

長寿科学の最前線

Vol.3

長寿科学研究者支援事業

平成27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27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14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28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27年度～平成20年度）	8

III. 平成27年度 研究実績報告書

- ① 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…………… 19
北海道大学 三浦 恭子
- ② 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…………… 23
千葉大学 佐々木 由理
- ③ 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…………… 27
埼玉医科大学 新井 智之
- ④ 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…………… 33
藤田保健衛生大学 上住 聡芳
- ⑤ 口腔乾燥症の発症における唾液粘性物質の役割…………… 37
国立長寿医療研究センター 山越 貴水
- ⑥ 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…………… 41
名古屋大学医学部附属病院 竹藤 幹人
- ⑦ 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…………… 47
久留米大学 岡元 昌樹

- ⑧ 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…………… 51
国立長寿医療研究センター 平識 善大
- ⑨ 基底膜蛋白の減少による皮膚老化メカニズムの解明…………… 55
北海道大学病院 夏賀 健
- ⑩ 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 …… 59
北海道大学大学院 鵜川 重和
- ⑪ 呼吸器の加齢性変化と疾患機序の解明…………… 63
国立長寿医療研究センター 杉本 昌隆
- ⑫ 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…………… 67
東北大学大学院 相田 潤
- ⑬ 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…………… 71
大阪大学大学院 柳澤 琢史
- ⑭ 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) …… 75
国立長寿医療研究センター 平野 優



**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
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	18,800,000	新規：7
21年度	0	0	継続：0 新規：0
20年度	4	17,012,600	新規：4
合 計	68	140,674,421	

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 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 みにと	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	鵜川 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交互作用の解明	2,000,000	新規
11	杉本 昌隆 すぎもと まさたか	国立長寿医療研究センター 老化細胞研究プロジェクトチーム プロジェクトリーダー	呼吸器の加齢性変化と疾患機序の解明	2,497,664	新規
12	相田 潤 あいだ じゆん	東北大学大学院 歯学研究科 国際歯科保健学分野 臨床疫学統計支援室 准教授	急増する都市部の高齢者のフレイル予防・介護予防につながる社会環境・保健行動の研究	1,549,860	新規
13	柳澤 琢史 やなぎさわ たくみ	大阪大学大学院 医学系研究科 脳神経外科 助教	高齢者の認知機能を改善するニューロフィードバック療法の開発	2,000,000	新規
14	平野 優 ひらの ゆう	国立長寿医療研究センター 診療看護師	高齢者の再入院率に関する研究(診療看護師によるフォローアップの関わりから)	303,284	新規
合計				26,338,945	

平成26年度 長寿科学研究者支援事業 採択者名簿

No.	研究者氏名	所属機関・部局・職名	研究課題	助成額 (単位：円)	継続・新規
1	よしいけ 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 平識 善大	国立長寿医療研究センター 先端診療部 歯科口腔外科 医員	誤嚥性肺炎予防の為の口腔ケア 手法およびその専用口腔ケア ジェルの開発	2,000,000	新規
合計				30,679,772	

平成25年度 長寿科学研究者支援事業 採択者名簿

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

平成24年度 長寿科学研究者支援事業 採択者名簿

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

平成23年度 長寿科学研究者支援事業 採択者名簿

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

平成22年度 長寿科学研究者支援事業 採択者名簿

No.	研究者氏名	所属機関・部局・職名	研究課題	助成額 (単位：円)	継続・新規
1	たけした すなお 竹下 淳	国立長寿医療研究センター 研究所 運動器疾患研究部 骨代謝制御研究室 室長	骨再生を促進する因子の同定	3,000,000	新規
2	あらい ゆみこ 荒井由美子	国立長寿医療研究センター 長寿政策科学研究部 部長	高齢社会に対する希望の醸成：「高齢期の生活実現期待」及び「高齢者観」の観点から	3,000,000	新規
3	なかい としほる 中井 敏晴	国立長寿医療研究センター 長寿医療工学研究部 神経情報画像開発研究室 室長	画像解析と脳機能計測による運動強調機能の加齢性変化の特徴抽出の研究	2,000,000	新規
4	かつみ あきら 勝見 章	国立長寿医療研究センター 臨床検査部 輸血管理室 医長	高齢者における後天性出血、血栓傾向の実態調査	2,600,000	新規
5	しばさき まさたか 芝崎 正崇	国立長寿医療研究センター 包括診療部呼吸器内科 医師	高齢者肺炎の治療期間短縮、耐性化の阻止を目的としたアミノグリコシド系薬剤有効利用の検討	3,000,000	新規
6	さかい よしひと 酒井 義人	国立長寿医療研究センター 先端機能回復診療部骨粗鬆症科 医長	高齢者腰椎変性疾患における腰背筋活動と腰痛の関連	2,200,000	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				18,800,000	

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	5,000,000	新規
合計				17,012,600	



Ⅲ

平成 27 年度

研究実績報告書

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

北海道大学 遺伝子病制御研究所
動物機能医科学研究室 講師

三浦 恭子

研究期間 平成25年度～平成27年度（3年計画3年目）

I. 研究活動の概要

ハダカデバネズミ (Naked mole rat、図1) は、マウスと同等の大きさながら異例の長寿（平均寿命 28 年）かつ生存期間の約八割の間は老化の兆候を示さない、老化耐性哺乳類である。また、その長い生涯の間に極めて腫瘍が発生しにくいというがん化耐性の特徴をもつ (N=800)。我々は、がん化耐性齧歯類であるハダカデバネズミから iPS 細胞を作製し解析を行ったところ、種特異的な腫瘍化耐性を示すことを明らかにした。詳細な解析をおこなった結果、iPS 細胞の腫瘍化耐性のみならず個体のがん化耐性も制御すると考えられる、ハダカデバネズミ特異的な耐性メカニズムを明らかにし、その成果を英科学誌 Nature Communications に報告した (in press)。以下にその研究内容を報告する。

超長寿(約30年)



老化・がん化耐性

図1 ハダカデバネズミ

II. 研究の成果

ハダカデバネズミから作製した iPS 細胞は腫瘍形成能をもたない

申請者はハダカデバネズミの皮膚から線維芽細胞を作製し、レトロウイルスベクターを用いて、Oct4、Sox2、Klf4、cMyc の 4 因子を遺伝子導入したところ、ハダカデバネズミ iPS 細胞の作製に成功した。ハダカデバネズミ iPS 細胞は培養下での多能性幹細胞としての性質（三胚葉への分化能力を持ち長期継代維持が可能）を持つにもかかわらず、未分化な状態で生体に移植しても、他の動物由来の iPS 細胞のように腫瘍を形成せず、腫瘍化耐性を持つことが判明した。そこで、ハダカデバネズミ iPS 細胞の腫瘍化耐性メカニズムを解析した。

腫瘍形成能を持つマウスやヒトの iPS 細胞では、がん抑制遺伝子 INK4a と ARF の発現が強く抑制されている。しかし、ハダカデバネズミ iPS 細胞では、INK4a の発現は抑制されている一方で、ARF は活性化状態が保たれていた。

次に、マウス ES 細胞の腫瘍形成能における重要因子、がん遺伝子 ERAS の配列を解析した。その結果として、ハダカデバネズミの ERAS には他の動物では認められない 4 塩基の挿入が存在し、ERAS タンパクの機能不全をもたらすフレームシフト変異が生じていた。樹立後のハダカデバネズミ iPS 細胞で、活性化している ARF を

人工的に抑制し、機能不全のハダカデバネズミ ERAS の代わりにマウスの Eras を導入したところ、ハダカデバネズミ iPS 細胞は腫瘍形成能を獲得し、生体へ移植すると奇形腫を形成した。

以上の結果から、ハダカデバネズミ iPS 細胞が種特異的に腫瘍化耐性であり、多能性をもつにも関わらず移植後の奇形腫形成能を有さないこと、その原因がハダカデバネズミ特異的な iPS 細胞における ARF の発現活性化、さらに ERAS の機能欠失にあることが明らかとなった。

遺伝子発現をハダカデバネズミ iPS 型に改変したマウス iPS 細胞における腫瘍化耐性能獲得の有無の検証

申請者はハダカデバネズミ iPS 細胞から得られた知見をマウス iPS 細胞に応用するべく、腫瘍形成能を有するマウス iPS 細胞において、抑制された Arf の活性化を行った。結果として、Arf を活性化したマウス iPS 細胞は培養下での分化能を有するにも関わらず、免疫不全マウスへ移植した際の腫瘍形成能が顕著に減弱することが判明した。

ハダカデバネズミ特異的な腫瘍化抑制機構 ASIS の同定

次に、ハダカデバネズミにおいて、種特異的に ARF 高発現型の腫瘍形成能がない iPS 細胞が出現するメカニズムの解析をおこなった。初期化やがん化を誘導することは、正常な細胞にとってストレスとして働き、ARF はこれらのストレスに応答して活性化し、細胞を初期化やがん化から守る働きがある。ARF による防御機構を突破した細胞が、結果として iPS 細胞やがん細胞になると考えられている。実際に、iPS 細胞や多くのがん細胞では ARF が抑制または欠失している。また、これまでの実験で、マウス iPS 細胞の作製中に Arf を抑制すると、マウス細胞の増殖速度は上昇し、より多くの細胞が iPS 細胞になることが報告されている。

我々はハダカデバネズミでも同様に実験し、初

期化ストレスに対する応答性を検証した。ハダカデバネズミの線維芽細胞に初期化因子を導入して初期化ストレスを与えたところ、マウスやヒトと同様に ARF が活性化した。次に、初期化ストレス下で活性化した ARF をロックダウンしたところ、マウスとは対照的に、ハダカデバネズミ細胞の増殖が止まり、iPS 細胞が出現しなくなった。解析の結果、ARF が抑制されたハダカデバネズミ細胞は、がん抑制機構の 1 つである「細胞老化」の状態になることが判明した。申請者らはこの現象を ASIS : ARF suppression-induced senescence (ARF 抑制時細胞老化) と命名した。ハダカデバネズミでは、初期化ストレス下で ARF が抑制されると、細胞老化によって細胞が増殖を停止するため、対照的に増殖する細胞である、ARF が活性化した腫瘍化耐性 iPS 細胞が選択されたと考えられた。

次に、ASIS が初期化過程のみならず、がん化過程でも生じるのかを検証した。ハダカデバネズミ細胞にがん化ストレスとして、がん遺伝子 cMYC の過剰発現や、細胞培養による増殖ストレスを加え、同時に ARF を人工的に抑制した結果、がん化ストレス下でも、ASIS が生じることが判明した。

哺乳類の細胞では、初期化やがん化などのストレスを受けると、防御機構として ARF が活性化される。ハダカデバネズミでは、ARF の活性化だけでなく、加えて、ARF が抑制されてしまう状況でも ASIS が機能し、二重の防御機構で初期化やがん化を抑制すると考えられた。

今後への期待

iPS 細胞は、様々な細胞へと分化する多能性を有することから、細胞移植治療への応用が期待されている。しかしながら、iPS 細胞の腫瘍形成能(奇形腫形成能)は細胞移植治療を考えた際の一つの障害になっている。今回明らかになったハダカデバネズミ iPS 細胞特異的な腫瘍化耐性機構を応用することにより、将来的により安全なヒト iPS 細胞の作製につながると考えられる。

今回、ハダカデバネズミ特異的ながん化耐性メカニズムのひとつとして、ASISを同定した。今後ASISの詳細なメカニズムを研究することにより、ハダカデバネズミの体の「がん化耐性」の仕組みの一端の解明につながると考えられ、将来的にヒトに応用することにより、新たながん化抑制方法の開発につながることも期待される。

発表論文

Tumour resistance in induced pluripotent stem cells derived from naked mole-rats.

Miyawaki S, Kawamura Y, Oiwa Y, Shimizu A, Hachiya T, Bono H, Koya I, Okada Y, Kimura T, Tsuchiya Y, Suzuki S, Onishi N, Kuzumaki N, Matsuzaki Y, Narita M, Ikeda E, Okanoya K, Seino K, Saya H, Okano H, Miura K. (責任著者)

Nat. Commun. In press.

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

千葉大学 予防医学センター
特任助教

佐々木 由理

研究期間 平成26年度～平成27年度（2年計画2年目）

I. 研究活動の概要

うつが2030年には世界で最大の疾病負荷(Disease Burden)になると予想されている。また、世界で最も高齢化が進行している日本の2013年度の総自殺者数の40.1%が60歳以上である(警察庁,2013)。高齢者の自殺には精神障害が介在することが多く、中でもうつ病を含む気分障害との関連が高いと報告されている(張,2012; Conwell, 2008)。究極の不健康である「死亡」(近藤,2010)に至らずとも,うつ病がアルツハイマー型認知症発症や要介護認定のリスク要因であることもメタ解析などによって明らかになっている(Ownby,2006; 平井, 2009)。

高齢世帯における独居割合も2035年までに46道府県で30%を超え(国立社会保障・人口問題研究所, 2014)、高齢者のうつ発症リスクが高まることが懸念されており、地域社会との良好なつながりの必要性が高まっている。

これまでに、高齢者を対象としたうつ病の有病率や罹病率,うつ病発症のリスク要因については個人レベルでの知見が集約されてきた(Chapman, 2008; Luppá,2012; Cole,2003; Polyakova, 2014)。また、要介護化の予防を促進する上で厚生労働省が掲げた6つの分野の強化の1つにも「うつ予防・支援」が入る。介護予防の観点からも,高齢者のうつ予防・支援対策が必要であることは明らかである。

高齢者のうつ予防事業では、病気に関する知識普及やスクリーニングのみでは不十分であると考えられる。しかし、高齢者のうつ症状やリカバリー状況とその関連要因のみならず、うつ傾向の高齢者の回復状況さえ十分に検証されていない。そのため、根拠に基づいた有効な対策を設定しづらい状況にある。

高齢者のうつ症状からのリカバリー状況やリカバリー要因はうつ予防要因とは異なる可能性もある。うつ症状やリカバリーの条件を知り検証することで、高齢者のうつ予防事業を効果的に進められると考える。

本研究は、「地域におけるソーシャル・キャピタルの豊かさが、うつ症状発症の減少やリカバリー率の高さと関わりがある」および「その相関は高齢者個人の主観によらない属性や社会環境によって異なっている」ことを仮説とし、以下を目的とした研究を実施した。2014年度は、縦断データの作成、および下記の①を検証し、2015年度は①について論文にまとめ、更に②の検証を行った。

①高齢者のうつ症状に関連する心理・社会的決定要因を男女別・年齢階層別・都市規模別・等価所得別に明らかにすること

②高齢者のうつ症状からのリカバリー率およびリカバリー要因を検証すること

本研究の特色は、1)うつ傾向・状態やうつからのリカバリーをエンドポイントに、その影響経

路を遡り「原因の原因」に迫るパネル分析で「見かけ上の関連」や「逆の因果関係」の除外ができること 2) うつ予防やリカバリーに向けた地域づくりを戦略的に進めるための科学的根拠を提示する上で、10万人規模の多地域データを活用し、個人レベル要因のみならず地域要因の影響を考慮した分析が可能であること、である。

世界的に見ても最も高齢化が進行している日本において、うつリスクとされる高齢者の独居割合の増加など、心身の健康を損ないかねない環境におかれる高齢者の増加が予測される中、「うつからのリカバリー要因」を明らかにすることができれば、単独世帯の高齢者も、心身共に健康であるための手掛かりを早期に、戦略的に打ち立てることができると考えられる。

本研究は、日本老年学的評価研究 (JAGES) プロジェクトのデータを用いた。2010年8月から2012年1月にかけて全国31自治体に居住する要介護認定を受けていない高齢者112,123人から、質問紙によって身体、心理、社会的な状況についての回答を得た (2010年度調査)。このデータを起点に、2013年度に実施済みの追跡データ (2013年度調査) を結合した。2010年度および2013年度いずれにも調査協力が得られ、なおかつデータリンクのためのキーとなる暗号化された被保険者番号についての同意の得られた24市町村のデータを結合し、クリーニング作業を行った。また、このクリーニング作業と同時進行で、2013年度データを用いて、上記①の目的に対し個人回答を市町村単位に変換可能であった全国29市町村データを用いて、横断的に個人回答を市町村単位に変換可能であった全国29市町村データを用いて、横断的に地域相関研究を実施し、地域レベルでの検証を行った。本研究では、うつのスクリーニングツールである、高齢者用うつ診断尺度短縮版 (GDS-15: Geriatrics Depression Scale-15) を用い、うつ傾向・状態にある人やリカバリーした人の特性を検証した。

II. 研究の成果

2014年度は、うつ傾向がある人の市町村別の割合は、29市町村で最小が21.5%、最大が36.2%で、約15%ポイント (約1.7倍) の地域差があること ($p<.001$)、19種類の種類ごとによりうつ傾向との関連が男女前期後期いずれにおいても、旅行の趣味の割合が高いとうつ傾向割合が有意に低い傾向、その他、散歩、ジョギング、体操、パソコンなどの趣味がうつ傾向に保護的であることを示した。また、社会的サポート指標として、心配事・愚痴を聞いてもらう人を相手別に聞き、「心配事や愚痴を聞いてもらう人がいる」割合が高い地域はうつ傾向が低く「心配事や愚痴を聞いてあげる人がいる」割合が高い地域もうつ傾向が低いこと、「世話や看病をしてあげる人がいる」と認識している割合が高い地域でもうつ傾向が低いことを明らかにした。更に相手別に見ると、家族のみならず、友人・近隣の人とのサポート授受割合が高い地域はうつ傾向が低い傾向であることを示した。

2015年度は、うつからのリカバリー率やその要因について検証を行った。2010-11年度と13年度の調査に参加し、データ結合が可能であった24市町62,438名のうち、両年のGDS15項

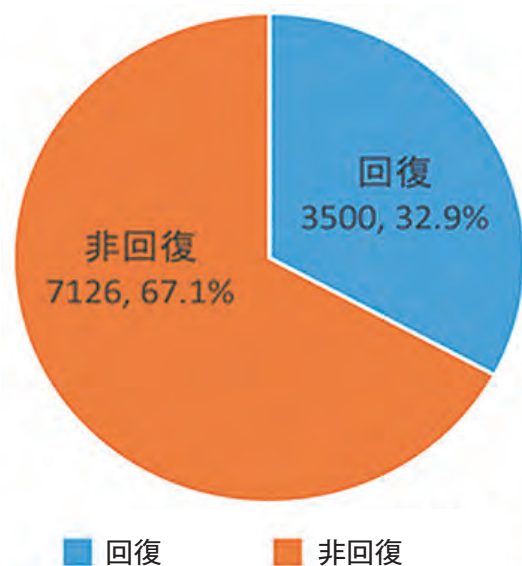


図 32.9%がうつ傾向・状態から回復 (GDS 5点未満) (N=10,626)

目版に回答し、ベース時 GDS が 5 点以上（うつ傾向）であった 10,628 名（25.5%）を対象とした。このうち、2013 年度に GDS が 5 点未満となった場合を回復と定義した。地域への愛着、信頼、地域グループへの参加との関連についてポアソン回帰分析で検証した結果、うつ傾向の高齢者中、3,500 名（32.9%）が回復していた。年齢、性別、等価所得、独居、ベース時 GDS 得点、健

康度自己評価、手段的日常生活動作、外出頻度、趣味、歩行時間、喫煙状態、過去 1 年の外出増減、転倒歴、社会的サポートを調整しても、「地域への愛着」が高いほどうつ傾向から回復する傾向があった。また地域グループへの参加では趣味関係（95%CI: 1.0-2.0）、老人クラブ（95%CI: 1.1-3.4）の参加群で回復が多かった。

表 1 対象者の属性とうつ傾向・状態からの回復率

ベース時点(2010-11年時調査時点)の指		n	回復率	p
年齢	85以上	106	28.8%	<0.01
	80-84	282	26.6%	
	75-79	695	31.3%	
	70-74	1075	33.1%	
	65-69	1342	36.0%	
性別	女性	1802	34.3%	<0.01
	男性	1698	31.6%	
等価所得	Low (-199万円)	1669	30.2%	<0.01
	Mid (200-399万円)	1103	37.0%	
	High (400万円-)	257	41.1%	
独居	はい	391	25.8%	<0.01
	いいえ	3059	34.2%	
主観的健康感	よくない	113	23.2%	<0.01
	あまりよくない	769	25.0%	
	まあよい	2348	36.7%	
	よい	203	44.2%	
IADL	非自立	737	30.5%	<0.01
	自立	2559	34.0%	

p-value for chi-square test; IADL: Instrumental Activities of Daily Living

表 2 うつ傾向・状態からの回復要因（ポワソン回帰分析）

		n	回復率	Exp (B)	下限	上限	p-value
地域への愛着	とても愛着あり	1898	39.9	1.965	(.884 - 4.367)	.097	
	まあ愛着あり	5261	35.2	1.855	(.846 - 4.114)	.122	
	どちらとも	2229	27.7	1.870	(.847 - 4.126)	.121	
	あまり愛着なし	876	22.1	1.680	(.753 - 3.749)	.205	
	全く愛着なし	179	17.3	1			
地域グループ 老人クラブ	ほぼ毎日	24	45.8	1.960	(1.115 - 3.447)	.019	
	週2-3回	147	34.0	.882	(.570 - 1.366)	.574	
	週1回	199	34.7	.807	(.558 - 1.168)	.255	
	月1-2回	529	35.5	1.160	(.966 - 1.394)	.112	
	年数回	909	36.7	1.014	(.877 - 1.173)	.851	
	参加なし	6919	32.8	1			
	地域グループ 趣味関係	ほぼ毎日	127	47.2	1.441	(1.033 - 2.010)	.031
週2-3回	560	37.3	.949	(.772 - 1.167)	.620		
週1回	779	39.2	1.008	(.855 - 1.188)	.928		
月1-2回	993	37.8	.922	(.782 - 1.087)	.333		
年数回	650	35.7	1.085	(.919 - 1.280)	.337		
参加なし	5831	31.3	1				

属性: 2010-11年調査時GDS, 疾患, その他のグループ組織参加, 外出, 転倒歴, 歩行, 趣味, 喫煙, 手段的サポート, 情緒的サポートで調整

2～3年間に30%以上の高齢者がうつ傾向から回復していた。一度、うつ傾向となった高齢者も、3人に1人がうつ傾向から回復できる可能性を示唆した。また、地域グループでは、趣味関係、老人クラブの参加者は、うつ傾向から回復できる可能性が高かった。更に地域に愛着がある人も、同様の傾向を示した。うつが多い傾向がある独居高齢者の増加が見込まれる中、上記グループへの参加を通じて、地域に愛着を持てるようなつながりの場の提供が、高齢者のうつ傾向からの回復に寄与する可能性があった。上記グループに参加し、地域に愛着を持っている高齢者や、そうした地域の特徴を検証する必要がある。

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

埼玉医科大学 保健医療学部 理学療法学科
講師

新井 智之

研究期間 平成26年度～平成27年度（2年計画2年目）

I. 研究活動の概要

【研究の背景と昨年までの研究経過】

高齢化率が進む我が国では、運動器障害を抱える人は、4700万人と推定されている。さらに近年では筋肉量の低下が引き起こすサルコペニアも注目され、運動器に障害を抱える高齢者は増加の一途をたどっている。そのため、高齢者の運動器障害を総合的に予防し、かつ誰もが簡単に実施できる汎用性の高いトレーニング方法が必要である。

このような背景から、申請者らはこれまでにロコモーショントレーニング（ロコトレ）による高齢者の運動介入に取り組んできた。本研究で行うロコトレは『スクワット』、『片脚立ち』、『かかと上げ』というわかりやすい種目で構成されており、特別な道具を必要なく、誰でも行うことができる運動である。申請者らが以前に行った研究では、2ヶ月間の自宅でのロコトレ介入を行った結果、下肢筋力・バランス能力・移動能力といった運動機能が有意に改善することを報告した（石橋・他、2011）。さらに8割以上の参加者が2ヶ月間で50日以上ロコトレを実施するという高い継続率を保つことに成功した。

このことからロコトレは高齢者の運動機能を高め、サルコペニアを予防するトレーニングとして有用な可能性を秘めているといえる。しかし、これまでのロコトレの介入研究はコントロール群を設定するようなデザインでは行われていない。そ

こで本研究では無作為化比較対照試験により、ロコトレのサルコペニア予防効果を検証することを目的とした。

昨年度は、60～79歳の高齢者を無作為にロコトレ群200人、コントロール群140人に割り付け、6ヶ月間の無作為化比較対照試験を実施した（図）。その結果、ロコトレ群はコントロール群に比べ有意に筋力・バランス機能・移動能力が改善する結果となったが、一方で筋肉量は変化しないという結果であった。筋肉量に改善がみられなかった理由としては、運動機能や生活機能の高い対象が多かった事が考えられた。そこで今年度は、昨年の無作為化比較対照試験の成果を踏まえ、

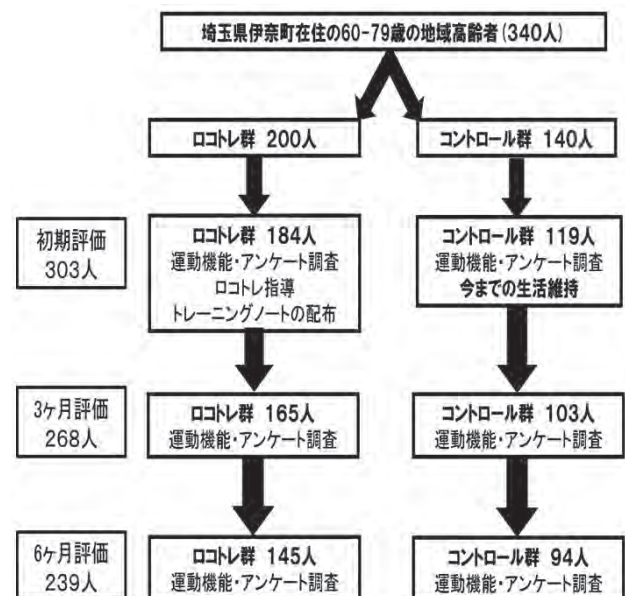


図 研究デザインと両群における対象者の変化

ロコトレの効果を検証するために下記の目的で2つの研究を行った。

【研究の目的】

- ① 昨年の結果を整理し、生活機能が低い対象者や筋肉量が低い対象者でのサブ解析を行い、ロコトレのサルコペニア予防効果を明らかにする。
- ② 昨年の対象者とは異なる2つの地域の集団に対して、ロコトレ介入研究を行い、運動機能並びに筋肉量の改善効果を明らかにする。

【研究方法】

- ① 無作為化比較対照試験の研究デザインとサブ解析の方法

本研究の対象は、埼玉県I町在住で要介護認定や身体障害者認定を受けていない60歳から79歳の一般住民1200名を公募し、本研究の参加に同意した340人である。その後無作為にロコトレ群200人、コントロール群140人に割りつけた。ロコトレ群に対しては、ロコトレ指導の講習会を行い、パンフレットを配布し、6ヶ月間自宅で行って頂いた。一方、コントロール群には6ヶ月間今までの生活を継続していただくこととした。なおコントロール群には、すべての調査が終了した6ヶ月評価後にロコトレに関する説明を30分程度行っている。

測定項目は体脂肪率(%)、補正四肢筋肉量(kg/m²)、握力(kg)、片脚立ち時間(秒)、最大歩行速度(m/秒)、最大等尺性膝伸展筋力(Nm/kg)、Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)、ロコモ25である。

初期評価から3ヶ月後、6ヶ月後に初期評価と同様の項目の測定を行い、ロコトレの効果を検証した。解析は群(ロコトレ群、コントロール群)と介入期間(初期、3ヶ月後、6ヶ月後)の2要因での二元配置分散分析と多重比較を行った。

またサブ解析として、生活機能が低い対象者のみで解析を行った。生活機能の指標にはロコモ25を用い、日本整形外科学会のロコモティブシ

ンドロームの臨床判断値を参考に、初回評価時のロコモ25の得点が7点以上の対象者を生活機能低下と定義した。解析は上記と同様の方法を用いて、両群におけるロコトレの効果を検証した。

さらに初回評価時の補正四肢筋肉量から別のサブ解析を行った。谷本らが報告しているサルコペニアの基準を元に、初回評価時の補正四肢筋肉量が男性7.0 kg/m²、女性5.8 kg/m²未満の対象者を筋量サルコペニアと定義して、同様の解析を行った。

- ② 異なる集団でのロコトレ介入の効果検証

今年度は異なる2地域の高齢者を対象にロコトレ介入を行った。

[A町の介入方法]

対象は35人(男性5人、女性30人)、平均年齢は71.9 ± 3.7歳であった。介入期間は3ヶ月とした。測定項目は体脂肪率(%)、除脂肪量(kg)、筋肉量(kg)、補正四肢筋肉量(kg/m²)、握力(kg)、5回起立時間(秒)、片脚立ち時間(秒)、2ステップ値(m/身長)であった。初回評価時に対象者全員に対して、ロコトレの指導を行い、パンフレットとトレーニングノートを配布した。その後3ヶ月間自宅でロコトレを行い、3ヶ月後に初回評価時と同様の項目を測定した。A町の場合は実施率向上のため、3ヶ月間の介入期間に2週に一度、電話で運動を実施しているかを確認した。

[B市の介入方法]

対象は40人(男性22人、女性18人)、平均年齢は67.6 ± 9.3歳であった。介入期間は6ヶ月間とした。測定項目は体脂肪率(%)、除脂肪量(kg)、筋肉量(kg)、補正四肢筋肉量(kg/m²)、握力(kg)、5回起立時間(秒)、片脚立ち時間(秒)、6m最大歩行時間(秒)であった。初回評価時に対象者全員に対して、ウォーキングとロコトレの指導を行った。またB市の介入では、運動習慣の定着のために、対象者全員に活動量計を配布し、寝る時とお風呂に入る時以外は活動量計を付けて頂くように指導した。その後6ヶ月後に初回評価時と同様の項目を測定した。

II. 研究の成果

①無作為化比較対照試験の結果とサブ解析の結果

6ヶ月間の無作為化比較対照試験の結果、両群の変化に交互作用がみられた項目は体脂肪率、片脚立ち時間、最大歩行速度であった。さらに体脂肪率、片脚立ち時間、最大歩行速度は介入群で主効果をもとめ、体脂肪率は有意に減少し、片脚立ちと最大歩行速度の有意に増加していた。また交

互作用はみられなかったが、握力と膝伸展筋力に関してはロコトレ群のみ6ヶ月後まで有意な増加がみられた。さらに WOMAC（初期 vs6ヶ月後、3ヶ月後 vs6ヶ月後）とロコモ25（初期 vs3ヶ月後・6ヶ月後、3ヶ月後 vs6ヶ月後）がロコトレ群においてのみ有意に改善している結果となった。一方で、補正四肢筋肉量においては有意な改善はみられず、両群とも同様の変化傾向を示すだけであった（表1）。

表1 両群における6ヶ月間のロコトレ介入効果の比較

	ロコトレ群 (n=145)		コントロール群 (n=94)		Between group P value	交互作用 P value
体脂肪率(%)						
介入前	25.3±8.6		25.7±7.0		0.932	0.014
3ヶ月後	23.9±8.7	**	24.7±7.5	**	0.700	
6ヶ月後	24.4±8.6	**、††	25.5±7.0	††	0.986	
Time effect(P value)	<0.001		<0.001			
補正四肢筋肉量 (kg/m²)						
介入前	7.12±1.09		6.82±1.11		0.030	0.156
3ヶ月後	7.21±1.08	**	6.98±1.13	**	0.244	
6ヶ月後	7.12±1.06	‡	6.84±1.09	‡	0.213	
Time effect(P value)	<0.001		<0.001			
握力 (kg)						
介入前	29.8±8.5		28.9±8.6		0.302	0.634
3ヶ月後	30.6±8.8	**	29.7±9.3	*	0.339	
6ヶ月後	31.2±8.7	**、†	30.0±8.7	**	0.244	
Time effect(P value)	<0.001		0.004			
片脚立ち時間(sec)						
介入前	50.9±39.1		57.5±39.7		0.231	<0.001
3ヶ月後	69.4±41.6	**	48.1±37.1	*	<0.01	
6ヶ月後	72.2±42.8	**	49.7±36.6	*	<0.001	
Time effect(P value)	<0.01		0.022			
最大歩行時間 (m/sec)						
介入前	1.92±0.27		1.93±0.24		0.679	<0.001
3ヶ月後	1.97±0.26	**	1.94±0.26		0.395	
6ヶ月後	1.99±0.28	**	1.89±0.23		0.002	
Time effect(P value)	<0.001		0.088			
膝伸展筋力 (Nm/kg)						
介入前	1.48±0.48		1.44±0.42		0.523	0.115
3ヶ月後	1.58±0.50	**	1.56±0.44	**	0.695	
6ヶ月後	1.66±0.48	**、††	1.52±0.72		0.119	
Time effect(P value)	<0.001		0.159			
WOMAC (点)						
介入前	2.7±5.4		3.3±6.4		0.483	0.919
3ヶ月後	2.8±5.4		3.5±6.8		0.540	
6ヶ月後	2.1±4.2	**、††	2.9±5.5		0.291	
Time effect(P value)	0.003		0.410			
ロコモ25 (点)						
介入前	4.8±6.2		5.1±6.3		0.663	0.248
3ヶ月後	4.3±5.9		4.9±5.7	*	0.530	
6ヶ月後	3.7±4.9	**、††	4.8±5.9	†	0.117	
Time effect(P value)	<0.001		0.798			

平均値±標準偏差

WOMAC: Western ontario and McMaster universities osteoarthritis index

*:vs At baseline P<.05, **:vs At baseline P<.01, †:vs 3 Months P<.05, ‡:vs 3 Months P<.01

以上のことから、本研究で行ったロコトレは高齢者の筋力、バランス機能、歩行能力、生活機能の向上には有用なトレーニングであることが明らかとなった。

次にロコモ 25 の得点を元に行ったサブ解析に関しては、初期評価時に生活機能が低下していた対象者は、ロコトレ群で 34 人、コントロール群で 17 人であった。解析の結果、片足立ち時間と最大歩行速度で交互作用がみられ、さらにロコトレ群において握力、片脚立ち時間、最大歩行速度、膝伸展筋力に主効果がみられ有意に改善していた。一方で補正四肢筋肉量に有意差はみられなかった。

また補正四肢筋肉量の値を元に行ったサブ解析では、初回評価時に筋量サルコペニアであった対象者は、介入群で 26 人、コントロール群で 14 人であった。解析の結果は、片足立ち時間、最大歩行速度、膝伸展筋力に交互作用がみられ、さらに介入群において握力、片脚立ち時間、膝伸展筋

力に主効果がみとめられ、有意に改善していた。

② A 町と B 市でのロコトレ介入の効果検証

A 町での 3 ヶ月間のロコトレ介入結果を表 1 に、B 町での 6 ヶ月間の運動介入（ウォーキングとロコトレ）の結果を表 2 に示す。

両地域ともに、介入後に除脂肪量、筋肉量、補正四肢筋肉量が減少する傾向を示し、体脂肪率が有意に増加する結果となった。一方で筋力の指標である握力や 5 回起立時間に関しては、両地域ともにロコトレ介入により有意に改善する結果となった。さらに A 町においてはバランス機能を示す片脚立ち時間が有意に改善しており、B 市においては移動能力を示す 6m 最大歩行時間が有意に速くなっていた。

以上のことから、ロコトレは高齢者の運動機能向上には有効なトレーニングであることが示された。一方でロコトレなど運動介入単独では、筋肉量の向上はみとめられなかった。

表2 A町での3ヶ月間のロコトレ介入における測定項目の変化

	介入前	3ヶ月後	p
体脂肪率 (%)	26.4±8.4	26.9±8.4	0.018
除脂肪量 (kg)	37.3±5.5	37.0±5.5	0.016
筋肉量 (kg)	35.3±5.2	35.1±5.2	0.090
補正四肢筋肉量(kg/m ²)	6.47±0.77	6.34±0.80	0.072
握力 (kg)	24.7±6.6	25.4±6.6	0.021
5回起立時間 (秒)	6.69±1.49	6.17±1.56	0.021
片脚立ち時間 (秒)	59.83±41.04	74.57±38.80	0.017
2ステップ値 (m/身長)	1.49±0.11	1.49±0.29	0.867

表3 B市での6ヶ月間の運動介入（ウォーキング+ロコトレ）における測定項目の変化

	介入前	6ヶ月後	p
体脂肪率 (%)	23.2±8.2	24.1±8.2	0.025
除脂肪量 (kg)	44.5±8.0	44.0±8.0	<0.001
筋肉量 (kg)	42.1±7.6	41.6±7.6	<0.001
補正四肢筋肉量(kg/m ²)	7.19±1.00	6.92±0.97	<0.001
握力 (kg)	30.3±7.6	32.3±7.4	<0.001
5回起立時間 (秒)	7.13±1.52	56.71±1.60	0.009
片脚立ち時間 (秒)	61.20±41.66	66.09±47.01	0.430
6m最大歩行時間 (秒)	2.81±0.31	2.64±0.40	<0.001

③まとめと限界

本研究ではロコトレの高齢者に対する効果を、サルコペニアに対する予防効果を中心に検討した。無作為化比較対象試験の結果においても、その他の高齢者の集団においても、ロコトレは高齢者の筋力・バランス機能・移動能力などの運動機能の向上に有用であることが示された。また無作為化比較対象試験の結果においては、WOMACやロコモ25の得点も改善しており、ロコトレの効果は運動機能だけでなく生活機能の向上にも有用であることが示された。ロコトレは特別な機器を必要とせず、3種目と誰でもどこでも簡単に行うことができる運動である。また本研究では、実施した3地域すべてにおいて、高い実施率と運動機能向上効果を示しており、現在の多様な生活スタイルをもつ高齢者に受け入れやすい運動であるといえるかもしれない。今後高齢者が急増する我が国においては、ロコトレのような低コストで、ホームエクササイズで高い効果の得られる運動の普及啓発が必要である。

一方、ロコトレのサルコペニアの予防効果については、その効果が限定される結果となった。アジア人におけるサルコペニアの診断は握力、歩行速度及び筋肉量で規定される。本研究のロコトレ介入では、ロコトレ群の握力や歩行速度は有意に改善する効果を示したが、筋肉量の改善はみとめられなかった。そのためロコトレのサルコペニア予防効果は限定的であるという結果となり、筋肉量への介入については今後の課題が残る結果となった。

本研究で実施した3地域での介入研究とともに同様の結果を得ていることを考慮すると、筋肉量向上のためには栄養や薬剤などの運動介入以外の方法と併用して行う必要があると考える。またインピーダンス法を用いた体組成計の測定においても、測定する時間帯や測定する時期を考慮する必要があった可能性が残り、課題を残す結果となった。

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

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 講師

上住 聡芳

研究期間 平成26年度～平成27年度（2年計画2年目）

I. 研究活動の概要

研究の目的

加齢に伴う骨格筋の萎縮と機能低下（サルコペニア）は、高齢者の activity of daily living (ADL) および quality of life (QOL) を損なう主な原因である。超高齢社会を迎えた我が国において、サルコペニアは公衆衛生上極めて重大な問題となっている。

骨格筋組織を構成する筋線維は最も巨大な細胞で長さが数 cm に達するものもあるが、それゆえに構造上不安定な細胞である。さらに収縮により大きな物理的負荷にさらされる。にもかかわらず筋線維が維持されているのは、周囲の間質結合織と機能的に連結し支持されているからであり、結合織の異常は筋線維の恒常性破綻を導く。老化骨格筋では脂肪化や線維化といった間質結合織の異常が認められるが、申請者らはこの脂肪化や線維化の起源となる間葉系前駆細胞の同定に成功している（Uezumi et al., Nat Cell Biol, 2010; Uezumi et al., J Cell Sci, 2011）。間葉系前駆細胞は通常は健全な結合織を構成することで筋線維をサポートしていると考えられている（Uezumi et al., Front Physiol, 2014）。以上から、間葉系前駆細胞の異常により筋線維の維持機構が破綻し、サルコペニアにおける筋萎縮を導いていることが示唆される。

サルコペニアの予防・治療のためにはヒト細胞

を用いた研究が望まれる。申請者らはマウスから得られた研究成果を発展させ、ヒト骨格筋においても間葉系前駆細胞の同定、単離に成功している（Oishi et al., PLoS One, 2013; Uezumi et al., Cell Death Dis, 2014）。ヒト骨格筋に由来する間葉系前駆細胞の利用は、特に創薬研究において臨床有効性予測の観点から強力な研究基盤を提供する。

本研究では、サルコペニアにおける間葉系前駆細胞の加齢変化を解析し、筋萎縮を導く分子機序を明らかにする。また、ヒト間葉系前駆細胞の維持・培養系を最適化し確立する。さらに、間葉系前駆細胞の加齢変化を制御することによるサルコペニアの予防・治療法開発を目指す。

研究活動内容

昨年度の研究において、間葉系前駆細胞を欠損するマウスを作製し、間葉系前駆細胞が定常状態の骨格筋の維持に必須で、間葉系前駆細胞の欠損がサルコペニア様の筋萎縮を誘導することを明らかにした。また、老化間葉系前駆細胞の網羅的遺伝子発現解析を実施した。さらに、ヒト骨格筋由来間葉系前駆細胞の維持・培養条件を最適化した。今年度は、これらの成果を踏まえ、以下の研究を実施した。

I) サルコペニアの責任遺伝子の同定
間葉系前駆細胞を欠損させるとサルコペニア様の筋萎縮を呈することから、間葉系前駆細胞は骨格

筋の健全性維持に必須であり、その加齢変化はサルコペニアを導くと考えられる。そこで、間葉系前駆細胞欠損マウスの骨格筋、および、老化マウス骨格筋由来間葉系前駆細胞のトランスクリプトーム解析結果を統合し、老化間葉系前駆細胞で発現変化することで筋萎縮が誘導されと考えられるサルコペニアの候補責任遺伝子の同定を試みた。

II) サルコペニアの候補責任遺伝子 GDF10 の機能解析

I) の研究から同定したサルコペニアの候補責任遺伝子の一つである GDF10 の機能解析を行った。GDF10 ノックアウトマウス (KO マウス) の表現型 (体重、筋重量、筋線維断面積) を精査し、野生型マウスと比較・解析した。

III) ヒト間葉系前駆細胞を用いた骨格筋脂肪化抑制のためのドラッグリポジショニング

昨年度の研究において、ヒト骨格筋に由来する間葉系前駆細胞の維持・培養条件の最適化を終え、細胞数 108 オーダーまでの増幅が可能となった。これにより高品質なヒト間葉系前駆細胞を用いてスクリーニング実験など様々な発展が望める。そこで、間葉系前駆細胞の加齢変化の一つである脂肪化に注目し、FDA 認可薬 320 種類を用いてヒト間葉系前駆細胞の脂肪分化を抑制し得る薬剤探

索を目的としたドラッグリポジショニングを実施した。

II. 研究の成果

I) サルコペニアの責任遺伝子の同定

まず、①間葉系前駆細胞欠損マウスの骨格筋、および、コントロールマウスの骨格筋のトランスクリプトーム解析を行い、間葉系前駆細胞欠損筋で発現低下する遺伝子を絞り込んだ。なぜなら、間葉系前駆細胞を欠損させるので当然間葉系前駆細胞で発現している遺伝子は低下する。しかも、それによって筋が萎縮してしまうので、これらの遺伝子には健康な筋で筋線維の維持に機能しているものが含まれるはずである。しかし、この解析は筋組織全体をサンプルとして用いているため、間葉系前駆細胞以外で発現している遺伝子も含まれる。そこで、昨年実施したソーティング細胞のトランスクリプトーム解析データを用いて、②間葉系前駆細胞に特異的で老化により発現低下する遺伝子を絞り込んだ。①、②両方の criteria を満たす遺伝子に、老化間葉系前駆細胞で発現低下することで筋萎縮が誘導されるサルコペニアの候補責任遺伝子が含まれると考えられる。この解析により、3つのサルコペニアの候補責任遺伝子が絞り込まれた (図 1)。

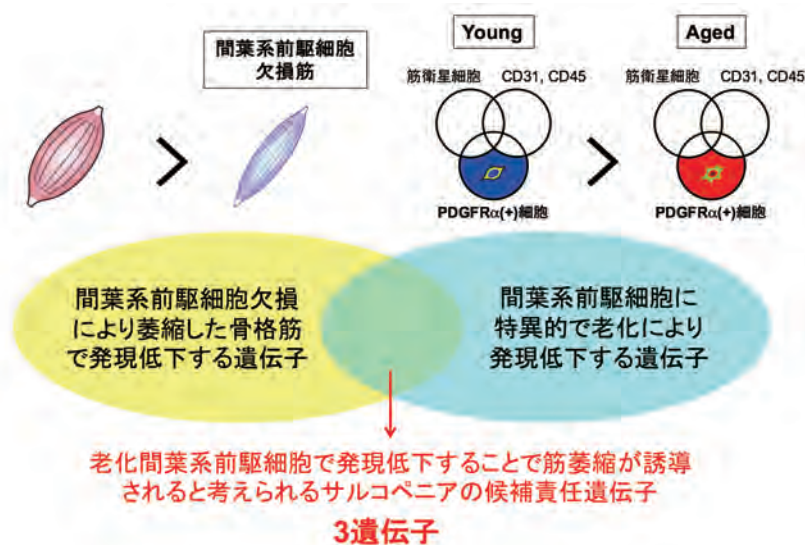


図 1 サルコペニアの責任遺伝子の同定

間葉系前駆細胞欠損筋および老化間葉系前駆細胞のトランスクリプトーム解析 data を駆使し、サルコペニアの候補責任遺伝子を絞り込んだ。

II) サルコペニアの候補責任遺伝子 GDF10 の機能解析

I) の研究から同定したサルコペニアの候補責任遺伝子の一つである GDF10 に注目した。GDF10 は TGF- β スーパーファミリーに属する液性因子で、その機能は不明な点が多い。GDF10 の骨格筋維持における役割を明らかにする目的で、GDF10KO マウスの表現型（体重、筋重量、筋線維断面積）を精査した。その結果、KO マウスにおいて統計学的に有意な体重の減少、筋重量の低下、筋線維の萎縮が認められた（図 2）。これらから、サルコペニアの候補責任遺伝子の一つである GDF10 は骨格筋の維持に必須の役割を果たしていることが明らかとなった。

III) ヒト間葉系前駆細胞を用いた骨格筋脂肪化抑制のためのドラッグリポジショニング

ヒト間葉系前駆細胞を 96-well plate で培養し脂肪分化を誘導した。分化過程において 320 種類の FDA 認可薬を添加し脂肪分化に与える影響を調べた。脂肪分化をハイスループットイメージアナライザーにて定量解析したところ、脂肪分化を顕著に抑制する 5 種類の薬剤を同定できた。

III. まとめ

本研究により、間葉系前駆細胞が骨格筋の維持に必須であることが明らかとなり、老化により間葉系前駆細胞で特異的に変動し、筋萎縮を導くサルコペニアの責任遺伝子も同定できた。間葉系前駆細胞、および、それが発現するサルコペニアの責任遺伝子を標的とすることは、サルコペニアに対する極めて有効な予防・治療法につながると期待できる。また、ヒト間葉系前駆細胞の大量培養系を確立し、それを利用した薬剤スクリーニングの有効性も示すことができた。この成果は、サルコペニアの予防・治療を目的とする創薬研究に対して強力な技術基盤を提供する。

IV. 成果発表

ヒト間葉系前駆細胞の維持・培養法の確立に関して下記の通り論文発表を行った。

Uezumi et al., Identification, Isolation, and Characterization of Mesenchymal Progenitors in Mouse and Human Skeletal Muscle. *Methods Mol Biol*, in press, 2016, DOI 10.1007/978-1-4939-3810-0_17

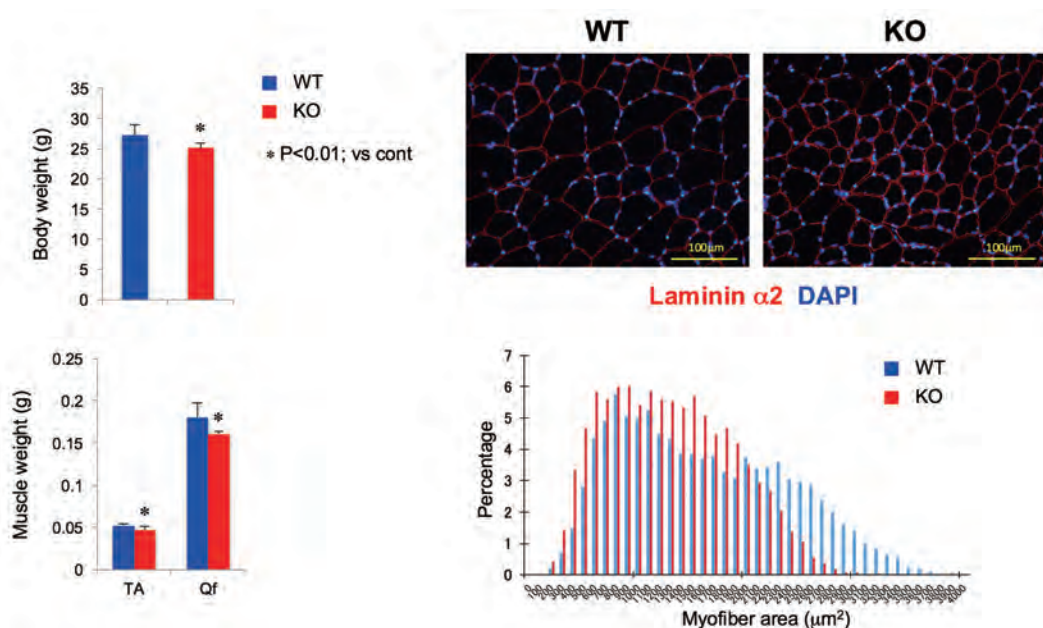


図 2 GDF10KO マウスの表現型解析

GDF10KO マウスは野生型マウス (WT) に比べ、統計学的に有意な体重の減少、筋重量の低下、筋線維の萎縮を示した。

間葉系前駆細胞欠損マウスの作成、および、サルコペニアの候補責任遺伝子の同定に関して現在投稿準備中である。また、ヒト間葉系前駆細胞を用いたドラッグスクリーニングに関しても現在投稿準備中である。

サルコペニアの候補責任遺伝子の同定、および、その発現を指標にしたスクリーニング系の構築に関して特許出願を行った。(出願番号 特願2016 - 40513)

口腔乾燥症の発症における唾液粘性物質の役割

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

山越 貴水

研究期間 平成26年度～平成27年度（2年計画2年目）

I. 研究活動の概要

[目的]

口腔内へ唾液を分泌する唾液腺組織の加齢に伴う機能低下は口腔乾燥症（ドライマウス）を引き起こすだけでなく、口腔乾燥症を背景とする口腔内汚染と加齢に伴う嚥下障害により高齢者肺炎の殆どを占める誤嚥性肺炎のリスクを高める。しかしながら、加齢に伴い唾液腺組織機能が低下するメカニズムは不明である。

このような背景をもとに、私達はこれまでに「口腔乾燥症の発症における唾液粘性物質の役割の解明」を目的とした研究を行い、以下のことを見出した。

- ①加齢に伴い、唾液腺の腺房細胞内に含まれる唾液の漿液性成分と粘液性成分の割合が変化し、粘性物質が増加する。
- ②粘性物質の正体は高分子糖蛋白質のムチンである。
- ③ Bmi-1 が不在の唾液腺組織においても類似の現象が認められる。

これらのことから、唾液腺機能低下は唾液の量だけでなく唾液の質をも低下させると考えられ、唾液の質の低下には Bmi-1 によるムチン生合成・調節機構の破綻が関与している可能性が示唆される。

また近年、加齢により様々な組織でリンパ球浸潤を伴う慢性炎症が生じ組織・臓器の機能障害や

治療抵抗性が問題となっている。私達は、加齢により唾液腺組織においてもリンパ球浸潤が生じることを確認しており、唾液腺組織の炎症と加齢による粘性物質増加の関係は大変興味深い。

以上のことから、粘性物質増加と炎症との関係性を明らかにすることで、唾液の質の観点から、加齢に伴う唾液腺組織機能低下のメカニズムを更に解明できるのではないかという着想に至った。

そこで本研究では、加齢により唾液粘性が増加するメカニズムと唾液粘性の亢進が加齢に伴い生じる組織の慢性炎症を引き起こす仕組みを明らかにすることを目的とし、まず、Bmi-1 遺伝子欠損マウスや野生型老齢マウスを用いて唾液腺に蓄積するムチンの詳細を明らかにする。

[活動内容]

本年度は、加齢や Bmi-1 遺伝子欠損により増加するムチンの詳細と、顎下腺での炎症性メディエーターレベルの解析を行った。

(1) 加齢により増加するムチンの種類の同定

粘液の主要な糖蛋白質であるムチンはコア蛋白と呼ばれる核となる蛋白質が高グリコシル化された高分子糖蛋白質である。私達は前年度、加齢により顎下腺で増加する粘性物質を同定するために、難分析性糖蛋白質を分析する方法である分子マトリクス電気泳動（SMME）と質量分析による糖鎖分析を行なった。その結果、加齢により新たな酸性ムチンが発現するようになることが分

かった。そこで、次に、加齢により増加するムチンのコア蛋白の同定を試みた。ムチンのコア蛋白をコードする遺伝子はマウスでは少なくともおよそ 20 種類存在することが分かっている。加齢により増加するムチンのコア蛋白を同定するために、まず、LC-MS 分析を行なったが、ムチンは多くの場合、糖鎖が邪魔をして分解されにくいことや修飾についての情報が不足しているなどの理由から、今回、ムチンを同定することができなかった。そのため、次に、qPCR 法を用いて若齢および老齢マウスの顎下腺組織における 20 種類のムチン遺伝子の発現を調べた。その結果、いくつかのムチン遺伝子の発現が加齢により増加していた。そこで現在、蛋白レベルにおいても加齢により発現増加しているかどうかについて調べている。

(2) Bmi-1 遺伝子欠損により顎下腺で増加する粘性物質の同定

Bmi-1 遺伝子欠損により顎下腺で増加する粘性物質を同定するために、まず、難分析性糖蛋白質を分析するための方法である分子マトリクス電気泳動 (SMME) により、ムチンやプロテオグリカン等の分離を行った。その結果、野生型および Bmi-1 遺伝子欠損ともにムチンと思われるバンドが検出された (図 1)。また、Bmi-1 遺伝子欠損の方が濃いバンドとして検出された (図 1)。次に、野生型および Bmi-1 遺伝子欠損の各バン

ドを切り出し、膜状でのアルカリ還元 b 脱離により o- グリカン遊離後、完全メチル化し質量分析 (MALDI-TOF MS) の糖鎖分析を行なったところ、o- グリカンの検出を確認すると同時に、Bmi-1 遺伝子欠損では野生型にはない (Hex) (HexNAc) 2 (NeuAc) がメインシグナルとして観察され、糖鎖構造が異なることが分かった (図 2)。また Bmi-1 遺伝子欠損では、(Hex) (HexNAc) のシグナルが野生型に比べて低く、シアロ糖鎖の比率が増加していた (図 2)。

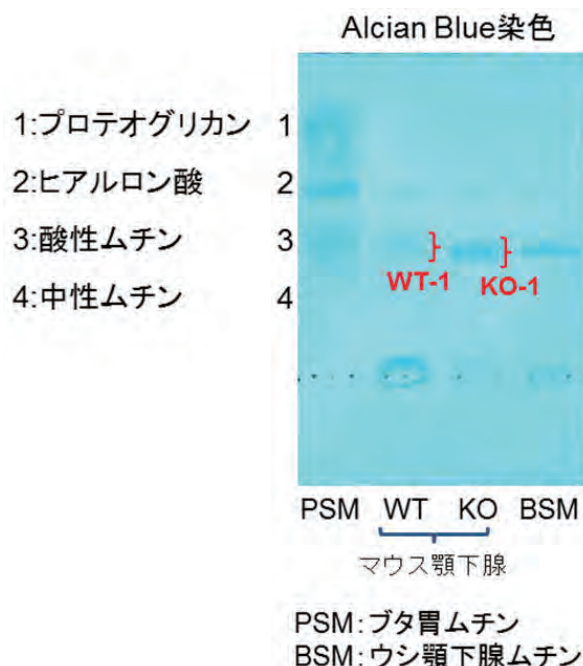


図 1 マウス顎下腺の分子マトリクス電気泳動 (SMME) による分析

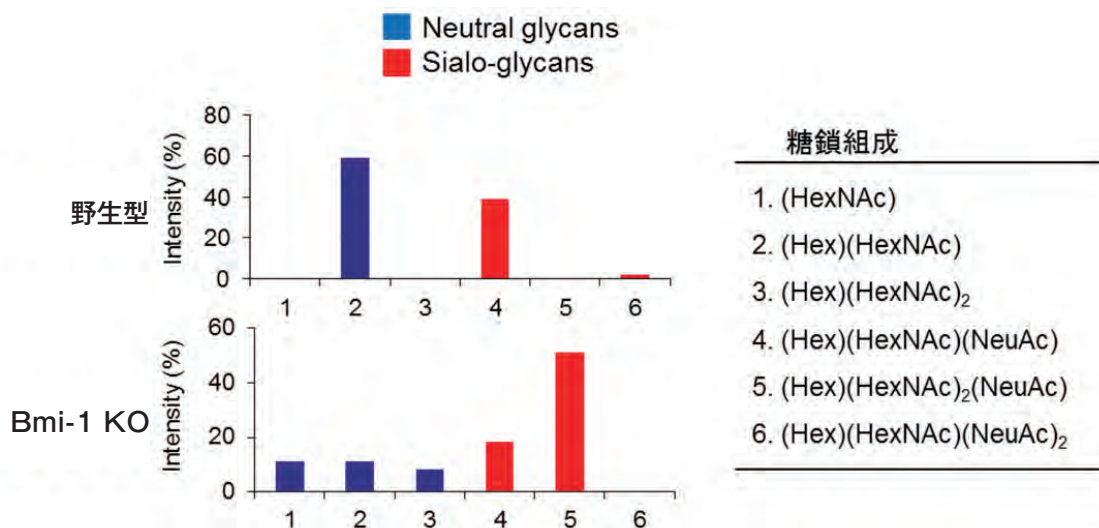


図 2 ムチンの糖鎖比較

II. 研究の成果

本研究では、加齢により唾液粘性が亢進するメカニズムと唾液粘性増加が加齢に伴う慢性炎症の発生に及ぼす効果の解明を目指し、本年度は、加齢により顎下腺で増加するムチン遺伝子の同定と Bmi-1 遺伝子欠損により顎下腺で増加する粘性物質の同定を試みた。前年度までの解析から、加齢によりマウスの顎下腺では酸性ムチンが増加することが明らかになったが、本年度の解析から、約 20 種類あるムチン遺伝子の中で加齢により増加するいくつかのムチン候補遺伝子を絞り込むことができた。また、分子マトリクス電気泳動と質量分析を組み合わせた分析の結果、Bmi-1 遺伝子欠損により顎下腺で増加する粘性物質がムチンであることも同定することが出来た。プロテオミクスやウエスタンブロッティング法を用いた解析により、加齢に伴い顎下腺で新たに発現するムチン遺伝子を同定することが出来れば、同定されたムチン遺伝子の発現調節機構や加齢過程での発現調節機構の異常を明らかにすることで加齢により唾液粘性が亢進するメカニズムを解明出来る可能性があると考えられる。また、同定されたムチンの腺房細胞内における蓄積が炎症を誘導する可能性についての研究を進展させることが期待され、研究の成果は着実に得られた。

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
病院助教

竹藤 幹人

研究期間 平成26年度～平成27年度（3年計画2年目）

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」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]

平成27年度については、主に下記2つの研究について進めた。

①心臓に発現する新規リン酸化酵素の機能評価

平成26年の臓器・年齢別のリン酸化酵素発現の解析を行い、心臓特異的に発現するリン酸化酵素 Kinase A, Kinase B を同定している。2つのリン酸化酵素の機能解析を進めている。

②PKAによる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) 心臓に発現する新規リン酸化酵素の機能評価

昨年度の研究計画に記載した通り、平成26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 (全500種) の発現量を測定した。本研究の目的が心臓もしくは平滑筋に対する標的薬開発を最終目標としており、臓器特異性のあるリン酸化酵素が標的臓器以外の臓器への影響 (副作用) が少なくなることを期待し、他臓器のリン酸化酵素についても解析を行った。

- 加齢とともに発現量増加
- 心臓もしくは骨格筋での発現量が多い (他臓器での発現が少ない)
- 研究報告がほとんどされていない (新規性が高い)

という点からデータを分析し、500種のリン酸化酵素から2種類のリン酸化酵素を候補遺伝子として絞り込んだ。

(A) Kinase A について :KinaseA の標的分子の網羅的解析も既に行っており、転写因子がPKNによりリン酸化されることを見出している。平成27年度に遺伝子改変マウスを作製しており、現在、作製した遺伝子改変マウスを用いた機能解析をおこなっている。

(B) Kinase B について :nCounter法による解

析の結果、他 500 種のリン酸化酵素と比べ、明らかに心臓特異的に発現していた。ALPK はデータベース上、リン酸化酵素になっているが、Kinase B がリン酸化する基質の論文報告がないため、Kinase B がリン酸化酵素であるかを *in vitro* 手法、細胞実験で検討している。In situ ハイブリダイゼーションにより局在を評価したところ、Kinase B の局在は、加齢とともに房室（心房と心室の境界）にのみ発現が局在していく事を見出している。この加齢による局在変化の生理的機能を解析するため、遺伝子欠損マウスの作製を始めており、マウスモデルと用いて、ALPK の生理機能解析を進めている。

2) PKA による 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 Hayano, 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 2015 年

(緒言) 心筋梗塞は主たる死因であり、過去 20 年、治療法の進歩により死亡率は低下した。しかし、心破裂に代表される合併症はいまだ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。梗塞組織では心臓繊維芽細胞が心臓筋線維芽細胞に分化し、 α smooth muscle actin (α SMA) を発現し、細胞外基質を分泌することにより、心筋梗塞組織の強度を上げる。phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) -Akt 経路は細胞の生存、増殖や成長の制御において重要である。Girdin は

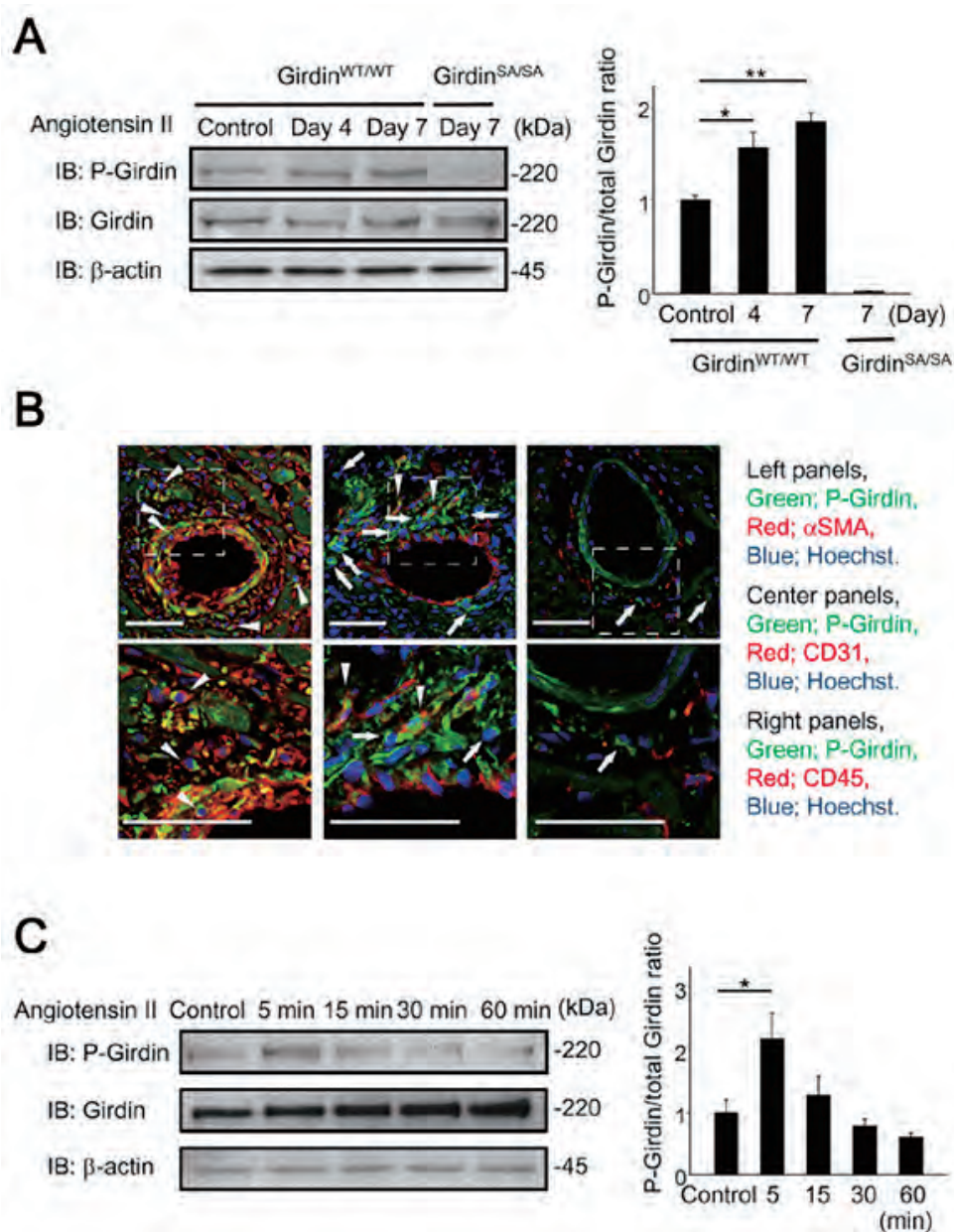
セリン 1416 において Akt によってリン酸化され、Girdin のリン酸化が細胞膜とアクチン細胞骨格の相互作用し、内皮細胞や血管平滑筋細胞といった種々の細胞で増殖や移動に重要な役割を果たしていることが報告されている。本論文では Girdin のリン酸化が心筋梗塞後の治癒過程で果たす役割について遺伝子改変マウス及び心臓線維芽細胞を用いて検討を行った。

(方法) 「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。siRNA を用いて Girdin を knockdown したヒト心臓繊維芽細胞、および Girdin SA マウスより単離した心臓線維芽細胞を用いて、Girdin とそのリン酸化が細胞の遊走能と増殖能に及ぼす影響を検討した。遊走能を Boyden Chamber assay で、増殖能を MTS assay を用いて評価した。さらに、心筋梗塞モデルを用いて、Girdin のリン酸化が心臓筋線維芽細胞に与える影響、心筋梗塞組織の線維化、生命予後に関して検討を行った。

(結果) 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 α SMA 陽性細胞と共局在を確認した (論文 Figure 1A,B)。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。これらのことより、Girdin は心臓筋線維芽細胞に発現し、リン酸化されていると考えられた。次にヒト心臓線維芽細胞をアンギオテンシン II により刺激したところ、Girdin のリン酸化レベルが上昇した (論文 Figure 1C)。

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 α 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 α 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

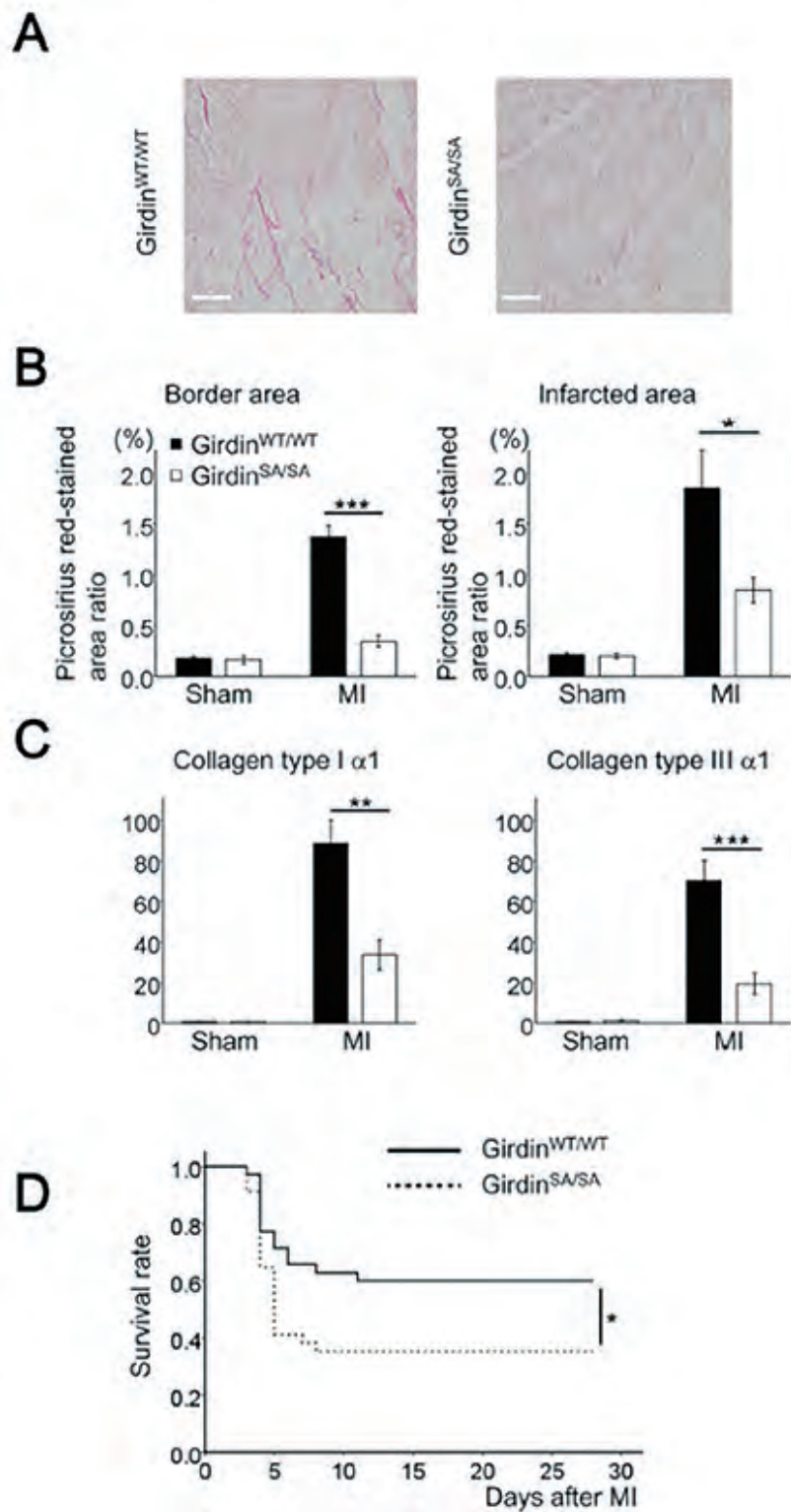
最も高値を示した。心筋梗塞後 4 日及び 7 日の境界領域と梗塞領域について蛍光免疫染色により検討した。Girdin SA マウスでは WT マウスに比較して心臓筋繊維芽細胞の数が抑制された。Ki-67 を指標として α SMA 陽性細胞の増殖能を検討したところ、Girdin SA マウスでは増殖能が抑制され、心筋梗塞後 4 日の梗塞領域より単離した Girdin SA マウス由来心臓線維芽細胞の遊走能と増殖能が抑制されていた。Picrosirius red 染色により心筋梗塞後の心臓線維化を評価したところ、Girdin SA マウスでは WT マウスに比べて Picrosirius red 染色陽性の面積が抑制さ



論文 Figure1C

れ (論文 Figure2A, B)、Collagen type I -1、Collagen type III -1 の mRNA 発現レベルも抑制されていた (論文 Figure2C)。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 (論文 Figure2D)。

(考察) 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



論文 Figure2D

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。近年、心臓筋線維芽細胞はコラーゲンなどの細胞外基質を産生し、傷害を受けた心臓の組織修復に関与していると報告されている。Akt による Girdin のリン酸化が心筋梗塞後の組織修復に重要な役割を果たしていることが示唆された。Girdin は肝線維化、血管損傷後の新生内膜形成、腎障害に関与していると報告されている。心臓での Girdin の発現について初めての報告であり、心臓筋線維芽細胞に発現していることは間葉系細胞に発現している点で肝臓や腎臓と同様である。種々の液性因子刺激による心臓筋線維芽細胞の増殖・や遊走に Akt が関与することが知られているが、心筋梗塞後の心臓筋線維芽細胞における Akt の役割は十分に解明されていない。本研究では Akt による Girdin リン酸化が心臓筋線維芽細胞の増殖と遊走を制御していることを明らかにした。

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

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

岡元 昌樹

研究期間 平成26年度～平成27年度（3年計画2年目）

I. 研究活動の概要

【研究の背景と目的】

喫煙による生活習慣病である慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive lung disease; COPD) は、日本人の長寿を脅かす重要な疾患である。その本態は全身炎症であることが示されているが、その炎症のメカニズムは明らかとなっていない。我々は、これまで COPD、関節リウマチ、間質性肺炎などの全身炎症性疾患において、炎症性サイトカイン、IL-1 ファミリーサイトカインである IL-18 が病態形成に関与していることを示した。さらに、我々は新規の IL-1 ファミリーサイトカインで炎症の調節作用を持つ可能性がある IL-38 に着目した。我々は、COPD において IL-1 ファミリーサイトカイン IL-18 と IL-38 が COPD の発症に関与しているという仮説を立てて研究を行い、その炎症のメカニズムを明らかにすることを研究の目的とした。

【研究方法】

1. リコンビナント蛋白の作製

- (1) リコンビナントヒト IL-18, IL-38 の作製：
全長および断片
- (2) リコンビナントマウス IL-18, IL-38 の作製：
全長および断片

2. IL-18, IL-38 の機能解析

- (1) 抗ヒト IL-18, IL-38 モノクロナール抗体の樹立
- (2) 抗マウス IL-18, IL-38 モノクロナール抗体の樹立
- (3) 高感度ヒト IL-18, IL-38 の ELISA 法の樹立
- (4) 高感度マウス IL-18, IL-38 の ELISA 法の樹立
- (5) IL-18, IL-38 のシグナル解析

3. IL-18, IL-38 遺伝子及び受容体改変マウス樹立

- (1) IL-18, IL-38 遺伝子及び受容体遺伝子欠損マウス作製
C57BL/6 マウス由来 ES 細胞及び CRISPR/Cas9 を用いて C57BL/6 バックグラウンド IL-18, IL-38 遺伝子及び受容体遺伝子欠損マウスを作製する。同時に Balb/c バックグラウンド IL-18, IL-38 遺伝子及び受容体遺伝子欠損マウスを作製する。
- (2) 組織特異的 IL-18, IL-38 遺伝子及び受容体遺伝子過剰発現マウスを作製
- (3) (1), (2) の遺伝子改変マウスに、豚脾臓エラスターゼを気管内に噴霧し、COPD マウスモデル作製する。肺組織の平均肺胞壁間距離 (Mean alveolar chord length) を指標として、COPD の IL-18, IL-38 遺伝子及び受容体の遺伝子欠損による病態の抑制効果を証明する。

4. COPD の症例の血清中 IL-38 の測定、肺組織の免疫組織学的解析

(1) COPD の肺組織における免疫染色、real time PCR による解析

ヒトの COPD の肺容量減少術 (lung volume reduction surgery) 例を対象症例とする。コントロールの肺組織は、COPD 非合併の肺癌手術症例の正常部分の術後肺組織とする。我々が樹立した IL-38 のモノクローナル抗体による肺組織の免疫染色を行う。さらに、同様に mRNA の発現を real time PCR 法で解析し、肺組織中の IL-38 の局在、発現細胞を明らかにする。発現細胞が明らかになれば、蛍光顕微鏡を用いて、陽性細胞数のカウントを行い、陽性細胞数と呼吸機能の関連を統計学的に解析する。

(2) COPD の末梢血の IL-38 の発現を ELISA 法で解析

COPD 症例と健常人において、我々が樹立した ELISA 法を用いて、血清 IL-38 濃度の測定を行い、COPD における IL-38 濃度の上昇を証明する。更に、COPD における IL-38 濃度と呼吸機能の関連を統計学的に解析し、IL-38 濃度が病勢と関連していることを証明する。

5. 将来的な IL-18, IL-38 の受容体に対する阻害薬のスクリーニング

将来的には、IL-18, IL-38 受容体が発現している細胞株を用いて、阻害薬のスクリーニングを行う。具体的には、IL-18, IL-38 の受容体を発現している細胞とモノクローナル抗体などの IL-18, IL-38 の阻害候補物質を接触させ、IL-18, IL-38 の刺激で産生されるサイトカインなどの蛋白の発現量を測定する。抑制効果が得られた阻害物質を COPD の治療の候補物質として、将来的に豚豚臓エラストラーゼ気管内投与 COPD マウスモデルを用いた in vivo の抑制実験を行う。

II. 研究の成果

研究期間 1 年目の研究成果

- 抗ヒト IL-38 モノクローナル抗体の確立

- ヒト IL-38 サンドイッチ ELISA 法の確立

研究期間 2 年目の研究成果

1. 豚豚臓エラストラーゼ誘導性 COPD マウスモデルの実験

Wild type マウス、IL-38 遺伝子欠損マウス (KO マウス) に豚豚臓エラストラーゼを気管内に噴霧し、COPD マウスモデルを作製した。これらのマウスに、リコンビナント IL-38 (rIL-38) を 21 日間連日投与し、気腫化の定量化スコアである肺組織の平均肺胞壁間距離 (Mean alveolar chord length)、肺組織、血清、気管支肺胞洗浄液中のサイトカインなどの蛋白、mRNA 測定を行った。

① 肺組織の平均肺胞壁間距離

マウスモデルの rIL-38 投与、非投与群の組織写真を撮影した。定量ソフトである Win Roof? を購入後に、肺胞壁間距離の測定を行い、rIL-38 投与群と非投与群との間、IL-38 遺伝子欠損マウスと wild type マウスとの間の差を統計学的に解析する予定である。

② 肺組織、血清、気管支肺胞洗浄液中のサイトカインなどの蛋白、mRNA 測定

各マウスモデルで肺組織、血清、BALF を採取し、ELISA や real time PCR でサイトカインなどの蛋白、mRNA を継時的に測定した。その結果、IL-38KO マウスをベースとした COPD マウスモデルでは、エラストラーゼ投与 14 日後の BALF 中リンパ球、好酸球の増多がコントロールの wild type マウス群と比較して低下していた。すなわち、IL-38 が、COPD の病態形成や増悪に関与する肺局所でのリンパ球や好酸球の増多に関与している可能性を示した。肺組織の PCR では、エラストラーゼ投与後 7 日後の IL-38 の転写レベルが増加しており、COPD モデルにおいて、IL-38 の発現が増加する可能性を示した。

2. COPD 以外の疾患における IL-1 ファミリー蛋白の機能解析

- ヒトの薬剤性肺傷剖検肺組織における IL-38

モノクローナル抗体による免疫染色を行い、IL-38 が病変局所で発現増加していることを証明した（論文投稿中）。

- ヒトの関節リウマチの組織中で IL-38 の発現が増加していることを証明した
(Takenaka S, Kaieda S, et al. BBR 2015, in press.)。

[今後の研究]

1. COPD マウスモデルにおける免疫組織学的解析
2. COPD マウスモデルにおける血清中 IL-38 の ELISA、mRNA レベル測定
3. ヒトの COPD の肺組織における免疫染色、real time PCR による解析
4. ヒトの COPD の血清中 IL-38 濃度を ELISA で測定

上記の実験により、COPD の病態における IL-38 の役割、ふるまいの解明を目指す。

誤嚥性肺炎予防の為の口腔ケア手法および 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 医員

平識 善大

研究期間 平成26年度～平成27年度（3年計画2年目）

I. 研究活動の概要

口腔細菌は、全身の疾患と密接に関係していると考えられており、中でも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り、実際に口腔ケアにより誤嚥性肺炎のリスクを低下させることが可能であると報告されている。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。口腔ケアの実践が極めて重要であることが周知され、数年経つ一方で未だ、平成26年度の人口動態調査では肺炎の死亡者数は第3位と首位を抜け出せずにいる

(図1)。肺炎の97%が65歳以上の高齢者であり、そのうち70歳以上の高齢者では、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おり、咳反射や嚥下機能が低下した高齢者への対応が求められている。そのひとつとして、口腔ケアの方法も重要であり、ケアで使用する道具や手技は施設や術者により様々であり、中には誤嚥の危険を伴うケア方法も存在する。実際に、口腔ケア時の事故も複数報告されており、口腔ケア時の誤嚥により発熱した症例の報告や、口腔ケア直後の死亡事故で訴訟となり敗訴した判例も存在する。口腔ケアは気道の一部である口腔に関わるので決して安全な処置とは言えず、リスク管理を怠ってはいけない処置である。

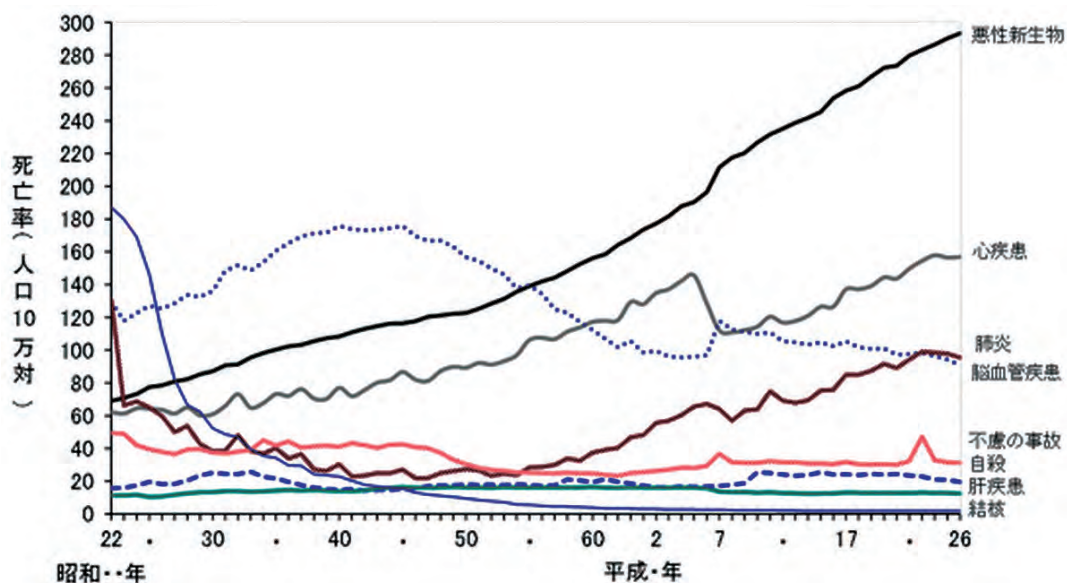


図1 平成26年度人口動態調査

咳反射や嚥下機能が低下した要介護高齢者への水を使って洗浄する口腔ケアの施行は、誤嚥性肺炎起炎菌を誤嚥させ、誤嚥性肺炎を発症させる可能性があり、安全で効果的な口腔ケアシステムが必要である。菅らは口腔湿潤剤を応用した口腔ケア手法を検討し、安全で確実なケアが行えると考えた。そこで我々は、菅らのジェル状の口腔湿潤剤を使用した口腔ケア方法を発展させ、口腔ケア専用ジェルと吸引嘴管を使用した専門的口腔ケア（水を使わない口腔ケア）のシステムの確立を目指している。本研究は実際の医療サービスへの提供が可能な研究であり、歯科医療現場のみならず要介護高齢者の誤嚥性肺炎の予防や治療に広く貢献するべく立案されたものである。

3年計画の2年目にあたる本年度は、口腔ケア時の誤嚥を予防するために必要な口腔ケアジェルを作製するための物性評価につき、ジェルの流動性（実験1）、広がりやすさ（実験2）、粘度と回転数の関係（実験3）、pHの測定（実験4）の評価を行った。

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、実験1～4の物性評価を行った。

実験1：各種ジェルの流動性

【方法】A～Fの各種ジェルをガラス板上に約0.5mL採取し、1分後のジェルの移動距離を測定した。採取時の傾けた際に下端になる側を0とし、移動後の先端部までの距離を測定した。それぞれ5回実施し、その平均値を各種ジェルの移動距離とした。（図2）

実験1-①として、室温・乾燥環境下での評価を行うために試験対象を置く環境を22℃、37% RAHに設定した。



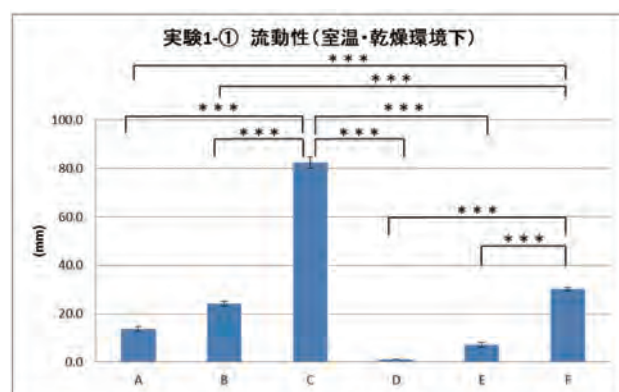
図2 流動性の測定

また、口腔内環境に近づけるため、実験1-②として加温・加湿環境下での評価を行うために、37℃、100% RHに設定された恒温恒湿器内で実験を施行した。

統計処理は、1元配置分散分析と多重比較を用いた。多重比較はTukeyの多重比較を用い、ソフトはSPSSver.22を使用した。

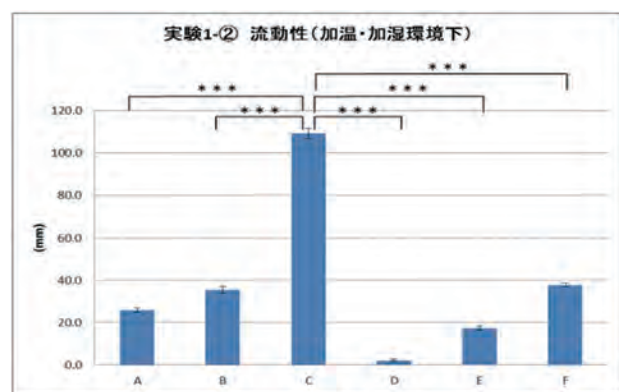
【結果】実験1-①室温・乾燥環境下での各種ジェルの移動距離は、Aは13.8 ± 1.0mm、Bは24.1 ± 0.9 mm、Cは82.5 ± 2.3 mm、Dは1.2 ± 0.1 mm、Eは7.0 ± 1.0 mm、Fは30.1 ± 0.7 mmとなった。

実験1-②加温・加湿環境下での各種ジェルの移動距離は、Aが26.0 ± 0.9 mm、Bは35.6 ± 1.4 mm、Cは109.2 ± 2.5 mm、Dは2.2 ± 0.6 mm、Eは17.4 ± 1.0 mm、Fは37.8 ± 0.8 mmとなった。（図3）



*** : p < 0.001

図3 実験1-①流動性（室温・乾燥環境下）



*** : p < 0.001

図4 実験1-②流動性（加温・加湿環境下）

実験 1-①にて、ジェル ABDE はジェル CF に比較して流動性が有意に低かった ($p < 0.001$)。実験 1-②により、ジェル ABDEF はジェル C に比較して流動性が有意に低かった ($p < 0.001$)。

実験 2：広がりやすさ

【方法】各種ジェルを 0.5mL ガラス板上に採取し、ジェルの上に一定重量のガラス板を静かに置き、1 分間静置した。広がったジェルの短径と長径を測定し面積を求めた。(図 5)

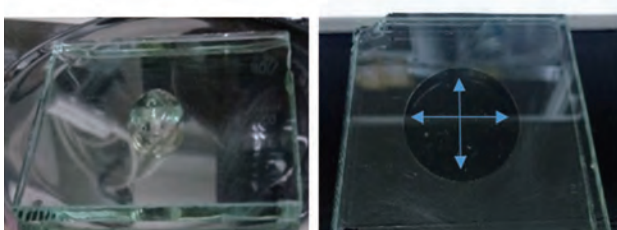
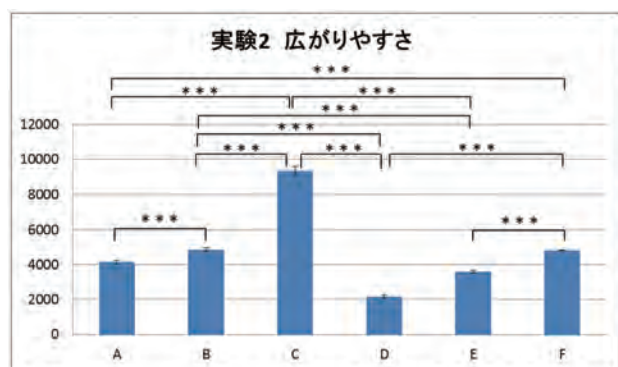


図 5 広がりやすさ測定方法

統計処理は、1 元配置分散分析と多重比較を用いた。多重比較は Tukey の多重比較を用い、ソフトは SPSSver.22 を使用した。

【結果】各種ジェルの面積は、A は $4147.2 \pm 100.8 \text{ mm}^2$ 、B は $4868.8 \pm 107.8 \text{ mm}^2$ 、C は $9345.7 \pm 252.5 \text{ mm}^2$ 、D は $2169.25 \pm 75.0 \text{ mm}^2$ 、E は $3595.0 \pm 97.9 \text{ mm}^2$ 、F は $4831.2 \pm 25.1 \text{ mm}^2$ となった。(図 6)

ジェル BCF はジェル ADE に比較してジェルの伸ばした際の面積が有意に大きかった。 ($p < 0.001$)



*** : $p < 0.001$

図 6 広がりやすさ

実験 3：粘度と回転数の関係

【方法】実験 1・2 の結果から、流動性や広がりやすさにおいて試作品と、市販品の中からそれぞれ最も評価の高い 1 種類を選択し、粘度と回転数の関係性を評価した。

試験対象をコーンプレート型粘度計 RV 型を使用し、25℃の環境下にて、回転数をそれぞれ 0.3、0.6、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0rpm とし、日局一般試験法粘度測定法第 2 法により試験を実施した。

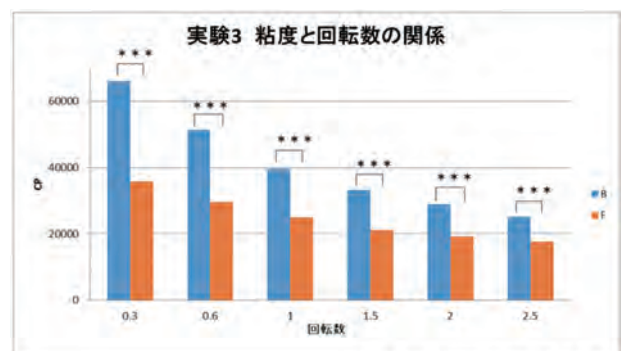
統計処理は 2 標本の t-test を用い、有意差の有無を確認した。解析ソフトは SPSSver.22 を使用した。

【結果】回転数が 0.3 の時、ジェル B は $66146.7 \pm 1515.7 \text{ cp}$ ジェル F は 35829.3 ± 382.2 、0.6 の時、ジェル B は $51374.0 \pm 505.1 \text{ cp}$ ジェル F は 29601.0 ± 0 、1.0 の時、ジェル B は $39655.0 \pm 638.2 \text{ cp}$ ジェル F は 25003.3 ± 99.5 、1.5 の時、ジェル B は $33316.0 \pm 800.1 \text{ cp}$ ジェル F は 21255.3 ± 275.3 、2.0 の時、ジェル B は $28972.0 \pm 347.4 \text{ cp}$ ジェル F は 19283.7 ± 227.2 、2.5 の時、ジェル B は $25188.7 \pm 323.1 \text{ cp}$ ジェル F は 17714 ± 82.9 となった。(図 7)

ジェル B はジェル F に比較して有意に粘度が高く ($p < 0.001$)、回転数が速くなるにつれてジェル B とジェル F の粘度が近づく結果となった。

実験 4：pH の測定

【方法】各種ジェルを 10mL のビーカーに入れ、各種ジェルの pH を Themo Scientific 製のイオ



*** : $p < 0.001$

図 7 粘度と回転数

ンメーターを使用して直接測定した。

統計処理は、1元配置分散分析と多重比較を用いた。ソフトはSPSSvol.22を使用した。

【結果】各種ジェルのpHは、Aは 6.84 ± 0.05 、Bは 6.85 ± 0.03 、Cは 6.93 ± 0.03 、Dは 6.51 ± 0.03 、Eは 7.01 ± 0.05 、Fは 6.27 ± 0.02 となった。(図8) ジェルABCDEはpH7により近く、ジェルDEと比較して有意にpHが高い値を示した ($p < 0.01$)。

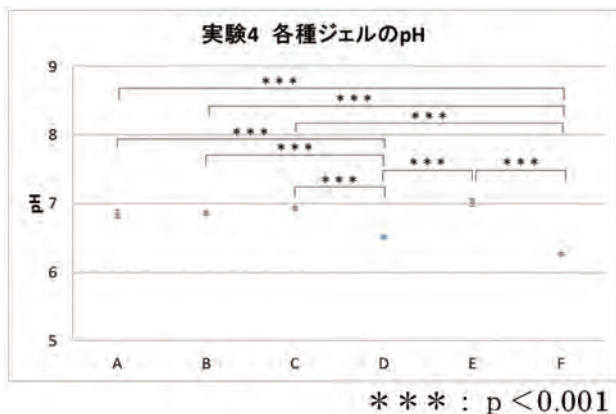


図8 各種ジェルのpH

【考察】

実験1より、各種ジェルにより、流動性に差が出るのがみられ、口腔ケア時に使用するジェルによって、咽頭への流れ込みやすさに差があると考えられる。また、各種ジェルは口腔内環境に近づけた加温・加湿下では、移動距離が大きくなる傾向にあることから、口腔内では室温時よりも、ジェルの垂れこみやすさの差が、より出やすくなると考えられる。

実験2より、効率の良い口腔ケアの施行には、口腔内でのジェルの操作性に広がりやすさが必要である。流動性は広がりやすさに影響をもたらし、相反する性状であるため、どちらも考慮した物性において落としどころを判断すべきである。

実験3より、ジェルBはジェルFと比較して、塗り広げやすく、垂れにくい性質を持っていると考えられる。

実験4より、ジェルBは口腔内の使用に問題ないことが判明した。

以上より、口腔ケア時のジェルには、最適な物性のジェルを選択する必要があり、ジェルBは口腔ケア時に必要な物性を兼ね備えている。

多忙な業務の中で口腔ケアの質を高め、維持することは容易なことではなく、看護・介護の現場において「口腔ケア」は看護者・介護者の負担が大きいケア項目である。ジェルBを用いて口腔ケアを行うことで、安全かつ効率の良いケアを行うことができると考えられる。安全で効率の良い口腔ケアの普及により誤嚥性肺炎の予防による医療費の削減に加え、要介護高齢者と介護者双方の口腔ケア時の負担軽減を図ることができると考える。

II. 研究の成果

本年度の成果として

- ▶産官共同研究にて誤嚥を予防する水で洗淨しない口腔ケアに用いる口腔ケア専用ジェルの開発を完了し、製品化を行った。
- ▶各種保湿剤や試作した口腔ケア専用ジェルの物性評価を行い、適切な口腔ケア用ジェルであることを評価した。
- ▶本研究の結果につき、第22回日本老年歯科医学会にてハンズオンセミナーを開催予定である。
- ▶本研究の学術発表は日本摂食・嚥下リハビリテーション学会(9月京都)にて発表予定である。
- ▶初年度の結果を日本老年医学会雑誌に投稿中である。

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
助教

夏賀 健

研究期間 平成27年度（3年計画1年目）

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、表皮基底膜蛋白の先天的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。

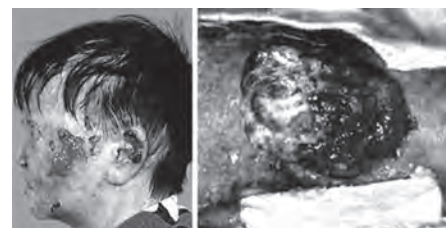


図1 表皮水疱症の臨床像（左）表皮水疱症若年患者の下肢に生じた有棘細胞癌（右）

【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) 加齢にともなう表皮基底膜分子の発現低下 若年マウスと加齢マウス

皮膚の遺伝子発現について 網羅的に解析したところ、表皮基底膜に発現し、表皮幹細胞マーカーとして使われているインテグリン $\alpha 6$ とインテグリン $\beta 1$ の発現が加齢によって弱まることを見出した。この結果は、定量的 PCR でも確認することができた (図 2)。このデータは、加齢によって表皮基底膜のニッチの発現が弱まり、幹細胞の維持に異常が起きることを間接的に示している。

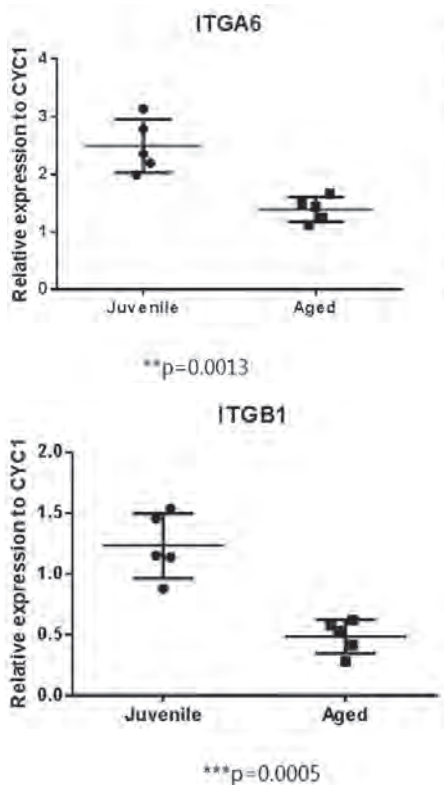


図 2 加齢にともなう表皮幹細胞マーカーの発現低下

- 2) 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^{-/-} マウスは、12 週齢ほどになると全身の皮膚が白髪化し、脱毛をとともうとともに、脊柱の過湾曲などの早老化の表現型を呈する (図 3)。また、この早老化の表現型は、表皮特異的プロモーター下にヒト COL17 が強制発現するトランスジェニックレスキューを Col17^{-/-} マウスに導入すると、消失する。これらの結果は、過去の報告を再現できるものであった (Nishie W et al., Nat Med 2007; Tanimura S et al., Cell Stem Cell 2011)。表皮基底膜分子の欠損は、恐らく幹細胞維持の異常を介して、早老化の表現型へとつながると考えられる。



図 3 Col17^{-/-} マウスの早老化

- 3) COL17 の欠損の皮膚バリア機能に与える影響

皮膚の分化異常は、主に皮膚バリア機能障害といった表現型としてあらわれる (Natsuga K et al., Cold Spring Harb Perspect Med 2014)。Col17^{-/-} マウスの皮膚バリア機能を、dye-permeabilization assay と経表皮水分蒸散量 (transepidermal water loss; TEWL) で評価した。結果として、COL17 が欠損していても皮膚バリア機能の低下は起きないことが明らかとなった (図 4)。この結果は、基底膜蛋白の COL17 の欠損は、皮膚の分化に大きな影響を与えないことを示唆するものである。

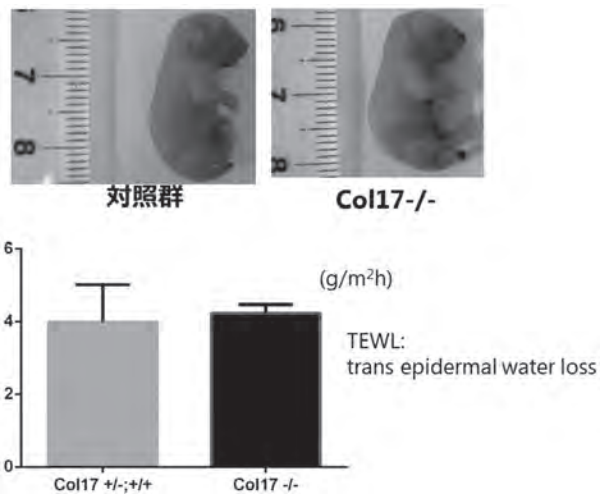


図4 Col17-/- マウスの皮膚バリア機能は保たれている

高齢者の認知機能と食習慣、 α -ディフェンシン、腸内細菌叢およびその交互作用の解明

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

鵜川 重和

研究期間 平成27年度（3年計画1年目）

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 α -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 α -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、 α -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 α -ディフェンシンと腸内細菌叢との関連、ならびに α -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、 α -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、さらにそれらの交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 α -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する。

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95.3km²、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、調査に協力する者。
- 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る。
 - 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、こころ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る。

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する者
- 調査項目：身長・体重・体組成 (InBody430)、筋力 (μ 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)、尿を採取する。
- 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 の提供を受ける。採便後 4°C の保冷状態で回収し、回収

後はすみやかに -80°C フリーザー内で冷凍保存する。

- 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する。次いで、糞便の懸濁液 200 μ 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 を抽出する。

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する（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%）が参加協力した。調査協力者 290 名のうち、231 人から糞便各 4g を回収し、-80°C 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。

来年度以降は、残りの検体について DNA 抽出を完了させるとともに、抽出 DNA を用いたゲノム解析、および糞便中の α -ディフェンシンの測定を実施する予定である。

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
室長

杉本 昌隆

研究期間 平成27年度（3年計画1年目）

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。

細胞老化という現象は、50年以上前に発見され、生体内で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。

本研究計画では当該年度において、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った。次年度以降はマウスにおいて気腫モデルを樹立し、老化細胞が気腫の発生や進行に与える影響について解析を行う予定である。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。さらに、衰えた呼吸機能が老化細胞の排除により可逆的に改善可能であるということは、老化細胞を標的とした創薬が可能であることを示唆している。

II. 研究の成果

❖本研究成果は、論文として国際誌への掲載準備を行っているため、重複出版を避けるために（図）は省略し、概要のみを記載しました。

当該年度は、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明することを目的とし、①モデルマウスの肺組織から、老化細胞を排除したときの肺組織の形態的变化を調べ、老化細胞の出現が肺組織の構造に与える影響、②老化細胞が呼吸器の遺伝子発現変化に与える影響について解析を行った。

①肺組織形態解析

肺組織は加齢と共に弾性を失い、コンプライアンスが上昇する。この様な肺組織の加齢性変化は、エラスチン繊維の低下に起因し、肺胞径の拡大や肺胞壁厚の低下などの形態的变化を起こすことが知られている。そこで本研究では、加齢に伴う肺組織形態の変化に細胞老化がどのような影響を与えるのかについて、組織学的解析を行った。2ヶ月齢雌性マウス、および1年齢雌性マウス（野生型およびトランスジェニック）の肺組織を気管から定圧（25cmH₂O）の中性ホルマリン液を注入固定し、組織切片を作製した。1年齢野生型およびトランスジェニックマウスについては、2週間毎に2回PBSもしくはDT（体重1kgあたり50 μ g）を腹腔内に投与し、最初の投与から4週間後に組織の採取を行った。

組織切片を作製し、弾性繊維を染色するためにレゾルシン・フクシン染色を行い、さらにHE染色による対比染色を行った。組織画像を撮影し、平均肺胞径および壁厚の計測を行った。その結果、PBS投与を行った1年齢マウス肺組織では2ヶ月齢マウス肺組織と比較して有意に肺胞径の増加が認められた。しかしながらDT投与を行ったマウスでは、PBS投与を行ったマウスと比べ、肺胞径の顕著な減少が認められた。肺胞壁の厚さに関しては、加齢により減少したものがDT処理群ではほぼ完全に回復していた。DTの効果は、野生型マウスでは全く見られなかったことから、加齢により組織形態が若齢マウスのそれに近づくのは、老化した細胞を排除したことに起因することが強く示唆された。

加齢に伴う肺組織の形態学的変化（肺胞径の増加と肺胞壁厚の減少）は肺組織中に存在するエラスチン繊維量の低下に起因することが知られている。そこで次に肺組織中に存在するエラスチン繊維量について評価するために、組織切片をエラスチン抗体で染色し、各切片における免疫染色で得られたシグナル強度について、イメージ解析ソフトウェアを用いて定量を行った。その結果、1年齢マウスの肺組織エラスチンシグナルは、2ヶ月

齢マウスの物と比較して顕著な減少が見られたが、DT処理を行ったマウス肺組織のエラスチンシグナルはコントロール群（PBS投与群）に比べ優位な回復が認められた。野生型マウスではこの様な影響はなかったことから、加齢に伴い肺組織に蓄積した老化細胞が組織中のエラスチン繊維量の低下を引き起こし、その結果形態学的変化（肺胞径の増加と肺胞壁厚の減少）を誘発していることが示唆された。さらにこれらの実験結果から、加齢に伴う肺組織の形態的变化が、老化細胞を排除することにより可逆的に回復することが強く示唆された。またシリウスレッド染色によりコラーゲン繊維の染色も行ったが、コラーゲン繊維に関しては老化細胞の排除は影響を与えなかった。コラーゲン繊維量の増加は老化細胞の蓄積が見られるよりも後期（18ヶ月齢以上）で起こることから、細胞老化は加齢に伴う肺組織の繊維化には直接的な影響は与えないことが考えられた。

②肺組織における遺伝子発現解析

老化した細胞は、様々な生理活性物質を分泌し、周辺の正常細胞の機能に影響を与えることが示唆されている。この様な細胞老化依存的分泌表現型はSASP（senescence-associated secretory phenotype）と呼ばれる。組織中の老化細胞の数は極めて少ないが、SASPを介することにより組織機能に大きく影響を与えると考えられている。肺組織におけるSASP関連因子の発現を調べたところ、多くの既知のSASP因子の発現が老化細胞の動態と相関が見られた。中でもMMP-10およびMMP-12はエラスチン分解活性を持つことが報告されており、加齢に伴う肺組織のエラスチン量の低下に貢献する可能性が考えられた。そこで培養系における細胞老化モデルを用いて、これらMMPをノックダウンし、エラスチン量の変化を計測した結果、MMP阻害により老化細胞のエラスチン量に増加が認められた。これらの結果から、老齢肺組織におけるエラスチン量の減少にはこれらのMMPが関与することが示唆された。

次に詳細な遺伝子発現の変化を調べるために、1 年齢トランスジェニックマウスを PBS もしくは DT 処理を行った肺組織および 2 ヶ月齢トランスジェニックマウス肺におけるマイクロアレイ解析を行った。同時に 1 年齢野生型マウスにおいても解析を行い、野生型マウスにおいて DT 処理によって変化した遺伝子については、非特異的に DT に反応する遺伝子と見なし、解析対象から除外した。若齢と老齢トランスジェニックマウスを比較すると、老齢マウス肺では 305 遺伝子の発現が上昇し、132 遺伝子の発現に低下が見られた。興味深いことに、これら加齢依存的に変化する遺伝子の半数以上（発現が上昇する遺伝子のうち 170、発現が低下する遺伝子のうち 82）が、DT 処理により若齢マウスにおける発現と相似したパターンを示した。これらの結果から、老化細胞は肺組織の加齢性変化の多くに減少に関与することが示唆された。また同時に半数近くの遺伝子発現は老化細胞除去後も変化が見られなかったことから、肺組織のすべての加齢性変化に細胞老化が関与しない、あるいは不可逆的変化を示すことが示唆された。

当該年度までの結果から、細胞老化が呼吸器の加齢性変化に関与することが示唆された。肺組織の細胞老化は、肺気腫などの呼吸器疾患のリスク因子となると考えられている。次年度以降は、当該年度までに得られた結果をもとに、気腫の発生や進行に細胞老化がどの様に関与するのかについて解析を行う予定である。

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（3年計画1年目）

I. 研究活動の概要

1) 都市・郊外・農村の死亡リスクの家族構成による差異の研究：個人要因の検討

近年、都市部の高齢者の増加とその孤立が課題とされている。高齢者が孤立することは、ソーシャル・サポートの減少を招き、日常生活の様々な資源入手の可能性を減少させ、健康の悪化につながると考えられる。しかし一方で都市部は公共交通機関が充実しておりスーパーマーケットなどの店舗が多く、外出や買い物がしやすい環境が整っており、これがフレイルや健康障害を予防している可能性も存在する。このように高齢者の健康には家族構成や居住環境といった多様な「健康の社会的決定要因」が影響していると考えられるが、それらを考慮して、健康状態の実態や差異を定量化した研究は少ない。「健康日本21（第2次）」では「健康格差の縮小」が目標に挙げられており、地域による高齢者の健康格差を減少させるための地域社会環境の構築が求められており、そのための知見の集積が急務である。そこで本研究は、高齢者の健康状態の最終的な帰結である死亡の有無をアウトカムに用い、高齢者の家族構成と都市・郊外・農村の居住地域による、死亡率の差異の実態を明らかにし、また既往歴や保健行動、社会経済状況がそれらを説明するのかを検討することを目的とした。

本研究では、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）研究の2010年調査をベースラインとして実施された縦断研究である。2010年には全国31自治体から11万人以上が調査に回答をしている（回収率64%）。この内、日常生活動作に問題が無く、ベースラインから6か月以内に死亡した者を除いた、73,212名のデータを解析に用いた。追跡期間は最大で3.76年であった。神戸や名古屋のような大都市部の独自性を考慮し、可住地人口密度4,000人/km²以上を都市部、1,000人以上4,000人未満/km²を郊外、1,000人未満/km²を農村部とした。性別、年齢、等価所得、教育歴、既往歴（ガン、心疾患、脳卒中、呼吸器疾患）、うつ、BMI、飲酒、喫煙、運動（歩行時間）、友人と会う頻度、趣味の会の参加頻度、の各変数を用いた。解析にはCoxの比例ハザードモデルを用いて死亡のハザード比を算出した。本研究の実施に当たっては、日本福祉大学および東北大学の研究倫理審査委員会の承認を得た。73,212人の高齢者の平均年齢は73.4歳（SD = 6.0）、男性34,068人（平均年齢 = 73.2歳、SD = 5.9）、女性39,144人（平均年齢 = 73.7、SD = 6.1）であった。ベースラインから半年以降の追跡期間中に男性1,941人、女性1,038人が死亡していた（死亡率は男性5.7%、女性2.7%）。図1に都市・郊外・農村ごとの、家族構成による死亡率を示す。都市で死亡

率が低かった。また独居者は配偶者または配偶者及び子どもと同居する者よりも死亡率が高い傾向にあった。配偶者はおらず子と同居する者およびその他の家族構成の者で死亡率が最も高かった。表1に都市・郊外・農村ごとの人数、独居の割合と死亡率の記述統計を示す。どの年齢層においても、都市の方が独居している者の割合は高かった。また年齢が高い者、女性、等価所得が低い者、うつ傾向の者、頻繁に友人と会っている者で独居が多い傾向にあった。また死亡率の点では、都市はどの年齢層においても死亡率が低い傾向にあった。地域に関わらず、高齢者、女性、うつ傾向にある者、疾患既往の有るもの、やせている者、飲酒をやめた者、あまり歩いていない者、友人と会っていない者、趣味の会に参加していない者で死亡率が高い傾向にあった。健診を最近受けている者、喫煙をしたことが無い者では死亡率が低い傾向にあった。表2に都市・郊外・農村ごとの、家族構成による死亡のハザード比を示す。都市部において、性別と年齢だけを調整したモデルにおいて、配偶者と同居する者よりも独居者が死亡のハザードが1.464倍高かったが有意水準は0.05よりも高く ($p = 0.066$)、有意差は無かった。全変数を調整したモデルではこのハザードはさらに低下した。郊外・農村においても家族構成による死亡のハザード比に有意差はみられなかった。表3に全地域での解析による、家族構成および地域に

よる死亡のハザード比を示す。性別と年齢だけを調整したモデルにおいて、配偶者と同居する者よりも独居者は死亡のハザードが1.153倍有意に高かった。しかしこの有意差は、健康状態や保健行動や社会経済状況を調整した後には消失した。性別・年齢調整モデルにおいて、都市に比べて郊外は1.525倍、農村は1.603倍、死亡のハザードが有意に高かった。この有意差は、すべての変数を調整した後にもほとんど変化が無かった。

これらのことから、独居高齢者は死亡率が高い傾向にあったが、その影響は比較的小さく、また年齢や性別、既往歴や生活習慣、社会経済状況を考慮すると有意差は見られなかった。一方で、高齢者全体的に、都市よりも郊外、農村で死亡率が高いこと、そしてこれらは年齢や性別、既往歴や生活習慣、社会経済状況では説明しきれず、別の要因が大きく寄与している可能性が示唆された。

2) 社会環境としてのネットワークの多様性と歯科保健行動と現在歯数の研究

健康情報や保健行動の規範の普及には、人と人とのつながり、ソーシャル・ネットワークが重要な役割を果たしていると考えられる。近年、様々な種類の人々とつながっていること、すなわちネットワークの多様性の健康への役割が注目されつつある。高齢者の歯の健康は栄養摂取や誤嚥性肺炎と関係するため重要である。高齢者の現在

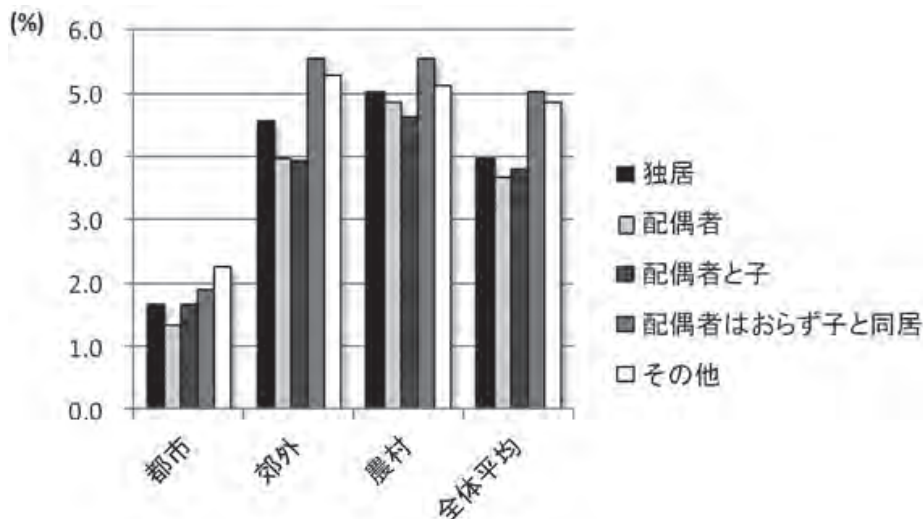


図1 居住地ごとの、家族構成による死亡率 (%)

表1 都市・郊外・農村ごとの人数、独居の割合と死亡率の記述統計

		都市				郊外				農村			
		人数	(%)	独居の割合 (%)	100人あたりの死亡率	人数	(%)	独居の割合 (%)	1000人あたりの死亡率	人数	(%)	独居の割合 (%)	1000人あたりの死亡率
年齢	65-69	3587	(27.5)	13.5	0.585	13384	(35.6)	7.1	2.144	6758	(30.0)	9.1	2.205
	70-74	4223	(32.3)	15.9	1.350	10688	(28.4)	8.8	3.060	6155	(27.3)	11.2	3.233
	75-79	3049	(23.3)	19.2	1.738	7543	(20.1)	11.0	5.117	5175	(22.9)	13.9	5.778
	80-85	1577	(12.1)	21.9	2.410	4123	(11.0)	13.4	8.804	3087	(13.7)	16.3	8.163
	85+	625	(4.8)	18.2	6.560	1857	(4.9)	14.2	15.347	1381	(6.1)	14.1	16.075
性別	男性	6102	(46.7)	10.8	2.278	17918	(47.7)	5.5	5.972	10048	(44.5)	6.8	7.285
	女性	6959	(53.3)	22.2	1.020	19677	(52.3)	13.0	2.937	12508	(55.5)	16.3	3.110
等価所得	Low(-199)	4896	(37.5)	19.5	1.552	14119	(37.6)	10.8	4.745	10515	(46.6)	13.0	5.193
	Mid(200-399)	4582	(35.1)	12.8	1.440	13095	(34.8)	7.2	3.620	8224	(27.6)	8.3	4.354
	High(400+)	1492	(11.4)	9.0	1.810	4030	(10.7)	3.8	3.747	1536	(6.8)	4.9	4.818
教育歴	<9	4569	(35.0)	18.7	1.554	18655	(49.6)	9.6	5.028	12347	(54.7)	12.3	5.256
	10-12	4983	(38.2)	16.6	1.525	12371	(32.9)	9.4	3.565	6578	(29.2)	11.8	4.485
	13<	3182	(24.4)	14.0	1.603	5818	(15.5)	8.7	3.713	3008	(13.3)	10.8	4.588
うつ傾向	無し	7740	(59.3)	13.9	1.473	23307	(62.0)	7.8	3.557	13520	(59.9)	10.0	4.105
	中程度	2115	(16.2)	18.6	2.270	6507	(17.3)	10.5	6.224	4159	(18.4)	14.0	6.348
	うつ傾向	616	(4.7)	27.8	2.597	2071	(5.5)	16.5	7.436	1438	(6.4)	18.4	8.275
心疾患	無し	12149	(93.0)	16.8	1.259	35419	(94.2)	9.4	3.924	21256	(94.2)	12.1	4.488
	有り	632	(4.8)	16.9	8.544	1507	(4.0)	7.8	15.262	872	(3.9)	10.7	16.858
	無し	11246	(86.1)	16.9	1.441	32768	(87.2)	9.3	4.044	19214	(85.2)	11.9	4.679
脳卒中	有り	1535	(11.8)	16.4	2.932	4158	(11.1)	9.5	7.095	2914	(12.9)	12.8	6.932
	無し	12631	(96.7)	16.8	1.583	36484	(97.0)	9.4	4.342	21771	(96.5)	12.1	4.929
	有り	150	(1.1)	16.0	4.667	442	(1.2)	7.5	8.145	357	(1.6)	9.2	7.843
呼吸器疾患	無し	12318	(94.3)	16.7	1.478	35638	(94.8)	9.4	4.125	21383	(94.8)	12.1	4.700
	有り	463	(3.5)	21.0	5.400	1288	(3.4)	9.3	11.646	745	(3.3)	10.9	12.886
	無し	6839	(52.4)	15.8	1.477	23325	(62.0)	8.9	3.464	13062	(57.9)	11.1	4.004
健診受診	2-3年以内	1594	(12.2)	16.8	1.506	4414	(11.7)	9.3	4.894	2679	(11.9)	13.3	5.226
	4年以上前	1478	(11.3)	15.7	1.894	3460	(9.2)	8.8	5.809	2247	(10.0)	12.2	6.676
	受けていない	2386	(18.3)	19.4	1.718	5286	(14.1)	11.6	6.602	3601	(16.0)	13.7	6.526
BMI	<18.5	1040	(8.0)	20.4	2.692	2556	(6.8)	12.9	9.429	1320	(5.9)	14.2	10.758
	18.5-24.9	8919	(68.3)	16.5	1.448	25430	(67.6)	8.9	3.976	14422	(63.9)	11.9	4.757
	25≤	2350	(18.0)	14.7	1.574	7672	(20.4)	9.5	3.246	5136	(23.0)	11.4	3.509
喫煙	吸ったことが無い	6707	(51.4)	18.5	1.163	20177	(53.7)	11.0	3.132	12752	(56.5)	13.5	3.474
	5年以上前に禁煙	3098	(23.7)	11.2	1.711	8177	(21.8)	5.8	5.809	4172	(18.5)	7.6	7.287
	4年以内に禁煙	644	(4.9)	14.4	3.727	1683	(4.5)	6.5	6.833	1064	(4.7)	8.9	7.331
飲酒	喫煙している	1372	(10.5)	20.5	1.968	3868	(10.3)	8.2	6.179	2232	(9.9)	11.6	7.841
	飲む	4629	(35.4)	14.3	1.339	12302	(32.7)	6.7	3.886	7144	(31.7)	9.1	4.969
	やめた	428	(3.3)	17.5	3.037	1219	(3.2)	6.8	8.696	711	(3.2)	10.1	10.408
歩行時間(分)	飲まない	7018	(53.7)	18.4	1.596	21857	(58.1)	11.0	4.301	13553	(60.1)	13.5	4.597
	<30	3638	(27.9)	17.6	2.639	11530	(30.7)	10.6	6.002	7676	(34.0)	13.2	6.905
	30-59	4726	(36.2)	16.9	1.248	12137	(32.3)	9.5	4.029	6943	(30.8)	12.4	4.119
友人と会う頻度	60-89	2110	(16.2)	16.4	1.280	5692	(15.1)	8.3	3.092	3044	(13.5)	11.1	3.647
	90分以上	1777	(13.6)	15.4	0.900	5988	(15.9)	7.1	2.689	3421	(15.2)	9.3	3.128
	週2回以上	4420	(33.8)	19.7	1.109	13178	(35.1)	11.2	3.240	8200	(36.4)	14.8	3.732
趣味の会の参加	月数回	4376	(33.5)	17.3	1.394	13357	(35.5)	9.0	4.005	8032	(35.6)	11.3	5.005
	年数回	1997	(15.3)	11.5	2.003	5663	(15.1)	5.7	5.156	3274	(14.5)	8.1	5.559
	会っていない	1242	(9.5)	13.6	3.301	2952	(7.9)	8.3	8.435	1465	(6.5)	9.7	8.737
趣味の会の参加	週2回以上	1414	(10.8)	18.3	0.990	3935	(10.5)	9.6	2.592	1833	(8.1)	13.2	3.382
	週1回	1414	(10.8)	17.9	1.061	3807	(9.6)	9.1	2.162	1866	(8.3)	12.8	3.215
	月1-2回	1517	(11.6)	17.1	1.516	4668	(12.4)	9.8	2.742	2334	(10.3)	11.4	3.256
趣味の会の参加	年数回	782	(6.0)	14.2	1.662	2796	(7.4)	7.1	3.755	1874	(8.3)	8.5	3.842
	参加していない	5106	(39.1)	15.6	1.900	16669	(44.3)	9.1	5.531	10394	(46.1)	11.8	6.003

表2 都市・郊外・農村ごとの、家族構成による死亡のハザード比

	家族構成	都市・性年齢調整モデル				都市・全変数調整モデル			
		HR	95%信頼区間		p値	HR	95%信頼区間		p値
			下限	上限			下限	上限	
都市	独居	1.464	0.975	2.197	0.066	1.122	0.748	1.685	0.578
	配偶者	1				1			
	配偶者と子	1.301	0.901	1.879	0.16	1.191	0.82	1.731	0.359
	配偶者はおらず子と同居	1.328	0.846	2.084	0.218	0.922	0.585	1.453	0.726
	その他	1.729	1.073	2.785	0.024	1.693	1.043	2.747	0.033
郊外	独居	1.112	0.929	1.332	0.248	0.938	0.783	1.124	0.488
	配偶者	1				1			
	配偶者と子	0.97	0.856	1.101	0.641	0.962	0.846	1.094	0.555
	配偶者はおらず子と同居	1.18	1.013	1.376	0.034	0.977	0.838	1.139	0.766
	その他	1.15	0.978	1.353	0.092	1.04	0.881	1.228	0.639
農村	独居	1.141	0.933	1.396	0.199	0.957	0.782	1.17	0.666
	配偶者	1				1			
	配偶者と子	0.928	0.791	1.088	0.356	0.952	0.809	1.12	0.553
	配偶者はおらず子と同居	1.059	0.882	1.272	0.539	0.908	0.755	1.092	0.306
	その他	1.029	0.847	1.249	0.773	1.003	0.822	1.223	0.978

表3 全地域での解析による、家族構成および地域による死亡のハザード比

		全地域・性年齢調整モデル				全地域・全変数調整モデル			
		HR	95%信頼区間 下限 上限		p値	HR	95%信頼区間 下限 上限		p値
家族構成	独居	1.153	1.015	1.31	0.028	0.961	0.846	1.091	0.537
	配偶者	1				1			
	配偶者と子	0.976	0.887	1.073	0.615	0.976	0.885	1.075	0.621
	配偶者はおらず子と同居	1.145	1.022	1.283	0.019	0.95	0.848	1.065	0.381
	その他	1.132	1.003	1.277	0.044	1.052	0.931	1.19	0.417
地域	都市	1				1			
	郊外	1.525	1.324	1.757	p<0.001	1.565	1.357	1.804	p<0.001
	農村	1.603	1.386	1.853	p<0.001	1.634	1.412	1.893	p<0.001

歯数は幼少期からの歯科保健行動の帰結であり、ネットワークの影響を強く反映していると考えられる。そこで、本研究では、様々な背景の友人を有するかどうかのソーシャル・ネットワークの多様性と現在歯数の関連の検討及び、歯科保健行動が仲介しているかどうかを検討することを目的とした。

本研究は日本老年学的評価研究 (Japan Gerontological Evaluation Study, JAGES プロジェクト) 研究の2010年調査・歯科保健バージョン質問紙データを用いた横断研究である。19,756人のデータを解析に用い、現在歯数を目的変数として順序ロジスティック回帰分析でネットワークの多様性の関連と、歯科保健行動の仲介の可能性を検討した。

対象者の平均年齢は73.9歳 (SD = 6.2) で、54.1%が女性であった。20歯以上有する者は34.1%存在した。年齢、性別、所得、学歴、職業、婚姻状態、糖尿病、うつ、ソーシャル・ネットワークの大きさ (友人の数) と友人に会う頻度を調整した上でも、ネットワークの多様性が高いほど有意に現在歯数が多かった (OR = 1.08、95%信頼区間 = 1.04 - 1.11)。喫煙、歯科受診、デンタルフロス、フッ化物配合歯磨剤の利用はネットワークの多様性のオッズ比を1.05 (95%信頼区間 = 1.02 - 1.08) にまで低減させた。

II. 研究の成果

- 1) 都市・郊外・農村の死亡リスクの家族構成による差異の研究：個人要因の検討
農村に比べて人のつながりの少ない都市の独居

高齢者の不健康が推測されたが、これに反して、健康状態の最終的な帰結である死亡率は都市の高齢者で最も低かった。独居高齢者の割合は都市で多かったが、死亡率は郊外や農村の方が高かった。独居高齢者の死亡率も同様に、郊外や農村に比べて都市で低いことが分かった。一方家族構成の比較では、独居高齢者は都市・郊外・農村のすべての地域で死亡率が高い傾向にあったが、その差は小さく、健康状態や保健行動などがその差の理由であることが示唆された。そのため、地域ごとの医療環境や社会環境の影響が関与していることが強く示唆された。そのため、死亡率の地域差を解消するための知見を得る上で、個人要因だけでなく多様な社会的決定要因を考慮した研究が今後必要である。

2) 社会環境としてのネットワークの多様性と歯科保健行動と現在歯数の研究

様々な背景の友人を有することが、現在歯数を多く有することと関連していた。この関係は、友人の数や会う頻度を考慮した上でも有意であり、独立した関連を示した。そして保健行動がこれらの関連を一部説明した。このことから、健康情報や保健行動の規範の普及には、人と人とのつながり、ソーシャル・ネットワークが重要な役割を果たしていると考えられた。新しい情報や行動は、似たような背景の人よりも、異なる背景の人や部外者からもたらされる可能性がある。本研究は健康情報や保健行動の普及のためのソーシャル・ネットワークを考慮した介入のための基礎的知見になると考えられる。

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

大阪大学大学院 医学系研究科 脳神経外科
助教

柳澤 琢史

研究期間 平成27年度（3年計画1年目）

I. 研究活動の概要

近年の少子高齢化に伴い、高齢者が生き生きと生活し続けるための予防医学の重要性が増している。特に、認知症の増加は患者のQOLを低下させるだけでなく、家族や社会に与える負担も大きい。高齢者の認知機能を高く維持する為の新しい治療法が求められている。一方、脳機能をニューロフィードバックにより修飾する技術は近年顕著に発展している。特に、脳磁図やMRIにより計測した脳活動から脳の活動状態を読み解き(Decoding)、その情報に基づいたフィードバックを使って被験者の訓練を行うことで、これまで難しかった詳細な脳活動の修飾が可能になった。例えば、自閉症や統合失調症、うつ病に特有の脳活動をDecoding法により数値化し、より健常な脳活動状態に近づけるようにフィードバックトレーニングを行う事で、症状の改善が認められている。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。

上記の目標を達成するために、平成27年度は主に2つの課題に取り組んだ。1つは、様々な認知機能のニューロイメージング、そして、もう1つは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である。

高齢者において低下する認知機能として空間認知、顔認知、言語認知等の様々な機能が挙げられ

る。本研究ではまず、これらの認知機能に関わる脳活動を、脳磁計で計測し、Decoding法により評価する方法を開発した。

まずは、健常若年者を対象として、様々な視覚認知課題、言語課題等を行い、認知課題施行時の脳磁界を計測した。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た(Fujiwara, Yamashita et al. 2009)。すると、先行研究で示されるように、後頭側頭葉やFusiform Face Area (FFA)などを中心とした強い活動を認めた。さらに、これらの活動と、提示した画像の意味内容やカテゴリーをSupport vector machineなどで機械学習した。すると、脳磁図信号および推定された皮質電位だけから、被験者が認知している画像の意味や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。特に、顔や体部位などは脳活動も大きく、脳磁図でも高い精度で内容を推定できることが示された。この結果について、英文専門誌にて報告した(Nakamura, Yanagisawa et al. 2015)。さらに、物のカテゴリーや空間認知、文字なども推定できることが示されつつある(in preparation)。

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。実際、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た (Fukuma, Yanagisawa et al. 2015)。さらに、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 (Fukuma, Yanagisawa et al. 2016)。これらは運動に関する脳情報をオンラインで推定し、その推定結果に応じた動きをロボットの動きとして被験者にフィードバックする物である。

これを使うことで、被験者の脳活動自体も変化させることができる。我々は幻肢痛と呼ばれる、四肢切断後に生じる難治性疼痛患者に、このシステムを適用し、フィードバックにより脳活動を修飾することで、幻肢痛を制御できることを示した (under revision)。つまり、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痛みの伴わない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。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。

本研究では、これら2つの要素を組み合わせることで、認知機能のDecoding結果をリアルタイムにフィードバックすることで、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

でい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 (Shibata, Watanabe et al. 2011)。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、誰でも簡便に受けられ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

本研究ではまず、若年健常者を対象として、視覚認知課題中の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左に示すような体部位の画像を各1秒間20回ずつ提示し、その際の脳磁界を計測した。

計測された脳磁界反応を各体部位について平均すると、図1右に示すような反応が得られる(被験者1人の平均脳磁界)。画像提示後200ms付近でピークを持つ反応はM190と呼ばれ、顔や体部位の認知に特異的な反応とされている。

同じ被験者の皮質電位をVBMEGにより推定した。各脳表上の電位について、3つのカテゴリー間でone-way ANOVA解析を行い、そのF値を脳表にマップした。図2に示すように後頭側頭葉と側頭葉底面のFusiform Face Area (FFA)

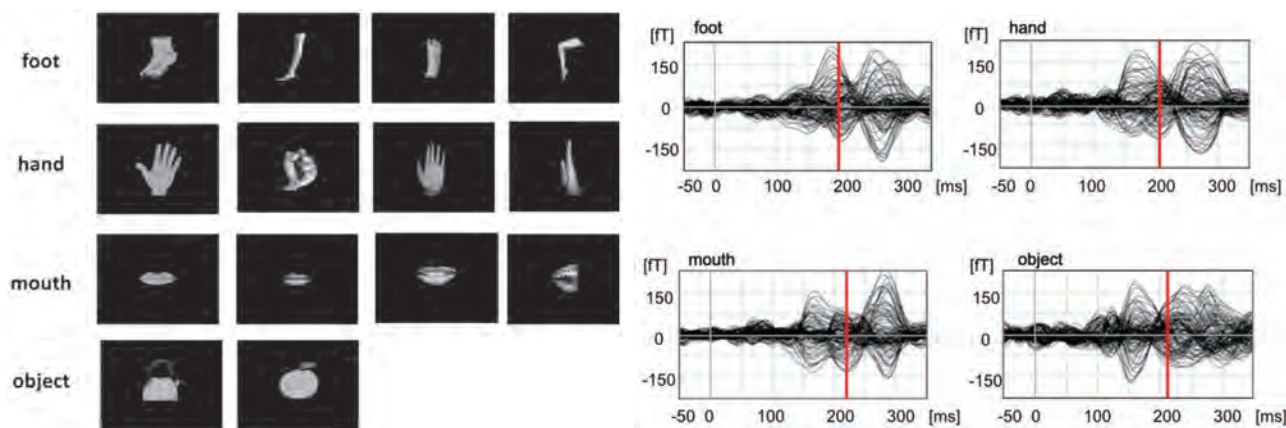


図1 体部位の画像と各体部位カテゴリーを見ている際の脳磁界反応

に高いF値の反応があることが示された。つまり、この部位の電位はカテゴリ間で有意に異なる活動をする事がわかる。

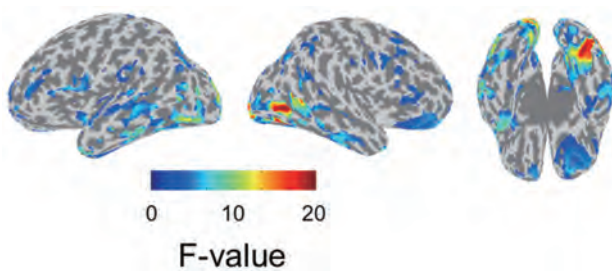


図 2

さらに、この時間帯の脳磁界信号を入力として Support Vector Machine (SVM) により機械学習を行い、脳磁界信号から被験者が見ている体部位カテゴリを推定した。すると、図 3 に示すように、3種類のカテゴリを 50%程度の正解率で推定できることが示された。同じ脳磁界信号についてカテゴリの分類をシャッフルしたデータでは有意な推定はできず、画像提示後 150-250ms での脳磁界信号には体部位のカテゴリ情報が含まれていることが示された。

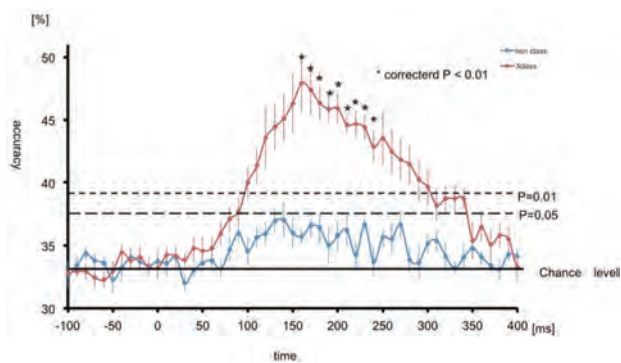


図 3

この反応を用いて Decoded Neurofeedback を行った。被験者には顔と家の様々な画像を提示し、その際の脳磁界反応を計測した。計測した反応を上記と同じ方法で Decoding し、顔および家のどちらのカテゴリの画像を提示したかを脳磁界反応から推定した。さらに、推定結果から顔らしさもしくは家らしさを推定し、その結果に応じて、顔と家の画像の透過度を変えて重ね合わせた画像を被験者に提示した (図 4)。被験者は重

ね合わされた画像を見ながら、顔もしくは家に近づくようにコントロールする訓練を行った。最後に、はじめに行った顔と家の画像を再び提示し、画像認知時の脳磁界反応を計測し、訓練前後での変化を比較した。

視覚認知課題



DecNef 課題

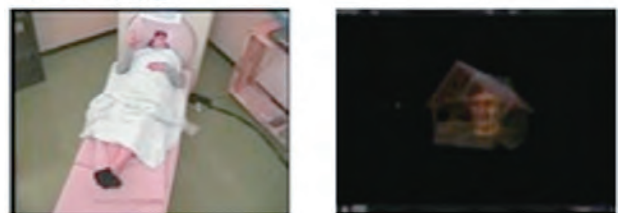


図 4

この結果、訓練前後で、脳活動を比較すると、画像認知時の各カテゴリ間での F 値が、後頭側頭葉や FFA など顔の認知に関する領域で増加していることが示された (図 5)。一方で、フィードバックに用いる画像は同じで、被験者にも同様に指示をおこなうが、脳活動を用いずにランダムな推移で画像を変化させた場合、脳活動には変化が見られなかった。これにより、顔認識に関する識別能を上げるニューロフィードバック訓練により、顔の認知に関わる脳活動を変化させられることが示された。

平成 28 年度には、顔と空間認知の識別能力を行動上のスケールにより評価し、さらに改良した Decoded Neurofeedback により、脳活動の修飾と認知能力との関係を因果的に証明する。さらに、これにより新たな認知機能改善方法の Proof of Concept を示す。

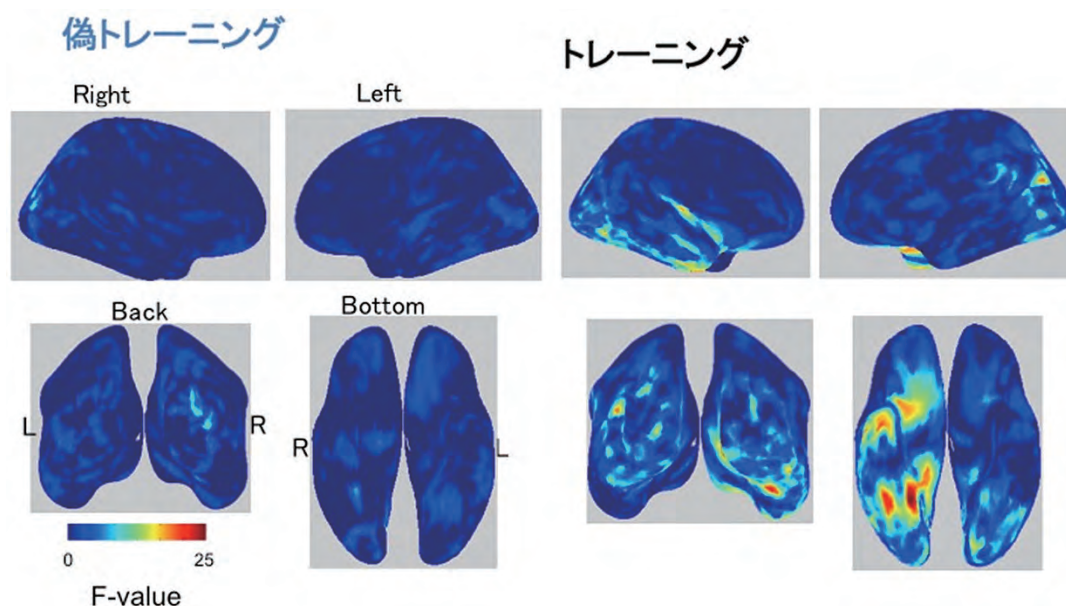


図 5

参考文献

- ・ Fujiwara, Y., O. Yamashita, D. Kawawaki, K. Doya, M. Kawato, K. Toyama and M. A. Sato (2009). "A hierarchical Bayesian method to resolve an inverse problem of MEG contaminated with eye movement artifacts." *Neuroimage* 45 (2): 393-409.
- ・ Fukuma, R., T. Yanagisawa, Y. Saitoh, K. Hosomi, H. Kishima, T. Shimizu, H. Sugata, H. Yokoi, M. Hirata, Y. Kamitani and T. Yoshimine (2016). "Real-Time Control of a Neuroprosthetic Hand by Magnetoencephalographic Signals from Paralysed Patients." *Sci Rep* 6: 21781.
- ・ Fukuma, R., T. Yanagisawa, S. Yorifuji, R. Kato, H. Yokoi, M. Hirata, Y. Saitoh, H. Kishima, Y. Kamitani and T. Yoshimine (2015). "Closed-Loop Control of a Neuroprosthetic Hand by Magnetoencephalographic Signals." *PLoS One* 10 (7): e0131547.
- ・ Nakamura, M., T. Yanagisawa, Y. Okamura, R. Fukuma, M. Hirata, T. Araki, Y. Kamitani and S. Yorifuji (2015). "Categorical discrimination of human body

parts by magnetoencephalography." *Front Hum Neurosci* 9: 609.

- ・ Shibata, K., T. Watanabe, Y. Sasaki and M. Kawato (2011). "Perceptual learning incepted by decoded fMRI neurofeedback without stimulus presentation." *Science* 334 (6061): 1413-1415.

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) 第1報

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 (3年計画1年目)

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。

米国の保険制度は、30 日以内の再入院に対し保険の加算が制限または削除される制約があるため、退院後早期の再入院を防ぐ目的とした研究は多く、再入院のリスクファクターの検討や、入院から在宅・療養場所への移行期の介入の必要性を示したもの等がある。

日本では、DPC 対象病院に対し「7 日以内の再入院であって、再入院の契機となった病名が、前の入院で最も医療資源を投入した病名と同じ場合には、入院期間を通算する」という条件が課せられているが、その他の病院や7日以降の入院に対しては減算の対象になっていない。しかし、日本においても、「予期せぬ再入院の増加」は注目され、日本病院会や全日本病院協会は「再入院率」をクリニカル・インディケータとして提示している。再入院とは、「退院後6週間以内の緊急再入院」と定義する。

今年度は、再入院した患者の背景や要因の傾向を明らかにすることを目的として、2014年1月～12月に入院した4897名の患者の再入院率を確認した。その結果、当院、全診療科の再入院率

が5.9%、高齢総合診療科の再入院率が10.6%であった。有意差のあった高齢総合診療科の再入院した患者442名を対象に、既存の診療情報録から、再入院の有無、患者背景、入院理由、また、療養場所別で解析した。尚、本研究の実施にあたっては、当院の倫理・利益相反委員会の承認を得て実施した。

II. 研究の成果

2014年、高齢総合診療科に入院した高齢者の患者は442名、そのうち6週間以内に再入院した患者は47名(10.6%)であった。再入院群の患者の背景として、性別は男性15名、女性32名、平均年齢は85.7歳、介護度が要介護3以上の患者が35名(74.5%)、認知症を有する患者は34名(72.3%)であった(表1)。

再入院群と、非再入院群に分け、カイ二乗検定またはt検定を実施した結果、有意差を認めしたのは、要介護度3以上、認知症を有する患者であった(表1)。

再入院時の主病名は、肺炎が最も多く20名(43%)を占め、ついで、脱水8名(17%)、心不全7名(15%)、その他12名(25%)であった(図1)。

再入院時の退院の転帰は、軽快・治癒は30名(63.8%)、転院が3名(6.4%)、不変1名(2.1%)、死亡が13名(27.7%)であった(図2)。

死亡退院患者13名における再入院時の主病名

別の割合では、肺炎が6名（46.1%）で約半数を占め、次に脱水3名（23.1%）、心不全、その他が1名ずつ（15.4%）であった（図3）。

再入院患者の入院前の療養場所は、自宅療養が19名（40.4%）、施設入所25名（53.2%）、他院からの転院3名（6.4%）であった（図4）。

再入院前に自宅療養していた患者19名のうち

要介護3以上は10名（52.6%）、施設入所患者25名のうち要介護3以上は23名（92%）であった（図4）。

再入院後の療養先、もしくは退院転帰は、自宅療養患者19名のうち自宅退院は16名（84.2%）、新たな施設入所が1名（5.3%）、死亡退院が2名（10.5%）であった。施設入所患

表1 高齢総合診療科の入院患者の背景（442名）

	再入院群		非再入院群		p
	n = 47	10.6%	n = 395	89.4%	
性別（男性）	15名	31.9%	113名	28.6%	0.637
平均年齢	85.7歳		85.8歳		0.91
介護度（要介護3以上）	35名	74.5%	187名	47.3%	< 0.01
認知症の有無	34名	72.3%	139名	35.2%	< 0.01

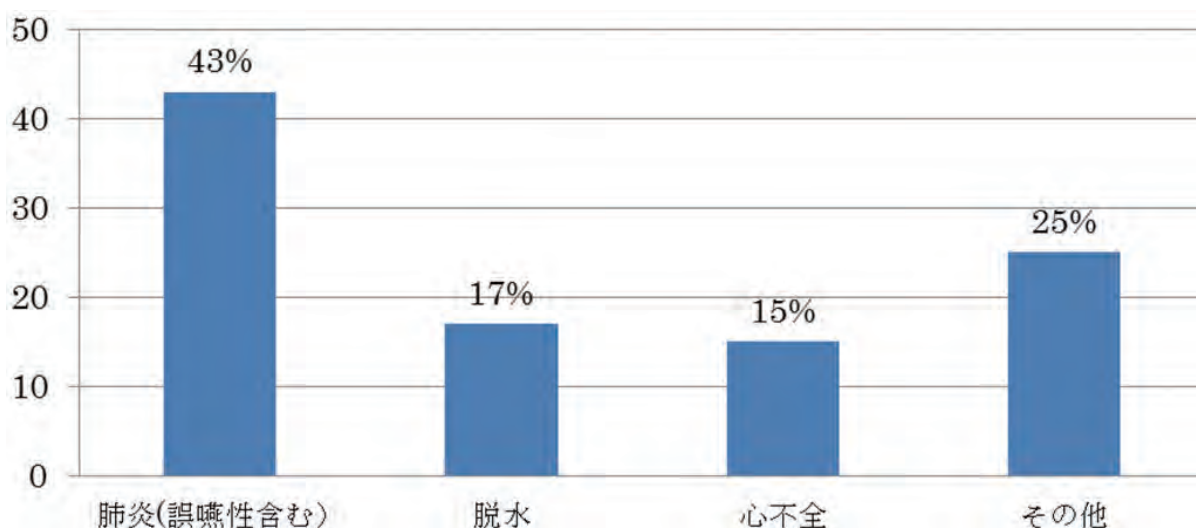


図1 高齢総合診療科の再入院時の主病名

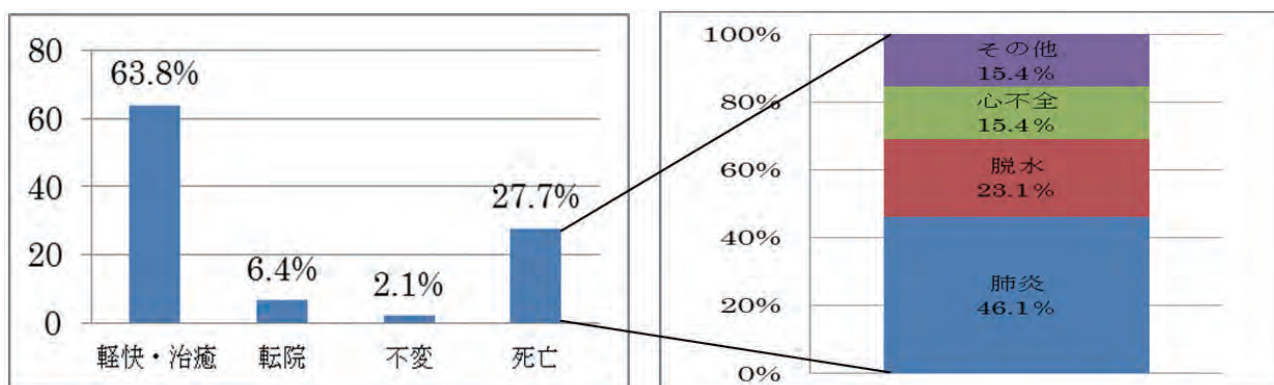


図2 高齢総合診療科の再入院時の退院転帰

図3 死亡退院患者の再入院時主病名別の割合

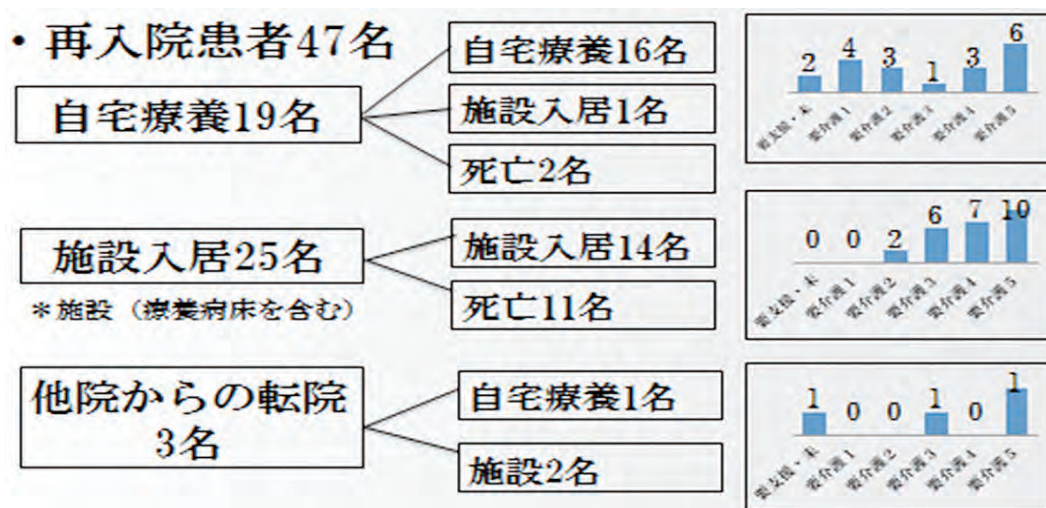


図4 再入院前、再入院後の療養場所の変化、および退院転帰

者 25 名のうち施設入所は 14 名（56%）、死亡退院は 11 名（44%）であった。他院からの転院患者 3 名のうち、自宅退院は 1 名、施設入所が 2 名であった（図 4）。

<今後の研究課題>

- 第 1 報で明らかになった再入院リスクの高い患者に対し、診療看護師としてのフォローアップ介入を予定している。具体的な内容等は現在、検討中である。

<成果のまとめ>

今年度は、退院前後の看護師による介入効果を検証する意義を評価するため、高齢総合診療科入院患者における再入院状況とその背景、原因などを解析した。

- 高齢総合診療科は、全診療科と比較し、再入院率が比較的高い状況にあり、再入院率が高い要因として、要介護度の高さ、認知症の合併が示唆された。
- 高齢総合診療科入院患者の再入院時の主病名は、肺炎、脱水、心不全が上位を占めた。この結果は、海外の再入院患者の動向と類似していた。
- 高齢総合診療科再入院患者の再入院後の死亡率は 27.7%と高く、特に、肺炎入院患者で高いことが明らかになった。
- 療養環境別で比較すると、施設入所の再入院患者の約 9 割が要介護度 3 以上、約 8 割が認知症を有し、再入院後の死亡率は 44%であり、療養環境が大きく影響していることも示唆された。

長寿科学の最前線

長寿科学研究者支援事業

平成27年度 研究報告集

発行 平成28年3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

