を解明するために、これまでマルチレベル分析を用いた研究が実施されてきた (Aida, et al., 2013)。しかしながら、死亡や要介護状態の発生をアウトカムにしたコホート研究において、マルチレベル生存分析を用いてどのような要因が、どの程度地域差に寄与しているのか、定量的に把握した研究は少ない (Murayama, et al., 2012)。また、自治体間の地域差だけでなく、同じ自治体内部での地域差も存在するが、両者を同時に考慮した研究はこれ

までほとんど存在しない。これには、3レベル以上の分析が必要であるが、3レベル以上のマルチレベル生存分析を用いた研究もあまり実施されてこなかった。

そこで本研究では、高齢者の死亡の発生リスクの自治体間および小学校区間の地域差の程度を把握し、地域差に多様な要因がどの程度寄与しているのかを把握することを目的として実施した。

### 方法:

本研究は、都市・郊外を含む多地域で実施されている大規模コホートである日本老年学的評価研究 (Japan Gerontological Evaluation Study, JAGES プロジェクト。PI: 近藤克則) の2010年調査をベースラインとしたコホート研究である (Tani, et al., 2016)。コホート研究として全国24自治体の131,468人に質問紙が配布され、85,161人から有効回答が得られ (回収率65%)、その内81,980人のその後の死亡を追跡することができた (追跡率96%)。日常生活動作に問題が無く、小学校区コードの存在する77,156人 (男性35,956人、女性41,200人) のデータを本研究の解析に用いた。年齢、自治体の人口10万人当たりの診療所数、小学校区のソーシャル・キャピタル (Saito, et al., 2017)、個人の等価所得、教育歴、家族構成、社会参加、社会的連帯、互酬性、うつ傾向、既往歴、歯の状態、BMI、飲酒、喫煙、運動 (歩行時間)、健診受診の変数を用いた。解

析は性別で層化した、自治体と小学校区を考慮した3レベルマルチレベル生存分析を行った。解析にはStata14.2(StataCorp.Texas,USA)を用いた。

**結果：**

24自治体・452の小学校区の77,156人(男性35,956人、女性41,200人)の対象者の平均追跡日数は968日(最大1345日、中央値1027日)であった。1000人年あたりの死亡率は男性で24.2(死亡数2,286人)、女性で11.1(死亡数1,223人)であった。マルチレベル生存分析による追跡期間中の死亡発生の自治体間の分散(ランダム効果)を図1(男性)と図2(女性)に示す。男性では自治体間の分散は0.055(SE=0.014)、

小学校区間の分散は0.036(SE=0.013)で自治体間の差のほうが大きかった。女性では、自治体間の分散は0.029(SE=0.014)、小学校区間の分散は0.005(SE=0.017)と男性に比べて地域差は小さく、特に小学校区間の地域差は少なかった。図に、各変数を追加投入していった場合に、どの程度地域間の分散が説明されて小さくなっていくかを示す。地域による年齢構成の差は、自治体間の地域差を大きく説明した。男性で26%、女性で36%の自治体間の地域差が年齢で説明された(Model2)。地域変数(自治体の人口10万人当たりの診療所数、地域のソーシャル・キャピタル)も、自治体間の地域差をより大きく説明した(Model3)。個人の社会変数(等価所得、教育歴、家族構成、社会参加、社会的連帯、互酬性)

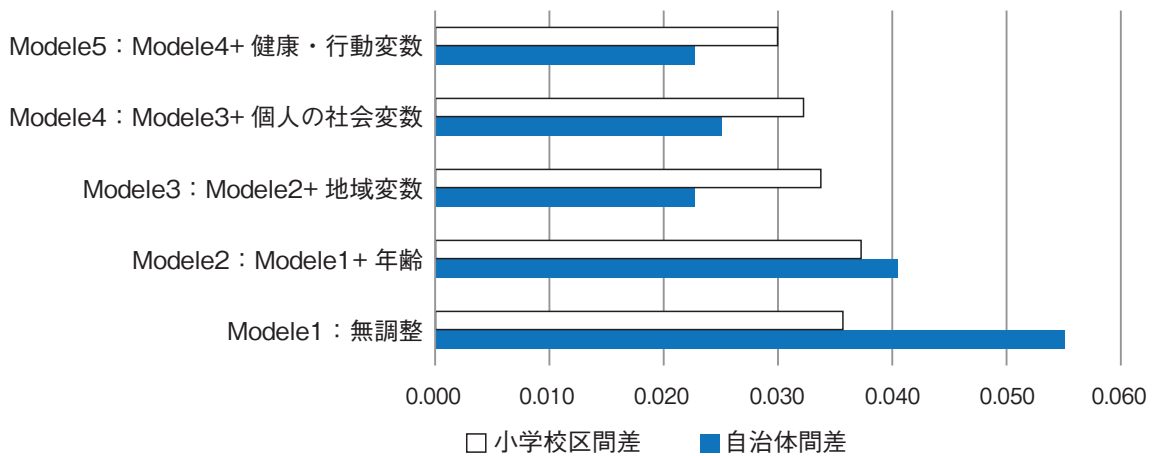


図1 3レベルマルチレベル生存分析による追跡期間中の死亡発生地域差のモデルによる違い(男性)

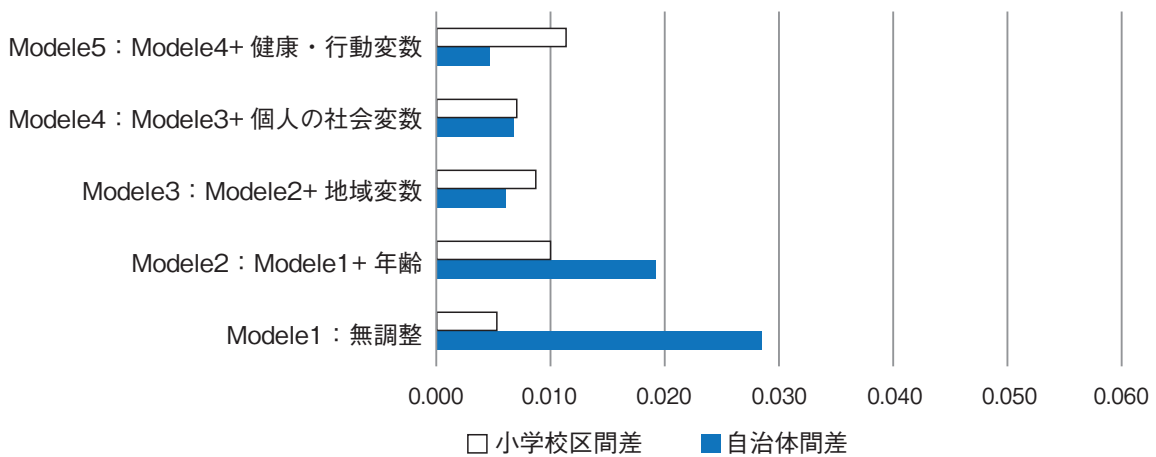


図2 3レベルマルチレベル生存分析による追跡期間中の死亡発生地域差のモデルによる違い(女性)



および健康・行動変数（うつ傾向、既往歴、歯の状態、BMI、飲酒、喫煙、運動（歩行時間）、健診受診）は男性で小学校区間の差を説明した。女性では、もともと地域差が少ないため、これらの変数により明確な一貫した傾向は認められなかった。

#### 考察：

本研究から次のことが明らかになった。最大1345日間の高齢者の追跡による地域による死亡リスクの地域差には、地域の年齢構成が最も大きくかかわっていたものの、自治体内の地域差（小学校区間の地域差）については年齢構成で説明できなかった。一方で地域変数は自治体間差および小学校区間差を説明した。男性においては、個人の社会変数、健康・行動変数は小学校区間差を説明した。女性では、もともと地域差が少ないため、これらの変数により明確に説明されなかった。

自治体間の死亡率の地域差および自治体内部での地域差がみられるが、それらに寄与する要因は異なる可能性があることが示唆された。この結果は、健康格差をどのレベルに焦点を絞るかにより、とるべき対策が異なることを示唆している。どのレベルの健康格差に対応するかにより、今回示された結果を考慮する必要があると考えられた。

#### 文 献

Aida J, Kondo K, Kawachi I, et al. (2013) "Does social capital affect the incidence of functional disability in older Japanese? A prospective population-based cohort study" *J Epidemiol Community Health* 67(1):42-47.

Murayama H, Fujiwara Y and Kawachi I (2012) "Social capital and health: a review of prospective multilevel studies" *J Epidemiol* 22(3):179-87.

Saito M, Kondo N, Aida J, et al. (2017) "Development of an instrument for community-level health related social capital among Japanese older people: The

JAGES Project" *J Epidemiol* 27(5):221-227.

Tani Y, Kondo N, Nagamine Y, et al. (2016) "Childhood socioeconomic disadvantage is associated with lower mortality in older Japanese men: the JAGES cohort study" *Int J Epidemiol*.



# 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

大阪大学国際医工情報センター  
寄附研究部門講師

柳澤 琢史

研究期間 平成27年度～平成28年度（3年計画2年目）  
助成金（実績総額） 3,700,000円

## I. 研究活動の概要

本研究では脳磁図を用いたニューロフィードバックにより高齢者の認知機能を改善させるための新しい治療法の開発を目的とする。平成27年度は、視覚認知機能のMEGによるニューロイメージング方法の開発、とリアルタイム脳磁計によるニューロフィードバック法の開発を行った。平成28年度は視覚認知機能のニューロイメージングについて更に検討すると共に、開発したニューロフィードバック法を若年及び高齢健常者に適用し、視覚認知機能の改善効果を検証した。

視覚認知機能のMEGによるニューロイメージングについては、健常若年者を対象として、様々なカテゴリーの画像に対する視覚認知課題施行時の脳磁図を計測し解析した。計測したセンサー信号からVariational Bayesian Multimodal Encephalography (VBMEG)を用いて皮質の電流源を推定し<sup>1)</sup>、各電流源の持つ視覚情報を抽出した。さらに、これらの活動と、提示した画像のカテゴリーとをSupport vector machineで機械学習した。すると、一次視覚野とFFAなどの皮質電位だけから、被験者が認知している画像のカテゴリーが統計的に有意な確率で推定できることが示された<sup>2)</sup>。

次に、リアルタイム脳磁計を使って、脳活動をオンラインで解読(decode)し、その結果に応じたフィードバックを被験者に与えるシステムを

構築した。平成27年度の成果として、運動時の脳活動を解読して、脳信号から運動内容を推定することで、被験者と同じ動きをするロボットができることを示し<sup>3)</sup>、同じシステムを重度の運動麻痺がある患者に適用して、運動企図を脳信号から推定し、念じるだけで動くロボットができることを示した<sup>4)</sup>。平成28年度においては、これを使って脳活動を修飾できることを示した。

一例として、同システムを幻肢痛患者に適用した。幻肢痛は四肢切断後に生じる難治性疼痛であり、感覚運動野での活動異常が痛みの原因と考えられている。そこで、幻肢痛の原因として考えられている大脳皮質運動野での異常な皮質再構築を、フィードバックにより異なる皮質表象に変化させることで、痛みが軽減できることを示した<sup>5)</sup>。これにより、リアルタイム脳磁計を使ったニューロフィードバックが皮質活動を変化させ、幻肢痛という高次知覚を修飾できることが示された。

本年度はさらに、これら2つの要素を組み合わせ、視覚認知内容のDecodingをリアルタイムにフィードバックすることで、視覚認知機能の改善を目指した。このような方法はDecoded Neurofeedback (DecNef)と呼ばれ、これまでにない新たなニューロモジュレーションとして臨床的効果が期待される<sup>6)</sup>。また、脳磁図は非常に高価な計測機器であるが、ここで得られた結果を脳波やMRIなどに応用することで、誰でも簡単に受ける事ができる治療に繋げることができる。

これらの成果により、高齢者の認知機能が改善し、認知症の予防・改善に繋がることで、高齢者が生き生きと社会に参加しながら長生きできる社会が実現を目指す。

## II. 研究の成果

平成 28 年度では、若年健常者を対象として、様々なカテゴリーの視覚刺激に対する脳活動を脳磁計により計測し、その認知内容のカテゴリーを推定することで、視覚認知情報を抽出する方法を開発した。被験者には図 1 に示すような様々なカテゴリーの画像を各カテゴリー 4 枚ずつ提示し、その際の脳磁界を計測した。

計測された脳磁界反応が各カテゴリーについて、どの程度変化するかを ANOVA によって評

価した。各頂点での平均電位を 9 つのカテゴリー間で one-way ANOVA により検定し、その F 値を脳表にマップした。図 2 左に示すように一次視覚野と側頭葉底面の FFA など高い F 値の分布が見られ、同領域にて、カテゴリー情報がコードされていることが示唆された。

更に、皮質電位を Support vector machine に入力してカテゴリーの機械学習を行った。10-fold cross validation にて推定精度を評価すると、画像定時後 200ms での脳活動を用いると、約 3 割の正答率で 9 種類のカテゴリーを推定できることが明らかになった (図 2 右)。これより、画像提示後 200ms 周囲での脳磁界信号には画像のカテゴリー情報が含まれていることが示された。

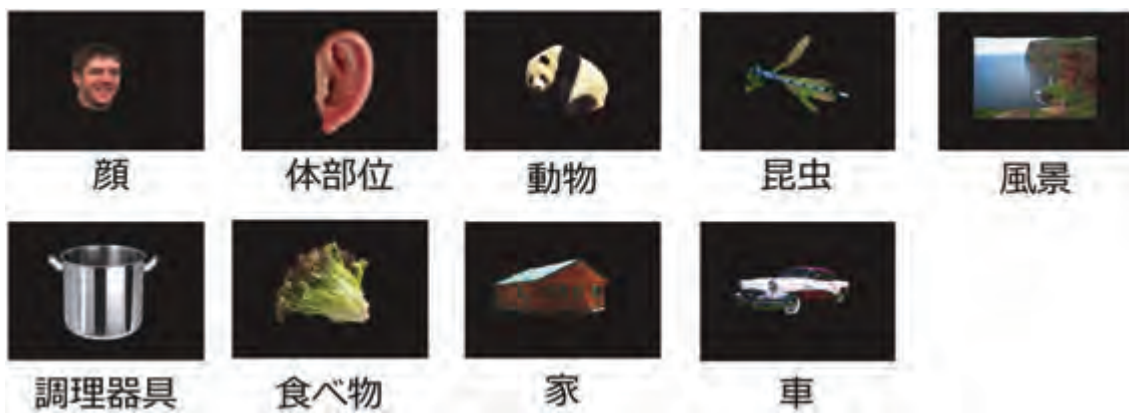


図 1 様々なカテゴリーの画像

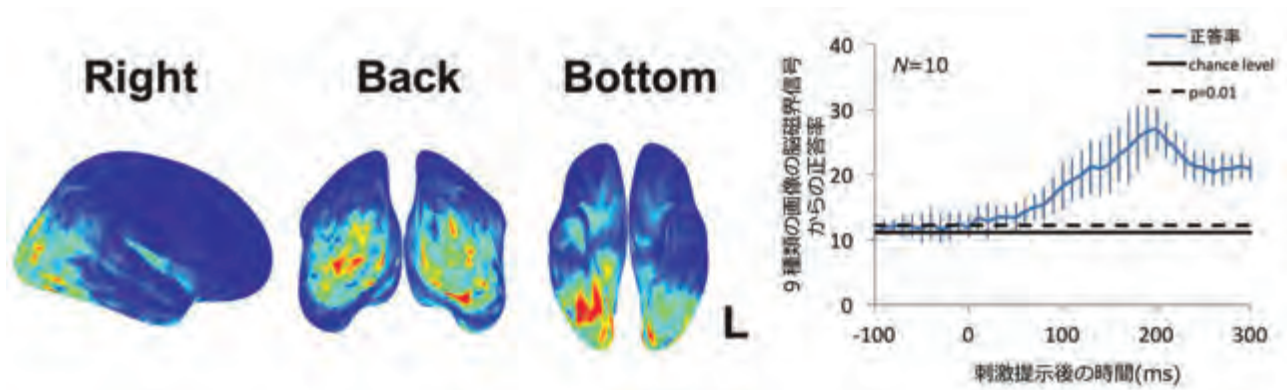


図 2 9種類 of 画像に対する皮質活動の差異 (F 値) とカテゴリー推定精度

## 参考文献

- 1) Fujiwara, Y., et al., A hierarchical Bayesian method to resolve an inverse problem of MEG contaminated with eye movement artifacts. *Neuroimage*, 2009. 45(2): p. 393-409.
- 2) Nakamura, M., et al., Categorical discrimination of human body parts by magnetoencephalography. *Front Hum Neurosci*, 2015. 9: p. 609.
- 3) Fukuma, R., et al., Closed-Loop Control of a Neuroprosthetic Hand by Magnetoencephalographic Signals. *PLoS One*, 2015. 10(7): p. e0131547.
- 4) Fukuma, R., et al., Real-Time Control of a Neuroprosthetic Hand by Magnetoencephalographic Signals from Paralysed Patients. *Sci Rep*, 2016. 6: p. 21781.
- 5) Yanagisawa, T., et al., Induced sensorimotor brain plasticity controls pain in phantom limb patients. *Nat Commun*, 2016. 7: p. 13209.
- 6) Shibata, K., et al., Perceptual learning incepted by decoded fMRI neurofeedback without stimulus presentation. *Science*, 2011. 334(6061): p. 1413-5.



# 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)

国立長寿医療研究センター  
長寿診療看護師

平野 優

研究期間 平成27年度～平成28年度 (3年計画2年目)  
助成金 (実績総額) 670,297円

## I . 研究活動の概要

高齢者が入院することは、それ自体が再入院や機能低下のリスクになると言われている。特に認知症を有する高齢者にとって、入院によるストレス、負担は大きく、入院を機に ADL や認知機能が入院前より低下することも多く経験する。また、入院から在宅・療養場所へ移行する期間は、高齢患者にとって混乱や不安定な時期であると言われる、この時期に不必要な再入院を招く可能性のある有害事象が出現する割合が高いことが示されている。

欧米では、この時期に介入するケアのことを、移行期のケア (transitional care) と呼び、その介入効果として、再入院の減少、等が明らかにされており、介入の必要性を示したものが多く報告されている。

超高齢化社会を迎える日本においても、地域包括ケアシステムの推進のための取り組みとして、施設間や多職種が連携し、療養場所へ安心・安全かつ円滑に移行するための支援が求められ、「予期せぬ再入院の増加」の予防は注目されている。

診療看護師として、予期せぬ再入院の予防のためのケア介入の効果と、診療看護師としての役割を見出す目的で研究を開始している。

本研究における再入院とは、「退院後 6 週間以内の緊急再入院」と定義する。

## II . 研究の成果

2015 年度は、2014 年 1 月～12 月に当センターに入院した 4897 名の全診療科患者の再入院率を確認した。他の診療科と比較し、再入院率に有意差のあった高齢者総合診療科に入院した患者 442 名を対象に、再入院した患者の背景や要因を明らかにすることを目的とし分析した。対象患者 442 名を再入院群 (6 週間以内の再入院)、非再入院群に分けて解析した結果、有意差を認められたのが、要介護の高さ (要介護 3 以上)、認知症の合併であった。2016 年度にさらに解析を加えたところ、入院時の Alb 値、介護食 (経管栄養を含む)、療養場所 (自宅以外) 等の要因も有意差を認め、再入院に大きく影響していることが新たに明らかになった。退院転帰別では、再入院群と非再入院群の死亡率に有意差を認める結果であった (表 1)。

次に、再入院時の主病名を分類すると、肺炎が 47 名中 21 名 (44.7%) と約半数を占めた (図 1)。また、同主病名で再入院した患者は 47 名中 23 名 (48.9%)、その中でも肺炎を主病名とした患者の割合が 13 名 (28%) と最も多いことから、肺炎を繰り返し発症し、入院していることが示唆された。さらに、再入院群の退院転帰は、軽快・治癒が 30 名 (63.8%)、転院が 3 名 (6.4%)、不変 1 名 (2.1%)、死亡が 13 名 (27.7%) と死亡率が比較的高く、死亡退院した再入院群患者

13名中6名(46.1%)の主病名が肺炎の結果であった(図2)。

再入院群の退院転帰は、軽快・治癒が30名(63.8%)、転院が3名(6.4%)、不変1名

(2.1%)、死亡が13名(27.7%)と死亡率が比較的高かった(図2)。さらに、死亡退院した再入院群患者13名中6名(46.1%)の主病名が肺炎の結果であった(図3)。

表1 高齢者総合診療科の再入院患者の要因

患者数 (n = 442 名)	再入院群 (n = 47 名)	非再入院群 (n = 395 名)	p-value
性別 (男性 : 女性)	15 名 : 32 名	113 名 : 282 名	p = 0.63
平均年齢	85.7 歳	85.8 歳	p = 0.91
要介護度 (3 以上)	35 名	187 名	p < 0.01
認知症	34 名	139 名	p < 0.01
介護食 * 経管栄養含む	40 名	281 名	p = 0.04
Alb 値 (入院時)	3.19	3.36	p = 0.02
療養場所 (自宅以外)	28 名	171 名	p = 0.03
退院転帰 (死亡割合)	13 名	57 名	p = 0.02

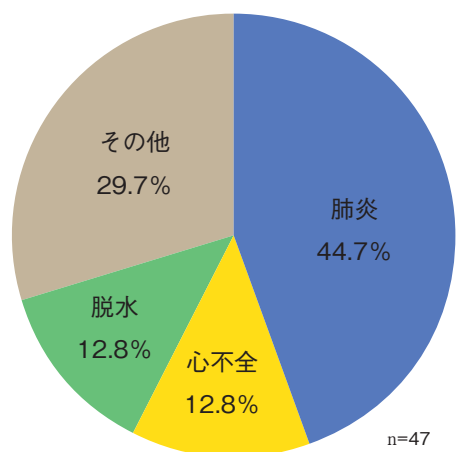


図1 高齢者総合診療科の再入院時の主病名

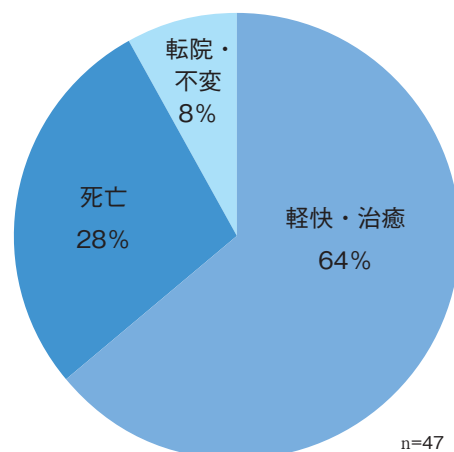


図2 再入院時の退院転帰

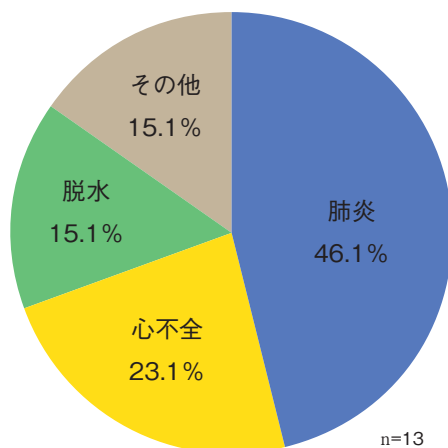


図3 死亡退院した再入院群患者の主病



### <まとめ>

昨年度に引き続き、高齢者総合診療科の再入院患者のその背景と要因をさらに解析を加えた。その結果、再入院率が高い要因として、肺炎を主病名として入院し、認知症を有した要介護3以上の高齢者患者であることが明らかになった。現在は、その要因を有する高齢者患者への介入に向けた取り組みを開始している。

### <現在の取り組み、今後の研究課題>

再入院率が高い要因を有する高齢者患者に対し、患者、家族の同意、主治医の同意を得て、日常診療も一貫として、退院後訪問を実施している。

目的としては、欧米の Nurse Practitioner (NP) が実施している移行期のケアプログラムを参考にし、長寿診療看護師として介入することで、安心・安全に地域での療養に移行し、その療養を継続できること、また、予期しない再入院を予防する効果があるのかを前向きに検討することとしている。

方法は、欧米の移行期の NP が介入するケアプログラムを参考とし、再入院率が高い要因を有する高齢者を対象に、入院時から退院後の療養までの定期的なフォローアップ介入（訪問、電話連絡）を実施することを予定している。具体的なケア内容については、検討中である。

現在までに訪問した患者は5名で、自宅2名、施設3名であった。5名中3名は退院直後～数日に間にせん妄、混乱を来す状態を認めた。また、高齢者総合診療科の解析の中で、再入院した患者の3割は退院後1週間以内の再入院であったことから、退院後、療養先への初回訪問の時期は、数日の間から1週間以内に実施する必要があると推測される。そのように、タイミングよく介入することで、問題解決や継続看護に貢献できると考える。現在のところ、いずれの患者も6週間以内の再入院をすることなく、療養生活を継続している。入院から退院後の療養までの定期的なフォローアップ介入は効果的である可能性がある。

今後も介入を継続し、その効果を分析する予定である。また、患者・家族や療養先施設職員の満足度調査の実施も検討している。



# 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

香川大学 工学部 知能機械システム工学科  
講師

佐藤 敬子

研究期間 平成28年度（2年計画1年目）  
助成金（実績総額） 1,664,300円

## I. 研究活動の概要

### 【研究概要】

本研究課題は、高齢者の視覚特性に配慮した情報端末の配色設計を最終目標とする。特に、高齢者にとって「見やすく、見分けやすいディスプレイ」の設計を目指して、以下の3課題を主目的として研究を実施する。

課題1：高齢者の視覚特性を考慮したモニタ用フィルタの理論検討及び設計

課題2：設計したモニタ用フィルタの評価実験、複数の照明条件下における色弁別実験の実施

課題3：高齢者向けディスプレイ設計に応用可能な補正技術の提案とシステム応用

### 【研究背景】

現代社会ではスマートフォン等の普及により、色彩情報を持つメディアが一般化している。色覚にハンデを負う白内障や緑内障患者だけでなく、高齢者にとっても加齢による水晶体濃度増加に伴い視覚機能の低下が起こることは避けられない。色の見えは年齢を通じて比較的安定している一方で、色弁別能力は特に低照度条件において加齢とともに減少するといわれる。そのため、高齢者にとって、色彩の種類が増えれば増えるほど弁別しにくい色合わせの問題が起こりやすい。特に、暗い照明や低彩度の色条件下では色弁別機能が悪化

することが知られており、快適な視環境のためには、見る環境に適した照度と、低彩度にならないように配慮することなどが求められる。

申請者らはこれまでに、色覚異常者（一般に色弱や色盲とよばれる）が弁別しやすいように、画像を補正するシステムの構築を目指して研究を行ってきた。色覚異常者の異常の形態や程度には個人差があるだけでなく、人間の視覚特性自体、客観的に評価することが難しいため、個々にとって最適な補正がなされることは困難である。これまでの研究成果として、個人の色知覚特性を表す客観的指標としてカテゴリカル色知覚に着目し、色覚異常者に対する視覚実験から、モニタ上においては「色の輝度」が色名応答の安定度に大きく影響を与える等の知見を得た。さらに、色覚異常者の色知覚を補助するために開発されたx-chromeレンズをモニタ上で模擬することにより、色覚異常者の色弁別能力を向上させることが可能であるという仮説のもと、レンズの分光特性を用いて、モニタ上に赤色フィルタを適用することにより、強度色覚異常者の色弁別を上昇させることを可能にした。

本研究課題では、申請者らがこれまで研究を進めてきた、「色覚異常者の色弁別を助けるためのモニタ用フィルタ設計技術」を、高齢者の視覚特性を考慮したフィルタ開発に応用可能かどうかを検証するとともに、視環境に応じてディスプレイの配色調整や輝度調整を行うために必要な知見を

視覚実験から明らかにし、ディスプレイをはじめとした表示媒体の配色設計に応用するための技術の提案を行うため、下記3課題について研究を実施する。

### 【課題1：高齢者の視覚特性を考慮したモニタ用フィルタの理論検討及び設計】

視覚工学分野では、高齢者を対象にした心理物理実験（視覚実験）データから、高齢者におこりうる視覚特性の問題がさまざまな環境条件下が明らかにされている。特に、水晶体濃度増加による分光的な変化が大きな問題であるが、網膜に到達する短波長帯光の量は大きく減少する一方で、長波長光の量はほとんど影響をうけないということが明らかにされている。そこで、課題1では、準備状況でも述べたように、これまで申請者らを取り組んできた色覚異常者の視覚特性を考慮したモニタ上に適用可能なフィルタの設計の理論と技術を、高齢者の視覚特性に合わせたものに応用可能かどうかを検討したうえで、評価実験を繰り返しながらモニタ用フィルタの設計を行うことを目的とする。

### 【課題2：設計したモニタ用フィルタの評価実験、複数の照明条件下における色弁別実験の実施】

課題1によって設計したモニタ用フィルタを用いた評価実験を行う。具体的にはモニタ上での色弁別実験を行うことによって、作成したフィルタによって高齢者の色弁別を補助することができるかどうかを検討する。さらに、複数の照明条件下においても評価実験を行い、様々な視環境に対応できるようにフィルタの調整を行う。

### 【課題3：高齢者向けディスプレイ設計に応用可能な補正技術の提案とシステム応用】

課題2の評価実験から、高齢者向けディスプレイ設計への応用を見据えたディスプレイの配色調整技術の提案を行う。また、実用化を目指した評価実験を行う。

本研究課題は、高齢者の視覚特性に基づいたフィルタ設計とその評価実験から情報端末機器の

ディスプレイ設計へ応用できる知見を明らかにする試みであり、現時点で高齢者の視覚特性を考慮したディスプレイ設計及び環境条件に合わせたディスプレイ調整技術への応用例は現段階では見られない。また、本技術の提案によって、見る人（高齢者）、見る環境に合わせたディスプレイの設計が可能であり、少子高齢化先進国として、高齢者の安全性や使う時の心地よさを実現できると考える。パソコンやスマートフォンが普及している現代社会において、人にやさしい高次的な視点からのカラーユニバーサルデザインの実現であり、その社会的意義は大きい。

## II. 研究の成果

平成28年度は、研究実施期間の1年目であった。課題1における成果として下記2点について述べる。

### 【成果1：照明条件が高齢者の視覚特性に及ぼす影響】

本課題では、照度条件が高齢者の知覚彩度に影響を及ぼすことを踏まえ、刺激色に対する鮮やかさの知覚を2種類の方法により調べた。実験1ではエレメンタルカラースケーリング法により、鮮やかさを色味として評価し、実験2では、一対比較法により2色間の鮮やかさを相対評価した。実験は、50lx、500lx、1000lxの計3条件の異なる照度条件下で、若年者と高齢者それぞれに刺激色を呈示し、それぞれの色の彩度を実験参加者の主観で評価させた。色刺激にはTOYO COLOR FINDER 1050（東洋インキ社製）から20色を使用した（図1）。

実験1では、高齢者と若年者における知覚彩度をエレメンタルカラースケーリング法により観察した。実験には正常な色覚を有する66～83歳の高齢者10名と、20～23歳の若年者10名の計20名が参加した。その結果、年齢×彩度の交互作用に有意差が確認された。具体的には、高彩度色においては高齢者と若年者の彩度平均スコアに有意差が確認されたが、低彩度では有意差は

見られなかった（図2）。これにより、低彩度色については、高齢者と若年者の知覚彩度の差はそれほど大きな差ではないことが示された。また照度の影響は見られなかった。

実験2では一対比較法による色の鮮やかさの相対評価を行った。その結果、高齢者は、低彩度色間の鮮やかさを同程度に評価しており、低彩度色の彩度弁別は若年者より困難である可能性が示唆された（図3）。また、低彩度の黄色と青色間の組み合わせで、若年者は異なる鮮やかさと評価した一方で、高齢者は同程度の鮮やかさとして知覚していることが示された。

### 成果2：モニタ用着色フィルタの有効性

成果2では、これまで申請者らが取り組んできた色覚異常者用フィルタ（赤色フィルタ）の設計が、高齢者の視覚特性に合わせたものに応用可能かどうかを検討するため、現在提案している赤色フィルタの有効性を、視覚実験により示すことを目的とした。具体的には、再現した赤色フィルタがどのような色彩の弁別性に対し有効なのかを調査するため、2分視野を用いた色弁別閾値の測定を行うことで、フィルタの有効性と高齢者の視覚特性に合わせた設計を行う上で知見を明らかにした。



図1 色刺激

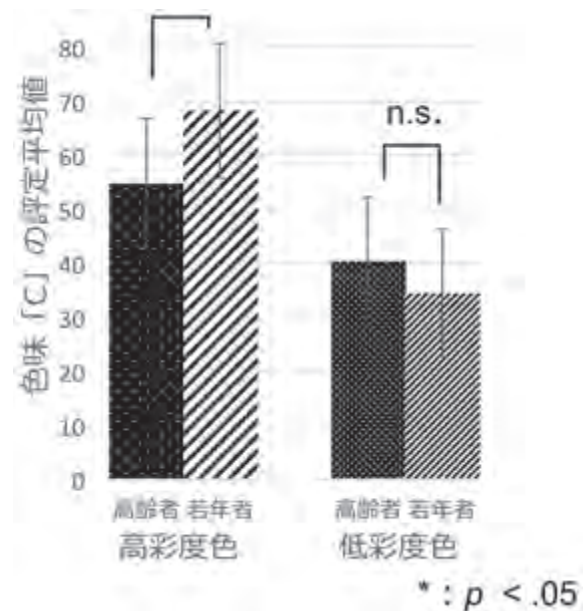


図2 高齢者と若年者の知覚彩度

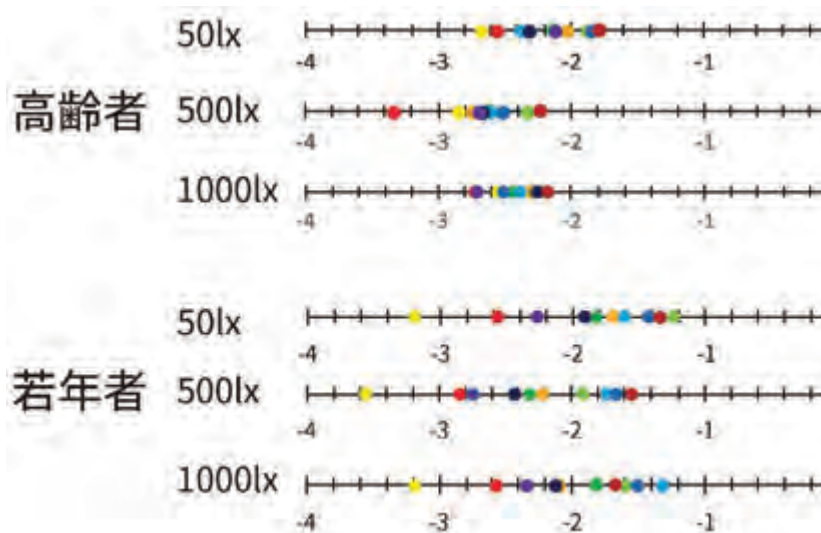


図3 低彩度色における知覚彩度

2分視野実験とは、色味が「異なる」もしくは「同じ」色彩を2色並べ、2色の色味が同じもしくは異なると実験参加者が感じたところを色弁別閾値とする方法である。実験はフィルタ無し条件とフィルタ有り条件で行い（図4）、フィルタ条件間で12色の色刺激に対する色弁別閾値を比較することにより、赤フィルタが有効に働くと色彩を明らかにした。実験には強度2型異常3色覚1名、強度2型異常3色覚3名が参加した。



図4 2分視野による弁別実験

図5にフィルタ条件ごとの強度2型異常3色覚者の弁別楕円例を示す。弁別楕円は、実験により求められた色弁別閾値の範囲を、 $a^*b^*$ 色度図( $a^*$ は赤緑軸、 $b^*$ は黄青軸を表す)で示したものであり、楕円範囲の大きさは色の弁別能力を表現できる。図を見ると、No.1～5(緑、青、無彩色)の楕円はフィルタにより縮小しており、特に、赤緑軸方向への縮小が大きいことが分かる。

実験より、赤色フィルタは強度2型色覚異常者の、特に緑、青、無彩色に対する色弁別能力を向上させることが明らかとなった。また、この色弁別能力向上は、輝度コントラストの変化によるものが大きいことが示唆された。

2年目の研究計画として、これらの知見を踏まえながら、引き続き、視環境に応じてディスプレイの配色調整や輝度調整を行うために必要な知見を、高齢者に対する視覚実験から明らかにし、表示媒体の配色設計に応用するための技術の提案を行う。

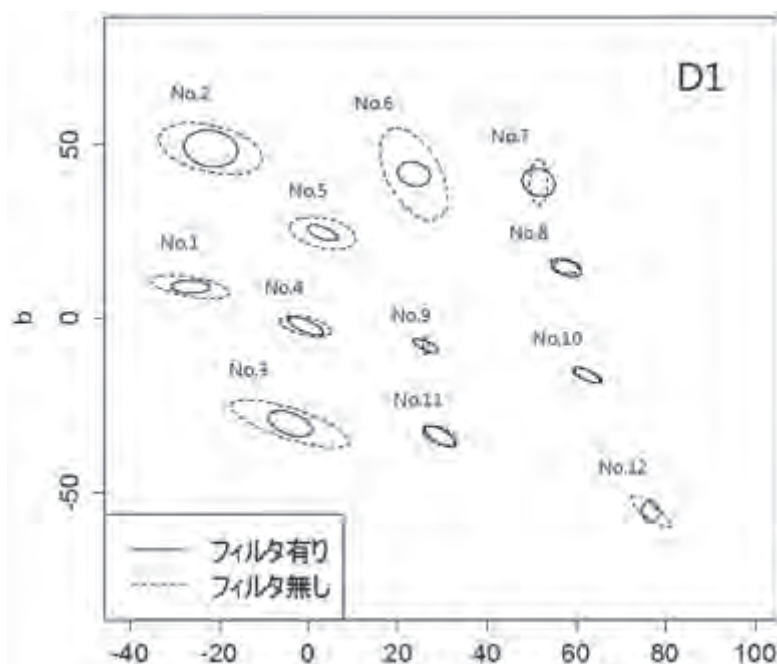


図5 着色フィルタによる弁別楕円の縮小（強度2型色覚異常者の例）

# 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

九州大学病院整形外科  
助教

赤崎 幸穂

研究期間 平成28年度（2年計画1年目）  
助成金（実績総額） 1,500,000円

## I . 研究活動の概要

変形性関節症は、進行性の軟骨変性により関節機能を著しく障害する加齢性疾患であり、日本だけでも約 2,000 万人、世界では約 2 億人が罹患している。さらに、日本における介護保険の要支援者の原因の第 1 位は、変形性関節症を代表とする関節疾患であり、その治療法の開発は、介護を必要としない健康寿命を延ばすために急務である。しかしながら、未だ疾患修飾性治療薬はなく、変形性関節症のさらなる病態機序解明と、その病期進行を抑制する試みが世界的に盛んに行われている。

研究代表者は、長寿遺伝子として知られる Forkhead box O (FOXO) 転写因子に着目し、変形性関節症の軟骨細胞における FOXO 転写因子の機能解析を行ってきた。これまでの成果から、加齢に伴う FOXO 転写因子の機能低下が、活性酸素分解蛋白とオートファジー関連蛋白の発現・調節異常を介して、酸化ストレスによる軟骨細胞障害を来し、変形性関節症進行の原因となることを解明した。

本研究の目的は、これまでの研究成果をさらに発展させ、FOXO 転写因子の活性化による変形性関節症の 2 つの主病態に与える効果を解明し、新規治療薬物を探索することである。変形性関節症の治療標的は、軟骨基質分解の抑制、および軟骨再生の促進の両面に関与する因子が理想的であ

る。そのため、本研究では、軟骨変性過程および軟骨再生過程のそれぞれにおける、FOXO 転写因子の活性化による効果を解析し、さらに変形性関節症動物モデルを用いて、FOXO 転写因子の活性化薬物の投与による治療効果を検討する。

本研究の目的を達成するために、以下の 3 つのアウトラインに沿って実験を遂行する。

### 1. 軟骨変性過程における、FOXO 転写因子の軟骨変性因子発現に与える影響について

**【研究計画】** 軟骨変性過程に起こる軟骨細胞の炎症性サイトカインや軟骨基質分解タンパクの産生亢進に対する FOXO 転写因子の役割を解明する。

**【研究方法】** 活性型 FOXO1 および FOXO3a を発現するプラスミドベクターを導入し、FOXO 過剰発現ヒト軟骨細胞を作成する。また、siRNA や CRISPR/Cas9 を用いて、FOXO の発現を抑制した細胞も作成する。これらの操作で軟骨変性因子である IL-6 や MMPs の発現や産生への影響を RT-PCR や ELISA 法で測定する。さらに、軟骨変性過程の in vitro モデルとして、IL-1  $\beta$  で刺激を行い、MMP-3 や MMP-13 の発現、産生の変化を RT-PCR や ELISA 法で測定する。

### 2. 軟骨再生過程における、FOXO 転写因子の軟骨基質産生に与える影響について

**【研究計画】** 間葉系幹細胞から軟骨細胞への分化過程における FOXO 転写因子の発現調節につい

て明らかにし、軟骨再生過程における軟骨特異的遺伝子発現に対する FOXO 転写因子の役割を解明する。

**【研究方法】** ヒト間葉系幹細胞の軟骨細胞分化過程での、FOXO 転写因子の発現パターンを RT-PCR で解析する。続いて、アウトライン 1 で作成した軟骨細胞に加え、FOXO を過剰発現および発現抑制したヒト間葉系幹細胞を作成する。軟骨再生過程の実験系としては、細胞を 3 次元培養し、軟骨再生過程を再現する。軟骨分化の評価としては、RT-PCR とウエスタンブロット法で軟骨特異的因子である SOX-9 や II 型コラーゲンの発現、産生の変化を測定する。

### 3. 変形性関節症動物モデルに、FOXO 転写因子の活性化薬物投与の治療効果の検討

**【研究計画】** 13-cis レチノイン酸やメトホルミン、3-ヒドロキシ酪酸、フェノフィブラートなどが FOXO の活性を亢進することが報告されている。変形性関節症動物モデルを使用して、これらの薬剤の関節内投与による変形性関節症進行抑制効果を検討する。

**【研究方法】** 日本白色家兎の膝内側半月板切離による変形性関節症モデルを作成し、1 週間ごとに薬物の関節内投与を行い、8 週間後の膝関節を組織学的に解析する。

## II . 研究の成果

人工関節置換術時に変形性関節症患者の軟骨片を採取し、コラゲナーゼ処理後、ヒト軟骨細胞を初代培養した。軟骨細胞の表現型を保つため、継代なしで使用した。

人工関節手術は 2 回 / 週行っているため、複数のドナー細胞を常に培養している。初代ヒト軟骨細胞は、比較的円型であることが軟骨細胞の特徴である。

活性型 FOXO1 および FOXO3a 発現プラスミドベクターを軟骨細胞へ導入し、ウエスタンブロット法にて過剰発現を確認した。また、FOXO に対する siRNA を軟骨細胞へ導入し、FOXO の発現を抑制した細胞を作成した。

FOXO の overexpression で ADAM-TS4 の発現は抑制され、FOXO のノックダウンで ADAM-TS4 の発現が亢進した。

FOXO の活性化によって、軟骨分解酵素の発現を抑制できることが示唆される結果である。

続いて、ヒト間葉系幹細胞 (MSC) の軟骨細胞分化 (3 次元培養下) における、FOXO 転写因子の発現パターンを RT-PCR で解析した。ヒト MSC の軟骨分化過程では、FOXO の発現は有意に亢進した。また、マウス前駆軟骨細胞株である ATDC5 細胞においても、軟骨分化誘導によって FoxO の発現が亢進した。

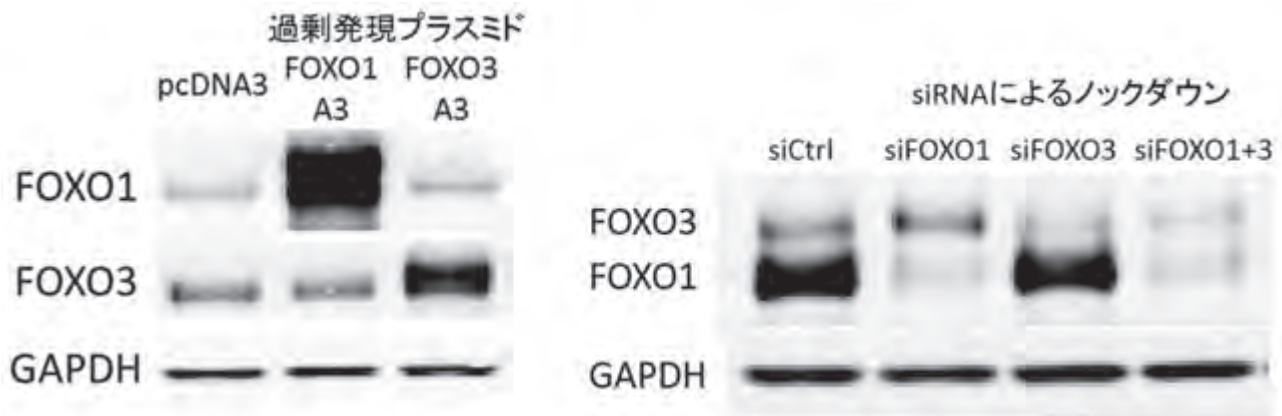


図 1



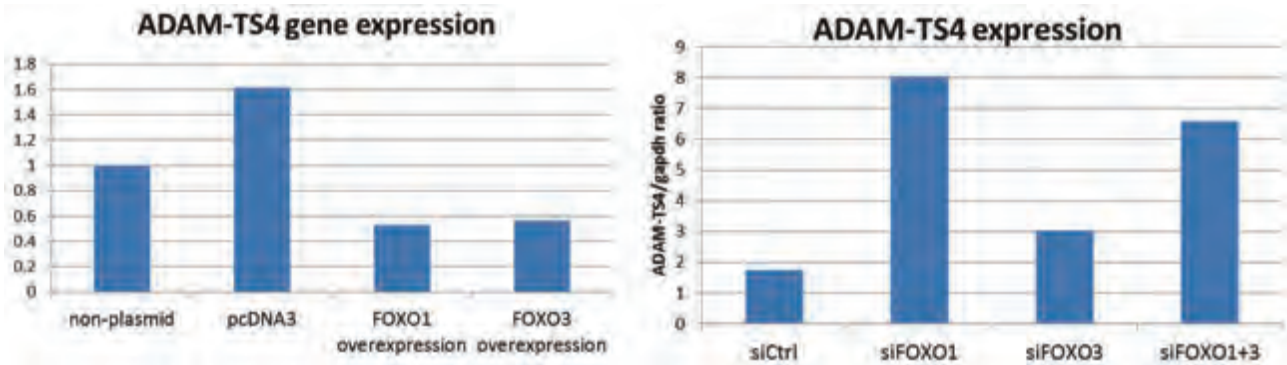


図 2

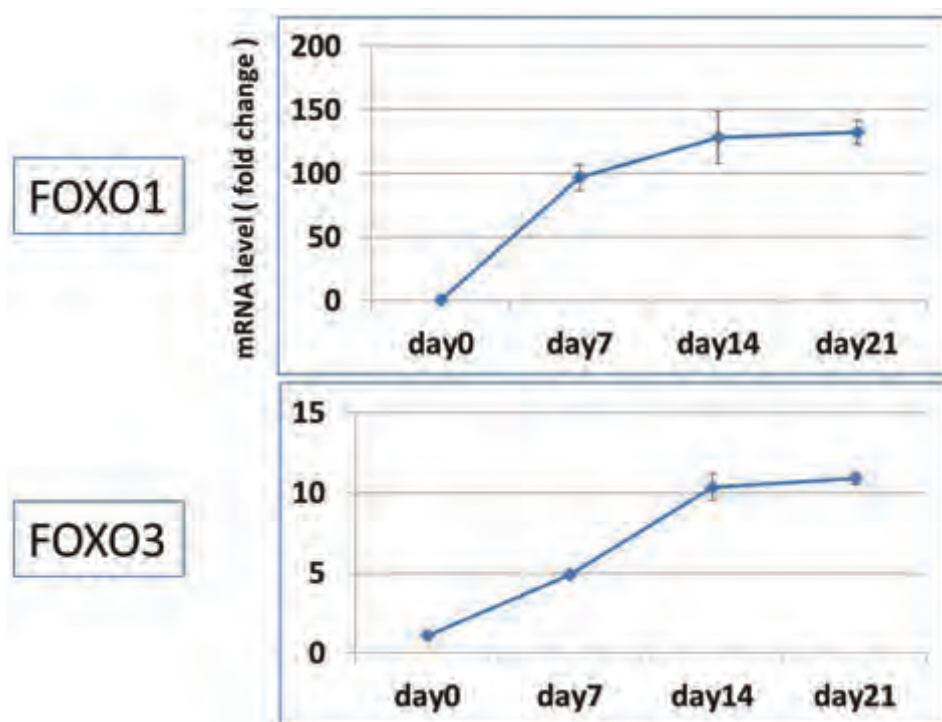


図 3

### これまでの研究成果のまとめ

- ・ヒト OA 軟骨細胞では、FOXO の発現を亢進させると軟骨基質分解酵素（ADAM-TS4 など）の発現が抑制される。
- ・ヒト間葉系幹細胞の軟骨分化過程では、FOXO の発現が亢進する。
- ・マウス前駆軟骨細胞株である ATDC5 細胞においても、軟骨分化誘導によって FoxO の発現が亢進する。

### 今後の計画

軟骨分化には 2 ~ 3 週間かかるため、これまでの初代軟骨細胞の一過性発現亢進モデルでは評価が難しい。そのため、軟骨細胞株 ATDC5 に対して FOXO の過剰発現とノックアウトを CRISPR/Cas9 によるゲノム編集で行う。FOXO を活性化する既知の薬剤をマウス OA モデルに関節内投与し、治療効果を評価する。



# 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

千葉大学予防医学センター  
特任助教

辻 大士

研究期間 平成28年度（3年計画1年目）  
助成金（実績総額） 1,500,000円

## I. 研究活動の概要

2015年度から、新しい介護予防・日常生活支援総合事業（以下、新総合事業）が始まり、全国それぞれの市町村が中心となって対応が進められている。新総合事業では「地域の実情に応じて、住民等の多様な主体が参画し、多様なサービスを充実することで、地域の支え合い体制づくりを推進」（厚生労働省、2015）することで、効率的に介護予防を進めることが目指される。すなわち、地域の実情を把握し計画を立て（Plan）、サロン等の一般介護予防事業を実施し（Do）、その効果を評価し（Check）、改善に繋げる（Action）というPDCAサイクルを回す必要があるが、いずれの段階においても具体的な実践例が乏しく、多くの市町村が手探り状態にある。

どのような地域にどのようなリスクを抱えた高齢者が暮らしているのか、地域の実情や課題を把握（地域診断）する際、手がかかりとなるデータは役所・役場内に散在しているが、十分に活用されていない。介護担当課が保有する日常生活圏域ニーズ調査や基本チェックリストのデータは、要介護リスク評価としての活用が期待される。この他にも、健診担当課が保有する各種健診結果も、要介護認定データと結合すれば有益な情報である。さらに、介護が必要となった原因疾患（国民生活基礎調査、2014）への罹患状況などの医療データは、より直接的なリスク評価を可能にす

る。しかし、それらのデータは別々の課が異なる個人識別番号で管理し、これまでほとんど連携が図られてこなかった。個人情報保護に配慮しつつこれらのデータを連携・活用し、国民の生命や権利・利益を守るための提言が各所でなされているが（国際社会経済研究所、2013；自由民主党、2014）、それを実践し有効性を検討した事例は極めて少ない。

健康・介護・医療データを連携した要介護リスク指標の作成は、どの地域でどのような課題に重点を置いた事業を実施するべきかの決定に役立てられるとともに、その効果を評価し改善策を検討する際にも活用でき、よって新総合事業のPDCAサイクルを効率的に回すことに貢献しうる。そこで、本研究の目的として以下の2つの課題を設定した。

**課題 1.** 市町村が保有する高齢者の健康、介護、医療に関わるデータを連携し、要介護状態への移行と強く関連する要因を集約した要介護リスク指標を作成する。

**課題 2.** 要介護リスク指標を用いた地域診断を実施し、さらにサロン等の事業評価に活用することで、新総合事業を円滑に進める利活用モデルを構築する。

計画1年目の2016年度は、課題1について、本研究の主対象地域であるK市（人口100万人超の政令指定都市、高齢化率26.0%（2015年3月末））における、介護保険、健診、国保年金を担当する各課が保有するデータが格納された情報連携基盤を用いて「要支援・要介護リスク評価尺度」の開発を試みた。この情報連携基盤では、K市が住民票コードをキーとして作成した各被保険者番号間の対応表を介することで、各課のデータが個人レベルで突合可能となっている。なお、この情報連携基盤は、平成27年度総務省事業によって整備され、国立研究開発法人日本医療研究開発機構平成28年度パーソナル・ヘルス・レコード（PHR）利活用研究事業の一環として保守管理されている。本研究では、その情報連携基盤に格納されたデータの中から、2011年度（2011年4月～2012年3月）の基本チェックリスト郵送調査データ（介護保険担当課／計91,716件）、2011年1～12月の健診受診状況と受診結果データ（健診担当課／延べ176,664件）、2011年4月～2015年3月の要支援・要介護認定データ（介護保険担当課／延べ274,318件）、および1999年6月～2015年3月の介護保険第1号被保険者情報データ（介護保険担当課／計472,855件）を抽出し、個人レベルで突合することで分析用のコホートデータセットを作成した（分析対象者：72,127名）。このデータセットを用い、その間の要支援・要介護認定との関連が強い項目を抽出し、関連性の強さに応じて点数を付す「要支援・要介護リスク評価尺度」を開発した。具体的には、追跡期間中の新規要支援・要介護認定をエンドポイントとするCox比例ハザードモデルから得られた非標準化偏回帰係数（ $B$ ）を基に、項目ごとの点数を以下の方法にて決定した。モデルごとに、得られた $B$ の最小値を1.0へと補正し、その補正率を全項目の $B$ に乘じ、小数点以下を四捨五入し整数化した値を各項目の点数とした（Reitz et al. 2010; 竹田ら、2016）。

本研究におけるK市でのデータ結合、分析、結果報告・公表に関して、市の個人情報保護審議

会にて「市民サービスの向上に資すると認められる」として承認を受けた（2015年10月6日）。また、市が保有する秘匿性の高い住民データを取り扱うため、全てのデータ処理や分析は、市役所内に設置した分析用コンピュータ（ネットワーク非接続）を用いて実施した。なお本研究は、千葉大学大学院医学研究院の研究倫理審査委員会の承認を受けて実施した（承認番号：1777、承認年月日：2014年4月16日）。

また課題2について、K市の高齢者を対象とした一般介護予防事業（サロン活動など）が展開されている（あるいは展開予定の）3地域に在住する全高齢者を対象とする郵送調査を実施した。これにより、その地域全体の要介護リスクを評価し、2017年度以降の推移を把握するためのベースライン調査を実施した。

## II. 研究の成果

72,127名を最長1,528日間（約4年2ヵ月間）、平均1,172日間（約3年2ヵ月間）（計231,468人年）追跡したコホートデータセットを構築した結果、本研究のエンドポイントである新規要支援・要介護認定は11,039名（15.3%）であり、1,000人年あたりの認定率は47.7人であった。

女性や高齢であることは高い認定割合と関連していた。基本チェックリスト25項目のうち、第7期介護予防・日常生活圏域ニーズ調査項目にも採用された19項目への各該当（HR = 1.30 - 2.55）、健診非受診（HR = 1.48）、空腹時血糖、HbA1c、HDLコレステロールの各基準への該当（HR = 1.24 - 1.39）は、それぞれ高い認定割合と有意に関連した。

4つのCox比例ハザードモデルによる生存時間解析をステップワイズ法（変数増加法）により実施した。その結果、53～59点が満点（合計点数が高いほど高リスク）となる4つの要支援・要介護リスク評価尺度①～④が作成された（表1参照）。いずれの評価尺度とも、基本チェックリスト「6. 階段を手すりや壁をつたわずに昇っ

ていますか」への該当が最も点数が高かった。また、健診を含めたモデルにおいては、健診非受診に点数が付された。4つの評価尺度の曲線下面積は0.783～0.787であった。新規要支援・要介護認定を判別するカットオフはいずれも20点前後に設定され、感度は0.705～0.730、特異度は0.710～0.731であった。最も限られた項目から構成される尺度④（基本チェックリスト項目のうち、第7期介護予防・日常生活圏域ニーズ調査の必須項目10項目から構成）の合計点数の分布と点数ごとの認定率を図1に示した。点数が高くなるにつれて、右肩あがりに認定率も高くなることが確認された。

以上の課題1の成果は、日本公衆衛生雑誌に採択済みである（辻ら、印刷中）。

また課題2について、K市の高齢者を対象とした一般介護予防事業（サロン活動など）が展開されている（あるいは展開予定の）3地域に在住する全高齢者を対象として郵送調査を実施した。2016年10月～2017年2月の期間中に約3,400票配布し、約1,600票回収した。本報告書を作成した2017年4月現在、得られたデータの集計作業の実施途中である。

計画2年目となる2017年度は、開発された「要支援・要介護リスク評価尺度」が、他の市町村でも同様に適用可能か、交差妥当性の検証をおこなう。また、開発した「要支援・要介護リスク評価尺度」を2016年度のK市の全高齢者のデータを用いて校区ごとに集計し、どのリスクを抱えた高齢者がどの校区に多いのかを調査し、地域課題を明らかにする。明らかになった地域課題を地域包括支援員や社会福祉協議会スタッフ、地域住民らと共有し、解決策について検討を重ねた後に、課題が集積した地域に応じた一般介護予防事業を展開する計画である。

### 発表論文

辻大士, 高木大資, 近藤尚己, 近藤克則. 基本チェックリストと健診データを用いた縦断研究に基づく要支援・要介護リスク評価尺度の開発. 日本公衆衛生雑誌 64(5): 246-257, 2017.



図1 点数の分布と点数ごとの認定率（尺度④）  
平均認定率：15.3%（11,039名 / 分析対象 72,127名）

表1 要支援・要介護リスク評価尺度に採択された項目および点数：辻ら（日本公衆衛生雑誌，印刷中）を一部改変

説明変数	①必須・オプション項目 + 健診項目			②必須・オプション項目 + 健診受診			③必須・オプション項目			④必須項目		
	HR	β	点数	HR	β	点数	HR	β	点数	HR	β	点数
性	1.00			1.00			1.00			1.00		
男性	1.14	0.13	1	1.14	0.13	1	1.15	0.14	1	1.10	0.10	1
女性												
年齢階級	1.00			1.00			1.00			1.00		
65-69歳	1.85	0.62	6	1.86	0.62	6	2.03	0.73	7	2.09	0.74	8
70-74歳	3.42	1.23	12	3.45	1.24	12	4.12	1.42	14	4.12	1.42	15
75-79歳	6.12	1.81	18	6.17	1.82	18	7.36	2.00	19	7.35	2.00	21
80-84歳	9.21	2.22	22	9.28	2.23	22	11.06	2.40	23	11.22	2.42	25
85歳以上												
基本チェックリスト項目（第7期介護予防・日常生活圏域ニーズ調査／必須項目）	1.32	0.28	3	1.32	0.28	3	1.32	0.28	3	1.34	0.29	3
1. バスや電車で1人で外出していますか→はいいえ												
2. 日用品の買物をしていますか→はいいえ	1.13	0.12	1	1.13	0.12	1	1.13	0.13	1	1.19	0.17	2
3. 預貯金の出し入れをしていますか→はいいえ	1.59	0.47	5	1.59	0.47	5	1.60	0.47	5	1.64	0.49	5
6. 階段を手すりや壁をつたわらずに昇っていますか→はいいえ	1.27	0.24	2	1.26	0.23	2	1.26	0.23	2	1.32	0.28	3
7. 椅子に座った状態から何もつかまらずに立ち上がっていますか→はいいえ	1.26	0.23	2	1.26	0.23	2	1.26	0.23	2	1.30	0.26	3
8. 15分位続けて歩いていますか→はいいえ	1.23	0.21	2	1.23	0.21	2	1.23	0.21	2	1.28	0.25	3
9. この1年間に転んだことがありますか→はいはい	1.27	0.24	2	1.27	0.24	2	1.27	0.24	2	1.32	0.28	3
10. 転倒に対する不安は大きいですか→はいはい	1.29	0.26	3	1.29	0.26	3	1.29	0.26	3	1.34	0.29	3
12. BMI (kg/m <sup>2</sup> ) < 18.5	1.28	0.25	3	1.28	0.25	3	1.29	0.25	2	1.39	0.33	3
17. 昨年と比べて外出の回数が減っていますか→はいはい												
基本チェックリスト項目（第7期介護予防・日常生活圏域ニーズ調査／オプション項目）	1.10	0.10	1	1.10	0.10	1	1.11	0.10	1	-		
4. 友人の家を訪ねていますか→はいいえ												
5. 家族や友人の相談にのっていますか→はいいえ	1.17	0.15	2	1.16	0.15	2	1.17	0.15	1	-		
11. 6か月間で2~3 kg以上の体重減少がありましたか→はいはい	1.22	0.20	2	1.23	0.20	2	1.23	0.20	2	-		
19. 自分で電話番号を調べて、電話をかけることをしていますか→はいいえ	1.15	0.14	1	1.15	0.14	1	1.15	0.14	1	-		
20. 今日が何月何日かわからないうつかりありますか→はいはい	1.20	0.18	2	1.20	0.18	2	1.20	0.18	2	-		
健診非受診	1.30	0.26	3	1.25	0.22	2	-			-		
HbA1c (JDS値) >= 5.6%	1.20	0.18	2	-			-			-		
合計点数の範囲	0-59			0-56			0-53			0-55		

BMI: body mass index, JDS: the Japan Diabetes Society, HR: hazard ratio, CI: confidence interval

# 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

大阪市立大学大学院 医学研究科 整形外科  
講師

橋本 祐介

研究期間 平成28年度（3年計画1年目）  
助成金（実績総額） 838,200円

## I . 研究活動の概要

運動器痛の一つであり、本邦1千万人を超えている変形性膝関節症（膝OA）を評価するツールとして、非侵襲的な方法に単純X線があるが、膝痛が出現した時にはまだ単純X線上の変化が出現しておらず、放置されていることがほとんどである。数十年後にレントゲン所見として現れた時には人工関節置換術しか治療の選択肢がない場合も多く、10年先を1年程度で判断できる早期診断技術の確立が急務である。膝痛が出現した時点で、低コストで簡便に膝OAが将来的に発症することがわかれば、早期介入することができ、人工関節置換などの手術数が減じ、医療コストの削減、患者ADLの長期的持続が可能になると考えられる。早期診断として確立している方法は関節鏡手術による軟骨評価であるが、侵襲度の高い処置が必要となり、コストもかかる。最近、低侵襲で軟骨変性変化をとらえることができるツールとしてMRIと血液マーカーが開発されている。T2マッピングというMRI技術の向上によって軟骨内部の変化をとらえ、一見正常に見える軟骨の質の評価が可能となり、採血で得られる軟骨代謝マーカーの血清COMP値はさらに侵襲の少ない検査として有力なツールである。MMP-3は軟骨破壊時にカタボリックな変化をとらえることに有用であると言われている。

本研究はレントゲンや単純なMRIでは出現し

ないような、軽微な軟骨損傷、変性に対して、より鋭敏で低侵襲な方法で検出する事を目的とし、その方法論として、軽微な軟骨変性モデルとしての、前十字靭帯再建術後患者における経時的な軟骨マーカー変化とMRI画像から得られる早期関節症性変化のスコアリング（WORMS score）、T2マッピング変化との相関を調べることで、軟骨損傷予測システムを確立する。

当院における鏡視下靭帯再建術患者に対して、同意の得られた患者を対象とし、採血は通常診療に必要な事項である術前、術後1,3,6,13,28日に加え、術後3, 6, 12か月に採血を施行する。

血液学的検査：

白血球数、白血球分画（好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球）、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、血小板数

血液生化学的検査：

総蛋白、アルブミン、AST、ALT、尿素窒素、クレアチニン、CRP

軟骨マーカー：COMP、col2分解産物

炎症マーカー：MMP-3

血液学的検査：術後3, 6, 12か月

軟骨マーカー：COMP、col2分解産物

炎症マーカー：MMP-3

採血後は速やかに遠心を行い、血清を採取、COMP、MMP-3を測定する。

MRIは通常診療と同様に術前、術後3, 6, 12か月に行う。

血清 COMP、MMP-3 と T2 マッピングの関係を検索する。

さらに術後1年における膝前後不安定性を KT1000arthrometer にて計測し、不安定群と安定群における、T2 マッピング、軟骨マーカーの差を各時期において検討し、軟骨変性時期とそれぞれのパラメーターの至適時期を検討する。

これらの方法が、高齢者膝痛患者に対して鋭敏な方法であるかの確認と、保存療法であるロコモ体操によって、疼痛軽減と、その根拠である軟骨変性の軽減をこれらの T2 マッピング変化、軟骨マーカー変化としてとらえることが最終の目的である。

## II . 研究の成果

28年度は軟骨損傷予測システムの確立を行った。28年度は前十字靭帯再建術を27例に施行し、そのうち24例に同意が得られた。前年度に得られたサンプルと、28年度に得られたサンプルの一部を COMP, MMP-3 の計測を行った。

今年度の検討は、術後1年で ACL 不全がな

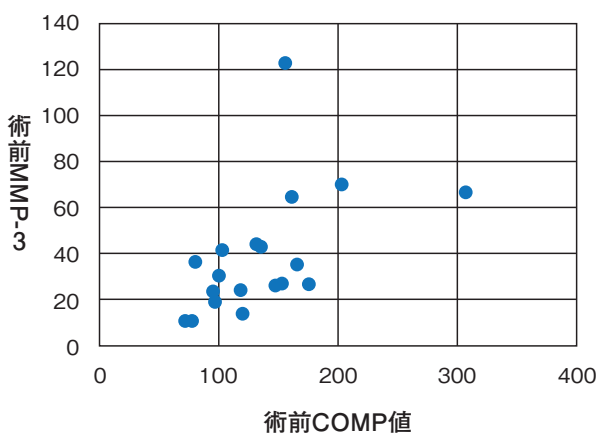
く (KT 健患差 2mm 以内)、術前・術後1年で血清 COMP 値を計測できた19例を対象とした。手術時平均年齢は 28.2 才 (14 歳 ~ 47 歳)、男性 8 例女性 11 例、受傷から手術までの期間は平均 36.8 か月 (1 ~ 306 か月) であった。術前・術後1年で血清 MMP-3、COMP 値を計測した。評価項目は手術時年齢、術前の運動レベル (Tegner Activity Score、以下 TAS)、関節炎の評価として術前後の血清 MMP-3 値、ACL 不全の評価として術前後の KT 健患差、関節症の評価として術前後の MRI (WORMS スコア) とし、COMP 値との相関について比較検討を行った。

### 【結果】

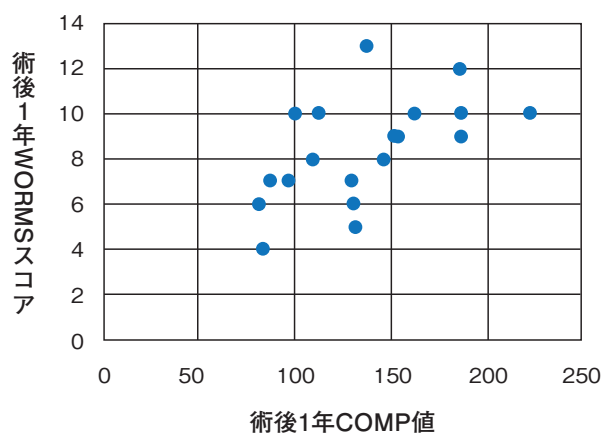
術前後の COMP 値はそれぞれ 136ng/ml、137ng/ml であった。術前 TAS は 5.4 (3-8)、術前後の MMP-3 値はそれぞれ 38.7ng/ml、35.1ng/ml であった。術後1年での KT 健患差は 0.1mm (-1 ~ 1mm) で、術前後の WORMS スコアはそれぞれ 6.9、8.4 であった。

項目	術前	手術 ACL再建	3日	14日	1ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	1年
血液検査 COMP、MMP-3	○		○	○	○	○	○	○
MRI	○	×	×	×	○	○	○	○

図 1



術前COMP値と術前MMP-3値に正の相関あり



術後1年のCOMP値とWORMSスコアに正の相関あり

図 2



術前 COMP 値との相関については術前の MMP-3 値と正の相関を認めた（相関係数 0.53）。術前 COMP 値とその他の項目については相関を認めず、相関係数は年齢・TAS・術前 KT・WORMS スコアの順に 0.38、-0.03、0.20、-0.19 であった。術後の COMP 値については術後の WORMS スコアと正の相関を認めた（相関係数 0.56）。術後 COMP 値とその他の項目については相関を認めず、相関係数は年齢・TAS・術後 MMP-3・術後 KT の順に 0.34、0.14、-0.03、0.35、-0.10 であった。

### 【考察】

ACL 損傷膝は OA を惹起するとされており、外傷や不安定性が軟骨代謝に影響を与える可能性が示唆されている。本研究では、術前の COMP 値と MMP-3 値に相関があったが、過去の報告にみられた年齢との相関は認めなかった。相関係数は術前 COMP が 0.38、術後 COMP が 0.34 であることから、今後症例数を増やして検討する必要があるが、本研究からは ACL 再建術前患者においては、COMP 値は受傷後の関節炎をより反映している可能性が示唆された。また、術後 1 年での COMP 値と WORMS スコアに相関があり、COMP 値が ACL 再建術後の早期変形性関節症評価に有用である可能性が示唆された。



# 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

名古屋大学 環境医学研究所 分子代謝医学分野  
助教

田中 都

研究期間 平成28年度（3年計画1年目）  
助成金（実績総額） 2,000,000円

## I. 研究活動の概要

### 【研究の目的】

近年、種々の慢性疾患に共通の基盤病態として「慢性炎症」が注目されている。従来、動脈硬化や自己免疫性疾患などにおいて慢性炎症の分子メカニズムや病態生理的意義が精力的に研究されてきたが、最近では、肥満や癌、神経変性疾患なども慢性炎症性疾患の一面を有することが明らかになってきた。これらの疾患は加齢に伴って増加することより、「Inflammaging」の概念が提唱されている。例えば、肥満と老化は、慢性炎症やインスリン抵抗性、細胞老化、異所性脂肪蓄積など多くの共通性を有している。

マウス等の実験動物において脂肪組織のインスリンシグナルが寿命を制御するなど、個体老化における脂肪組織の重要性については広く認識されている。脂肪組織は余剰のエネルギーを中性脂肪として蓄える「代謝機能」とアディポサイトカインと総称される生理活性物質を産生・分泌する「内分泌機能」を有しており、これらの脂肪組織の機能低下が個体老化を誘導すると推測される。高齢者では体脂肪量が減少するものの、体内分布が皮下脂肪から内臓脂肪や異所性脂肪にシフトするため、特に皮下脂肪組織の機能不全が示唆される。本研究では、脂肪組織、特に皮下脂肪組織の「Inflammaging」に注目して、以下の3点の解明を試みる。

- (1) 加齢による皮下脂肪組織マクロファージの機能変容の分子機構
- (2) 加齢による皮下脂肪組織線維芽細胞の機能変容の分子機構
- (3) 栄養療法や運動療法による皮下脂肪組織機能の改善効果の分子機序

これらの研究を通し、高齢者における皮下脂肪組織機能不全の分子機構を明らかにするとともに、加齢関連疾患に対する新しい治療戦略の創出をめざす。

### 【研究活動内容】

- (1) 加齢による皮下脂肪組織マクロファージの機能変容の分子機構

1年齢（加齢）および10週齢（若齢）マウスの皮下脂肪組織を用い、脂肪組織全体の遺伝子発現変化を検討した。また、コラゲナーゼ処理して得られた脂肪組織間質細胞より、FACS Aria IIIを用いてマクロファージ（CD11b陽性 F4/80陽性細胞）を単離し、解析に用いた（図1）。

- (2) 加齢による皮下脂肪組織線維芽細胞の機能変容の分子機構

加齢および若齢マウスの皮下脂肪組織をコラゲナーゼ処理して得られた脂肪組織間質細胞より、FACS Aria IIIを用いて間葉系幹細胞マーカーであるplatelet-derived growth factor receptor- $\alpha$  (PDGFR  $\alpha$ )を指標に細胞を単離し、解析に用いた。また、1型コラーゲン遺伝子

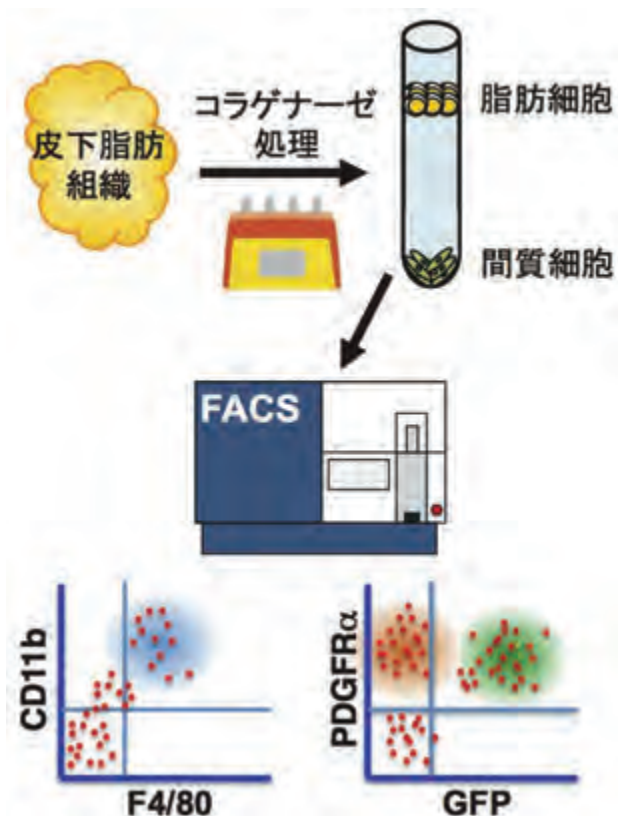


図1 脂肪組織からの間質細胞採取

プロモーターの制御下に GFP を発現する Col1-GFP レポーターマウスを用い、加齢および若齢マウスの皮下脂肪組織からコラーゲン産生細胞を単離し、解析に用いた。

(3) 栄養療法や運動療法による皮下脂肪組織機能の改善効果の分子機序

加齢および若齢マウスに交感神経刺激を行い、皮下脂肪組織の応答を検討した。即ち、アドレナリン受容体β3アゴニストである CL-316,243 を1週間連続で腹腔内投与し (1 mg/kg BW)、皮下脂肪組織を採取し、解析に用いた。

II. 研究の成果

(1) 加齢による皮下脂肪組織マクロファージの機能変容の分子機序

脂肪組織全体で遺伝子発現変化を検討したところ、加齢により皮下脂肪組織におけるマクロファージマーカー (F4/80 など) の増加が認められ、皮下脂肪組織全体で炎症性変化が生じている可能性が考えられた。皮下脂肪組織は内臓脂肪組織に比較して、単位脂肪組織重量当たり

れる間質細胞数が1桁少ないことが分かり、採取できる1個体当たりの CD11b 陽性 F4/80 陽性細胞数は非常に少ないため、数匹分をまとめて n=1 として細胞を単離した。現在、加齢によるマクロファージの質的変化を検討中である。

(2) 加齢による皮下脂肪組織線維芽細胞の機能変容の分子機序

加齢マウスでは、線維芽細胞の起源となる PDGFR α 陽性細胞が皮下脂肪組織間質細胞中で増加することが分かった。また、ごく最近、脂肪組織間質細胞中の PDGFR α 陽性細胞は、CD9 を指標として CD9 高発現、CD9 低発現細胞に分類され、肥満の脂肪組織では CD9 高発現細胞が増加し、脂肪組織線維化を促進する報告がなされたが (Cell Metab. 25:673-685, 2017)、加齢に伴い皮下脂肪組織で CD9 高発現細胞が増加することを予備的に見出した。加齢に伴い、皮下脂肪組織では線維化が促進され、機能異常を来す可能性が考えられる。現在、単離した PDGFR α 陽性を用い、加齢による質的変化を検討中である。また、Col1-GFP レポーターマウスを用い、加齢および若齢マウスの皮下脂肪組織間質細胞からコラーゲン産生細胞を単離し、解析を進めている。

(3) 栄養療法や運動療法による皮下脂肪組織機能の改善効果の分子機序

加齢マウスの皮下脂肪組織では、交感神経刺激による熱産生能 (UCP-1 遺伝子発現上昇など) が極度に低下しており、明らかな機能異常が認められた。また、アドレナリン受容体β3自体の発現も加齢で低下することが分かった。現在、マイクロアレイ解析で詳細を検討中である。

今後、今年度に得られた種々のサンプルを用いて解析を進め、皮下脂肪組織機能不全の分子機構を明らかにしていきたい。

# 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

国立研究開発法人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

佐治 直樹

研究期間 平成28年度（3年計画1年目）  
助成金（実績総額） 1,993,456円

## I . 研究活動の概要

平成 28 年度は、以下の研究事業を行った。

1. 研究課題「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」を多施設共同観察研究として開始するための研究計画を立案した。
2. 当研究課題の母体研究である「時間軸を念頭に適切な医療・ケアを目指した、認知症の人等の全国的な情報登録・連携システムに関する研究：ORANGE 研究」の登録を開始した。

## II . 研究の成果

### (1) Strawberry 研究

#### 1. 研究のロゴ作成



#### 2. 症例数設計について

当初の計画から仮説を再度検証し、平川晃弘先生（名古屋大学医学部附属病院先端医療臨床研究支援センター）にコンサルティングし、当院もの忘れ外来の既存データからサンプルサイズを400と算出した。

DOAC 群の3年後のMMSEスコアは、ワルファリン群よりも2.0点高いと仮定する。MCI患者のMMSEを経時的に観察した予備的データ（N=257）からMMSEの標準偏差を3.0～4.0点と推定した。本研究では、保守的に標準偏差を5.0と仮定した。1, 2, 3年後の脱落率をそれぞれ5%, 10%, 15%とし、ワルファリンとDOACの登録比率を4:6とした。有意水準両側5%、検出力95%において、MMRM解析に必要な症例数は、ワルファリン群158例、DOAC群237例となった。MoCAについても同様に仮定する場合、MMSE、MoCAの両評価項目に対する同時検出力は90%である。解析除外例を若干見込み、目標症例数はワルファリン160例、DOAC群240例と算出した（合計400例）。

#### 3. 施設の検査機器、画像測定機器の調査

当研究の参加予定施設（約20施設）に対して、MRI、核医学検査、生理検査に用いられる機器・機種、測定条件についてアンケート調査をした。MRIは3テスラと1.5テスラが利用可能な施設が多く、可能であれば3テスラでの研究利用が望ましいと考えた。核医学検査については、検査試薬（核種）の使用比率がIMP（123I-IMP）とECD（99mTc-ECD）で、おおよそ6:4程度であった。脳血管障害の評価にはIMP、認知機能評価にはECDと使い分ける施設もあり、各施

設で臨床的に必要な場合に検査を実施する方針となった。

#### 4. アウトカムなど研究項目の設定

研究班の中心メンバーが平成 28 年 12 月 2 日に集い、研究打ち合わせ会議を開催した。対象患者の選択や検査スケジュールについて意見交換



図 1

し、研究計画書の概要が定まった。登録期間 2 年、観察期間 3 年のスケジュールになり、算出されたサンプルサイズで仮説の有意性を確かめるには、合計 5 年間の全体研究期間が必要となった。

#### 5. Strawberry 研究の全体会議

平成 29 年 1 月 23 日に、第 1 回の研究全体会議を東京で開催した。合計で約 20 施設の参加を見込んでおり、基本的な研究計画を紹介して合意された。まず、研究責任施設の国立長寿医療研究センターが倫理審査を受けることになり、平成 28 年 3 月の倫理委員会で承認された。

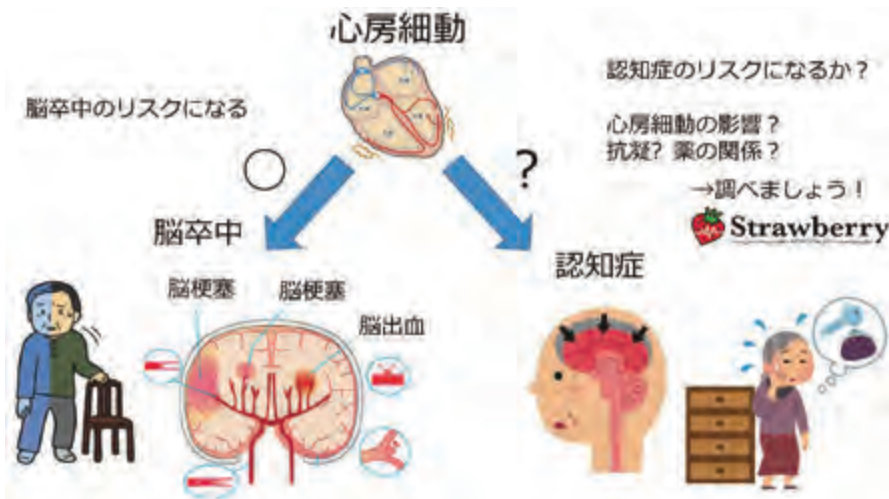


図 2 心房細動と脳卒中・認知症との関係図



図 3 Strawberry 研究の説明図

## 6. Strawberry 研究のシステム作成

ホームページを整備した（URL: <http://www.sb-system.jp/strawberry/index.html>）。

また、症例登録システムや画像評価システムを整備した。当研究は、国立長寿医療研究センターもの忘れセンターで稼働している高齢者総合機能評価システム（CGA: Comprehensive geriatric assessment）を用いて運用されるため、システムとの結合・運用にまだ若干の課題を残している。来年度のシステムレベルアップを計画している。

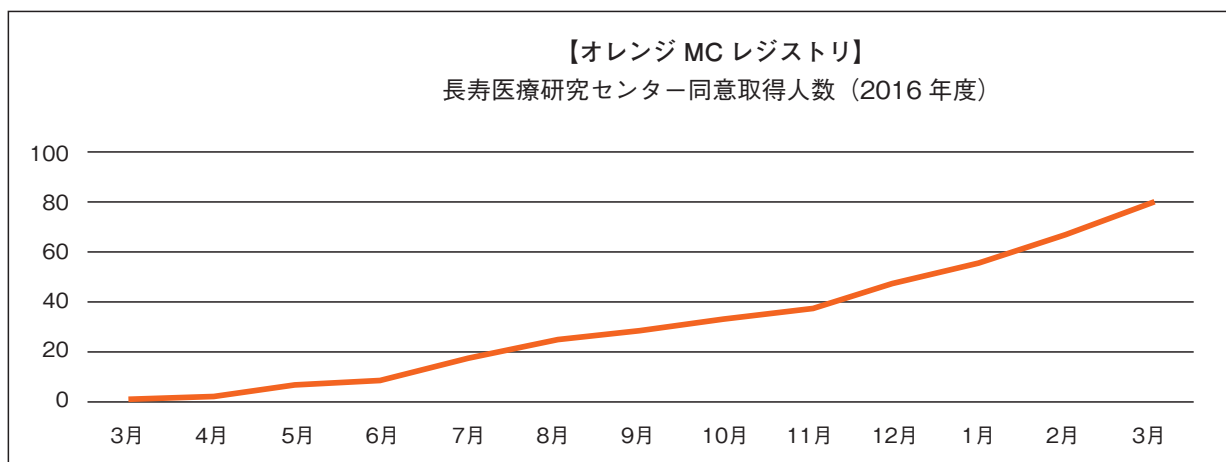


図4 ホームページ

## (2) ORANGE 研究

平成28年度で、ORANGE研究全体では、合計30施設からの患者登録があった。研究全体で約600人余の登録があり、当院では1年間で80人の登録があった（下図参照）。Strawberry研究の母体として、ORANGE研究では心房細動の有無を問わず軽度認知障害を伴う患者を登録できる。しかし、当センターでの登録患者のうち、心房細動を伴う患者は数名であり、平成29年度はstrawberry研究として患者リクルートを加速する必要がある。その他の進捗を以下に記す。

- ホームページを整備した（URL: <http://www.ncgg.go.jp/orange/index.html>）。
- 症例登録システムを整備した（CITRUS: Clinical Investigation, Trial, Registry data Upload System, 多施設参加型疾患レジストリ・臨床研究支援システム）。
- ORANGE研究では、国立長寿医療研究センターもの忘れセンターで稼働している高齢者総合機能評価システム（CGA: Comprehensive geriatric assessment）を他施設においても患者評価ツールとして運用されるため、これらの評価システムと患者登録システムの結合・運用にまだ若干の課題を残している。



### (3) 平成 29 年度の展望

Strawberry 研究では、国立長寿医療研究センターにおける患者登録の開始、他施設における倫理審査の通過と研究スタートを予定している。

ORANGE 研究では、患者登録を継続し、あわせて臨床情報も整理・登録する。症例登録がすすめば、strawberry 研究（心房細動患者コホート）と ORANGE 研究（軽度認知障害コホート）の比較なども可能になる。



# 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

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

楠山 讓二

研究期間 平成28年度（3年計画1年目）  
助成金（実績総額） 2,000,000円

## I. 研究活動の概要

骨芽細胞分化中期に一過性に発現するリン酸化糖タンパク質であるオステオポンチン(OPN)は、活性型T細胞等の免疫細胞にも発現し、サイトカイン様に働くことで炎症反応の惹起に関与する。近年、加齢による骨代謝異常においてOPNが高発現しており、病態の進行に深く関わっていることが報告されている。

我々は骨芽細胞内のc-jun N-terminal kinase (JNK) 活性を抑制すると骨分化による骨基質形成が著明に抑制されることを報告した。この時、骨分化中期に一過性発現する分泌タンパク質であるOPNと、分化後期に発現する分泌タンパク質であるオステオカルシン(OCN)の発現レベルを解析すると、JNK阻害によってOCNの発現は著しく抑制されたが、OPNの発現は明らかに亢進した(図1)。このことはJNK阻害が、単に骨

芽細胞分化を遅延させたのではなく、分化の方向性を変化させた可能性を強く示唆する。すなわち、石灰化誘導型の一般的な骨芽細胞分化(OCN分泌型)と異なり、OPNを多量に発現するタイプの骨芽細胞分化形式(OPN分泌型)が存在し、分化誘導条件の違いによって、2つの分化形式の方向性が変化することが示唆された(図2)。更に我々はDNAマイクロアレイ解析で、この分化方向の決定に関わる複数の転写因子群を同定した。近年の研究から、骨芽細胞は、①骨基質形成能、②RANKLの発現等による破骨細胞を介し

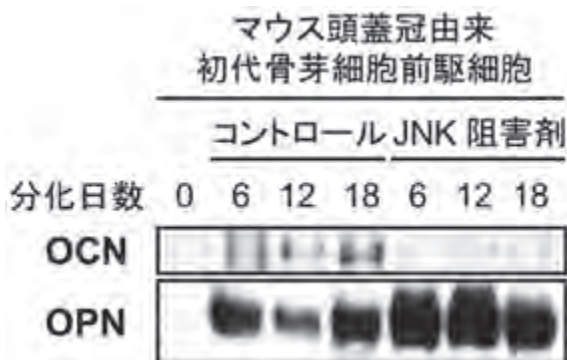


図1 骨芽細胞分化の多様性

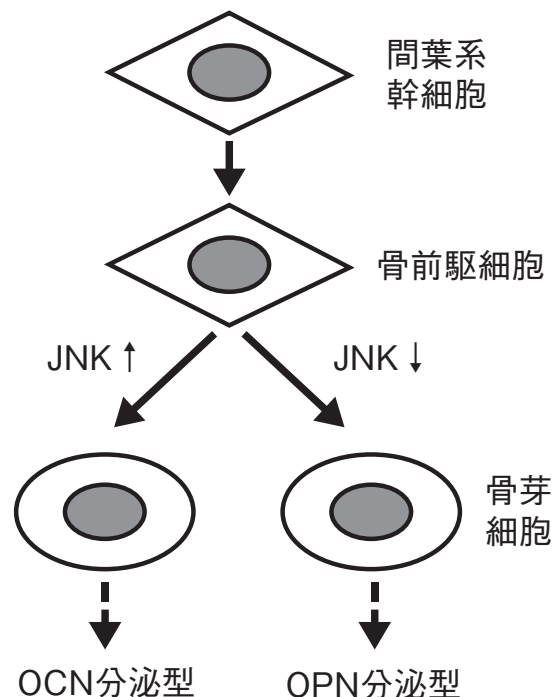


図2 骨芽細胞分化形式（予想）

た骨吸収調節能、③ OPN に加え Toll 様受容体等の病原体受容体や CD40 等の T 細胞刺激因子の発現による免疫制御能、の 3 つの機能を併せ持った多機能性細胞として認識されている。

興味深いことに、加齢型骨粗鬆症の病巣部では OPN が高発現していることに加え、我々が同定した転写因子群の発現が高齢マウス由来骨芽細胞で有意に変化していることを見出した。老齡モデルマウスにおいて、骨芽細胞分化タイプを制御する転写因子群の発現が攪乱していることは、加齢による代謝調節の変化が、骨代謝型や免疫制御型といった多様な骨芽細胞分化形式を生み出し病態を形成していることを強く示唆する。そのため、本研究によって、加齢による骨芽細胞分化方向の攪乱を実証できれば、元来、骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨破壊によってのみ語られていた、高齢化による骨量の減少メカニズムに対し、新たな知見を提示することができる。

本研究では、① Retrospective (実際の生体内で、機能的に異なる成熟骨芽細胞が存在することを証明する) と、② Prospective (未熟な骨芽細胞株を用いた *in vitro* 実験で、異なる環境下で分化誘導することで生じる骨芽細胞機能の相違を解明する) の実験系で、骨芽細胞の多様性分化モデルの存在を *in vitro*、*in vivo* の両面で実証し、その細胞内分子機構の解明を試みる。更に加齢変化によって誘導される骨芽細胞分化方向の攪乱因子を同定し、老齡化による慢性骨代謝疾患の新規治療法開発に向けた動物実験モデルを検討する。

本研究年度では、まず我々が同定した骨芽細胞の多様性分化に関わる転写因子群が、実際に OPN 型骨芽細胞分化をどのように誘導するかを、発現ベクターおよび shRNA ベクターを駆使した *in vitro* 実験によって、その分子メカニズムの解析に着手した。また、OPN 型骨芽細胞から分泌される OPN がどのように骨芽細胞周囲環境に影響を与えるのかを解析するために、OPN が骨芽細胞の様々な刺激に対する生理応答性修飾因子であるという仮説をもとに、骨芽細胞におけ

る OPN の機能的役割を解析した。前者に関しては解析が順調に進んだが、OPN 発現誘導には複数の転写因子及びその共役因子とのカップリングによる制御が関わっていることが分かり、現在更に分子相互作用を進展中である。後者については、OPN が骨芽細胞機能に影響を与える詳細な機構が明らかとなり、論文として成果を挙げることができた。

## II . 研究の成果

近年、高齢モデルマウスの骨や加齢による骨粗鬆症の病態部位において OPN が高発現しており、病態の進行に深く関わっていることが報告されている。我々は加齢変化によって OPN 型骨芽細胞の分布や数が上昇するとすれば、その影響によって骨芽細胞の通常の生理的応答性が攪乱されていると仮説を立てた。そこで、OPN 型骨芽細胞の加齢による骨代謝異常に対する関与を、メカニカルストレスや骨代謝に重要なサイトカイン群による刺激に対する骨芽細胞の生理的応答性の点から検討を行った。

発現ベクターによって OPN を高発現させたマウス骨芽細胞株 MC3T3-E1 は、LIPUS (low intensity-pulsed ultrasound : 低出力超音波、骨折治癒促進効果があることが知られている) によるメカニカルストレスで誘導される NO synthase1 (Nos1), Nos2 の発現量が減弱していた。MC3T3-E1 及びマウス頭蓋冠由来初代骨芽細胞を LIPUS 刺激する際に OPN リコンビナントタンパク質を施した場合も同様の結果が得られた。逆に、OPN を多く発現するようになった分化中期の骨芽細胞に対し、OPN 特異的 siRNA 及び OPN 中和抗体を作用させた場合、LIPUS による Nos1, Nos2 の発現は有意に増強した。

我々は次にメカニカルストレスのシグナル伝達分子のうち、OPN によってそのリン酸化が変化している分子を検索したところ、OPN が focal adhesion kinase (FAK) の活性化をブロックしていることを見出した。OPN の LIPUS 誘導性

Nos1, Nos2 発現の抑制能は、FAK 阻害剤である dasatinib を作用させた場合と同様の効果を認め、OPN が FAK 活性の調節分子として作用していることが分かった。また OPN は HGF (肝細胞増殖因子)、PDGF (血小板由来増殖因子) による刺激によって誘導される FAK リン酸化も同じように抑制し、機能的にも HGF で誘導される VDR (ビタミンD受容体) 発現、PDGF で誘導される細胞進展作用をブロックした。

更に我々はこの分子メカニズムとして、OPN が FAK の脱リン酸化酵素である low molecular-weight protein tyrosine phosphatase (LMW-PTP) の発現を上昇させていることを見出した。また通常の骨芽細胞分化による OPN の

発現と LMW-PTP の発現は協調的であることが分かった。OPN の骨芽細胞応答性の抑制効果は、LMW-PTP 特異的 siRNA によって有意に妨げることができた。また骨芽細胞に発現する OPN 受容体のうち、LMW-PTP の発現は CD44 に特異的に誘導されることが分かった。

またこれらの OPN による作用は、ヒト間葉系幹細胞株 UE6E7-16 でも認められ、OPN はヒトにおいても同様の効果を持つことが分かった。

本研究内容は、加齢により誘導される OPN 型骨芽細胞の機能解明の早期成果として、Molecular Biology of the Cell 誌にアクセプトされた (図3)。

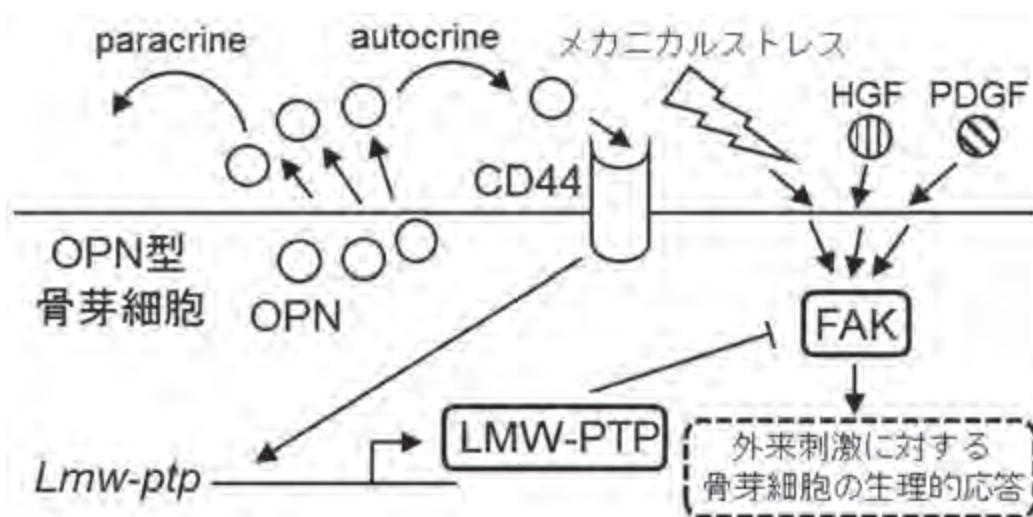


図3 OPN による骨芽細胞の生理機能制御



# 精神病として超長期間入院している潜在的な前頭側頭型認知症の実態調査

京都大学大学院 医学研究科  
准教授

高橋 英彦

研究期間 平成28年度（3年計画1年目）  
助成金（実績総額） 2,000,000円

## I. 研究活動の概要

統合失調症（Sch）は、精神医学において最も重要な疾患の一つで、有病率は約1%である。決して致命的な疾患ではないが、平均寿命は健常者に比べて10年以上短く、薬物療法の影響や、生活習慣の影響のほか、生物学的要因が考えられている。日本の精神科医療、特にSchの医療の大半は民間単科精神科病院が担っている。戦後、精神科病床も増加が推進され、1980年代後半まで増加し続けた。一方、欧米諸国では1970年初頭以降、精神科病床は急激に減少した。日本は1990年代に入り、減少傾向に転じたが、上述のように日本の精神医療の大半は民間が担っていることもあり、減少の程度は緩やかで、先進国では人口当たり、最も多い精神科病床数を維持している。このような背景があり、前世紀に多数入院したSch患者が、超長期間にわたり入院を継続しているのが日本の特徴である。このようにかつて青・壮年期に幻覚・妄想を呈してSchと診断され、長期入院している患者の多くは高齢となり、幻覚や妄想は長年、落ち着き、一見、認知症のような病像を呈するため次第に認知症病棟で管理されるようになっていくことが多い。この一見、認知症のような状態には、①Schの自然経過と考えるか②認知症が新たに発症（合併）したかと考えるか、症候学上では鑑別は必ずしも容易ではない。

近年、Schと前頭側頭型認知症（FTD）の類

似点についていくつかの報告がある。両者の関係性を遺伝疫学的に調査した報告（Schoder,2010）や、FTD患者の多くがFTDと診断される数年前に精神病（この場合、Schとほぼ同義）と診断されていたという報告（Velakoulis,2009）である。臨床的にみても、人格変化、社会行動障害、病識の欠如、感情疎通性のなさ、被影響性の亢進、食行動の異常など、似通った病態を示すことがある。このことから、Schと診断されている患者の中に、FTDと診断されるべき事例が一部含まれている可能性が示唆される。特に、前述した日本の特殊な精神科医療の現場では、明らかなFTD症状を呈する以前に精神病症状を呈してSchとして長期入院を継続しているFTD患者が潜在的に多いことが予想される。Schと診断されている高齢患者が、一見、認知症のような病像となった際①Schの自然経過②認知症が新たに発症したとは別の③本来、FTDと診断されるべき患者が、次第にFTD様の症状が前景化してきたに過ぎないという第三の可能性が考えられる。

SchとFTDは、治療という点では大きく異なる。Schでは抗精神病薬を多く使用するのに対して、FTDではそれほど多くなることはまずない。そのため、誤診すると過剰な薬物療法を受けてしまうことになり、不適切な治療であるだけでなく、不要な副作用のリスクに曝されることになり危険である。

本研究は、青・壮年期に幻覚・妄想を呈し精神

科病院に入院し、その後高齢となり認知症様の病像に至るまで超長期間にわたって入院している患者の病歴が入手できる日本の逆説的なアドバンテージを生かし、長期間 Sch の診断で精神病院に入院している高齢患者を対象に、認知機能、FTD 様の精神症状の評価、食行動異常、向社会性などを評価し、長期入院している慢性の Sch 患者において、FTD 様の症状を持つ患者の割合を調査する試みであり、精神科病院で Sch との診断で長期入院している患者のうち、どの程度が本来 FTD であったのかを明らかにして、Sch や FTD の新たな疾患概念の提唱や治療環境の整備の一助となることを目的とする。

使用する検査バッテリーは以下の通りとした。一般的な認知機能を調べるための MMSE (Mini Mental State Examination)、FAB (Frontal Assessment Battery of bedside)、Sch の精神症状を評価するための PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale)、FTD の精神症状、常同行動、食行動異常を評価するため、半構造化面接を用いた NPI (Neuropsychiatric Inventory)、SRI (Stereotypy Rating Inventory)、食行動評価尺度、FTD の行動障害を調べるための自記式質問紙 DBD (Dementia Behavior Disturbance Scale)、共感性の指標となる IRI (Interpersonal Reactivity Index)、攻撃性や利他性の評価尺度、向社会性を調査するための行動課題として紙媒体で行う独裁者ゲーム (Dictator Game)、食行動異常と関連すると思われる味覚機能検査、とした。

味覚機能検査は、実生活に即した味覚機能を調べるために、耳鼻科領域の臨床で使用される 4 種の味質液を口腔内に噴霧し測定する全口腔法を用いることとした。一般の臨床で行われている検査は、これらの味質液を紙のディスクに染み込ませて、口腔内の規定の箇所に置き、味の判断をするディスク法である。溶液の段階は 5 段階で、特に臨床的な味覚異常を検定するために行われるため、比較的濃度の濃い溶液を使う特異度の高い検査であり、今回のように味覚障害とは言えない

程度の味覚機能の異常を検出するには向かない。また、ディスク法では被験者に嘔気反射などの不快感を伴うデメリットがあり、より実生活に即した味覚を調べるという観点からも全口腔法を用いることとし、味質液を希釈して 10 段階の濃度設定とした。

これらの検査を実施するため、関連病院である京都府立洛南病院に研究計画書を提出し、倫理委員会での承認を得た。

## II . 研究の成果

まず、健常ボランティア 14 名と外来通院中の Sch 患者 19 名に対し、予備調査として上述の味覚機能検査を実施した。4 種類の味質の認知閾値は、健常者と統合失調症患者でいずれも差は認めなかった。

被験者は、京都府立洛南病院に 180 日以上入院している Sch 患者を対象とし、その条件に合致した慢性病棟入院中の Sch 患者に対し簡易に研究内容を説明し協力を求めたところ、8 名からのみ研究協力への賛同が得られた。検査の一部をすでに実施しているが、不十分であるためさらに検査を進める予定である。十分な被験者数を確保するために、ほかの実施フィールド (他病院) の確保が必要であり、現在調整しているところである。

# 軽度認知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

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

清家 理

研究期間 平成28年度（3年計画1年目）  
助成金（実績総額） 1,500,000円

## I. 研究活動の概要 目的、活動内容

### 【目的】

本研究では、軽度認知障害および初期認知症の人（以下、認知症の人）が主体的に生きることをエンパワメントするために必要な生活教本（テキスト）および、心理学的アプローチプログラムを作成する。そして、認知症の人を対象に生活教本を用いた、心理学的アプローチプログラムを実施する。同時に家族に対し、別室で生活教本を用いた心理学的アプローチ（相談支援および認知症の人のプログラム時の様子のフィードバック面談）を実施する。

以上の手法を用いた双方に対する心理学的アプローチの効果について、認知症の人の心理的、社会行動的变化、認知症の経過、家族介護者の対処行動（心理・介護）等の変化を継時的に追い、認知症の人・介護者の肯定的共変が認知症の進行予防に貢献できる可能性を探索する。

### 【背景・概要・活動内容】

まず、本研究における「初期認知症」の定義について述べておく。認知症の重症度定義で用いられるICD-10の軽度に準じるものとする。FASTのStage 2, 3が本研究の対象者に該当することが考えられるが、本研究は、アルツハイマー型認知症の人に限定しないため、ICD-10を採用した。

次に、本研究に至った背景である。研究者たち

は、初期認知症および家族介護者合同の教室「もの忘れ教室」を開催し、効果検証を実施してきた。参加者たちの学習ニーズは、「進行予防のための医学的知識」であったが、学んだ知識の活用意向度では、認知症当事者は「医学的知識」、家族介護者は「ケア方法」で差異が生じていた（Seike et al, 2013）。一方で、認知症当事者からのコメントでは、「今後の進行状況が不安」「わからなくなることへの不安を誰に表出したらいいのか」等、内面吐露の表記も見られた。ケア方法の講義では、認知症の人への理解に関するコンテンツを用意した。しかし、認知症の人がいる場面で、認知症の人の理解方法、考え方を教授しても、当事者にとって意義があったのかどうか疑問である。

つまり、唯一脱落していたことが、「当事者の内的世界」を考慮した心理学的アプローチコンテンツである。今後、進行疾患である認知症と向き合いながら、「生活者」として生きていく当事者の肯定的・否定的内面を理解すること、当事者の機能低下が見られる中でも、残存する機能を活かすことによる、内的動機を強化することが重要である。認知症の進行予防には、運動、栄養など効果検証が進んでいるが、すべての基本は当事者の「やろう」という意欲の発動である。「させられている」、「状況が分からず混乱」等、当事者の意思による主体的な取り組みでない限り、いくら介入エビデンスが示されたものであったとしても、当事者にとっては、何の意味も成さない。

以上により、本研究では当事者の内的世界を考慮した心理学的アプローチに着目することとした。そして、第1段階：認知症の人が主体性を持って生きる力をエンパワメントするためのプログラムコンテンツを当事者の声から抽出、第2段階：試行的プログラムの実施による当事者の心理的、社会行動的变化、認知症の経過とともに、家族介護者の対処行動（心理・介護）、当事者への思いの変化を追う、第3段階：第二段階の効果の維持状況を追う、以上3段階の検証研究を進めていくことを計画した。以上のプロセスを経て、本研究が最終的にめざすところは、二点ある。まず心理学的アプローチにより、認知症の人および家族がミラーリング効果等と称されるようなポジティブな共変が見られる点の実証である。さらには、認知症の人・介護者の心理的、行動的な側面が共に肯定的に変化し続け、かつ認知症の人と介護者の肯定的な臨床変化（MMSE、DBD、J-ZBI、介護コーピング、介護評価）が続くことにより、心理学的アプローチが非薬物療法として、認知症の人の進行予防に貢献できる可能性があることの実証である。

平成28年度は、前述の第1段階を達成するために、認知症の人（54例）と介護者（54例）双方に対し、半構造化面接を実施した。

## II . 研究の成果 （結果）

結果を述べる前に、端的に平成28年度の研究における分析手法を再度述べておく。平成28年度は、認知症の人に対する心理学的アプローチを実施するプログラムコンテンツ抽出のために、認知症の人の内的世界の探索を目的とした。認知症の人（54例）と介護者（54例）に対し、「認知症」「もの忘れ」に対するイメージや思い、生活状況、ライフエピソード、社会的活動で構成される半構造化面接を実施し、逐語録を作成の上、内容分析を実施した。Self-regulatory model of illness behavior (Leventhal et al.,2003. , 児玉 2009 をもとに清家改変) をベースに語りの分析カテゴリー（8カテゴリー）を肯定的、否定的に分け、合計16カテゴリーに設定した（図1）。研究メンバーでカテゴリーへの割り振りを行い（図1下部の例示参照）、被験者の全発語数に対する、各カテゴリーの発語割合を算出し（生起率）、認知症の人と家族間の各カテゴリーにおける生起率の差を統計解析で比較した。

平成28年度末の時点で、認知症の人（15例）、家族（15例）の分析まで進んだ。

認知症の人15名の属性であるが、女性8名（53.1%）、年齢78.0 ± 3.4、診断後年数2.1 ± 0.6、診断結果種別はMCI 8名（53.1%）であっ

領域	内容(●●について)	評価軸基準	
		positive	negative
C1: 認知症	認知症の診断結果・認知症の存在	受容的	否定的・懐疑的
C2: 認知症	認知症を中心とした治療	積極的	回避・否定的
C3: 認知症	受診後の日常生活動作の状況	積極的・行動的・継続的	消極的・抑制的・困難・支障
C4: 認知症	受診後の心身の変化	積極的・行動的・継続的・意欲的・活発	消極的・抑制的・困難・支障・不活発
C5: 当事者自身(自己システム)	職業、ルーティン化の役割有無	能動的・積極的・自発的	受動的・消極的
C6: 当事者自身(自己システム)	性格、宗教観、価値観、生き様	能動的・積極的・自発的・肯定的	受動的・消極的・否定的
C7: 当事者周囲(社会文化的システム)	地域住民や友人とのつながり、関係性	能動的・積極的・自発的・肯定的・友好的	受動的・消極的・否定的・疎外・排除
C8: 当事者周囲(社会文化的システム)	家族や親族とのつながり、関係性	能動的・積極的・自発的・肯定的・友好的	受動的・消極的・否定的・疎外・排除

※家族への半構造化面接＝各内容について、家族から見た、把握している、感じている状況をヒアリング。  
**【例】当事者の語りの一部と内容分析方法**  
 「私は、**認知症って信じたくないんですよ**。でもね、最近、**よく忘れて、不安はあるけど**。  
 C1:negative C4:negative C4:negative  
**でも、大丈夫だよ。町内会の幹事だって率先してやってるし**  
 C4:positive C7:positive

図1 内容分析カテゴリー



た。MMSEは、 $21.7 \pm 3.4$ 、DBDは  $14.3 \pm 5.5$  であった。一方、家族15名の属性であるが、女性9名(60.0%)、年齢  $64.0 \pm 11.5$ 、当事者との関係性：実の親子8名(53.1%)、J-ZBIは  $23.2 \pm 4.2$  であった。語りの生起率で当事者と家族間で有意差が確認されたものの内、認知症の方が有意に高かったものは、C6 生き様・性格・価値観(肯定的)：当事者  $16.2 \pm 6.7$ 、家族  $7.2 \pm 3.3$  ( $P=0.045$ )、C8 家族や親族関係性(肯定的)：認知症の人  $12.2 \pm 9.2$ 、家族  $5.3 \pm 4.9$  ( $P=0.046$ ) であった。逆に、家族の方が

有意に高かったものは、C3 受診後の日常生活動作状況(否定的)：認知症の人  $2.3 \pm 2.0$ 、家族  $13.7 \pm 7.4$  ( $P=0.000$ ) であった(図2)。

特に、認知症の人の方で有意に高かったC6とC8の具体的な語りの内容C6は、(表1)の通りである。過去の生活で大切にしてきた教えや道徳的もしくは宗教的な価値観の表出が中心であった。また、C8は、当事者自身が家族の中で果たしてきた役割が垣間見える表出が中心であった。一方、家族の方で有意に高かったC3の具体的な語りの内容は(表2)の通りである。過去に比べ、

分析category		当事者生起率,N=15	家族生起率,N=15	P-Value
		Mean±SD	Mean±SD	当事者vs家族
C1: 診断結果・認知症の存在	positive	7.6±2.2	9.3±8.5	0.678
	negative	7.6±1.9	6.5±8.0	0.789
C2: 認知症を中心とした治療	positive	9.3±2.3	4.8±5.5	0.247
	negative	1.3±1.4	4.1±6.4	0.176
C3: 受診後の日常生活動作状況	positive	9.0±8.1	11.1±7.4	0.505
	negative	2.3±2.0	13.7±7.4	0.000**
C4: 受診後の心身変化	positive	11.0±1.0	8.0±8.7	0.476
	negative	6.8±3.9	12.3±7.6	0.072
C5: 職業・ルーティン役割	positive	4.6±5.8	1.8±4.9	0.378
	negative	1.3±3.4	1.3±0.5	0.976
C6: 生き様・性格・価値観	positive	16.2±6.7	7.2±3.3	0.045*
	negative	3.1±6.6	7.0±2.9	0.179
C7: 地域住民や友人関係性	positive	3.2±5.8	4.2±4.0	0.620
	negative	1.8±6.7	0.9±2.3	0.681
C8: 家族や親族関係性	positive	12.2±9.2	5.3±4.9	0.046*
	negative	3.2±6.1	4.9±4.6	0.466

\*\* $P < 0.01$ , \* $P < 0.05$   
P-value : unpaired t-test

図2 結果 (認知症の人 N=15, 家族介護者 N=15)

表1 有意差が確認された認知症の人の語りの内容(例)

<p>C6: 生きざま・性格・価値観・宗教観: positive 反応(能動的・積極的・自発的・肯定的)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・小さいころから、おふくろが「感謝だけは忘れるな」と。だからいつも、「ありがとう」を欠かさないよ。</li> <li>・頭が壊れてきて、ますます「あっけらかん」となって、何だかラクになったわ。</li> </ul> <p>C8: 家族や親族関係性: positive 反応(能動的・積極的・自発的・肯定的)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・お父さんには苦勞ばかりさせて、私は何にもできていないから、何か恩返ししたいな。</li> </ul>
--

表2 有意差が確認された家族の語りの内容(例)

<p>C6: 生きざま・性格・価値観・宗教観: Negative 反応(受動的・消極的・否定的)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・さっき教えたばかりなのに、ずっと同じことばかり確認して。でも、来客が来るとシャキッとしてまともな反応するんですよ。どっちが本当の姿なのかはっきりしてよ!と腹が立ちます。</li> <li>・頭がしっかりしていないとイヤというから、いろいろやるように言うけど、でも「イヤ!」と言って抵抗ばかりするんですよ。そして、また同じことを何度も聞く。どうしてやったらいいのか、訳が分からないですよ。昔は従順だったのに・・・</li> </ul>
---

日常生活動作を中心にできなくなってきたことに対する変化の発見と、その事実に対する焦りや困惑感を表出する内容が中心であった。

以上により、認知症の人と家族介護者には、今の社会生活を語る際に、時間軸の差が生じていたと言える。認知症の人は、過去の生活歴に基づき、「まだまだやれる」という自己効力感や肯定感を示す言葉の出現率が高かった。一方の家族は、心身がベストな状態もしくは望ましい状態から減点法的に現状を述べ、悲哀の感情を示す言葉の出現率が高かった。つまり、認知症の人は過去から現在の長い時間軸、家族は「今」という点ポイントで現状を把握しており、認知症の人の内的世界の表現の差が明確になった。これらの結果は、認知症の人、家族双方の positive な共変を見るためには、双方に対する同時アプローチの必要性があることを示唆している。認知症の人に対しては、進行疾患である認知症と向き合いながら、残存する機能を活かすことによる、「生きること」に対する内的動機の強化が重要である。家族に対しては、今後、「認知症の人ができていることを新発見していく」等、認知症の人に対する現状評価の視点について、転換を図るアプローチが必要である。

以上の結果に基づき平成 29 年度は、双方に対するアプローチポイントをさらに明確化するため、再度、同一被験者に対して同内容の面談を実施し、双方の内的世界の経時的変化を検証する調査（転帰調査）を追加する。転帰調査の結果から、双方で肯定的な臨床変化が見られた内容（MMSE、DBD、J-ZBI、介護コーピング、介護評価）と発語内容の相関を検証する。その結果、肯定的な相関であった「認知症の人の内的世界を示す発語」に関連するエピソード（趣味、特技、ライフヒストリー等）を基軸に、生活教本や心理学的アプローチプログラムを作成し、これらを介入ツールとして、双方の変化を継時的に追っていく。



## 長寿科学の最前線

長寿科学研究者支援事業

平成28年度 研究報告集

発行 平成29年7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