

長寿科学の最前線

Vol.5

長寿科学研究者支援事業

平成29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29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23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30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29年度～平成20年度）	8

III. 平成29年度 研究実績報告書

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

- ⑧ 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 49
九州大学病院 赤崎 幸穂
- ⑨ 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..... 53
千葉大学 辻 大士
- ⑩ 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..... 57
大阪市立大学大学院 橋本 祐介
- ⑪ 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..... 61
名古屋大学 田中 都
- ⑫ 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..... 65
国立長寿医療研究センター 佐治 直樹
- ⑬ 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..... 69
鹿児島大学大学院 楠山 譲二
- ⑭ 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..... 73
京都大学大学院 高橋 英彦
- ⑮ 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
- ⑯ 高齢者の薬物投与量設計に必要な加齢による腎機能および
薬物代謝能の定量的評価..... 81
北海道大学 武隈 洋
- ⑰ 大都市在住高齢者のフレイル予防・改善のための地域介入研究：
クラスター比較試験..... 85
東京都健康長寿医療センター 清野 諭

⑱	クローン性造血の予防による健康長寿促進法の開発……………	91
	東京大学医科学研究所 合山 進	
⑲	嚥下音分析に基づく嚥下評価機器の開発と高齢者の 誤嚥性肺炎予測アルゴリズムの構築……………	97
	名古屋大学 橋詰 淳	
⑳	高齢者の脳領域間の疾患脆弱性の違いに着目した認知症の分子基盤の解明……………	101
	国立長寿医療研究センター 篠原 充	
㉑	トランス脂肪酸による細胞老化の促進作用機構 および加齢性疾患発症機序の解明……………	105
	東北大学大学院 平田 祐介	
㉒	ゆるやかなソーシャルキャピタルを醸成する介護予防事業の 構築・継続要因に関する研究……………	109
	ダイヤ高齢社会研究財団 澤岡 詩野	
㉓	長寿科学への貢献に資する効率的かつ実用的な臨床研究の モニタリング体制の開発 ……………	113
	国立長寿医療研究センター 鈴木 啓介	



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
29年度	23	35,139,277	継続：15 新規：8
28年度	17	29,049,164	継続：8 新規：9
27年度	14	26,338,945	継続：8 新規：6
26年度	16	30,679,772	継続：6 新規：10
25年度	10	17,035,229	継続：5 新規：5
24年度	10	15,731,242	継続：6 新規：4
23年度	7	15,076,633	継続：4 新規：3
22年度	7	18,220,000	新規：7
21年度	0	0	継続：0 新規：0
20年度	4	16,662,600	新規：4
合 計	108	203,932,862	

平成29年度 長寿科学研究者支援事業 採択者名簿

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

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

平成28年度 長寿科学研究者支援事業 採択者名簿

No.	研究者氏名	所属機関・部局・職名	研究課題	助成額 (単位：円)	継続・新規
1	たけふじ みま と 竹藤 幹人	名古屋大学医学部附属病院 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 めく 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	誤嚥性肺炎予防のための口腔ケア手法およびその専用口腔ケアジェルの開発	1,700,000	継続
3	なつが けん 健 夏賀 健	北海道大学病院 皮膚科 講師	基底膜蛋白の減少による皮膚老化メカニズムの解明	1,700,000	継続
4	うかわ しげかず 嶋川 重和	北海道大学大学院 医学研究院 社会医学分野公衆衛生学教室 助教	高齢者の認知機能と食習慣、 α -ディフェンシン、腸内細菌叢およびその交互作用の解明	1,700,000	継続
5	すぎもと まさたか 杉本 昌隆	国立長寿医療研究センター 老化機構研究部 免疫研究室 室長	呼吸器の加齢性変化と疾患機序の解明	1,699,478	継続
6	あいだ じゅん 潤 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 琢史 柳澤 琢史	大阪大学 国際医工情報センター 寄附研究部門 講師	高齢者の認知機能を改善するニューロフィードバック療法の開発	1,700,000	継続
8	ひらの ゆう 優 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 敬子 佐藤 敬子	香川大学 工学部 知能機械システム工学科 講師	高齢者の視覚特性を考慮した色弁別を補助するモニタ用フィルタの設計	1,664,300	新規
10	あかさき ゆきお 幸穂 赤崎 幸穂	九州大学病院 整形外科 助教	長寿遺伝子である FOXO 転写因子の活性化による変形性関節症治療	1,500,000	新規
11	つじ だいし 大士 辻 大士	千葉大学 予防医学センター 特任助教	健康・介護・医療データ連携による要介護リスク指標の作成と利活用モデルの構築	1,500,000	新規
12	はしもと ゆうすけ 祐介 橋本 祐介	大阪市立大学大学院 医学研究科 整形外科 講師	変形性膝関節症の早期診断とロコモ体操における軟骨マーカー変化の検討	838,200	新規
13	たなか みやこ 都 田中 都	名古屋大学 環境医学研究所 助教	加齢性脂肪組織リモデリングの分子機構の解明と医学応用	2,000,000	新規
14	さし なおき 直樹 佐治 直樹	国立長寿医療研究センター もの忘れセンター 副センター長	レジストリデータに基づいた経口抗凝固薬を適切に選択するための戦略	1,993,456	新規
15	くすやま じょうじ 譲二 楠山 譲二	鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 口腔生化学分野 助教	老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 英彦 高橋 英彦	京都大学大学院 医学研究科 准教授	精神病として超長期入院している潜在的な前頭側頭型認知症の実態調査	2,000,000	新規
17	せいけ あや 理 清家 あ理	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 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に口腔ケア手法およびその専用口腔ケアジェルの開発	2,000,000	継続
9	夏賀 健 なつが けん	北海道大学病院 皮膚科 助教	基底膜蛋白の減少による皮膚老化メカニズムの解明	2,000,000	新規
10	川 重和 かわ しげかず	北海道大学大学院 医学研究科 社会医学講座公衆衛生学分野 助教	高齢者の認知機能と α -ディフェンシン、腸内細菌叢およびその相互作用の解明	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 29 年度

研究実績報告書

基底膜蛋白の減少による 皮膚老化メカニズムの解明

国立大学法人北海道大学 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29年度（3年計画3年目）
助成金（実績総額） 5,300,000円

I . 研究活動の概要

皮膚の上皮である表皮は、表皮幹細胞の自己複製と分化によって維持されている。表皮幹細胞は、表皮基底膜をニッチにしており¹⁾、加齢においても表皮基底膜の変化が生じると考えられている²⁾。本研究の目的は、加齢にともなう表皮基底膜の変化を詳細に解析し、それにともなって生じる幹細胞の異常を解明することである。

本研究では、6週齢（若年群）と18～24ヶ月齢（加齢群）野生型（C57BL/6）マウスを安楽死させ、掌蹠皮膚（毛包間表皮）をサンプリングし、凍結切片あるいはパラフィン固定切片を用いて組織学的解析を行った。また、RNA抽出からRT-PCR、定量PCRを行った。同様に、表皮基底膜領域蛋白であるヒト17型コラーゲン（COL17）を表皮特異的（K14プロモーター）に強制発現させるK14-hCOL17マウス³⁾皮膚についても、組織学的解析を行った。

II . 研究の成果

1) 加齢に伴って毛包間表皮は過増殖する

若年群と加齢群の毛包間表皮を比較したところ、表皮層数は加齢群で増加しており、増殖マーカーであるPH3、BrdU、PCNAいずれでも加齢群で陽性細胞数が増加していた（図1）。

2) 加齢に伴って毛包間表皮のCOL17の分布は変化する

若年群と加齢群の毛包間表皮における遺伝子発現を比較したところ、分化マーカーであるPpl、Evplはやや加齢で低下する傾向を認めた（図2上）。また、幹細胞マーカーであるItga6やItgb1は加齢で有意に低下していたが、同様な幹細胞マーカーであるCol17a1（COL17をコード）は遺伝子発現に変化なかった（図2上）。一方、COL17の分布は、若年群で表皮基底細胞を取り囲むように分布するのに対し、加齢群では表皮真皮境界部に局在するようになった（図2下）。

3) COL17の強制発現によって、加齢に伴う毛包間表皮の過増殖は消失する

COL17の加齢における役割を明らかにするため、加齢したK14-hCOL17マウス毛包間表皮を解析したところ、対照群と比較してK14-hCOL17マウスでは表皮層数が減少し、各種の増殖マーカーの陽性細胞数も減少していた（図3）。

本研究により、加齢によって毛包間表皮は過増殖に至ること、COL17に代表される表皮基底膜領域蛋白の分布が変化する、COL17を表皮で強制発現させることによって加齢による過増殖の表現型が解除されると明らかになった（図4）。毛包幹細胞では、タンパク分解酵素ELANEの

活性が上昇することによって、COL17 が加齢とともに減少するとされ⁴⁾、本研究とあわせて COL17 が皮膚の老化を抑える重要な分子であることを示すものである。今後は、COL17 の発現

を調整する抗加齢医学の進歩が望まれる。なお、本報告書に記載した実験結果を含む内容で、論文発表した⁵⁾。

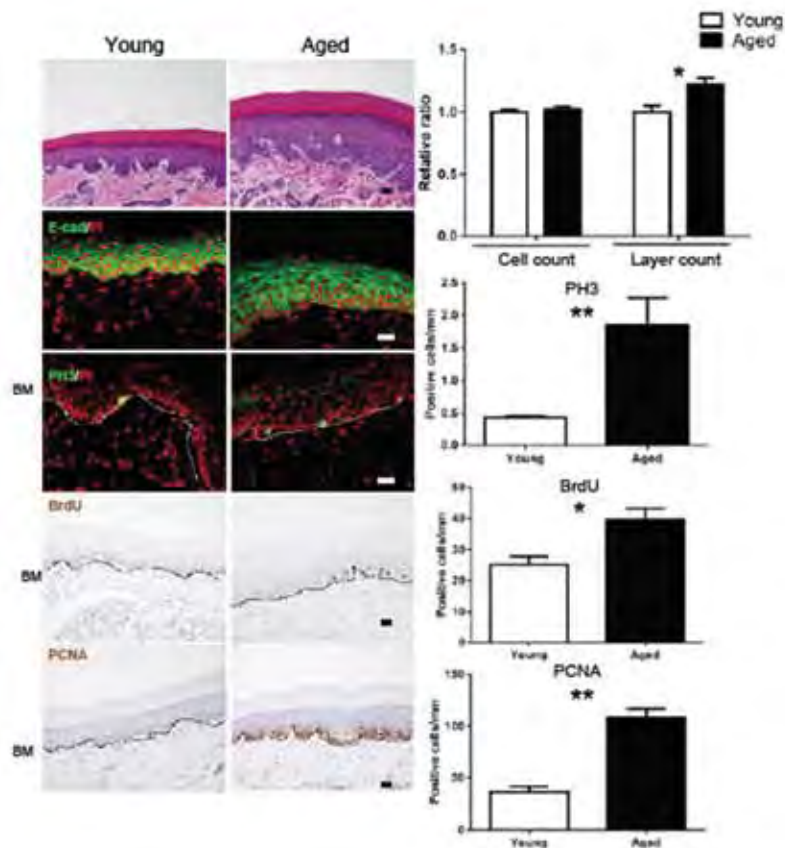


図 1 加齢による毛包間表皮の増殖能の変化 (文献 5 から改変)。
BM: basement membrane, E-cad: E カドヘリン, PI: 核染色

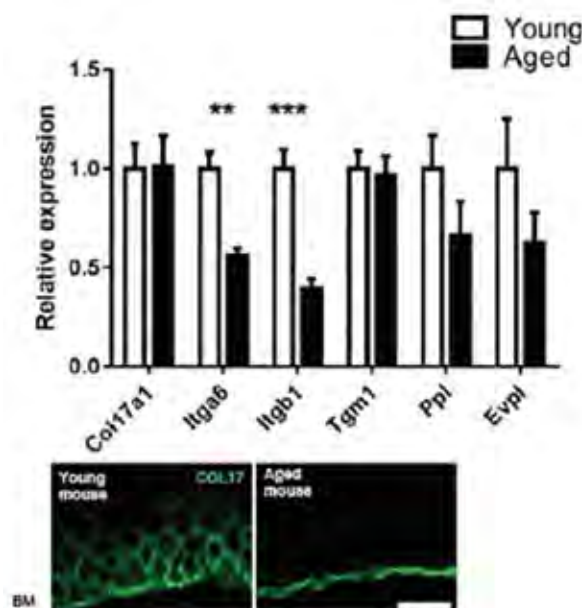


図 2 加齢毛包間表皮における遺伝子発現解析と COL17 の分布 (文献 5 から改変)

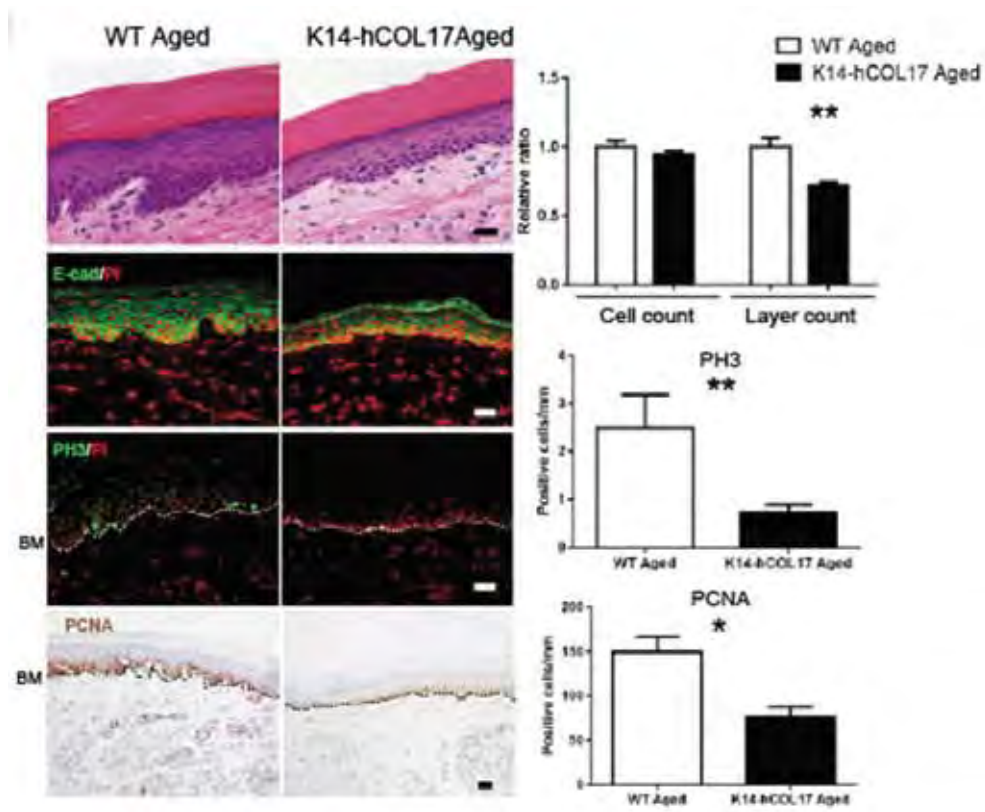


図3 加齢した K14-hCOL17 マウス毛包間表皮の解析 (文献 5 から改変)

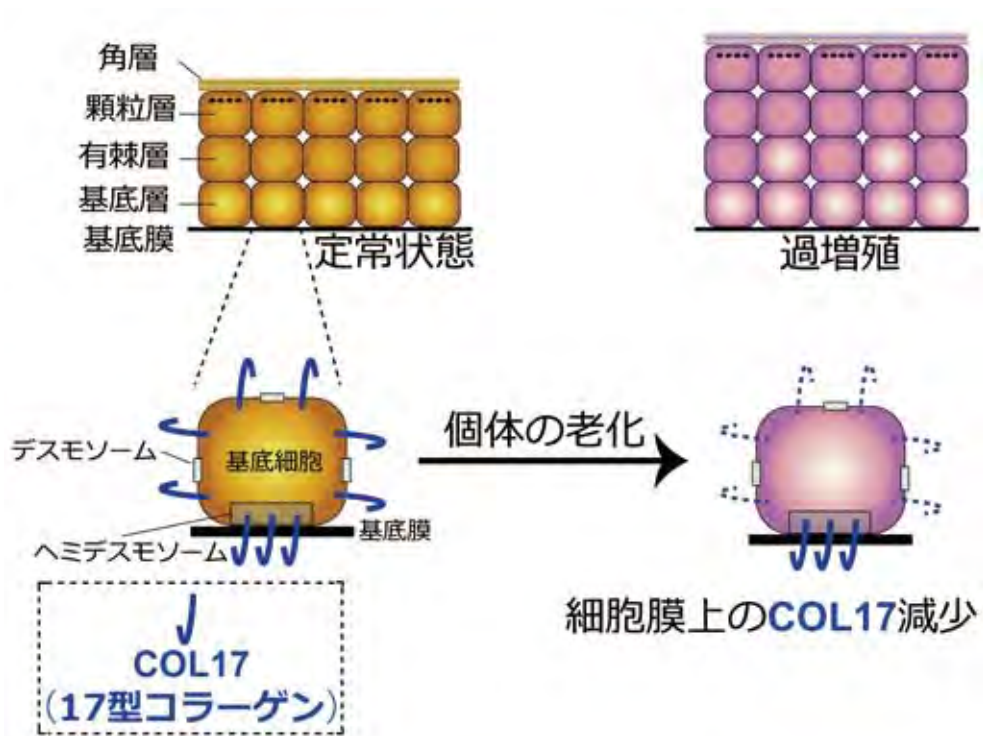


図4 毛包間表皮の加齢の模式図 (文献 5 から改変)

引用文献

- 1) Watt FM, Fujiwara H: Cell-extracellular matrix interactions in normal and diseased skin. Cold Spring Harb Perspect Biol 3: a005124, 2011
- 2) Amano S: Possible involvement of basement membrane damage in skin photoaging. J Investig Dermatol Symp Proc 14: 2-7, 2009
- 3) Nishie W, Sawamura D, Goto M, Ito K, Shibaki A, McMillan JR, Sakai K, Nakamura H, Olasz E, Yancey KB, Akiyama M, Shimizu H: Humanization of autoantigen. Nat Med 13: 378-383, 2007
- 4) Matsumura H, Mohri Y, Binh NT, Morinaga H, Fukuda M, Ito M, Kurata S, Hoeijmakers J, Nishimura EK: Hair follicle aging is driven by transepidermal elimination of stem cells via COL17A1 proteolysis. Science 351: aad4395, 2016
- 5) Watanabe M, Natsuga K, Nishie W, Kobayashi Y, Donati G, Suzuki S, Fujimura Y, Ujiie H, Shinkuma S, Nakamura H, Murakami M, Ozaki M, Nagayama M, Watt FM, Shimizu H: Type XVII collagen coordinates proliferation in the interfollicular epidermis. Elife 6: e26635, 2017

謝 辞

本研究を支援してくださった財団関係者の皆様、審査員の先生方に深謝申し上げます。

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

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29年度（3年計画3年目）
助成金（実績総額） 5,300,000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 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 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95.3km²、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 (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 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) 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。
- メタゲノム解析において、解析対象リードの抽出には BWA (参照配列：hg19)、アセンブルには Meta-Velvet (パラメータはデフォルト設定)、遺伝子領域予測には MetaGeneAnnotator (パラメータはデフォルト設定)、COG データベースへの相同性検索には BLAST[データベース：NCBI Clusters of Orthologous Group (COG) updated version] をそれぞれ用いた。
- 凍結乾燥糞便および凍結保存血清から、Sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) を用いて α -ディフェンシンの分泌量を測定した。

III . 倫理的配慮

本研究は、北海道大学医の倫理委員会承認（承認番号：医 15-002、医 15-045）に加え、対象者への説明と同意を得て実施した。

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°C フリーザー内で冷凍保存した。収集した糞便の DNA 抽出と、16SrRNA 遺伝子のシーケンス、糞便中 α -ディフェンシンの測定を行った。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検体についてはメタゲノム解析を実施した。

図 1 に腸内細菌叢の機能遺伝子組成数を示した。対象者それぞれが保有する腸内細菌叢の機能遺伝子組成数は、異なっていた。

今後、高齢者の認知機能と食習慣、 α -ディフェンシン、腸内細菌叢およびその相互作用の検討を行い、成果を公表する予定である。

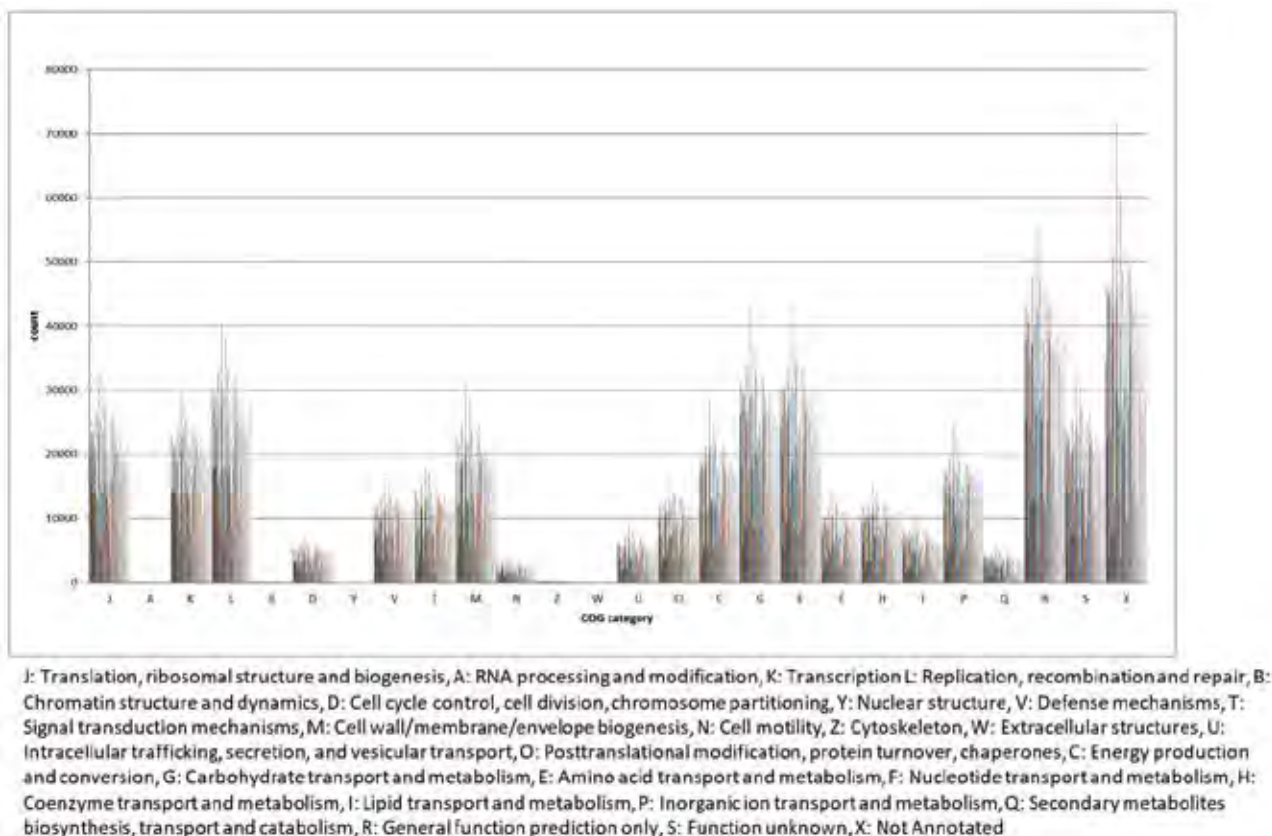


図 1 腸内細菌叢の機能遺伝子組成数

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
室長

杉本 昌隆

研究期間 平成27年度～平成29年度（3年計画3年目）
助成金（実績総額） 5,397,142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について検証を行った。

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。この現象は後に「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た。さらに近年では、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（Hashimoto et al., 2016）。さらに平成28年度から平成29年度は、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イ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 29 年度の研究成果については、本報告書を作成した平成 30 年 4 月時点において原著論文が査読中であり、重複出版を避けるために図を割愛したことを先にお断り申し上げます。)

本研究では、COPD の最も主要な構成因子である肺気腫のモデルとして、エラスターゼ (EL) 誘導性肺気腫モデルを樹立した。このモデルと、我々が独自に樹立した、ジフテリア毒素 (DT) 投与により肺組織から特異的に老化細胞を排除可能な遺伝子改変マウス (ARF-DTR マウス) を組み合わせ、肺組織の老化細胞が肺気腫病態に及ぼす影響について解析した。

約 6 か月齢の雌性 ARF-DTR マウスに PBS または DT を 2 週間おきに 2 回腹腔内投与した。肺気腫誘導は、PBS または EL を最初の DT 処理から 1 週間後に経鼻投与した。EL 投与 3 週間後、肺組織に定圧で固定液を注入し、組織切片を作製した。EL 処理を行ったマウスでは、広範囲に肺胞壁の崩壊が観察された。しかしながら、DT 投与を行った ARF-DTR マウスでは、肺胞壁の崩壊は顕著に抑制され、EL 処理による平均肺胞径の増大と肺胞壁圧の低下は抑制された (表 1)。

また、スパイロメトリーによる呼吸機能検査をおこなったところ、EL 投与群ではコントロール群と比較して、組織弾性の低下を示す Cst (静肺コンプライアンス) の顕著な上昇が認められた (データ未発表)。しかしながら、老化細胞を予め排除した群では、Cst 値の変化は抑えられていた。

以上の結果から、老化細胞が肺組織中に存在すると、肺気腫病態の進行が促進されることが強く示唆された。

EL 投与後には、初期に肺組織内で生じたエラスチン断片により、肺胞内へのマクロファージの浸潤が誘導される。マクロファージの活性を抑えることにより、EL 誘導性肺気腫の発症は抑えられることから、マクロファージを含む炎症性細胞から分泌される肺胞壁障害性の酵素が病態の発症に深く関与すると考えられる。そこで EL 投与 1 週間後のマウスから肺胞洗浄液 (BALF) を調製し、免疫細胞の動態変化について解析を行った。EL 投与群では、コントロール群に比較して 3 倍以上の BALF 内の細胞数増加が見られた (データ未発表)。BALF 細胞の内、8 割以上はマクロファージが占めていた。しかしながら老化細胞を排除した群では、マクロファージの増加は顕著に抑制されていた。一方、EL 処理 3 週間後のサンプルでは、BALF 細胞数に変化は認められなかった。これらの結果から、肺組織内の老化細胞は EL 刺激後初期の炎症反応を促進することにより、肺気腫病態を促進することが強く示唆された。

次にこれらマウス肺組織から全 RNA を抽出し、細胞老化に関連する遺伝子の発現解析を行った。リアルタイム PCR 法により、マトリックスペロテアーゼ (MMP) -3、MMP-9、MMP-10、MMP-12、MMP 阻害因子 (TIMP) -1、TIMP-2、IL-1 β 、IL-6 および TNF- α の mRNA を解析した結果、MMP-12 の発現は EL

表 1 EL 誘導性肺気腫病態における老化細胞排除の影響

マウス	処理	平均肺胞径 (μm , 平均値 \pm SE)	平均肺胞壁厚 (μm , 平均値 \pm SE)
ARF-DTR	PBSのみ	33.3 \pm 1.50	3.95 \pm 0.133
	DT	32.6 \pm 1.56	4.28 \pm 0.165
	EL	90.6 \pm 11.6	3.47 \pm 0.0981
	EL+DT	67.4 \pm 3.27	4.28 \pm 0.138
WT	EL	102 \pm 4.90	3.73 \pm 0.151
	EL+DT	103 \pm 3.90	3.74 \pm 0.190

投与1週間後に上昇し、老化細胞排除によりその変化は抑えられていた。TIMP-2の発現はEL処理とは無関係に老化細胞排除により上昇が認められた。他についてはEL、老化細胞排除に付随した変動は認められなかった（データ未発表）。免疫組織学的解析から、MMP-12、TIMP-2は主にマクロファージで発現が認められた。MMP-12ノックアウトマウスは、タバコ誘導性の肺気腫に対して抵抗性を持つことが報告されている。また、我々は以前の解析から、マウスでは細胞老化は主に肺胞線維芽細胞に見られ、BALF細胞では観察されないことを明らかになっている。これらのことから、肺組織内の細胞老化は、SASP（細胞老化特異的分泌表現型）を介して、肺胞内の炎症を促進することにより、肺気腫病変を誘導することが考えられた。

以上の結果から、肺気腫の予防や治療において老化細胞が有効な標的になり得ることが強く示唆された。しかしながら我々が老化細胞排除に使用した方法は、完全に改変遺伝子に依存した系であり、直接ヒトへ応用することはできない。しかし近年、ヒトにおいて老化細胞の排除を見据え、薬理的に老化細胞をターゲティングする試みがなされている。老化細胞は通常、細胞死に対して高い抵抗性を示すが、特異的な阻害剤により一部の生存経路を遮断すると、老化細胞に細胞死を誘導可能であることが報告されている。このような老化細胞特異的に細胞死を誘導する活性を持つ薬剤は“Senolytic”薬と名付けられ、これまでにキナーゼ阻害剤であるダサチニブ+ケルセチン（併用）やBcl-2ファミリータンパク質阻害剤ABT-263/767が複数の病態モデルにおいて細胞老化依存的な病態を抑制可能であることが報告されている。

我々はSenolytic薬ABT-263を用いて、EL誘導性肺気腫モデルにおける有効性について検討を行った。ABT-263を投与したマウスでは、改変遺伝子に依存した系ほどの効果はなかったが、有意に肺組織から細胞老化マーカー（p16、

ARF）の発現低下が認められた（データ未発表）。これらのマウスから肺組織を採取し、形態計測を行ったところ、ABT-263投与群ではELによる平均肺胞径の増大が抑えられていた（表2）。

表2 肺胞組織形態に対するABT-263の効果

処理 (n)	平均肺胞径 (μm , 平均値 \pm SE)
Vehicle (6)	109 \pm 6.03
ABT-263 (6)	84.1 \pm 10.1

また、これらのマウスにおいて呼吸機能検査を行ったところ、ABT-263投与群では、Vehicle投与群と比べ、ELによるCst値の増加は抑制されていた（データ未発表）。さらに肺組織中のマクロファージについて定量的解析を行ったところ、ABT-263投与群ではマクロファージ細胞数の低下が認められた。したがって少なくともABT-263は、肺気腫モデルにおいて有効なSenolytic薬であることが強く示唆された。

ABT-263は既に米国において白血病治療薬として承認されている。しかしながら造血系幹細胞の活性を阻害するなどの副作用も報告されており、肺気腫への対処策として利用することは難しいかもしれない。しかしながら我々および他グループの研究結果から、複数の疾患モデルにおいてSenolytic薬の有効性が確認されていることから、薬理的に老化細胞をターゲティングすることについて、その有効性は疑いないものと考えられる。しかし老化細胞は、必ずしも生体にとって害をもたらすだけでなく、癌抑制や創傷治癒促進などの有益な側面も持っているため、Senolytic薬の開発は老化細胞の両面性を踏まえて行わなければならない。将来的により副作用の少ないSenolytic薬の開発が期待される。

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～平成29年度（3年計画3年目）
助成金（実績総額） 5,309,577円

I. 研究活動の概要

研究タイトル：都市部高齢者の孤立は死亡リスクを増加するか

目的：

人の社会的つながりや孤立は健康に影響することが知られており、この概念を含むソーシャル・キャピタルと健康の研究が進められてきた。英国においては、2018年1月18日に孤独担当大臣が任命されるなど、世界的にも社会的つながりや孤立に注目が集まっている。日本でも齊藤ら社会的孤立が将来の不健康につながる事が報告されている^{1, 2)}。

一般的に、郊外では人のつながりが豊かであり、都市部では孤立した人が多いと言われており、配偶者との死別も増加する高齢者では都市部の社会的孤立が健康に大きな影響を与えていると考えられている。また、人口の多い都市部で高齢化が今後進展していくため、都市部の高齢者の孤立は今後大きな公衆衛生上の課題となってくると考えられる。しかしながら、実際に都市部高齢者の孤立が郊外の高齢者よりも健康上大きな問題であるかどうか、定量的に把握された研究はほとんど存在しない。そこで本研究では、孤立の死亡に与える影響を確認し、さらに都市部高齢者で孤立がより死亡リスクを高めるのかどうか検証することを目的とした。

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。PI：近藤克則）の2010年調査をベースラインとして2016年まで追跡したコホート研究である。日常生活動作に問題が無く、小学校区コードの存在する42,517人（男性21,041人、女性41,200人）のデータを本研究の解析に用いた。都市度の指標として人口密度を用いた。社会的孤立の指標は、JAGESの2010年の調査票に存在する質問項目と比較的近い項目を用いているShankarらの項目に準じ、婚姻していない、子ども、その他の親戚や家族、友人との関係性が少ないこと、地域組織への社会参加が無いこと（町内会、老人会どちらにも参加がない）を用い、0から5点の得点で用いた（点数が高い方が孤立している）。共変量として、年齢、性別、教育歴、うつ、既往歴（がん、心疾患、脳卒中、呼吸器疾患）を用いた。保健行動は社会的孤立と死亡の間の仲介変数と考え投入しなかった。Coxの比例ハザード解析を用いて、6年間の死亡のハザード比を計算した。都市度（人口密度）と社会的孤立得点の交互作用の検討も行った。解析にはStata14.2（StataCorp.Texas,USA）を用いた。

結果：

解析対象者の平均年齢は73.5歳 (SD=5.9) で、観察期間中に11.4%が死亡していた。社会的孤立をしている人ほど死亡率が高い傾向にあった (表1)。Coxの比例ハザード解析の結果、都市であるほど (人口密度が高いほど) 死亡のハザード比が有意に低く、孤立しているほどハザード比が有意に高かった (表2)。都市度 (人口密度) と社会的孤立得点の間には有意な交互作用が認められた (p=0.007)。人口密度が高い地域ほど、社会的孤立得点が高くなるにつれて死亡のハザード比が高くなっていった。

考察：

本研究から、高齢者の社会的孤立が死亡のリスクを高めること、そして都市は郊外に比べて社会的孤立をしている場合のリスクが大きいことが明らかになった。質問紙で把握されている社会的つながりの健康を保護する効果が、同じ質問の回答であっても郊外の方が濃密な関係性があるため、保護効果が大きい可能性がある。また地域のソーシャルキャピタルが影響している可能性も存在する。

これらの結果から、今後増加していく都市部での高齢者は、孤立した場合に、より健康への悪影響が大きいことが推測される。都市部の高齢者に社会参加の機会が増える環境づくりなどの対策が求められる。

表1 社会的孤立得点と死亡率の記述統計

社会的孤立度得点	人数	死亡率
0	1,897	8.6
1	9,024	9.1
2	15,229	10.6
3	11,513	13.2
4	4,457	14.7
5	397	16.9
合計	42,517	11.4

表2 都市度 (人口密度)、社会的孤立得点の6年間の死亡のハザード比 (N=42,517)

	年齢、性別調整モデル				全変数調整モデル*			
	ハザード比	95%信頼区間		P値	ハザード比	95%信頼区間		P値
		下限	上限			下限	上限	
都市度 (人口密度)	0.999969	0.999957	0.999981	p<0.001	0.999976	0.999964	0.999988	p<0.001
社会的孤立得点	1.13109	1.101398	1.161583	p<0.001	1.117625	1.087373	1.14872	p<0.001

*：年齢、性別、教育歴、うつ、既往歴 (がん、心疾患、脳卒中、呼吸器疾患) を調整

Ⅱ . 研究の成果

昨年度からの分析を発展させ、上記の結果を得た。これは現在英語論文の投稿準備中である。また、上記結果とは別に、社会的孤立と表裏一体の概念である社会的つながりについて、日本人男性では英国人男性に比べて特に少ないことが死亡リスクに悪影響を与えていることについて、論文が受理、出版された (Aida J, Cable N, Zaninotto P, Tsuboya T, Tsakos G, Matsuyama Y, Ito K, Osaka K, Kondo K, Marmot MG, Watt RG. Social and Behavioural Determinants of the Difference in Survival among Older Adults in Japan and England. *Gerontology* 2018;64 (3) :266-277.)。

文献：

- 1) 齊藤雅茂, 近藤克則, 尾島俊之ほか：健康指標との関連からみた高齢者の社会的孤立基準の検討 10年間の AGES コホートより。日本公衆衛生雑誌 62:95-105,2015.
- 2) 齊藤雅茂, 近藤克則, 尾島俊之：高齢者の生活に満足した社会的孤立と健康寿命喪失との関連：AGES プロジェクト 4年間コホート研究より。老年社会科学 35:331-341,2013.

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29年度（3年計画3年目）
助成金（実績総額） 5,300,000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。さらに、平成29年度は、脳磁図結果からの認知機能の推定に関して検討を加えた。さらに、高齢者を中心に症例を増やし、15名の健常高齢者について結果をまとめた。

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 [1]、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²⁾。

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³⁾、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⁴⁾。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⁵⁾。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。

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⁶⁾。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

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などに高い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、画像提示後 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

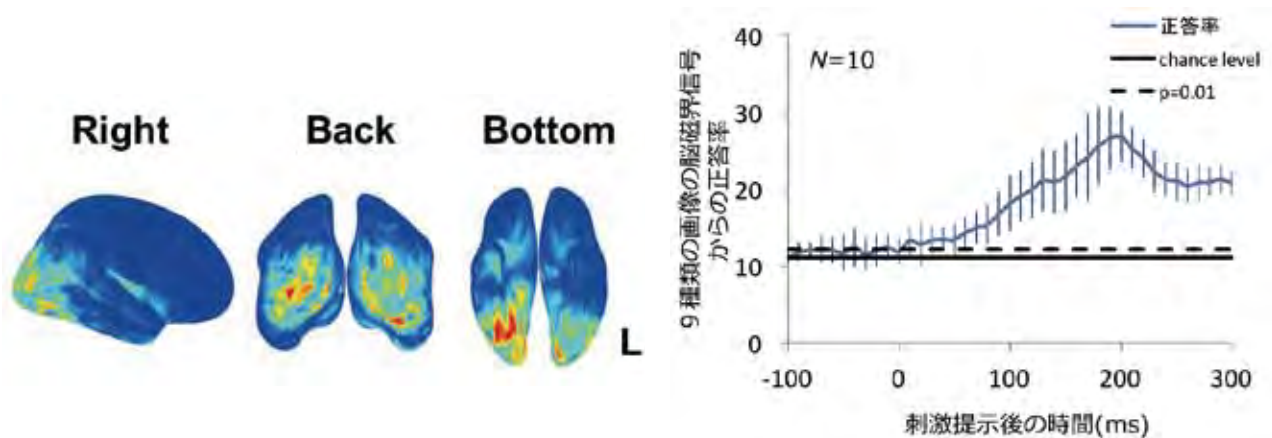


図2 9種類の画像に対する皮質活動の差異 (F 値) とカテゴリー推定精度

この反応を用いて DecNef 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ー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、その結果に応じた画像を被験者に提示した (図 3)。被験者は画像を見ながら、画像の内容を制御する訓練を行った。トレーニング後に、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。また、訓練前後で、顔と家の画像の一部から元の画像を推定する視覚認知課題を行い、その推定精度を比較した。トレーニングは脳活動に応じてフィードバックが変化する BMI トレーニングとフィードバックがランダム



図 3 視覚認知課題と online feedback 課題



上の画像と同じ部分を指すものを下の2枚の画像から選ぶ

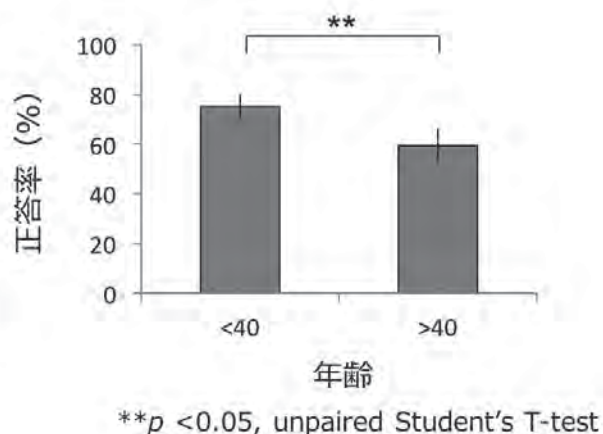


図 4 家と顔の視覚認知能力の年齢による差

に変化する control とを 2 週間以上の間を開けて、cross-over で行った。

この実験には若年健常者 12 名 (男 4: 女 8)、高齢健常者 15 名 (男 5: 女 10) が参加した。大阪大学倫理委員会で承認されたプロトコルにて、全被験者に説明を行い納得と同意を得て実験を行った (承認番号 12107)。

家と顔の視覚認知機能の評価には図 4 に示すような視覚認知課題を行った。家もしくは顔の画像を提示し、その直後に、提示した画像の一部と、他の画像の一部を提示し、どちらが先に提示した画像の一部であるかを右手のボタンで回答してもらった。トレーニング前の正答率を年齢で比較すると、若年健常者において、高齢者より優位に高い正解率が得られた。

視覚認知機能のテストに引き続いて、10 分間のフィードバックトレーニングを行い、その後再度、同じ視覚認知機能のテストを行った。テストに用いる画像は異なるものを用いた。トレーニング前後での認知機能テストの正答率を比較すると、高齢者群において、顔の画像に対する認知機能が有意に上昇していた ($p < 0.01$, paired Student's t-test, Bonferroni corrected, $N=15$)。なお、同上昇は、ランダムなフィードバックを用いた場合には認められなかった ($p=0.22$, paired Student's t-test, Bonferroni corrected, $N=15$)。また、若年健常者群では正答率の有意な上昇は認められなかった。

健常高齢者について、顔もしくは家の画像提示において特徴的な活動である M190（画像提示後 190ms 後の脳活動）をトレーニング前後で比較した。すると、トレーニングによって、側頭葉底面の FFA と呼ばれる顔選択的な反応を示す領域で、有意な活動上昇が見られることが示された。一方、ランダムなフィードバックを行なった場合や、家の画像に対する反応に有意な変化は見られなかった。

一方、脳活動の変化と訓練前後の正答率の変化に有意な相関は見られなかった。また、訓練前の脳活動の強さと正答率との間にも有意な相関は見られなかった。ニューロフィードバックを用いて脳活動に可塑的な変化を誘導することで、認知機能を有意に変化させることができると示されたが、脳活動から認知機能を絶対的スケールとして推定することは困難であった。

これらの結果より、BMI ニューロフィードバック訓練を行うことで、高齢者健常者の視覚認知機能が改善することが示唆された。若年健常者では認知機能改善の効果が見られなかったことから、フィードバック訓練は、高齢化に伴い低下した認知機能を改善するが、認知機能そのものを正常より強化するものではないことが明らかになった。社会の高齢化に伴い、高齢者が生き活きと生活を継続することが求められている。我々の研究成果は、高齢者の認知機能が可塑的なものであり、BMI ニューロフィードバックにより改善できることを示している。さらに今後、認知機能障害がある患者さんを対象として同様の実験を行うことで、認知障害患者の治療に応用することが期待される。

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30年度（3年計画3年目）
助成金（実績総額） 1,023,639円

I. 研究活動の概要

<はじめに>

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り、特に認知症を有する高齢者にとっては入院によるストレスや負担は大きく、入院を契機に身体機能や認知機能の低下を認めることがある。また、入院から在宅・療養場所へ移行する期間は、高齢患者にとって不安定な時期であると言われ、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：以下、TC）と呼び、TC介入の効果として、再入院の減少、患者満足度の向上、医療費の削減、等が明らかにされている。TCの具体的な介入方法については、退院後訪問や電話連絡の実施、多職種による介入プログラムの作成等、様々であるが、いずれもその必要性を示している。また、NP（Nurse Practitioner）によるTC介入の効果も報告されている。超高齢社会の日本においても、退院後、安心・安全かつ円滑に療養場所へ移行でき、「予期せぬ再入院の増加」を予防するための対策は注目されている。

そこで、高齢者の再入院率に関する研究（第1報）として、2014年度、当院、高齢者総合診療科（現、老年内科）に入院した患者を対象に、再入院群と非再入院群を比較し、再入院患者の要因

を分析・検討した結果、認知症を有し、要介護度3以上の患者の再入院率が有意に高く、入院時の主病名は肺炎が最も多いことが明らかになった。その他、入院時のAlb値、栄養摂取方法及び食形態、療養場所等の要因も大きく影響していることが示唆される結果であった。

第1報の結果を受け、昨年度から診療看護師として退院後訪問を実施した。

<目的>

医療ニーズが高い患者が安心・安全に在宅や施設に移行し、その療養を継続できるようにすること、退院後の疾病管理の質の向上、個別ケアの継続のための介入、また、予期しない再入院を減らすことを目的とした。

<方法>

当院、高齢者総合診療科（現、老年内科）に肺炎で入院した65歳以上で、認知症を有し、要介護度3以上の患者に対し、主治医と連携し、日常診療の一貫として、診療看護師による退院後訪問を実施した。介入時期は、再入院率が高くなる退院後2週間以内に訪問を実施し、以後6週間は定期的な電話連絡を実施した。退院後訪問も含めた介入内容は、個別ケアの継続のための情報提供、退院後の状況の確認、疾病管理の現状、療養相談等とし、介入した効果として、退院後6週間以内の再入院の有無を評価した。その他、

対象患者の属性（年齢、性別、Charlson Risk Index、Clinical Frailty Scale、LACE Index、入院時のAlb値、食形態、入院期間、療養場所）を再入院群、非再入院群、対照群として比較、検討した。

LACE indexとは、van Walvarenらによって、退院後30日以内の死亡または予定外再入院リスクを予測するために開発されたツールである。（L：入院期間、A：緊急入院、C：併存症、E：入院前半年間の救急外来受診回数）

<再入院の定義>

本研究における再入院とは、日本病院会等が提示するクリニカルインディケータより退院後6週間以内の緊急再入院とする。

<倫理的配慮>

対象者もしくは家族に介入の概要、目的、方法について、研究協力は自由意思で、同意を撤回した場合でも不利益がないこと、個人情報の取り扱い、

プライバシーに配慮した学会報告や研究成果の論文化を明記し、口頭と文書で説明し、本人もしくは家族の承諾を得て実施した。

II. 研究の成果

研究期間中の退院後訪問の実施予定件数は9件で、そのうち1件は訪問予定の当日に再入院となったため、実際に退院後訪問を実施した件数は8件であった。さらに、1件は認知症を有しない患者であり、対象条件を満たさないため除外し、対照群として非再入院群と再入院群と比較した。

患者の属性及び再入院の有無は表1に示す。訪問対象者には同一患者も含まれている（表1のG、Hは同一患者）。

退院後6週間以内に再入院した患者は、非再入院群、対照群と比較すると、より重度のフレイル患者（Clinical Frailty Scale⁸以上）で、入院時のAlb値は低い傾向を示し、LACE indexはより高得点であった。その他の属性では、大差はなかった。

表1 対象者の属性、再入院の有無

対象者	年齢	性別	要介護度	日常生活自立度	認知症	Charlson Risk Index	Clinical Frailty Scale ¹⁾	入院時 Alb 値	LACE Index ²⁾	食形態	入院期間	療養場所 (入院→退院)	訪問日	再入院
(非再入院群)														
A	男	93	3	B-1	有	5	7	3.0	12	ミキサー食	56	自宅	11日目	無
B	男	91	4	B-1	有	2	7	3.0	13	キザミ食	73	自宅→老健	7日目	無
C	女	80	5	C-2	有	0	7	3.1	13	ミキサー食	20	特養	8日目	無
D	男	95	5	B-2	有	7	7	3.8	15	キザミ食	25	自宅	16日目	無
E	男	79	4	C-2	有	5	7	3.0	15	ミキサー食	100	老健→有料	11日目	無
F	男	89	5	B-2	有	2	7	2.7	15	キザミ食	59	自宅→特養	7日目	無
(再入院群)														
G	男	79	3	C-2	有	3	8	3.3	15	経管栄養	57	老健	実施できず	訪問実施前(7日目)
H	男	79	3	C-2	有	3	8	2.8	18	経管栄養	19	老健	5日目	42日目に再入院
(対照群)														
I	女	87	3	B-1	無	0	6	3.6	11	キザミ食	40	特養	4日目	無

1) Clinical Frailty Scale とは、Rockwood らによって提唱されているフレイルの重症度診断

2) LACE index とは、van Walvaren らによって、退院後30日以内の死亡または予定外再入院リスクを予測するために開発されたツール、L：入院滞在期間、A：緊急入院、C：併存症、E：入院半年間の救急外来受診回数

個別ケア継続のための施設間の情報共有、共通認識目的で、退院時の情報提供書に、診療看護師として、医療面の情報のみでなく、生活面（嚥下機能等を含めた食事に関すること）、心理面（本人、家族の意向、等）の情報を追加した。訪問時の相談内容としては、全ての患者が嚥下障害を認めていたため、食事環境や介助方法等のケア遵守状況の確認に関すること、状態変化時の対応方法に関すること、等であり、訪問場所でケアの実践、また、主治医との仲介役となりタイムリーな対応を実施し、地域の医療専門職との連携、サポート体制を築いた（表2）。

再入院を繰り返す患者（表1でのG、Hの同一患者）では、退院後訪問等の介入を実施した場合、再入院までの療養期間が延長する結果であった。

<考察>

これまでの研究結果と同様に、重度のフレイルは退院後の早期再入院と関連する。

訪問対象患者の条件として、Clinical Frailty Scaleの項目を追加し、フレイル状態を評価することで、再入院のハイリスク患者をより選定できる。また、新たにLACE Indexを活用できることが示唆された。

診療看護師としての退院後訪問は、医療現場での実践的な経験に基づく病態の把握や評価、観察や診察による病状変化の予測や判断および介入、異常の早期発見により重症化を予防でき、主治医と地域を「つなぐ」役割を果たすことでタイムリーな対応が可能となる。さらに、看護師の生活を支える視点を活かした情報提供や相談業務により、安心・安全に療養生活を継続でき、患者・家族や地域の医療関係者等の不安や負担の軽減につながる。これらの支援を病院と地域、また施設間や多職種との連携することで、地域包括ケア体制の構築や退院後の疾病管理の質の向上、患者・家族、療養先の職員のQOL・満足度の向上、医療費の削減の一助につながると考える。

表2 施設間の情報提供内容、退院後訪問、相談内容

情報提供内容	<ul style="list-style-type: none"> ・食事に関すること、嚥下機能について ・認知機能低下による生活への影響 ・本人の意思、希望、家族の意向、家族の病状に対する理解度 ・家族の病状に対する理解度
退院後訪問内容	<ul style="list-style-type: none"> ・退院後の状況確認 ・身体診察 ・食事見学 ・ケア確認、ケア実践、ケア指導 ・多職種情報共有 ・電話連絡
相談内容	<ul style="list-style-type: none"> ・帰宅願望強く、有効なりハビリ実施できず、ケア拒否があり、具体的なケアの相談 → ケア実践 ・体重変化、夜間の睡眠状況に関すること等の身体的な変化に関する相談 → 変化に対する対応、早期発見のための知識、指導 ・食事摂取状況、食事環境、介助方法の確認 → ケア実践、ケア継続の遵守状況の確認、指導 ・経管栄養量の相談 ・状態変化に対する相談 → 主治医との仲介役となり、タイムリーに対応

<結論>

患者属性をさらに解析を加えた結果、対象患者の条件に、フレイルであることを追加する必要性とLACE Indexを新たにスクリーニングツールとして活用できることが示唆された。

診療看護師として退院後訪問を実施することは、医療ニーズが高い患者が安心・安全に在宅や施設に移行し、その療養を継続でき、予期しない再入院を減らすことに貢献できる可能性がある。

<今後の展望>

対象者のスクリーニング方法、多職種連携による再入院予防のためのケアプログラムの作成が必要と考える。

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

香川大学創造工学部
講師

佐藤 敬子

研究期間 平成28年度～平成29年度（2年計画2年目）
助成金（実績総額） 2,453,300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」の設計を目指し研究を実施した。

【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。

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（課題1）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（課題2）、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ことを目的とした。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。平成28年度は、課題1について実施し、平成29年度は課題2として、高齢者の色弁別特性を明らかにするため、視覚探索課題に着目した実験を行った。

II . 研究の成果

【背景と目的】

視覚的注意とは、視覚情報から必要な情報を選択的に収集し処理するシステムであり、視覚探索課題を用いて実験的に検討されている。視覚的注意の代表的な心理学的モデルとして知られる Treisman らが提唱した特徴統合理論では、第 1 段階として、異なる特徴（色、形、方向など）ごとに特徴マップがつくられ、第 2 段階で、それぞれの特徴マップの情報（色と方向など）が結合される。特徴統合理論では、特徴探索（Feature Task: FS）と結合探索（Conjunction Task: CS）の 2 種類の視覚探索課題が使用される。FS 条件は、目標刺激が妨害刺激に対し単一の特徴の違いで定義され、探索時間は妨害刺激数に関わらずほぼ一定となる。CS 条件は、目標刺激が複数の特徴の組み合わせによって定義され、結合の処理が刺激に対して逐次的に行われるために、探索時間は妨害刺激数に伴って増加する¹⁾。一方で、加齢に伴う水晶体の黄色化や老人性縮瞳による網膜照度の減少により、高齢者の短波長帯に対する分光感度は低下し、短波長帯に対する感度の高い Short-wavelength (S) 錐体が必要な色の弁別（黄－青）も低下する²⁾。色に対する注意特性は加齢によって変化すると予想されるが、これまでに色の違いが高齢者の視覚探索に影響するか調べた研究はない。そこで、目標色として S 錐体を刺激する S（黄－青）条件、Long-wavelength (L) 錐体と Middle-wavelength (M) 錐体を刺激する LM（赤－緑）条件、輝度チャンネルを刺激する BW（黒－白）条件を用意し、FS 条件と CS 条件において視覚探索課題を行い、高齢者と若年者の結果を比較した。

【方法】

実験には、若年者 9 名（平均 21.9 歳、SD=0.99）と、高齢者 9 名（平均 70.1 歳、SD=3.54）が参加した。使用した刺激色は DKL 色空間³⁾ 上で選んだ。S 条件では、S 軸上の 2 色を、LM 条件では、L-M

軸上の 2 色を、BW 条件では、黒と白を刺激色として用いた。背景は灰色（輝度：50.0 cd/m²）とした。探索課題は FS 条件と CS 条件で実施した。FS 条件では画面上に目標色か非目標色の正方形が呈示され、CS 条件では目標色か非目標色の正方形、目標色の五角形が呈示された。FS 条件、CS 条件それぞれに妨害刺激無しと妨害刺激有りの 2 種類の課題を実施し、妨害刺激無しは 30 試行、妨害刺激有りは 30 試行×2 回行った。全課題で S 条件、LM 条件、BW 条件の 3 条件において、参加者は目標色の正方形の有無を応答し、合計で、探索条件 [2 条件] × 妨害刺激の有無 [2 条件] × 色条件 [3 条件] の 12 条件であった。誤った応答した場合は、視覚フィードバックとして、Error! と呈示された。例として、BW 条件の実験の流れを図 1 に示す。実験は暗室内、D65 光源下で行った。

【結果と考察】

各条件で、応答時間と不正解数に対して年齢と色を要因とした 2 要因分散分析を行った。応答時間は、FS 条件の妨害刺激有り課題で年齢と色の間に交互作用が認められた [$F(2,32) = 13.3, p < .0001$]。高齢者における色の単純主効果が有意であり、 $[F(2,16) = 38.2, p < .0001]$ 、全ての条件間で有意な差が確認された [全て $p < .05$]。CS 条件は、妨害刺激無し、有り課題ともに年齢と色との間に交互作用が認められた [無し： $F(2,32) = 12.1, p = .0001$ 、有り： $F(2,32) = 5.7, p = .0076$]。どちらも高齢者における色の単純主効果が有意であり [無し： $F(2,16) = 24.0, p < .0001$ 、有り： $F(2,16) = 8.1, p = .0036$]、どちらの課題でも全ての条件間で有意な差が確認された [全て $p < .05$]。不正解数に関しては、CS 条件での妨害刺激有り課題の年齢と色の間に交互作用が認められ [$F(2,32) = 10.6, p = .0003$]、高齢者における色の単純主効果が有意であり [$F(2,16) = 14.6, p = .0002$]、S と LM 間 [$p = .0037$]、S と BW 間 [$p = .0053$] に有意な差があった。図 2 に CS 条件・妨害刺激

有り課題における 30 試行あたりの不正解数を示す。

実験結果より、高齢者が S 条件で最も応答時間が遅くなったこと、高齢者の CS 条件における妨害刺激有り課題において、S 条件の不正解数が

多かったことが示された。つまり、S 軸上（黄—青軸）にある刺激が目標あるいは妨害刺激として利用されたとき、高齢者の視覚探索に対して影響を及ぼすことが示唆された。

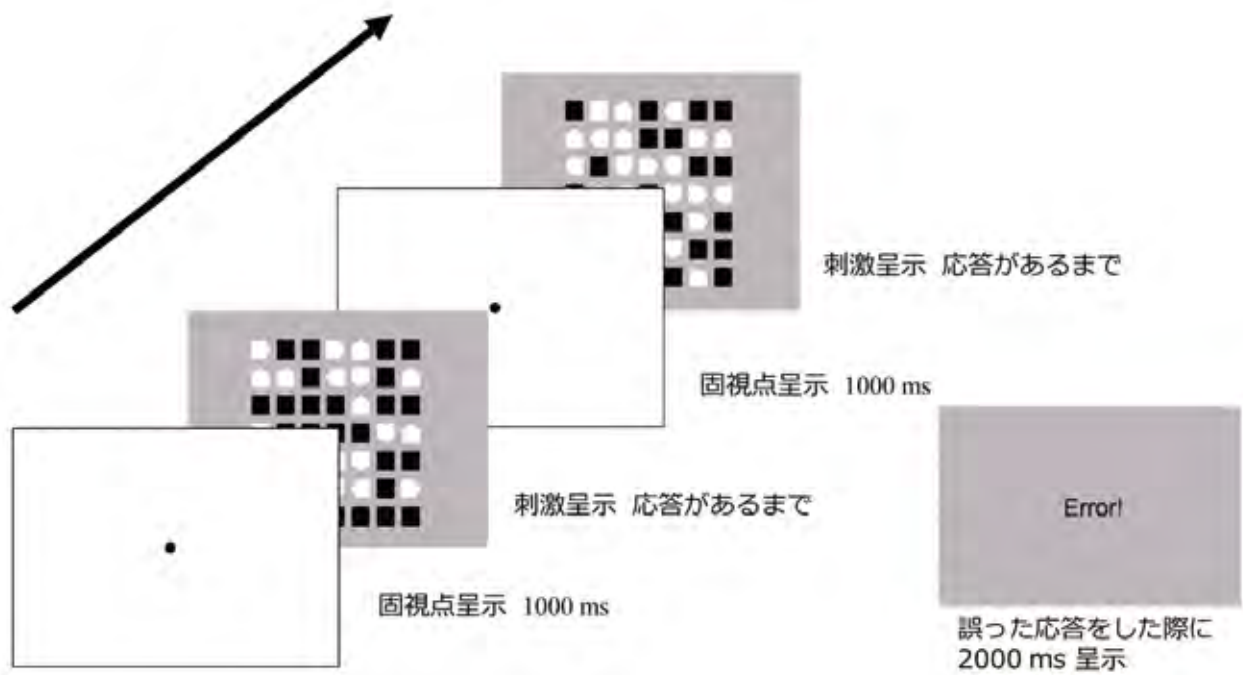


図 1 実験の流れ

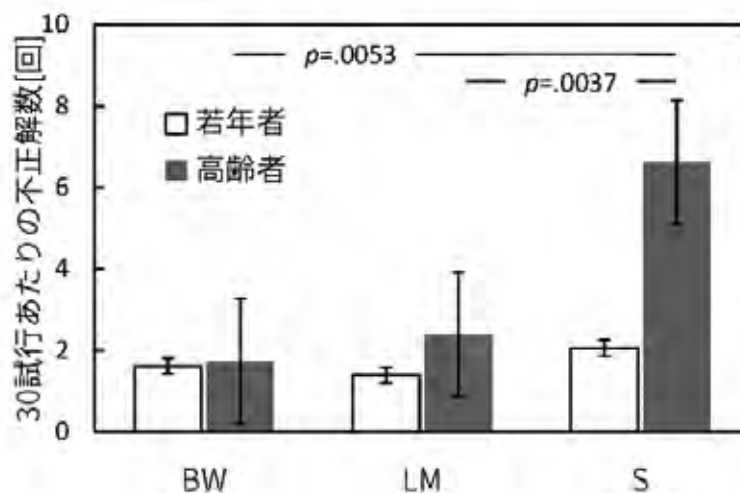


図 2 実験結果

引用文献

- 1) Triesman A.M. and Gelade G., A Feature-Integration Theory of Attention, *Cognitive Psychology*, vol.12, pp.97-136 (1980)
- 2) Barbur J.L. and Rodriguez-Carmona M., Color vision changes in normal aging, in *Handbook of Color Psychology*, pp.180-196. UK: Cambridge University Press (2015)
- 3) Derington A.M., Krauskopf J., and Lennie P., Chromatic mechanisms in lateral geniculate nucleus of macaque, *Journal of Physiology*, vol.357, pp.241-265 (1984)

【本研究課題に関わる成果発表リスト】

- ・ Yoshitaka Hino and Keiko SATO, The effects of aging and illuminance on perceived saturation: direct scaling and paired comparison scaling, *International Journal of Affective Engineering*, vol.17, no.3 (accepted)
- ・ 田村柊人・佐藤敬子：「視覚探索課題を用いた高齢者の視覚的注意に関する実験的検討」, 2018年電子情報通信学会総合大会（基礎・境界／NOLTA）講演論文集, p.178, 2018
- ・ 田村柊人・井上貴晶・佐藤敬子・滝本裕則：「モニタ上の赤フィルタを通した色覚特性者の色弁別特性」, 平成 29 年電気学会電子・情報・システム部門大会講演論文集, pp.1150-1155, 2017
- ・ 井上貴晶・佐藤敬子・滝本裕則：「モニタ上に再現した赤色フィルタによる色覚特性者の色弁別」, 平成 28 年電気学会知覚情報 / 次世代産業システム合同研究会講演論文集, 2017
- ・ 日野圭崇・佐藤敬子：「異なる照度条件下における高齢者の色の鮮やかさの知覚」, 第 49 回日本人間工学会中国・四国支部大会講演論文集, pp.38-39, 2016

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～平成29年度（2年計画2年目）
助成金（実績総額） 3,100,000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した。

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軟骨基質分解タンパクの発現亢進に対する 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 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 ADAM-TS4 の発現への影響を RT-PCR 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。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 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、および組織染色で軟骨基質産生の変化を測定する。続いて、FOXO1 inhibitor で FOXO の発現抑制したヒト間葉系幹細胞を作成し、軟骨特異的遺伝子発現に与える影響を評価する。

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】 既存の薬剤のなかで、フェノフィブラート、メトフォルミンなどが 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】 マウス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

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
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。

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 (図 1)。

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 (図 2)。

FOXO の活性化によって、軟骨分解酵素の発現が抑制されることが示唆された。

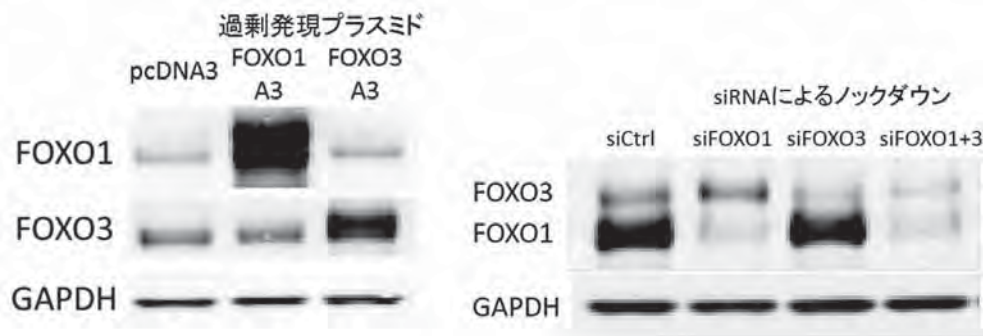


図 1

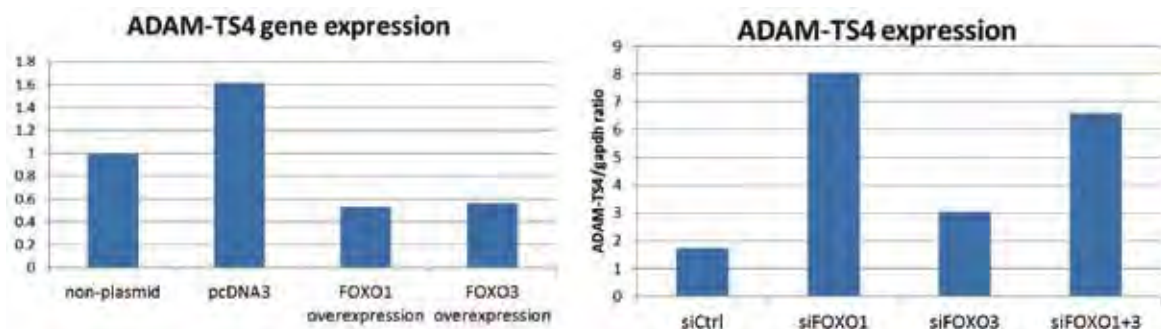


図 2

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

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 3)。

また、分化誘導培地では、グリコサミノグリカン染色する Alcian blue の染色に一致した FOXO1 免疫染色の濃染を確認した (図 4)。

FOXO inhibitor を添加することによって、SOX9、Col2、アグリカンなどの軟骨特異的遺伝子の発現が抑制されることを確認した (図 5)。

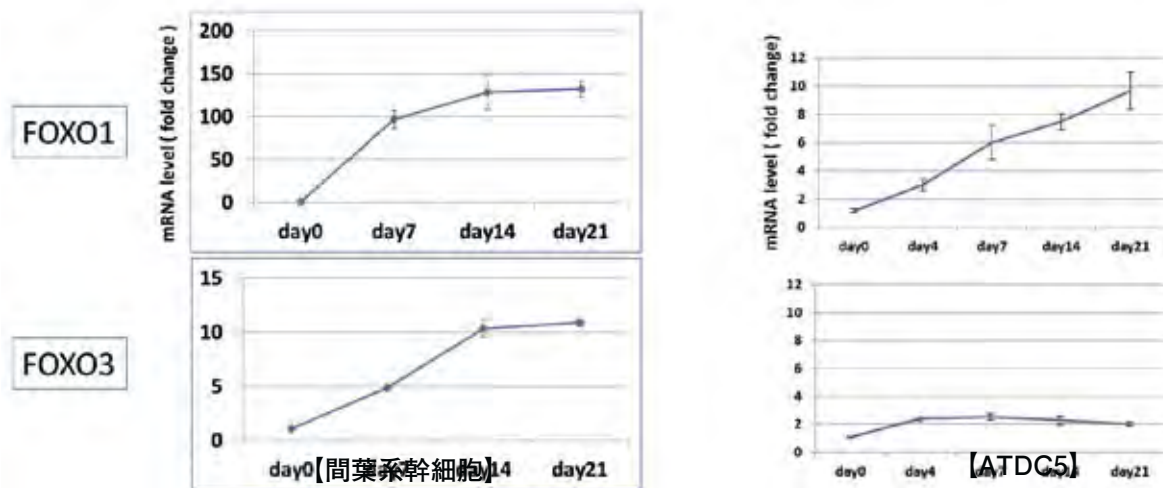


図 3

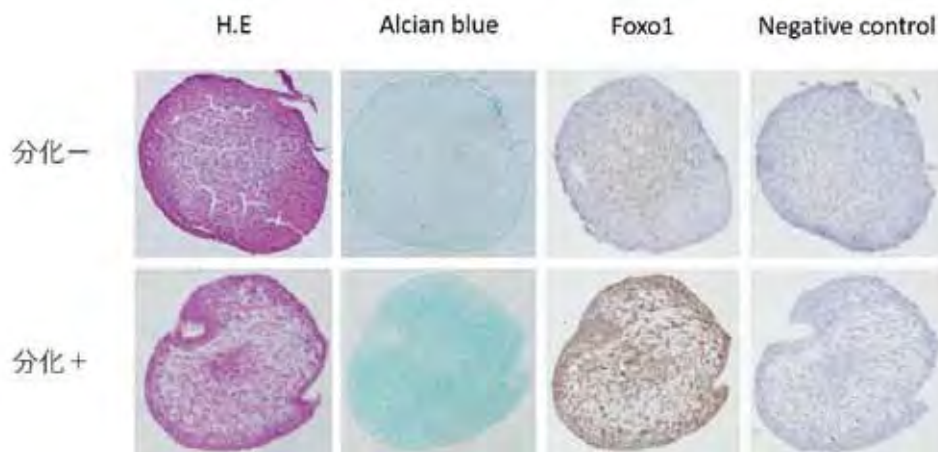


図 4

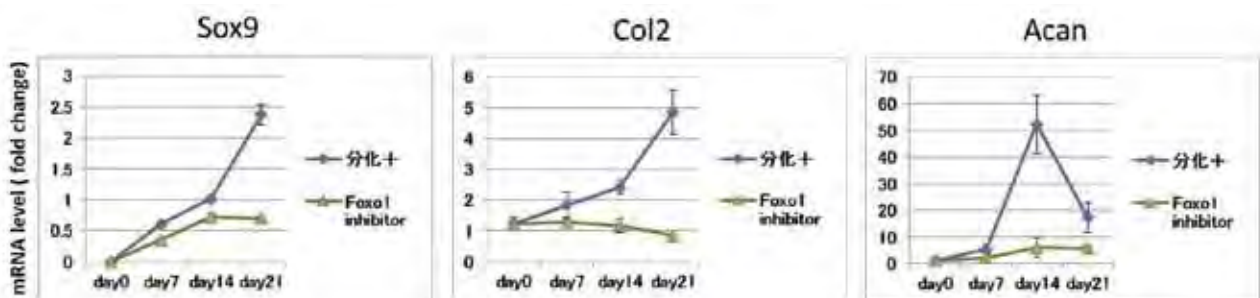


図 5

ヒト間葉系幹細胞の軟骨分化における FOXO 転写因子の発現および機能の亢進は、軟骨特異的遺伝子の発現亢進を制御していることが示唆された。

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

フェノフィブラートの培地添加によって、FOXO の発現が亢進することを確認した (図 6)。

さらに、フェノフィブラートをマウス OA モデルに週 1 回の関節内投与を行うと、脛骨側の軟骨変性が抑制されることを OARSI score で評価した (図 7)。

【研究成果のまとめ】

軟骨変性過程および軟骨再生過程のそれぞれにおいて、FOXO 転写因子は重要な役割を担い、変形性関節症の病態に関与することを証明した。また、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変形性関節症治療を期待できる成果を得た。

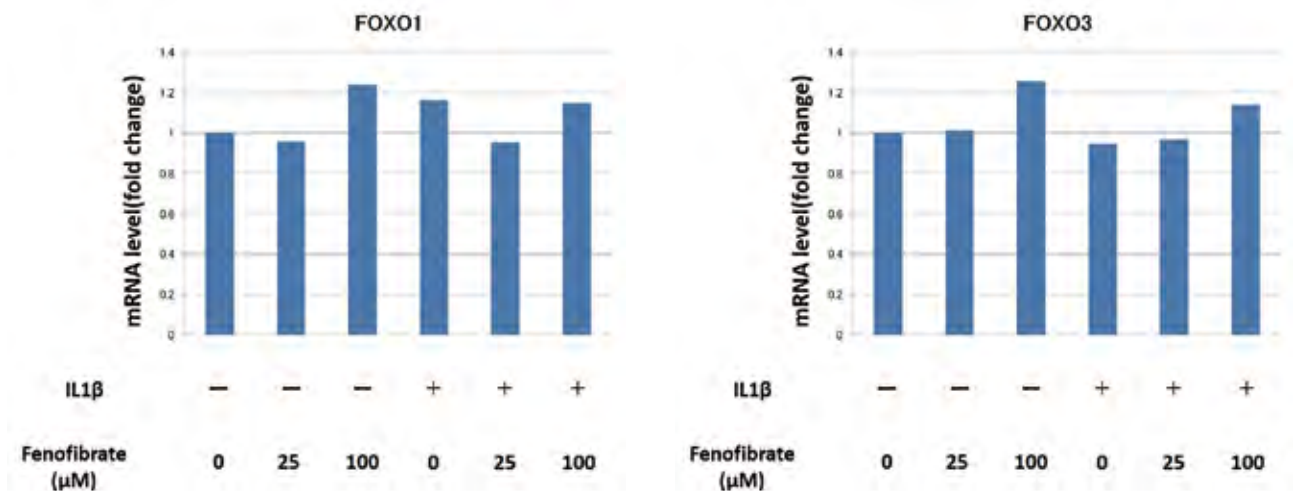


図 6

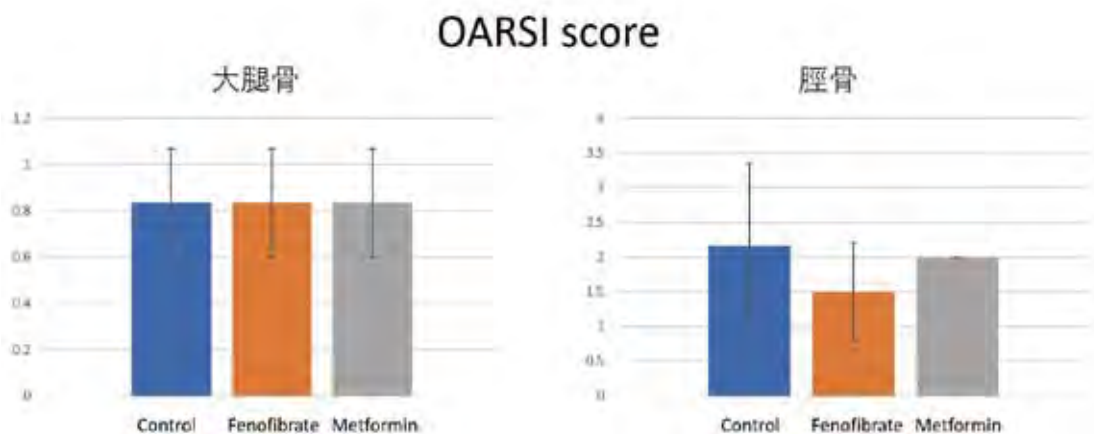


図 7

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～平成29年度（3年計画2年目）
助成金（実績総額） 3,300,000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。

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する。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2年目の2017年度は、課題1について、全国のあらゆる都市度の市町村で使用可能な「全国版要支援・要介護リスク評価尺度」の開発を試みた。日本老年学的評価研究 (Japan Gerontological Evaluation Study: JAGES) が2013年10～12月に23市町の要支援・要介護認定を受けていない高齢者を対象に実施した調査をベースラインとし、2016年12月までの新規の要支援・要介護認定状況を追跡したデータセットを分析に用いた。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)。

また課題2について、本研究のフィールドである政令指定都市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3地域に在住する全高齢者を対象とする郵送調査を2015～17年度の各年度に実施し、追跡データを収集している。これにより、一般介護予防事業に参加する高齢者個人、ならびにその地域全体の要介護リスクの推移を評価した。K市のサロン活動の主な活動内容は図1のとおりである。

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ている (承認番号: 1777、承認年月日: 2014年4月16日)。

II. 研究の成果

課題1について、90,889名を最長1,201日間 (約3年3ヵ月間)、平均1,081日間 (約3年間) 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8,855名 (9.7%) であり、1,000人年あたりの認定率は32.9人であった。

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、性、年齢および10項目の質問から構成される48点満点 (合計点数が高いほど高リスク) の全国版要支援・要介護リスク評価尺度が作成された (投稿中のため、詳細な項目と配点は割愛)。対象全体、ならびに可住地人口密度 (人/km²) に基づき23市町を大都市 (4,000以上)、都市・準都市 (1,000～3,999)、農村 (1,000未満) に層別して本評価尺度の妥当性を検証したところ、receiver operating characteristic (ROC) 曲線の曲線下面積は0.796～0.814であり、都市度間で顕著な差は確認されなかった。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16/17点に設定され、感度は0.719～0.759、特異度は0.697～0.743であった。すなわち、この尺度は市町村の都市度を問わず、向こう3年間の新規の要支援・要介護認定に対して良好な予測妥当性を有する尺度であることが示唆された。

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。ベースライン調査とし

	通いの拠点① (既存のサロン)	通いの拠点② (新規立上げ)	サロン③ (新規立上げ)
主な内容	茶話会 カフェや、体操や講話、製作等を実施。 2か月に1回はボランティア講師等を活用。	趣味活動 お茶を飲みながら、普遊びを行ったり、折り紙、編み物、ボードゲーム等を実施。 ラジオ体操を行って解散。	体操 住民リーダーによる体操を実施。 主に下肢筋力アップトレーニング、デュアルタスクトレーニングの実施。
開催頻度	月1回	月1回	月2回 (2週間に1回)
開催時間	午後: 1時間半	午後: 1時間半	午後: 1時間
開始時期	平成26年6月～	平成27年11月～ (準備会により立上げ)	平成28年1月～ (準備会により立上げ)
参加者数	約40～50名程度/1回	約20名程度/1回	約30名程度/1回

図1 サロン活動の主な活動内容 (3例)

て2016年2月に2,163票送付し1,160票回収(回収率53.6%)した。さらに、2016年11月に2,113票送付し985票回収(回収率46.6%)した。これらの調査により、サロン活動への参加状況を把握し、その参加状況ごとの要支援・要介護リスク点数の推移を比較した。その結果、ベースラインでリスクが高い高齢者ほど積極的に(月1回以上)参加していることが確認され(図2)、そのような者ほどリスクの増加が抑制される傾向

が確認された(図3)。

計画3年目となる2018年度は、開発した「全国版要支援・要介護リスク評価尺度」を査読付き原著論文(英文)として公表する。また「全国版要支援・要介護リスク評価尺度」が一般介護予防事業の個人レベル・地域レベルの効果評価に適用可能であるかについて、引き続きK市の追跡データの収集を行い検証する。



図2 サロン活動への参加状況ごとのリスク点数の推移

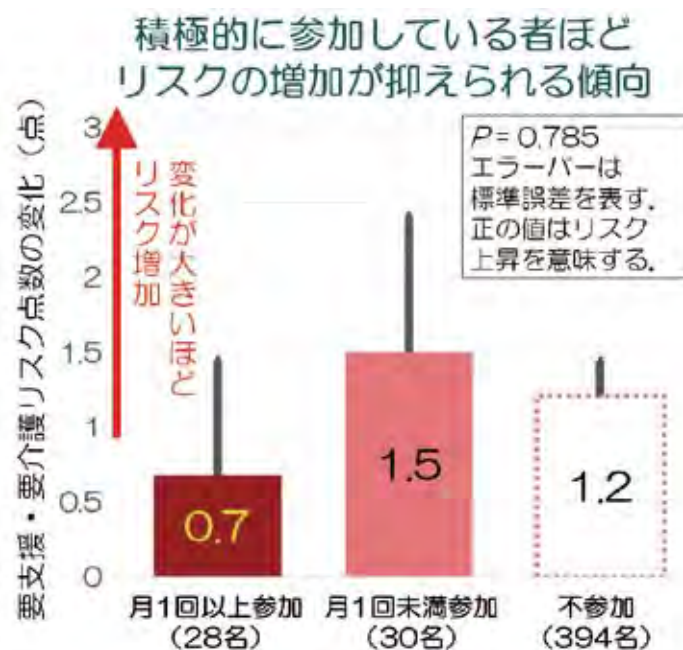


図3 サロン活動への参加状況ごとのリスク点数の変化量

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学
講師

橋本 祐介

研究期間 平成28年度～平成29年度（3年計画2年目）
助成金（実績総額） 1,584,200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的評価が可能となり、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。

表1

	特徴	侵襲性	鋭敏性	手間
関節鏡検査	直接損傷が観察できる	大（手術）	+++	中（手術）
定量的MRI	軟骨変性が数値化できる	小	++	大 （個々に測定者が測定必要）
軟骨代謝マーカー	採血のみ	小	??	小

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

29 年度は 28 年度に引き続き、軟骨損傷予測システムと軟骨状態モニタリングの確立を行った。29 年度は前十字靭帯再建術を 13 例に施行し、そのうち 10 例に同意が得られた。前年度までのサンプルと今年度のサンプルの一部を COMP、MMP-3 の計測を行った。今年度は前年度の画像評価である WORMS に加えて、T2 マッピング値も評価に加えた。T2 マッピングは軟骨変性を

評価する最新の方法であり、関節鏡に次ぐ鋭敏さと早期発見を期待できる方法であるが、その値を算出する手法として手動で行う必要があり、手間と時間がかかり、実際的ではない。今年はこの鋭敏な T2 マッピング値の変動と COMP 値に注目して検討した。

1. ACL 損傷膝における COMP 値と影響を及ぼす因子の解析

ACL 損傷患者で術前単純 X 線にて OA 変化のない患者から術前血清 COMP 値を計測できた 58 例を対象とした。手術時平均年齢は 22.8 才 (13 歳 ~ 47 歳)、男性 23 例女性 35 例、受傷から手術までの期間は平均 14.1 か月 (1 ~ 240 か月) であった。術前血清 MMP-3、COMP 値を計測した。COMP 値に影響を及ぼす因子として、手術時年齢、手術待機期間、術前の運動レベル (Tegner Activity Scale、以下 TAS)、術前の不安定性 (KT 健患差)、関節炎の評価として術前血清 MMP-3 値、関節症の評価として術前 MRI の T2 マッピング (17 例) を検討したところ、KT 値と血清 MMP-3 値と相関が認められた。

表 2

項目	平均値	相関係数	P 値
年齢	22.8 ± 9.0	0.32	0.01
手術待機期間 (M)	14.1 ± 37.6	0.008	0.95
運動レベル (TAS)	5.7 ± 1.3	0.13	0.33
KT 健患差 (mm)	5.8 ± 1.5	0.5	< 0.001
血清 MMP-3 (ng/ml)	36.8 ± 17.1	0.34	0.01

表 3

方法	部位	相関係数	P 値
WORMS		-0.19	0.43
T2 マッピング	大腿骨内側	0.50	0.03
	大腿骨外側	-0.34	0.15
	脛骨内側	-0.13	0.59
	脛骨外側	-0.27	0.26

T2 値との関係では、内側部において相関が認められた。

2. 術後 COMP 値に関係する因子の検討

術前単純 X 線にて OA なく、ACL 再建術を施行し、術後 1 年で不安定性がない (KT 健患差 2mm 以内) 患者の内、術前・術後 1 年で血清 COMP 値を計測できた 17 例を対象とした。手術時平均年齢は 27.3 才 (14 歳 ~ 45 歳)、男性

6 例女性 11 例、受傷から手術までの期間は平均 14.5 か月 (1 ~ 98 か月) であった。手術時年齢、術前の運動レベル (Tegner Activity Scale、以下 TAS)、関節炎の評価を術前後の血清 MMP-3 値、関節症の評価を術前後の MRI (WORMS 値、T2 マッピング) とした。

表 4

項目	術前	術後 1 年	P 値
KT 健患差 (mm)	6.1 ± 1.3	0.1 ± 0.6	< 0.001
血清 MMP-3 (ng/ml)	33.5 ± 17.9	27.3 ± 10.0	0.17
血清 COMP (ng/ml)	135.7 ± 56.3	133.9 ± 39.2	0.86
WORMS 値	6.7 ± 2.2	8.1 ± 2.1	0.07
大腿骨内顆 (ms)	47.0 ± 2.0	47.9 ± 1.9	0.29
大腿骨外顆 (ms)	44.7 ± 3.4	47.2 ± 3.1	0.10
脛骨内側 (ms)	43.0 ± 3.8	42.5 ± 2.9	0.74
脛骨外側 (ms)	39.1 ± 2.8	40.7 ± 3.7	0.29

術後 1 年で有意に膝不安定性が減少していた。

表 5

時期	項目	相関係数	P 値
術前	年齢	0.27	0.26
	運動レベル	0.17	0.49
	MMP-3	0.33	0.17
	WORMS	0.08	0.73
術後	MMP-3	-0.10	0.83
	WORMS	0.64	0.003
術後 T2	大腿骨内顆	0.61	0.005
	大腿骨外顆	0.10	0.69
	脛骨内側	-0.04	0.86
	脛骨外側	-0.13	0.58

術後 COMP 値は術後 WORMS と大腿骨内顆 T2 値と相関がみられた。

【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。本研究によって術前の COMP 値と MMP-3 値、KT 値に相関があり、画像評価の T2 値とも相関がみられた。このことは膝不安定性と炎症、さらに早期軟骨変性が軟骨代謝に影響があることが示唆された。術後 COMP 値は術後 WORMS と T2 値と相関がみられたことから、膝が安定したとしても、膝 OA、軟骨変性が進行している症例においては COMP 値が上昇することが分かった。以上のことから、COMP 値はその時点での軟骨変性状態を反映することができる有用なツール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～平成29年度（3年計画2年目）
助成金（実績総額） 3,300,000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構

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についてマイクロアレイ解析を実施した。過去に得ている肥満の脂肪組織で特異的に発現上昇する遺伝子と組み合わせて解析し、加齢および肥満で上昇するマクロファージに特異的な遺伝子を探索した。その結果、遺伝子Xを見出し、マクロファージ特異的X遺伝子過剰発現マウスを作製・解析した。

- (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- α (PDGFR α) 陽性細胞を単離し、解析に用いた。また、1型コラーゲン遺伝子プロモーターの制御下に GFP を発現する Coll-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、解析した。それぞれのマイクロアレイ解析により、加齢に特徴的なパスウェイを抽出した。さらに、時期特異的にコラーゲン産生細胞を消去できるマウスを作製した。

(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 β 3 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。マイクロアレイを行い、加齢に伴う遺伝子変化に特徴的なパスウェイを抽出した。

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構

加齢および肥満の皮下脂肪組織マクロファージに特異的な遺伝子を検討したところ、遺伝子 X が抽出された。そこで、CD11b プロモーター制

御下で遺伝子 X を過剰発現するマウスを作製したところ、マクロファージ特異的 X 遺伝子過剰発現マウス (Tg) は、離乳直後から、肥満や骨粗鬆症など加齢に特徴的な身体的変化を呈した (図 1)。また、交感神経系刺激 (アドレナリン受容体 β 3 アゴニスト CL-316,243 を1週間連続で腹腔内投与 (1 mg/kg BW)) を行うと、脂肪組織において炎症性変化が強く惹起された。今後、本マウスを用いて、皮下脂肪組織機能に及ぼすマクロファージの影響について、より詳細に検討し、加齢に及ぼす皮下脂肪組織マクロファージの重要性を明らかにする。

(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構

昨年度、加齢マウスにおいて、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を明らかにした。また、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。単離した PDGFR α 陽

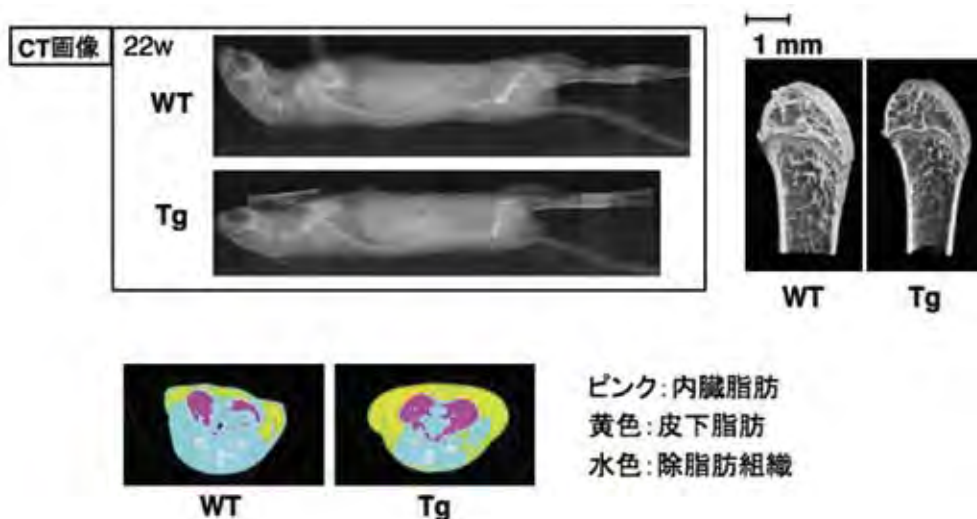


図 1

性を用い、加齢による質的变化についてマイクロアレイ解析およびパスウェイ解析を実施中である(図2)。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、同様にマイクロアレイ解析およびパスウェイ解析を進めている。

(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 β 3 自体の発現も加齢で低下することが分かった。マイクロアレイ解析およびパスウェイ解析の結果、脂肪酸代謝、解糖系、TCA 回路などの代謝系のパスウェイが顕著に変動していることを見出した(図3)。現在、詳細を検討中である。

今後、昨年度および今年度で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く所存である。

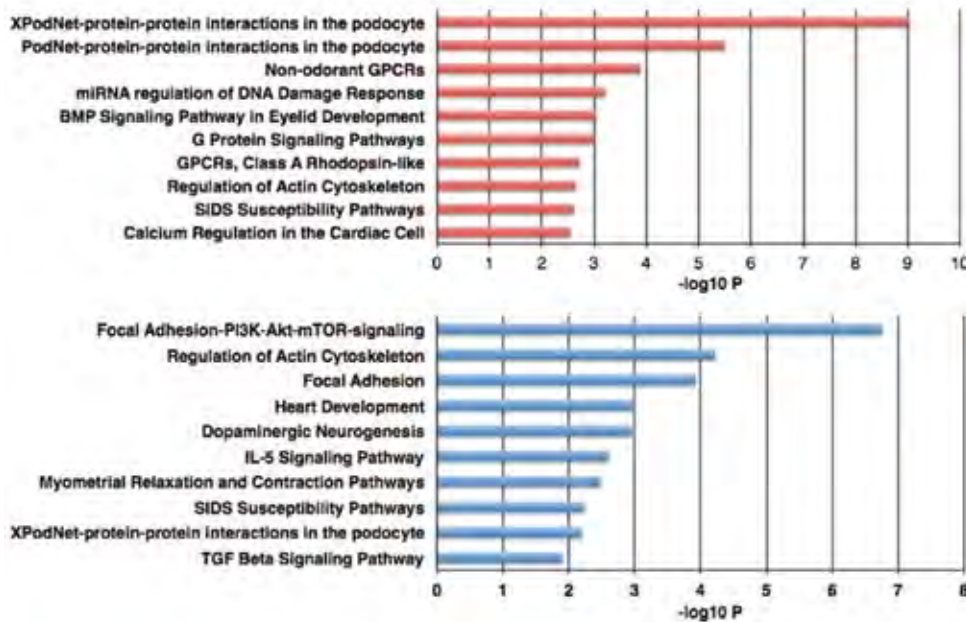


図 2

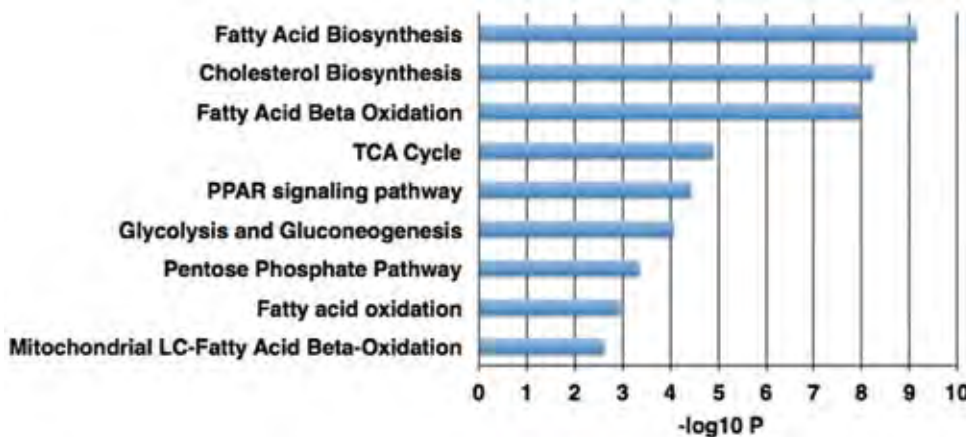


図 3

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～平成29年度（3年計画2年目）
助成金（実績総額） 3,793,456円

I . 研究活動の概要

平成 29 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 (Strawberry 研究)」を多施設共同研究として運営開始しており、症例登録を継続中である。
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」の登録を継続している。

II . 研究の成果

(1) Strawberry 研究

1. プロトコル論文のまとめと投稿

臨床研究のプロトコルを英文でまとめ、BMJ Open に投稿した。

投稿論文には、認知症の基盤研究であるオレンジレジストリ研究の紹介と認知症リスク因子としての心房細動の解析、特に抗凝固療法（ワルファリン vs. DOAC）の差異を解析する予定について、心房細動が認知症リスクとなる機序について言及した（図 1）。

Kaori Miwa, Yuji Tanaka, Koichi Kozaki, Kazuomi Kario, Masato Eto, Keisuke Suzuki, Atsuya Shimizu, Shumpei Niida, Akihiro Hirakawa, Kenji Toba, on behalf of the Strawberry study investigators. Protective effects of oral anticoagulants on cerebrovascular diseases and cognitive impairment in patients with atrial fibrillation: protocol of a multicenter, prospective, observational, longitudinal cohort study (Strawberry study) . BMJ Open. (Submitted) .

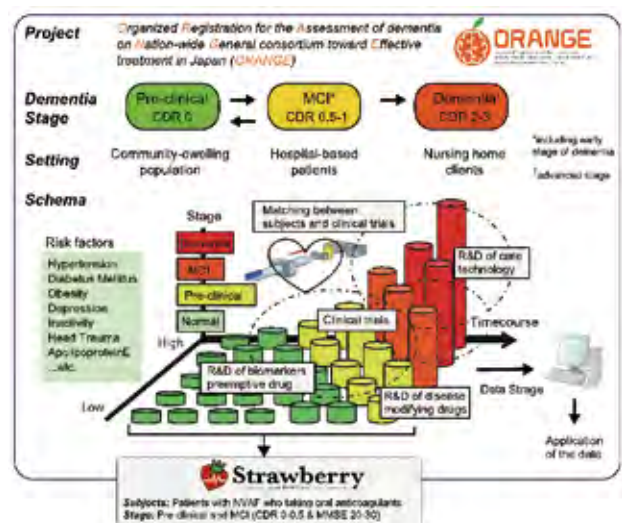


図 1 オレンジレジストリ研究と本研究の関係図

Naoki Saji, Takashi Sakurai, Kengo Ito, Hidekazu Tomimoto, Kazuo Kitagawa,

2. 多施設共同研究の推進支援

平成 30 年 3 月末までに、以下の参加施設において本研究が倫理委員会で承認された。

(岐阜市民病院、一宮西病院、金沢医科大学、杏林大学、岡山大学、兵庫県立姫路循環器病センター、名古屋市立東部医療センター、川崎医科大学、名古屋大学、中部ろうさい病院、高知大学、三重大学、東京都健康長寿医療センター、東京女子医科大学、鹿児島大学、自治医科大学)。平成 29 年度は、厚生労働省における「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の改訂があり、各施設において倫理委員会の対応準備や申請書類の書式変更などで、承認までに月日を要する施設が多かった。倫理審査の申請にあたり、一部の施設において書類作成を支援した。

3. 症例登録の推移

上記の理由から、平成 29 年度は主に国立長寿医療研究センターからと一部の施設からの症例登録にとどまった。そのため、目標症例数到達の指標には到達できていないが(図 2: グレー線)、登録数の推移としては、登録数が落ちることなく順調に増加傾向にある(図 2: オレンジ線)。

(2) ORANGE 研究

平成 29 年度で、ORANGE 研究全体では、合計約 30 施設からの患者登録があった。研究全体で約 850 人余の登録があり、当院では総数 235 人が登録された(図 3)。

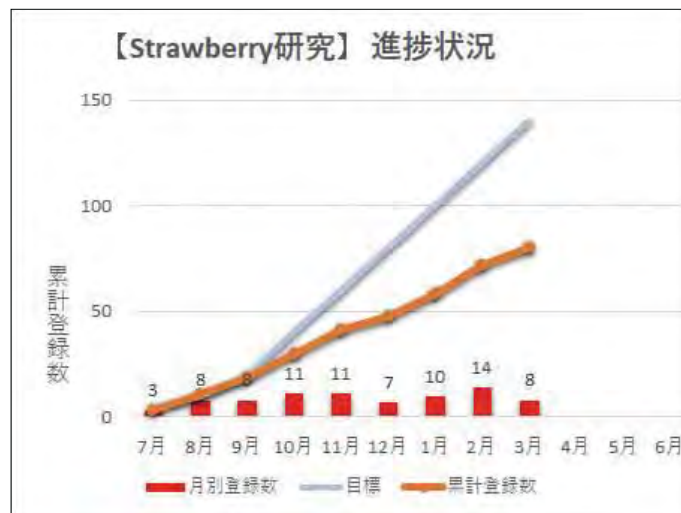


図 2 Strawberry 研究の症例登録数の推移



図 3 国立長寿医療研究センターにおけるオレンジレジストリ研究の症例登録数

(3) 平成 30 年度の展望

Strawberry 研究では、当センターにおける患者登録継続、他施設における症例登録が本格化する見込みである。30 年度末までの症例登録期間後、横断調査を実施する。

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（軽度認知障害全体コホート）の比較なども可能になるため、30 年度はデータ固定・クリーニング作業も実施する予定である。

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
客員研究員

楠山 讓二

研究期間 平成28年度～平成29年度（3年計画2年目）
助成金（実績総額） 3,800,000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。

我々はこれまでの研究で、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)。

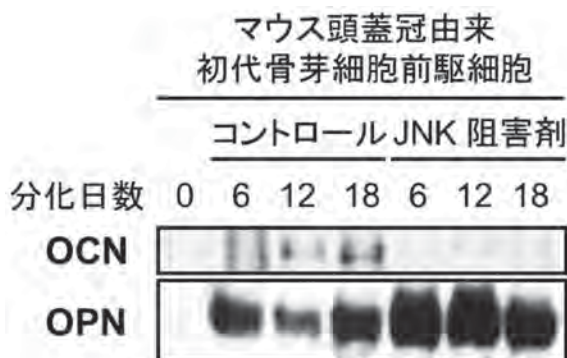


図 1 骨芽細胞分化の多様性

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、②

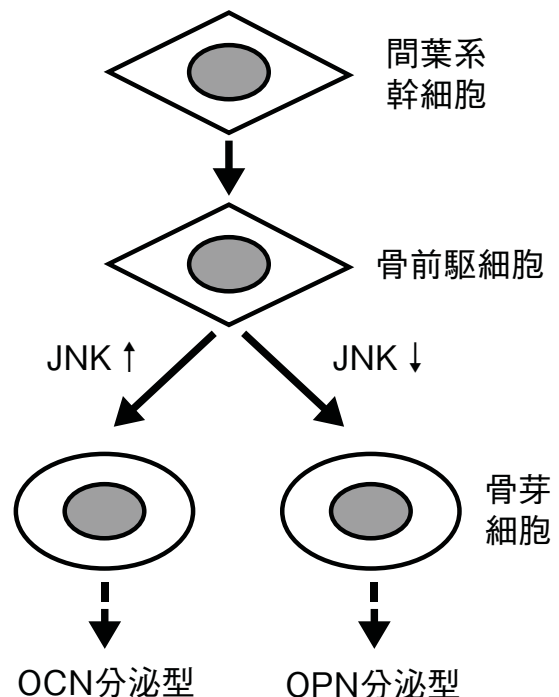


図 2 骨芽細胞分化形式 (予想)

RANKL の発現等による破骨細胞を介した骨吸収調節能、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 Retroprospective (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、昨年度に引き続き、我々がリストアップした骨芽細胞の多様性分化に関わる転写因子群の overexpression ベクターおよび shRNA ベクターを駆使した *in vitro* 実験を継続した。その結果、骨芽細胞多様性分化のマスターレギュレーターと考える候補分子を同定した。この候補分子の発現挙動について、JNK 活性異常モデルマウスを用い、*in vivo* における解析に着手した。また、骨芽細胞の多様性分化は、分化ス

テージのどの段階で決定し、それを制御するシグナル伝達分子は何なのか検討を行ったところ、分化初期の段階の JNK に加え、その他いくつかのキナーゼ活性の増減が分化に影響を与えることが示唆された。前者に関しては解析が順調に進んだが、マスターレギュレーターとされる分子の共役因子とのカップリング作用について、より細かな検討が必要となっている。また更に骨芽細胞の多様性分化の方向性を左右できるようなサイトカインの同定を進展中である。後者については、Spleen tyrosine kinase (Syk) が骨芽細胞分化の初期段階において重要な役割を果たすことが明らかとなり、論文として成果を挙げる事ができた。

II . 研究の成果

骨芽細胞の分化は、分化に伴う各種キナーゼ活性の変化による骨分化関連転写因子の発現レベルによって制御されている。我々は骨芽細胞分化の初期段階におけるキナーゼ活性レベルを細かく追い、骨芽細胞の多様性分化における役割を検討することで、新規の骨芽細胞分化制御キナーゼの同定を目指した。そこで、マウス未分化間葉系幹細胞株である ST2 細胞、10T1/2 細胞、ヒト未分化間葉系幹細胞株である UE6E7-16 を骨分化誘導培地で培養し、リン酸化チロシンおよびリン酸化セリン/スレオニンのレベルを経時的に解析した。

その結果、全ての細胞株における骨芽細胞分化の初期 (1 ~ 3 日) において、Syk とよばれるキナーゼのリン酸化が著明に誘導されていることを見出した。また Syk の総タンパク発現レベルは分化が進むにつれて強く減弱していった。そこで分化初期において、Syk の特異的阻害剤である piceatannol や Syk 特異的 siRNA を作用させ、骨分化をアリザリンレッド染色、アルカリフォスファターゼ活性、骨分化マーカー遺伝子の発現レベルで評価したところ、Syk の機能阻害によって骨分化が促進することが分かった。

一方、間葉系幹細胞株を脂肪分化誘導培地で培

養した際にも、分化初期において Syk のリン酸化増強と Syk の総タンパク発現の減弱が誘導され、Syk が骨分化の際と同じ挙動を示していることが分かった。しかし興味深いことに、Syk の機能阻害は脂肪分化を抑制し、骨分化の場合とは Syk が異なった機能を持つことが示唆された。

そこで次に間葉系幹細胞の骨/脂肪分化における Syk 活性化シグナルの下流分子を探索したところ、phospholipase C gamma (PLC γ) のアイソフォームが Syk の機能差を担うことが分かった。骨分化誘導において、Syk は PLC γ 1 を活性化することで骨分化に対し抑制的に働き、脂肪分化誘導においては、Syk は PLC γ 2 を活性化し脂肪分化を促進した。

更に我々はこの分子メカニズムとして、PLC γ のアダプター分子である B-cell linker protein (BLNK) と growth factor receptor-binding protein 2 (Grb2) が、Syk 活性化シグナルを異なった PLC γ アイソフォームに伝達させていることを見出した。BLNK の発現レベルは骨分化時には著明に減少したが、脂肪分化時には一定であった。一方で Grb2 の発現レベルは骨/脂肪分化時、共に一定であった。BLNK および Grb2 特異的 siRNA を用いた解析により、骨分化時には Grb2 が Syk-PLC γ 1 シグナルを仲介し、脂肪分化時には BLNK が Syk-PLC γ 2 シグナルを伝達することが分かった。

骨芽細胞多様性分化においても、この Syk シグナル経路が関与している予備データを得ており、現在 JNK シグナル経路との差異を検討中である。

本研究内容は、Journal of Cellular Physiology 誌にアクセプトされた (図 3)。

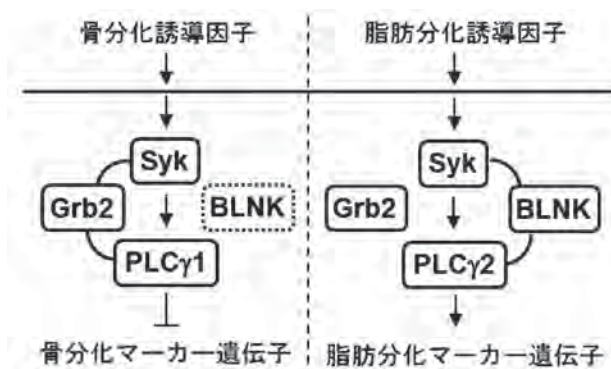


図 3 Sky による骨/脂肪分化シグナル経路

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～平成29年度（3年計画2年目）
助成金（実績総額） 3,800,000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。

研究初年度には、予備調査として、健常ボランティアと外来通院中の Sch 患者に対して味覚機能検査を実施したが、4 種類の味質でいずれも差を認めなかった。

今年度は、上記検査バッテリーを、京都府立洛南病院、公益財団法人豊郷病院に長期入院中の Sch 患者 41 名に協力を求め、結果 22 名に実施し、以下の成果を得た。

上記検査のうち、質問紙を用いた独裁者ゲームなどの検査、味覚検査は、実施したものの、途中で投げ出したり、状況理解に乏しかったりすることから中止としている。その背景には、自発性の低下や考え不精といった症状が関連していると思われる。

これらの検査は健常被験者との比較には向いていないため、今回は疾患群内での比較のみ行った。

II . 研究の成果

平成 29 年度は、少なくとも 365 日以上入院している統合失調症の患者 22 名に、検査を実施した。患者 22 名の属性は、男性 13 名 (年齢 63.9 ± 7.1 、入院期間 6621.9 ± 5573.9 、発症年齢 22.8 ± 5.5 、服薬量 CP 換算値 1043.0 ± 819.0)、女性 9 名 (年齢 69.3 ± 10.8 、入院期間 2580.2 ± 2322.5 、発症年齢 33.7 ± 9.8 、服薬量 CP 換算値 821.3 ± 457.8) である。

今回実施した検査と結果を図 1 に示す (図 1)。NPI は認知症における精神症状を評価する尺度で、今回は入所者を対象とする版 (NPI-NH) を採用し、看護師からの聴取と看護師記録から採点を行った。妄想、幻覚、興奮、うつ、不安、多幸、無関心、脱抑制、易刺激性、異常行動の 10 項目からなり、それぞれ頻度と重症度によって得点を計算する。満点は 120 点だが、そこまでの高得

点は通常あり得ない。

今回は疾患群内の比較であるため、患者のうち、FTD 症状の強い群と弱い群を抽出して比較することとした。NPI の検査項目のうち FTD によくみられる症状として、多幸、無関心、脱抑制、易刺激性、異常行動がある。この 5 項目を便宜的に「NPI-FTD」と呼ぶことにする。この点数にカットオフ値はないため、半数ずつの

群に分けることができる 6 点をカットオフ値として、NPI-FTD の高得点群 (n=11) と低得点群 (n=11) の 2 群で検討した。NPI-FTD 高得点群は、FTD 症状が強い群と言い換えることができる。この 2 群の比較では、入院期間、年齢、発症年齢、服薬量において統計学的に有意な差は認めなかった (図 2)。

患者数 n=22	Mean	SD	Range
FAB	9.95	4.18	3-16 (最高18点)
MMSE	21.82	5.543	10-29 (最高30点)
MoCA-J	16.45	6.843	3-28 (最高30点)
NPI-NH	11.36	7.755	1-26

図 1

	NPI-FTD低得点群 (<7点)		NPI-FTD高得点群 (≧7点)		Statistics
	Mean	SD	Mean	SD	
年齢	67.45	9.74	64.82	9.37	ns
入院期間	6034.64	6305.58	3902.36	3416	ns
発症年齢	27.18	9.99	27.36	9.41	ns
服薬量 (CP換算値)	854.19	748.58	1050.45	710.72	ns

図 2

一般的に、統合失調症における脳構造の変化は発症前後に多く生ずる一方で、その後は停滞し、長期的な加齢を伴う変化は健常者と違いがないと言われている。逆に認知症では、進行が緩徐になることは少ない。そこで、NPI-FTD 高得点群と低得点群で、年齢と認知機能の相関を見た。統合失調症であれば、加齢とともに生じる認知機能の低下は健常者同様に緩徐であると予測されるが、認知症であれば、加齢とともに生じる認知機能の低下は強くなるはずである。解析には

NPI-FTD 高得点群では、年齢とMMSE、年齢とMoCA-Jに強い負の相関 ($\rho > 0.6$) を認める一方で、NPI-FTD 低得点群では弱い負の相関 ($\rho < 0.3$) にとどまった。NPI-FTD 高得点群、すなわち統合失調症の中でFTD症状が強い群の方が、加齢による認知機能への影響が大きいといえる。このことから、統合失調症の中に、認知症に類した進行をする群が含まれていることが示唆された。

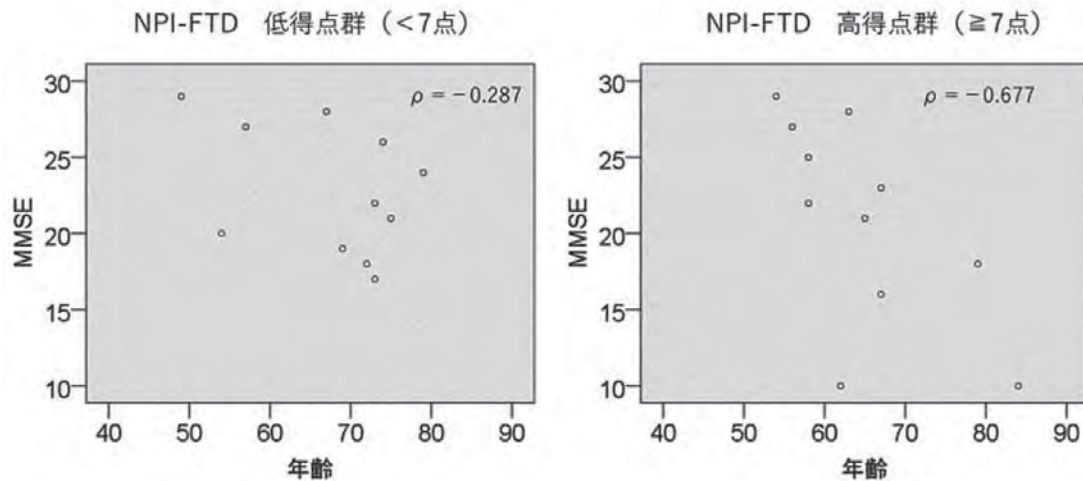


図3 年齢とMMSEの相関 (Spearmanの順位相関係数 ρ を示す)

spearmanの順位相関係数を用いた (図3、4)。

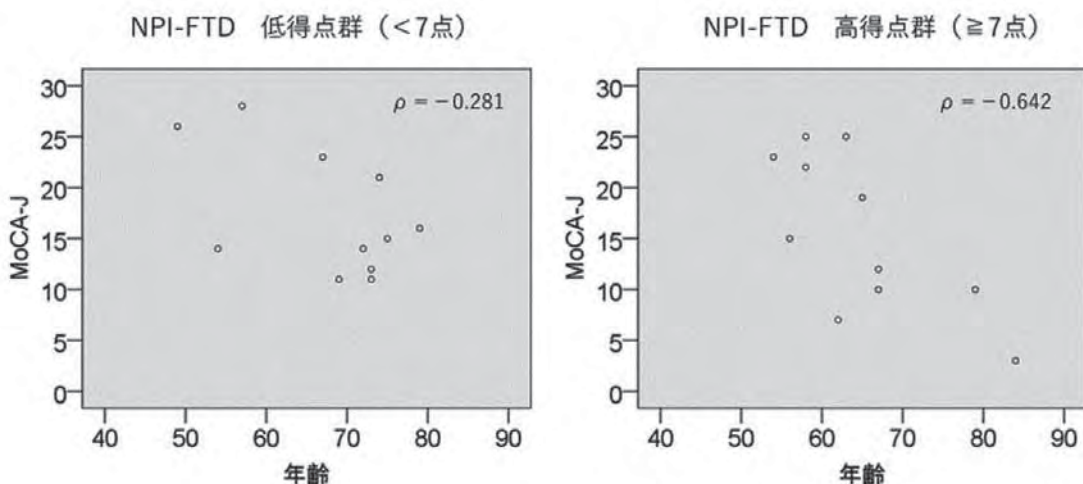


図4 年齢とMoCA-Jの相関 (Spearmanの順位相関係数 ρ を示す)

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

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～平成29年度（3年計画2年目）
助成金（実績総額） 3,300,000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、心理学的アプローチプログラムを認知症の人のニーズに基づきながら作成し、認知症の人および家族介護者双方へのプログラム介入効果を検証する。双方に対する介入効果について、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）等の変化を継続的に追い、認知症の人・家族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。そして、介入効果が検証された後に、介入プログラムのテキスト作成を認知症の人および家族介護者と協働で実施し、自らの声を社会発信する機会を創出する。

【背景】

本研究の背景は、「真」の認知症当事者（以下、当事者）主体とは何か、問い直し始めたことに起因する。当事者主体の活動は進行しつつあるが、理念先行型である点は否めない。近年、メディア等で当事者による社会発信が増加しているが、表舞台に立つ方は限られている。社会に発信されている、限られた方の声が当事者全ての声を反映しているわけではないことに留意する必要がある。そのため、研究者たちは、当事者のニーズを丁寧に聞き取り、表出しづらい内的動機（意欲）の発

動を促す契機を当事者と共に考えていくことこそが、当事者主体ではないかと考えた。

そして近年、認知症の進行予防として、運動や栄養など包括的アプローチによる効果検証が進んでいる。しかし、これらのアプローチがうまくいかないケースも多く、その要因の1つが、当事者の意欲の問題である。具体的には、「させられている」「ただ何となく、言われるがまま」「状況が分からず混乱」等である。つまり、当事者の自発的な意欲による主体的な取り組みでないかぎり、高いエビデンス効果が示されたプログラムに基づく指導であっても、当事者にとっては無用の長物になりかねない。

【概要・活動内容】

以上により本研究では、内的動機（意欲）を含む、「当事者の内的世界」を考慮し、「やりがい感」「達成感」など自尊感情をエンパワメントしていく心理学的アプローチに着目することとした。本研究は、段階的に進めている（図1）。まず、第1段階では、認知症をもつ人が主体性を持って生きる力をエンパワメントしていけるプログラムコンテンツを当事者の声から抽出、第2段階では、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、最後に第3段階では、第2段階の効果の維持状況を追うという設定である。以上のプロセスを経て、本研究が最終的にめざすところ

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。

II . 研究の成果 （結果）

【研究方法】

本年度は、同意が得られた認知症の人（20例）と家族介護者（20例）に対し、昨年度と同様の半構造化面接を実施し、語りの内容変化（転帰）を追う調査を実施した。

研究手法は、昨年度同様、ミックス法を用いた。

まず、認知症の人、家族介護者それぞれに対し、「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、データ収集を行った。そして、逐語録を作成の上、内容分析を実施した。内容分析を実施するために、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2）。研究メンバーでカテゴリーへの割り振りを行い（参照：（図2）下部の例示）、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、かつ昨年度のデータとの差（1年後の転帰）を比較した。転帰では、肯定的側面の生起率が増加している場合、否定的側面の生起率が低下している場合を「好転」と判断し、これらの逆を「悪化」と判断した。

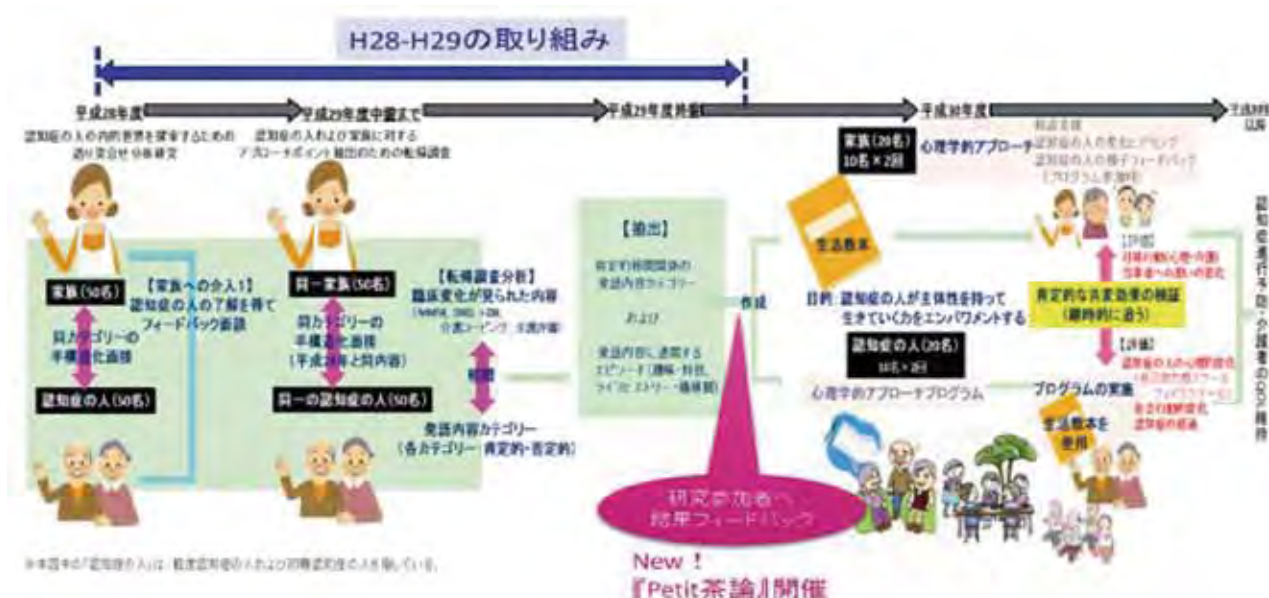


図1 3か年の研究計画の概要と進捗

【結果】

認知症の人20名の属性は、女性11名(55.0%)、年齢74.0 ± 3.5 (歳)、診断後年数4.1 ± 2.3 (年)、MMSE: 23.4 ± 6.3、DBD: 15.8 ± 10.4であった。一方、家族介護者20名の属性であるが、女性14名(70.0%)、年齢61.0 ± 7.2 (歳)、当事者との関係性:実の親子8名(40.0%)、J-ZBI: 26.7 ± 8.2であった。

昨年度のデータと比較し、語りの変化(転帰)を属性ごとに検証した。まず、認知症の人で好転したものは、C2 認知症を中心とした治療(肯定的): 5.5 ± 5.3 → 5.7 ± 5.7、C3 受診後の心身変化(肯定的): 11.5 ± 6.3 → 11.6 ± 6.5、C7 地域住民や友人との関係性(否定的): 7.5 ± 8.1 → 7.4 ± 7.7、C8 家族や親族との関係性(肯定的): 10.5 ± 7.0 → 12.4 ± 6.7であった。一方、悪化したものは、C4 受診後の心身変化(否定的): 7.5 ± 6.3 → 7.7 ± 7.7 ± 6.8、C6 生き様・性格・価値観(肯定的): 8.7 ± 8.8 → 8.4 ± 8.2、C6 生き様・性格・価値観(否定的): 6.5 ± 7.0 → 6.6 ± 6.8であった。しかし、いずれの変化においても、有意差は確認されなかった。

次に、家族介護者で好転したものは、C1 診断結果・認知症の存在(否定的): 6.0 ± 3.9 → 5.0 ± 3.3、C3 受診後の日常生活動作状況(否定的): 8.7 ± 6.5 → 8.3 ± 8.3 ± 4.5、C4 受診後の心身変化(否定的)、C5 職業・ルーティン役割(肯定的): 3.5 ± 4.8 → 4.2 ± 2.8であった。一方、悪化したものは、C6 生き様・性格・価値観(肯定的): 4.8 ± 6.3 → 3.5 ± 3.6、C7 地域住民や友人との関係性(否定的): 5.3 ± 5.0 → 6.0 ± 5.1であった。しかし、いずれの変化においても、有意差は確認されなかった。

以上の結果を総括すると、まず、当事者、家族介護者ともに認知症や治療に対し、肯定的な捉え方に変化していた。当事者においては、家族、友人、地域住民など社会的ネットワーク関係において肯定的な捉え方への変化、家族においては、当事者の心身変化やルーティン的な役割について、肯定的な捉え方に変化していた。一方、当事者、家族ともに悪化していた項目は、当事者の生き様・価値観・性格に対する捉え方である。1回目の語りの分析では、当事者で、家族よりも肯定的に語られる生起率が有意に高い結果が出た部分である。

大別カテゴリー	内容	行動や感情の評価軸	
		Positive	Negative
C1 認知症	認知症診断結果・認知症有無	肯定的・受容的	否定的・懐疑的
C2 認知症	認知症を中心とした治療や医療	積極的	否定的・回避的
C3 認知症	受診後のADL状況・活動性	積極的・行動的・継続的	消極的・抑制的・困難・支障あり
C4 認知症	受診後の心身の変化 意欲・モチベーション	積極的・行動的・継続的・意欲的 肯定的	消極的・抑制的・困難・ 支障あり・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 当事者周囲の人 (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 当事者周囲の人 (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2 内容分析のカテゴリー

当事者の自尊心の維持にもつながる部分と思われる、重要な語りの項目であった。しかし、転帰を追った結果、過去の習慣、生き様等、自らの特性に関わる部分につき、否定的な語りが増加した点は、着目すべき点だと言える。

「認知症」や「治療」に対する肯定的発話が増加した結果は、今後、治療への主体的参画への期待という側面では、非常に重要であり、望ましい結果と言える。しかし、認知症当事者も、「生活者」である。過去の習慣や経歴など、個性に関わる部分での肯定的な思いの表出が減少している結果は、認知症当事者の「人」としての自己肯定感の低下とも見てとれる。家族介護者の結果の中で、認知症や治療に対する思いを肯定的に捉えられるようになった発話の増加は、認知症に対する受容傾向が示されたとも言える。これらの結果は、認知症の治療という側面で見、『当事者と家族介護者二人三脚状況』であり、望ましいのかもしれない。しかし、「生き様・性格・価値観」「地域住民・友人との関係性」における当事者と家族介護者の転帰結果は、非常に否定的な捉え方の傾向、もしくはアンビバレントな状態であり、当事者も家族介護者も、「認知症の人（もしくは認知症の自ら）」を「生活者（社会に生きる人）」とは捉えづらい状況の反映とも考えられた。

以上により、認知症の人、家族双方のポジティブ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が示唆された。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、残存する機能を活かしながら、「自発的に生きること」に対する内的動機の強化（エンパワメント）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。平成30年度は、過去2年間の認知症の人および家族介護者の語りの分析結果を認知症の人および家族介護者にフィードバックしながら、当事者や家族介護者とともに、心理学的アプローチプログラムの作成を実施する。そして、プログラムの効果検証

(RCT)を実施する前段階のプレ介入を実施し、効果検証を実施していく。

高齢者の薬物投与量設計に必要な加齢による腎機能および薬物代謝能の定量的評価

北海道大学大学院薬学研究院
准教授

武隈 洋

研究期間 平成29年度（2年計画1年目）

助成金（実績総額） 1,996,660円

I. 研究活動の概要

公衆衛生の向上や医療の進歩により本邦の平均寿命は年々延びている。それに伴い総人口に占める65歳以上の割合は26.8%、さらに75歳以上の割合は13.0%になっており、本格的な高齢化社会に突入している。また75歳以上の高齢者医療の実態として、服用薬剤数が平均4.76種類、7種類以上服用している患者は26.0%に及び、高齢者への薬剤の適正使用は喫緊の課題である。

加齢に伴い生理的機能が低下するため、高齢者への薬物療法はその機能を考慮した投与量の調節が求められる。しかしながら、医薬品の開発は主に成人を対象として臨床試験が実施されることから、高齢者への適用に関するデータは乏しく、薬物動態に関係する機能変化の情報は非常に少ないのが現状である。さらに高齢者では寝たきり状態なども影響し筋量の低下が著しいサルコペニアも問題となるが、直接的に薬物動態変動とサルコペニアの関連性を評価した報告はほとんどない。そこで本研究では加齢および筋量（体組成）、寝たきり状態か否か（活動量）による薬物動態の変化、特に腎機能と肝機能（薬物代謝能）の変化を定量的に評価し、薬剤投与における個別化の方法を確立することを目的として種々検討した。

適切な薬物の投与設計には、腎機能と肝機能の正確な把握が必要となる。腎機能の定量的な評価指標としては、糸球体濾過速度（GFR）があ

り、その近似値であるクレアチニン・クリアランス（CCR）が臨床で汎用されている。しかしながら、正確なGFRの測定にはイヌリンを投与してのイヌリンクリアランスの測定が、CCRの測定には24時間の蓄尿が必要となるため、簡便な推定式がいくつか提唱されている。代表的なものに、Cockcroft-Gault式（C-G式）、折田・堀尾の式、MDRD式が挙げられる。C-G式は、欧米人男性を対象に作成された式で、年齢、体重、血清クレアチニン値（sCr）から簡便にCCRを推定するもので、折田・堀尾の式は、日本人男女を対象に作成され、C-G式の要素に加えBMIを考慮した式である。またMDRD式は、主に慢性腎不全のステージ分類に使用される場合が多く、年齢、sCrに加え、BUN、血清アルブミン値（Alb）を用いてGFRを予測する式である。これまでの中で最も汎用されてきたのがC-G式であるが、高齢者においては筋肉量の低下からsCrが腎機能が低下しているにもかかわらず低値を示したり、栄養状態の低下や浮腫等により体重が大きく変動していたりする場合もあり、推定値との乖離が問題点として指摘されている。そこで、本研究では腎機能推定式により算出した推測値と実測クレアチニンクリアランスとの乖離状況の検討および、すでに報告されている腎機能推定式を、高齢者（特に後期高齢者）を多く含む集団を対象として補正することで腎機能の定量的評価の精度向上を試みた。

Cockcroft-Gault 式

$$\text{男性: CCR} = \frac{(140 - \text{Age}) \times \text{Body Weight (kg)}}{72 \times \text{sCr}}$$

$$\text{女性: CCR} = \frac{(140 - \text{Age}) \times \text{Body Weight (kg)}}{72 \times \text{sCr}} \times 0.85$$

折田・堀尾の式

$$\text{男性: CCR} = \frac{(33 - 0.065 \times \text{Age} - 0.493 \times \text{BMI}) \times \text{Body Weight (kg)}}{\text{sCr} \times 14.4}$$

$$\text{女性: CCR} = \frac{(21 - 0.030 \times \text{Age} - 0.216 \times \text{BMI}) \times \text{Body Weight (kg)}}{\text{sCr} \times 14.4}$$

一方、肝機能（薬物代謝能）についての簡便な定量的な評価指標は確立されていない。これまで、高齢者では代謝能が下がると報告されているものの、肝単位重量では主要な薬物代謝酵素群であるチトクロム P450 (CYPs) の活性は変わらないとの報告もあり、肝血流量や肝重量など複合的に関与しているものと考えられる。in vivo 代謝能評価の一般的な手法として、カクテル法が挙げられる。これは、対象となる CYP のプローブ薬をまとめて服用し、各プローブ薬の未変化体およびその代謝物の血中濃度を測定して、代謝物と未変化体の血中濃度 - 時間曲線下面積 (AUC) 比を指標とするものである。しかしながら、このカクテル法は、治療に必要なないプローブ薬を服用しなければならず、患者への投与は倫理上困難である。また健常人ボランティアを対象としたとしても、健常人であるため薬物動態変動要因の個人差が少なくなる可能性が高く、また本研究で対象とする後期高齢者では持病のない患者が少ないことが予想される。そこで本研究では、患者が治療目的で服用中の薬物をプローブ薬として代謝能を評価する方法を試みた。

まず腎機能推定式を補正するために、共同研究施設である砂川市立病院の患者を対象として、蓄尿による CCR 測定値（実測値）のデータのある患者の診療情報から、測定時の年齢、身長、体重、性別、CCR、sCr、BUN、Alb、尿中クレアチニン値、尿量、現病歴の情報を収集した。次に各年代群（年代 1: 20 ~ 39 歳、年代 2: 40 ~ 64 歳、年代 3: 65 ~ 74 歳、年代 4: 75 歳以上）の実測 CCR と各推定式に当てはめて求めた推定値の乖離状態を正確度として mean prediction error

(ME)、精度として mean absolute prediction error (MAE) を算出して確認した。さらに、高齢者を多く含む本集団において、統計解析ソフト Origin2017 を用いて腎機能推定式の係数部分を補正した。補正前後で ME および MAE の値を比較して、補正による推定式の推定精度の向上を評価した。

また、肝機能（代謝能）を患者が治療のために服用中の薬剤の血中濃度を用いて評価するために、砂川市立病院の採用薬（内用薬）のうち、急性期に使用する薬物を除外し、臨床で使用され比較的長期間服用する薬物の中から単一酵素により単一の代謝物が生成されるものをリストアップした。対象とする代謝酵素は CYP1A2、2C9、2C19、2D6、3A4/5 とした。リストアップした候補薬物の中から年間使用患者数の多い薬物を抽出した。これらの薬物について UPLC-MS/MS 法を用いて微量定量法を確立し、リコンビナント CYP による代謝実験により代謝物を確認した。

II . 研究の成果

対象患者については、年代 1 は十分な症例数が確保できなかったため解析から除外した。年代 2 は 88 名、年代 3 は 122 名、年代 4 は 103 名となり、解析に十分な症例が集積された。男女ともに 40-64 歳においては加齢に伴う実測 CCR の変化はほぼ認められず、65 歳を境に CCR の低下がはじまり、75 歳以上の群で最も顕著に低下していた。

次に既報の腎機能推定式による CCR 推定値と実測値の乖離状況を図 1 (C-G 式) および表 1 (C-G 式および折田・堀尾の式) に示す。図 1 の左のグラフは補正前の C-G 式の推定値と実測値の関係を示したものであるが、理想直線である $y=x$ を示す回帰直線からは大きく外れ、腎機能を過小評価している可能性が示された。また加齢に伴い回帰直線の傾きおよび ME・MAE 値が大きくなっていることから、加齢に伴い C-G 式による推定値と実測値の乖離が大きくなることが示

された。

C-G式および折田・堀尾の式を本研究の対象集団を用いて補正した結果、下に示す式が得られた。図1の右のグラフはこの補正後のC-G式を用いて同様に示したものである。各年代とも回帰直線が理想直線に近似しており、補正前に年代4で特に大きかったMEおよびMAEも大幅に改善した。グラフには示さないが、折田・堀尾式でも同様に補正することによって予測精度の大幅な向上がみられた。

なお、本研究では推定式に用いる体重を理想体重、実体重、補正体重のすべてを用いて解析したが、その結果補正体重が最も精度よくCCRを推定できた。

補正後のCockcroft-Gault式

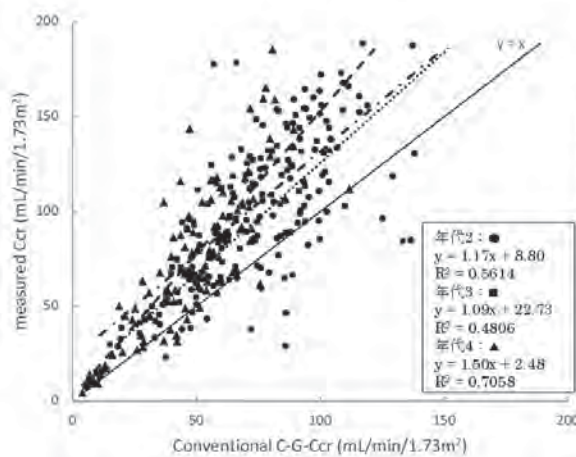
$$\text{男性: } \text{CCR} = \frac{(160 - \text{Age}) \times \text{ABW (kg)}}{72 \times \text{sCr}}$$

$$\text{女性: } \text{CCR} = \frac{(160 - \text{Age}) \times \text{ABW (kg)}}{72 \times \text{sCr}} \times 0.96$$

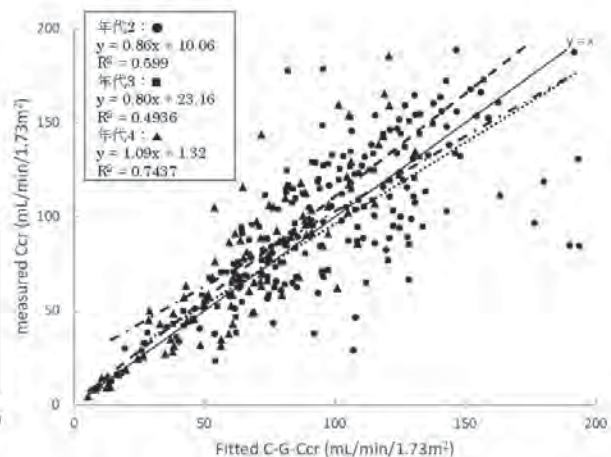
補正後の折田・堀尾の式

$$\text{男性: } \text{CCR} = \frac{(38 - 0.112 \times \text{Age} - 0.509 \times \text{BMI}) \times \text{BW (kg)}}{72 \times \text{sCr}}$$

$$\text{女性: } \text{CCR} = \frac{(32 - 0.086 \times \text{Age} - 0.418 \times \text{BMI}) \times \text{BW (kg)}}{72 \times \text{sCr}}$$



左：補正前



右：補正後

図1 補正前後のCockcroft-Gault式によるCCR推定値と実測CCRの関係

表1 腎機能推定式の補正前後の予測精度変化

	Cockcroft-Gault式				折田・堀尾式			
	補正前		補正後		補正前		補正後	
	ME (%)	MAE (%)	ME (%)	MAE (%)	ME (%)	MAE (%)	ME (%)	MAE (%)
全患者 (n=313)	-44.42	48.32	-5.50	20.85	-14.96	24.96	-1.24	17.69
年代2 (n=88)	-28.65	35.25	-3.34	19.58	-19.31	28.15	-1.43	18.18
年代3 (n=122)	-46.51	50.20	-5.73	20.81	-18.29	26.56	-4.02	18.45
年代4 (n=103)	-55.40	57.25	-1.68	19.32	-7.31	20.36	2.12	16.54

肝機能（代謝能）の評価に用いるプローブ薬物としては、血中濃度を測定する際に定常状態に達していることが望ましいことから、比較的長期に服用する薬剤を条件として、単一酵素により単一の代謝物が生成されるものをリストアップした中から、砂川市立病院での患者への使用状況を照らし合わせた結果、各 CYP 分子種について表 2 の薬物をプローブ薬候補とすることにした。これらの薬剤および代謝物の微量定量は、UPLC-LC-MS 法により行い、その測定条件を確立した。

今後は、今年度得られた成果をもとに、年齢や性別に加えて体組成（筋量）や生活の活動性等をパラメーターとした肝機能および腎機能の推定法の構築を目指す。

表 2 代謝能評価用プローブ薬候補

	プローブ薬	代謝物
CYP1A2	オランザピン	4-N-デスメチル体
CYP2C9	ナフトピジル	脱メチルナフトピジル
CYP2C19	ランソプラゾール	5-ヒドロキシランソプラゾール
CYP2D6	オランザピン	2-ヒドロキシメチル体
CYP3A4	ニフェジピン	デヒドロニフェジピン

大都市在住高齢者のフレイル予防・改善のための地域介入研究：クラスター比較試験

東京都健康長寿医療センター研究所
社会参加と地域保健研究チーム 主任研究員

清野 諭

研究期間 平成29年度（2年計画1年目）

助成金（実績総額） 1,060,322円

I. 研究活動の概要

本邦では、今後10年間で後期高齢者の人口割合が急増する。その傾向は大都市において特に顕著となることから、高齢者の健康づくり・介護予防をどのように推進し、健康余命の延伸を図るのか、その具体策を見いだすことが重要課題となっている。

近年、高齢者の要介護状態を招く要因として、フレイルという概念が着目されている。日本人高齢者5215名を20年間追跡した調査（秋山, 2010）によると、男性の70%、女性の88%は75歳以降に緩やかに心身機能が低下する経過をたどっている。これは、今後、特に大都市での増加が見込まれる後期高齢者の多くが、フレイルという状態を経ることを示唆している。したがって、このフレイルの先送りが地域全体の健康余命の延伸につながるとの仮説が成り立つ。

我々は、フレイルに関する一連の疫学研究成果をもとに、レジスタンス運動・栄養・心理社会プログラムからなるフレイル予防の複合プログラムを考案し、フレイルおよび機能的健康度（体力、栄養状態、心理・社会機能）への効果をコホート内ランダム化比較試験によって検証してきた（Seino et al., 2017）。その結果、この複合プログラムは、短期的にも長期的にもフレイルと機能的健康度の維持・改善に有効であることを確認した。しかし、このようなエビデンスが住民の即実

践につながるわけではないため、この複合プログラムの要素（習慣的な運動実践・十分な栄養摂取・活発な社会参加）を地域全体に普及展開するにはどうすればよいか、という課題に取り組んでいく必要がある。

そこで我々は、東京都大田区と共同で、運動・栄養・社会参加に関する取り組みを地域ぐるみで推進しフレイルの先送りと健康余命の延伸を目指す「大田区元気シニア・プロジェクト」を2016年度から開始した。本研究プロジェクトの目的は、①大田区内の介入地域に運動・栄養・社会参加に関する取り組みを実装し、フレイルの先送りにつながる仕組み（介入方法）を創ること、②その有効性を検証すること、そして③他地域への波及のための要件（transferability）を検討すること、である。本申請内容は3か年計画の2～3年目に当たり、本申請期間内に目的①②③の達成を目指す。これにより、大都市におけるフレイル予防のプロトタイプ（フレイル予防の大都市モデル）を提案する。

研究地域および研究対象者

大田区の人口規模は東京都23区内でも3番目に大きく（2016年8月1日時点の総人口716,645人、高齢者人口162,443人）、社会経済状態をはじめとした地域間特性も大きく異なる。本研究では、区内に18ある特別出張所地区から、東側に位置するA地区（総人口38,301

万人、高齢者人口 8797 人) と西側に位置する B・C 地区 (併せて総人口 47,183 人、高齢者人口 10,914 人) を介入群として選定し、その他 15 地区を対照群とした。

研究デザイン

フレイルの予防・先送りには複合的なアプローチが必要となるが、研究者があらかじめ立案した計画をそのまま地域レベルで遂行する場合、1) 人的・地域資源が対象地域によって大きく異なり、計画がその地域に適合しないことがある、2) 住民による理解・協力が得られにくく、住民の主体性が育たない、などの問題も生じる。近年、実践的研究デザインとして、ランダム化比較試験とアクションリサーチとを組み合わせた研究デザインが提案されている (Leykum et al., 2009)。本研究では、このデザインを拡張し、クラスター・非ランダム化比較試験とアクションリサーチの混合デザインとして実施している。なお、本研究は、UMIN 臨床試験登録システムに登録済みである (試験番号 UMIN000026515)。

本研究の全体ロードマップ

図 1 に、本研究プロジェクトの全体像を示す。本研究では、下記①~④のアクションリサーチのプロセスに基づいて研究を遂行している。

①特定コミュニティで解決を要する課題の発見と分析 (図 1、Plan-1)

2016 年 7 月に、ベースライン調査 (地域の実態調査) として、15,500 名を対象とした郵送調査をおこない、11,925 名から調査票を回収した (回収率 77%)。その結果を地区ごとに分析し、介入地区における強みと課題を明らかにした。

②解決のための方策の計画と体制づくり (図 1、Plan-2)

2016 年 10 月初旬に、実態調査の結果と地域診断結果を区内の関連部署と共有した。その後、2016 年 12 月に A 地区で、2017 年 3 月に B 地区で、そして 4 月に C 地区で、今後の介入の拠点となる協議体「コミュニティ会議」を立ち上げた。この協議体の役割は、ベースライン調査に基

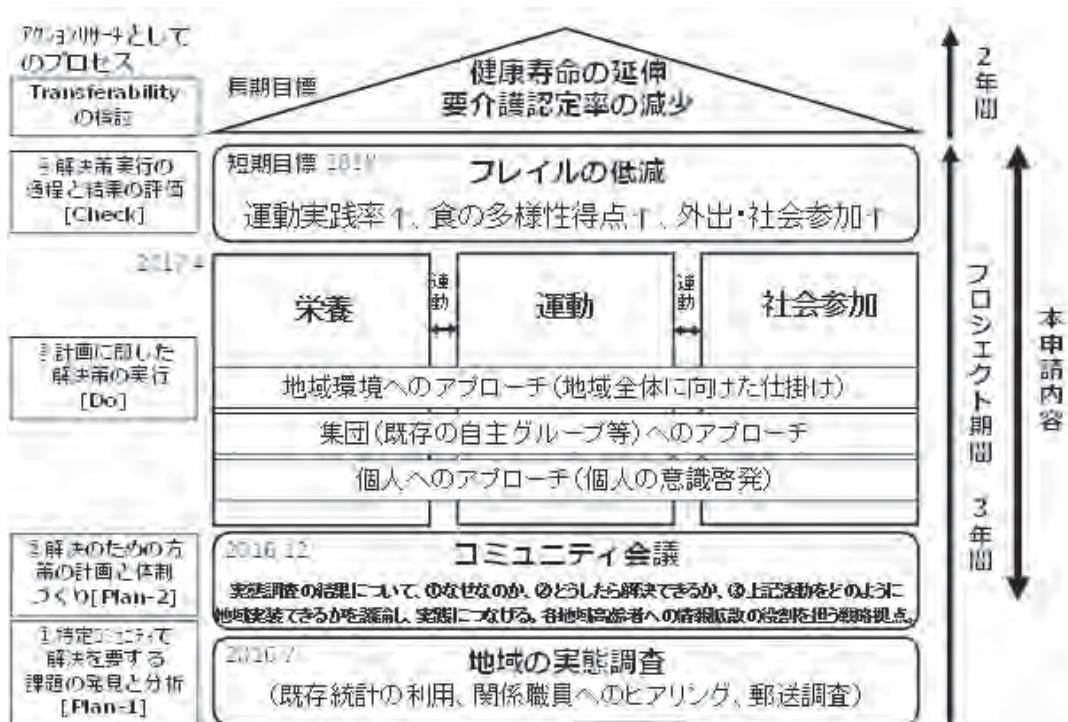


図 1 本研究全体のロードマップ

づく当該地区の運動・栄養・社会参加面の課題を解決するために、何ができるかについて、メンバーが主体的にアイデアを出し合い、その実践につなげることである。さらに、メンバーの社会的ネットワークを活かして、地区内に情報を拡散する役割も担っている。現在、月1回の頻度で協議を重ね、具体的な介入内容を協議・実行している。

③計画に即した解決策の実行（図1、Do）【2017年度の計画（本申請1年目）の内容】

2017年度の1年間で実行した内容が、本申請1年目の成果である。これについては、「5. 研究の成果」で詳述する。

④解決策実行の過程と結果の評価（図1、Check）【2018年度の計画（本申請2年目の内容）】

2016年のベースライン調査に回答した11,925名を対象に、2年後調査を実施する。これにより、以下に示す介入の主要アウトカムと副次アウトカムの推移を介入群と対照群とで比較し、アウトカム評価をおこなう。

【主要アウトカム指標】

Fried et al. (2001) のフレイル基準に対する妥当性が検証された15項目のフレイル指標（新開ら, 2010, 2013; Shinkai et al., 2016）で評価されたフレイル該当率および0-15点の連続得点

【副次アウトカム指標】

- 運動実践率、身体機能（国際標準化身体活動質問票短縮版、Motor Fitness Scale、歩行運動・筋トレ・柔軟体操の実践率）
- 食品摂取多様性（食品摂取多様性得点、食品摂取頻度得点）
- 外出・社会活動参加率（ソーシャルネットワーク、ソーシャルキャピタル、外出頻度）
- 精神的健康（Geriatric Depression Scale、WHO-5 Well Being Index）

また、これらに加えて、本プロジェクトの認知度、健康行動（運動実践・多様な栄養素摂取・活

発な社会参加）に対する意識や実践状況も調査する。プロセス評価は改変型RE-AIMモデルであるPAIREMモデル（重松ら, 運動疫学研究, 2016）に沿って実施する。

2018年度内に、3つのモデル地区の活動コンセプト、実行までのプロセス、コミュニティ会議の様子、イベント当日の様子、費用など、実行されたすべてのプロセスを明示したコンテンツブックを作成する。このコンテンツブックをもとに、我々と区職員、各地区地域包括支援センター職員らから成るコア会議を開催し、他地区への展開方法について協議する予定である。

本申請内容には含まれないが、本プロジェクトとしてはさらにその後2年間のモニタリングにより、要介護認定率の減少と健康余命の延伸につながったかどうかについても検証する計画である。

II. 研究の成果

表1に、本研究期間における各地区のコミュニティ会議開催日と参加人数を示した（行政担当者や研究者を除く人数）。いずれの地区においても、コミュニティ会議は8～9回開催され、毎回10～23名の地域住民らが参加した。以下に、各地区で計画・実行された内容を示す（Do：計画に即した解決策の実行）。

A 地区

A地区には近所づきあいが親密であるという特長があり、“つながりで健康になれるまち”がコンセプトとして掲げられた。フレイル予防を啓発するパンフレットが作成され、10の町会すべてをリレーする形式で、ミニ講座（講義+運動実践）が順番に開催された。この講座には計225人が参加した。また、スクワット運動の実践を普及するために、情報通信機器を活用した「A地区スクワット・チャレンジ」（遠峰ら, 2017）がおこなわれており、2017年6月8日から2018年1月7日までの間で、延べ1060名（男性422名、女性638名）が計39,346回のスクワット運動

を実践した。

さらに、コミュニティ会議内で、ウォーキングと会食会をセットにした準備企画を開催することとなった。この企画は、9月26日に会議参加者16名にて実行された。その後、反省会（10月20日）を経て、A地区内にて、ウォーキングと会食会をセットにしたイベントを定期開催する企画が計画された。本イベントの第1回目は、平成30年2月22日に開催され、72名が参加した。

3月8日の会議では、同様のイベントを1年に3回開催し、参加者を既存の健康・体力づくり活動に案内するという年間計画が立案された。また、既存の地域活動においても、食品摂取多様性のチェックや、「さあにぎやかにいただく（10の食品群を覚えるための語呂合わせ）」というキーワードを普及する計画が立てられた。

B地区

B地区には、ポール・ウォーキングが盛んな自治会があるという特長があった。また、商店街やスーパーなどの社会資源が豊富であり、“住んでいるだけで健康になれるまち”をコンセプトに、多機関が連携してポール・ウォーキングと多様な食品摂取を推進する計画が立案された。会議の中で、ポール・ウォーキングを推進するパンフレットが作成され、現在では、5つある町会で、ポール・ウォーキングの活動が定期的に行われている。また、ポール・ウォーキングと食の多様性（「さあにぎやかにいただく」）を普及するための

ポスターも作成され、スーパーや地区内掲示板等に掲示された。2017年12月から2017年3月にかけて、ポール・ウォーキングと食の多様性普及をセットとしたイベントを地区内で順番に開催する企画が立案された。本企画第1回目は、4月4日に予定されている。

B地区で作成された、多様な食品摂取の重要性を啓発するオリジナル（住民が登場する）ポスターやレシピ、多様性チェック表は、現在、ショッピングモールや飲食店、公共施設など、地区全域に掲示や配布が進められており、この取り組みは、A地区、C地区にも波及している。

C地区

C地区では、協議体が目指すビジョンについての議論に、他の2地区よりも多くの時間がかけられた。最終的に、“でかけたくなるまちづくり”、“まちづくりに動く人を増やす”がコンセプトに掲げられ、季節行事にウォーキングと会食会を組み合わせた企画を定期開催することで、参加者や協力者を拡大していくというビジョンが設定された。

C地区はコンセプトの設定に時間を要したものの、主体的なイベント開催は、3地区の中で最も早く、第1回目の企画が平成29年11月22日に開催され、67名が参加した。第2回目の企画は4月5日に、第3回目の企画は7月7日に予定されており、「C地区まち歩きシリーズ」として定着を図っている。

表1 本研究期間（平成29年6月1日～平成30年3月31日）におけるコミュニティ会議開催日と参加人数

	1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目	9回目
A地区	6月22日 22名	7月25日 22名	8月30日 15名	9月26日 16名	10月20日 13名	11月28日 10名	12月21日 16名	1月16日 15名	3月8日 14名
B地区	6月14日 23名	7月20日 23名	9月13日 17名	10月27日 18名	11月30日 16名	12月11日 16名	2月16日 18名	3月27日 18名	
C地区	6月20日 23名	8月3日 21名	9月5日 16名	10月10日 20名	11月13日 21名	12月7日 16名	1月29日 16名	2月19日 15名	3月20日 15名

地区によって企画の実行体制は異なるものの、この1年間のアクションリサーチによって、下記のような手順で“住民主体のフレイル予防活動を創出する地域の仕組み（社会システム）”が出来上がりつつある。

- 1) 当該地域の縮図ともいえる地域のステークホルダーによる協議体「コミュニティ会議」を設立する。
- 2) ステークホルダーに“横ぐし”をさす共通キーワードを設定し、多機関連携によって普及する。
- 3) 共通キーワードに関する行事・イベントをコミュニティ会議で企画・開催する。
- 4) 地区内の既存の健康・体力づくりの場を集約し、3)の各イベントの参加者に紹介する。これにより、イベント間の日々の参加と実践を促す。

計画2年目となる2018年度は、引き続き、各地区の活動の定着に向けて研究を継続する予定である。2018年7月には、ベースラインから2年後に相当する追跡調査を実施する。これにより、クラスター・非ランダム化比較試験のデザインに基づいたアウトカム評価とプロセス評価をおこなう。今後は、これらの結果についても報告していく予定である。

なお、本研究のデザイン論文が *Journal of Epidemiology* に採択済みである。

発表論文

Seino S, Kitamura A, Tomine Y, Tanaka I, Nishi M, Nonaka K, Nofuji Y, Narita M, Taniguchi Y, Yokoyama Y, Amano H, Ikeuchi T, Fujiwara Y, Shinkai S. A community-wide intervention trial for preventing and reducing frailty among older adults living in metropolitan areas: Design and baseline survey for a study integrating participatory action research with cluster trial. *Journal of Epidemiology*, in press.

クローン性造血の予防による 健康長寿促進法の開発

東京大学医科学研究所 細胞療法分野
准教授

合山 進

研究期間 平成29年度（2年計画1年目）
助成金（実績総額） 3,000,000円

I. 研究活動の概要

全身を流れる血液細胞の異常は万病の基となり、様々な疾患発症や老化の原因となる。最近のゲノム解析により、特定の遺伝子変異を持つ血液細胞が増殖する「クローン性造血」が一見健康なヒトの血液中にもしばしば認められることが明らかになった。またこのクローン性造血を有する人は、その後の造血器腫瘍や心血管系疾患など様々な疾患の発症率が高く、健康寿命が短いことが判明した。そしてクローン性造血の原因遺伝子として、DNMT3A, TET2, ASXL1 という3つのエピゲノム関連遺伝子の変異が同定された。これらの発見は、エピゲノム制御遺伝子に変異が生じた造血幹細胞が長い年月の間にゆっくりとクローン性に増殖して優位となり、様々な疾患発症の根源となっていることを示唆している。しかしながら、このような遺伝子変異を有する異常な造血幹細胞が加齢と共に増殖するメカニズムや、心血管系疾患などの発症を促進する理由についてはほとんど解っていない。

我々の研究室では以前より ASXL1 変異による造血器腫瘍発症誘導のメカニズムについて解析を進めており、様々な知見を世界に先駆けて明らかにしてきた。また最近、ASXL1 の条件的ノックインマウスと Vav-Cre マウスを掛け合わせ、造血系特異的に変異型 ASXL1 を発現するマウスを作製した。通常の飼育下ではこのマウスの血液

データは正常であるが、特殊な条件で細かい解析を行うと、骨髄移植後のキメリズムの低下、赤血球分化の軽度の障害、骨髄系細胞の軽度増多など、わずかな異常を認める。さらにこの変異型 ASXL1 ノックインマウスから採取した骨髄前駆細胞に他の白血病遺伝子 RUNX1 変異体を導入して移植すると、レシピエントマウスは骨髄異形成症候群（MDS）や急性骨髄性白血病（AML）様の病態を示す。この表現型は、(1) 通常の飼育状態では基本的な血液データは正常であるが、(2) そこに付加的異常を加えることにより造血器腫瘍を発症する、という点でヒトのクローン性造血の状態を極めて良く反映している。

そこで本研究では、変異型 ASXL1 ノックインマウスをクローン性造血のモデルマウスとして活用し、クローン性造血の発症機構について解析した。また、変異型 ASXL1 ノックイン/導入血液細胞の性質を詳細に解析し、ASXL1 変異を有する血液細胞が様々な疾患発症を促進するメカニズムについて考察した。具体的な実験内容を以下に記す。

(1) 変異型 ASXL1 ノックイン造血幹細胞におけるミトコンドリア活性評価

変異型 ASXL1 ノックインマウスは通常の飼育条件では正常マウスとほとんど変わらず、血液データの異常も認めない。しかし特殊な条件で細かい解析を行うと、骨髄移植後のキメリズムの低下、赤血球分化の軽度の障害、骨髄系細胞の軽度増多など、わずかな異常を認める。このような分化異常の背景となるメカニズムを調べるため、変異型 ASXL1 ノックイン造血幹前駆細胞におけるミトコンドリア活性および活性酸素 (Reactive Oxygen Species:ROS) の産生を調べた。その結果、変異型 ASXL1 ノックイン造血幹細胞および前駆細胞では、コントロールに比べてミトコンドリア膜電位および酸素消費量が亢進しており、また ROS 産生量も増加していることが判明した (Fig.1)。これらの結果は、変異型 ASXL1 ノックイン細胞ではミトコンドリアが過剰に活性化されており、その結果 ROS の産生も増加していることを示唆している。このようなミトコンドリア機能異常や ROS の過剰産生は、変異型 ASXL1 によるクローン性造血発症の一因となっていると考えられる。

(2) 変異型 ASXL1 によるヒト造血幹細胞分化制御機構の解析

Fig.2 変異型 ASXL1 は BAP1 と協調して CD115+ 単球への分化を促進するが、F4/80+CD115+ マクロファージへの分化は阻害する。

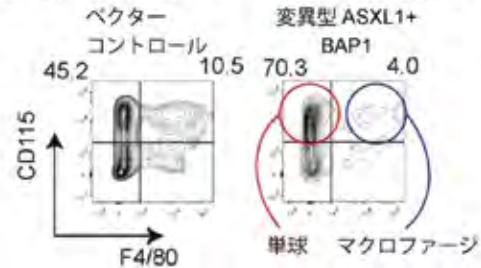


Fig.2

次に、ヒト臍帯血由来の造血幹細胞を用いて変異型 ASXL1 の機能解析を行った。変異型 ASXL1 を導入したヒト造血幹細胞を骨髓球への分化を誘導するサイトカイン添加下で培養すると、コントロールのベクター導入細胞と比べて CD115+F4/80- の単球の割合が増加し、CD115+F4/80+ のマクロファージの割合は低下する傾向があった。また、この分化異常は ASXL1 との結合が知られているヒストン脱ユビキチン化酵素 BAP1 を共発現させることでより顕著になった (Fig.2)。これらの結果は、変異型

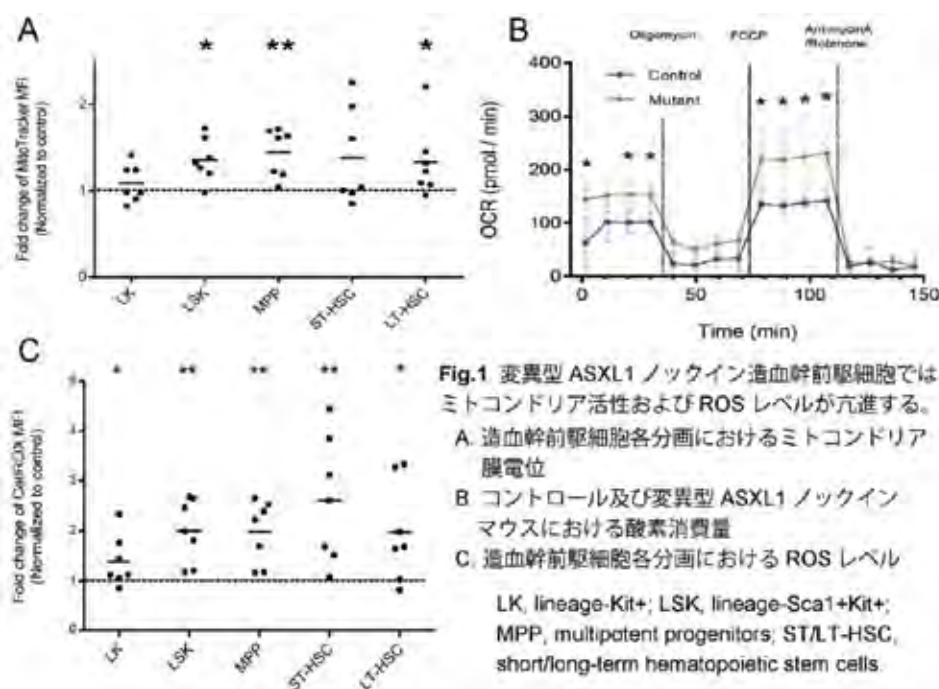


Fig.1 変異型 ASXL1 ノックイン造血幹前駆細胞では、ミトコンドリア活性および ROS レベルが亢進する。
 A. 造血幹前駆細胞各分画におけるミトコンドリア膜電位
 B. コントロール及び変異型 ASXL1 ノックインマウスにおける酸素消費量
 C. 造血幹前駆細胞各分画における ROS レベル
 LK, lineage-Kit+; LSK, lineage-Sca1+Kit+; MPP, multipotent progenitors; ST/LT-HSC, short/long-term hematopoietic stem cells.

Fig.1

ASXL1 が BAP1 と協調して単球やマクロファージの分化を制御していることを示している。最近の研究で単球やマクロファージは動脈硬化などの血管病変形成に関与していることがわかってきており、この単球・マクロファージ分化の異常が、クローン性造血と心血管系疾患を繋ぐ鍵となる可能性がある。

(3) 加齢による変異型 ASXL1 ノックイン造血幹細胞の増加

若年の変異型 ASXL1 ノックインマウスでは、造血幹細胞は野生型マウスと比べて減少する傾向がある。ところが長期間（1年半以上）飼育した老齢変異型 ASXL1 ノックインマウスでは、造血幹細胞が著明に増加していた。これは、加齢と共にクローン性造血が増悪するという臨床的知見と一致する結果である。

(4) 高脂肪食および LPS 刺激が変異型 ASXL1 ノックイン細胞に及ぼす影響の解析

コントロールマウスおよび変異型 ASXL1 ノックインマウスから採取した骨髓細胞を 1:1 に混合してレシピエントに移植し、通常食群と高脂肪食群に分けて飼育した。定期的な採血でコントロール細胞（GFP 陰性）と変異型 ASXL1 ノックイン細胞（GFP 陽性）のキメリズムの変化を調べたところ、高脂肪食群で変異型 ASXL1 ノックイン細胞の割合が増加する傾向があった。特に、Ly6C 強陽性の炎症性単球の増加が顕著であった（Fig.3）。同様に、コントロール及び変異型 ASXL1 ノックインを競合的に移植したレシピエントマウスに PBS もしくは LPS（1匹あたり 6 μg）を週 3 回の頻度で腹腔内投与したところ、変異型 ASXL1 ノックイン細胞の割合は LPS 投与群でむしろ減少した（Fig.4）。

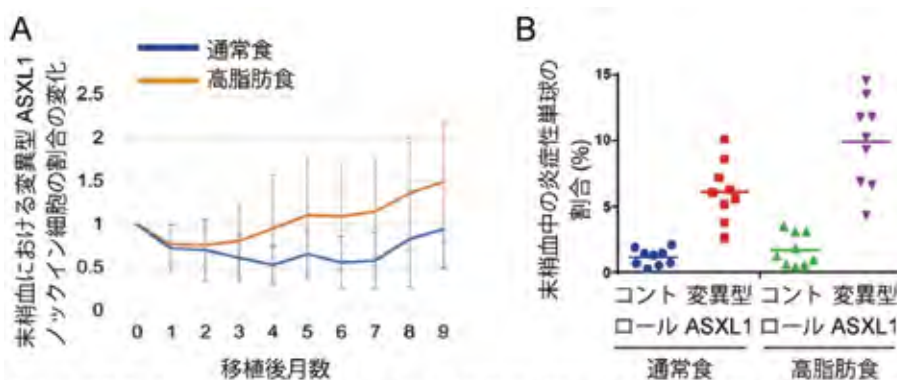


Fig. 3. 高脂肪食は、変異型 ASXL1 ノックイン細胞の増殖および炎症性単球への分化を促進する。

Fig.3

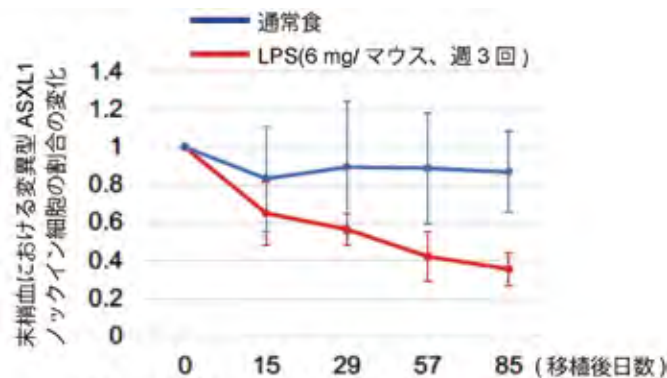


Fig. 4. LPS 刺激で変異型 ASXL1 ノックイン細胞の割合は低下する。

Fig.4

(5) 変異型 ASXL1 ノックイン細胞が糖尿病の発症・進展に及ぼす影響

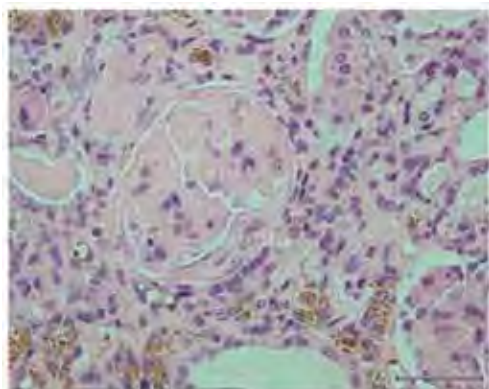


Fig.5. 高脂肪食を与えた変異型 ASXL1 ノックインマウスのうち数例で、炎症細胞浸潤、糸球体虚脱、半月体形成、動脈 onion-ring 変化を特徴とする腎不全様の病理所見を認めた。

Fig.5

コントロールマウス及び変異型 ASXL1 ノックインマウスに通常食もしくは高脂肪食を与えて2ヶ月間飼育後、血糖負荷試験を行い耐糖能を検証した。高脂肪食を与えたマウスの耐糖能は低下しており、糖尿病を発症していた。しかし、コントロールマウスと変異型 ASXL1 ノックインマウス間で、耐糖能の違いは観察されなかった。この結果は、変異型 ASXL1 ノックイン細胞の存在は、糖尿病の発症自体には影響を与えないことを示唆している。しかし、まだ数例の観察ではあるが、変異型 ASXL1 ノックインマウスの数匹が高脂肪食開始後約1年で腎不全を発症した(Fig.5)。コントロールマウスでは現時点で腎不全の発症は観察されておらず、変異型 ASXL1 細胞の存在が糖尿病による腎障害を悪化させている可能性がある。これについて今後さらに検証する予定である。

(6) 変異型 ASXL1 ノックイン細胞が動脈硬化に及ぼす影響

コントロールマウス及び変異型 ASXL1 ノックインマウスに通常食もしくは高脂肪食を与えて1年間飼育後、安楽死させて動脈硬化の有無を検証した。しかし、どのマウスでも動脈硬化の所見は

認めなかった。マウスのコレステロールはほとんどが善玉であることが知られており、通常のマウスで動脈硬化を観察するのは困難なためと考えられる。今後、動脈硬化になりやすいマウスモデルを用いて検証する予定である。

II . 研究の成果

上記研究により、以下の新しい知見を得ることができた。今後はこれらの結果を基に、クローン性造血と生活習慣病、さらに固形腫瘍発症との関連について、さらに解析を進めていく予定である。

(1) 変異型 ASXL1 による造血制御メカニズムの解明

変異型 ASXL1 はクローン性造血原因遺伝子の一つであるが、造血細胞の機能異常を惹起するメカニズムについては不明であった。今回の解析により、変異型 ASXL1 がミトコンドリア機能亢進および ROS の産生を介して造血幹細胞の自己複製や分化・増殖に影響を与えていることが明らかとなった(論文投稿中)。またヒストン脱ユビキチン化酵素 BAP1 と協調して、単球およびマクロファージ分化を制御していることを突き止めた(Nature Communications, in revision)。これらは、クローン性造血の根源となる異常造血幹細胞の性質を理解するための基盤となる成果である。

(2) クローン性造血の増悪につながる外的要因についての知見

今回の研究により、加齢に伴い変異型 ASXL1 ノックイン造血幹細胞が著明に増加することが判明した。また高脂肪食を与え肥満となったマウスの体内では、変異型 ASXL1 ノックイン細胞の増殖が亢進する傾向があることが明らかになった。この結果は肥満に伴う慢性炎症状態がクローン性造血を促進する可能性や、逆に肥満を予防することでクローン性造血の悪化を抑制できる可能性を示唆しており、大変興味深い。また、このモデルは加齢や肥満がクローン性造血の増悪を促進

するメカニズムの解明に最適と考えられ、今後さらに研究を進めていく予定である。一方、細菌感染等を模倣する LPS を投与して比較的強い炎症反応を惹起する実験では、意外なことに変異型 ASXL1 ノックイン細胞の割合は逆に低下した。LPS に誘導される炎症反応は肥満により誘導されるものよりは強く、そのような強い刺激は変異型 ASXL1 ノックイン細胞の細胞死を誘発する可能性が考えられる。また古来からマラリアなどに感染し高熱を出した後に癌が治る症例が報告されているが、この結果はそのような現象と関連する可能性がある。

(3) クローン性造血と生活習慣病発症の関係を調べるための実験モデルの開発

今回の研究では、変異型 ASXL1 ノックイン造血幹細胞を移植したマウスに高脂肪食を投与することにより、クローン性造血と動脈硬化や糖尿病発症の関係を調べるための実験モデルを開発した。動脈硬化については、今後 Ldlr ノックアウトマウスを活用したより動脈硬化を発症しやすいモデルを用いて実験を継続する予定である。

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

名古屋大学医学部附属病院 神経内科
医員

橋詰 淳

研究期間 平成29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

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

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

な音響学的分析を実施し、誤嚥性肺炎発症との関連性を明らかにした先行研究はなく、嚥下音の詳細な音響学的分析結果と、VF検査結果等、被験者の各評価指標との関連が明確になっていないため、それらが明らかになれば、嚥下音の聴取のみから摂食嚥下機能の評価が新たに可能になると考えられる。

研究代表者らはこれまでに、球脊髄性筋萎縮症や筋萎縮性側索硬化症などの神経筋疾患患者の嚥下機能について、VF検査を用いて嚥下の画像的解析を行ってきた。球脊髄性筋萎縮症患者連続111例を対象とした臨床研究では、本疾患における咽頭機能低下の特徴を明らかにし、嚥下の定量的パラメータとして、初回嚥下後の咽頭部バリウム残留率ならびに連続嚥下後の咽頭部バリウム残留率、口腔内バリウム残留率、嚥下回数、喉頭侵入スコアなどが、嚥下機能を評価するバイオマーカーとして有用であり、誤嚥性肺炎の発症に関連することを示してきた。

本研究では、神経筋疾患患者のVF検査と同時に、嚥下時に発生する音（嚥下音）を収集し、それをMDVP（Multi-dimensional voice program）によりデジタル解析することで、嚥下障害や誤嚥性肺炎のリスクを反映するバイオマーカーを探索・同定することを目的としている。この目的のため、前頁図に示す機器を用いて、嚥下音解析システムを構築した。

本研究の具体的な方法では、嚥下の画像的・音

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

muscular atrophy functional rating scale)、Limb Norris Scale、Norris Bulbar Scale)。4) その他の自覚的随伴症状 (SDQ (Swallowing Disturbance Questionnaire)、SWAL-QoL 等)。

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

引き続き、対象被験者を縦断的にフォローアップする。縦断的検討は、2年間にわたり、6ヶ月(24週間)ごとに、各評価項目に対する評価を実施する。対象被験者を縦断的にフォローアップすることで、画像的・音響学的分析による嚥下機能の経

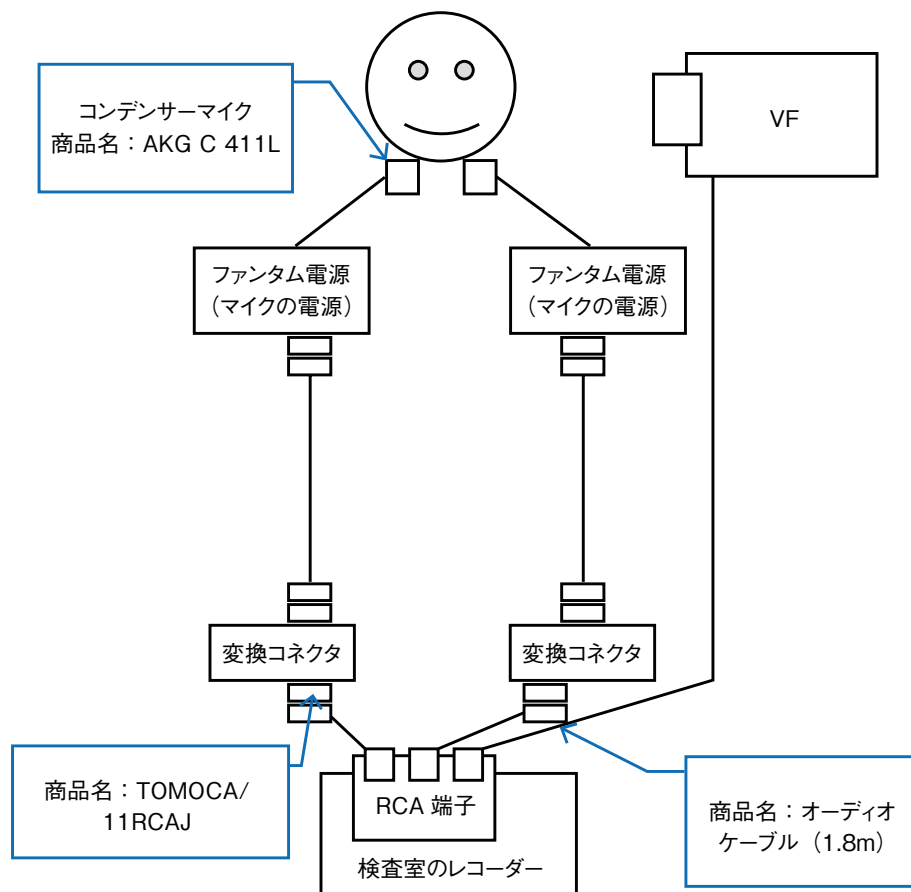


図1

時的变化を把握することが可能となる上に、死亡・誤嚥性肺炎の発現等のイベント発現率を調査することが可能となり、死亡・誤嚥性肺炎の発現といった重要なイベントと関連する、嚥下音マーカーを同定することが可能となることが期待できる。それら結果に基づいて、高齢者における誤嚥性肺炎の効率的な予測アルゴリズムを構築する予定である。

II . 研究の成果

2018年2月23日時点での組み入れ被験者数は40名であった。うち32名の音響データについて解析した結果は以下の通りであった。対象被験者は、全て神経筋疾患患者であり、その内訳は、球脊髄性筋萎縮症、パーキンソン病、および脳梗塞患者であった。画像検査に同期させた嚥下音音響分析では、全ての被験者で嚥下音を同定することが可能であった。嚥下造影検査では、咽頭部バリウム残留率および喉頭侵入スコアを評価した(図2上)。嚥下音音響分析では、同定された嚥下音に対して、短時間フーリエ解析を用いて最大周波数を同定した(図2下)。

咽頭部バリウム残留率は、 $13.5 \pm 15.9\%$ で、正常上限と考えられる5%を越す残留率を有する患者は32名中27名であった。咽頭部バリウム残留率は誤嚥性肺炎を直接反映する喉頭侵入スコアと相関し、誤嚥性肺炎の発症を予見する適切なパラメータであることが示された。さらに、短時間フーリエ解析における嚥下音の最大周波数が200Hzを超える「高周波数群」において、咽頭部バリウム残留率が高度であることが明らかとなり($p=0.012$, $p=0.039$)、嚥下音の音響学的分析によって、誤嚥性肺炎の予見が可能となる可能性が示唆された。

本検討では、音響学的分析に短時間フーリエ解析を用いたが、さらに、サポートベクトル回帰(SVR)などの非線形回帰手法を用いた解析等、多角的な検討を加える予定である。

嚥下音の音響学的分析では、周波数分析のみならず、時間的要素も含めた音圧分析など多様なパラメータも含めた解析が重要となる。画像的嚥下障害に対する音響学的特徴を明らかにするためには、本研究結果を踏まえ、新たな検証コホートを用いた解析を継続する必要がある。

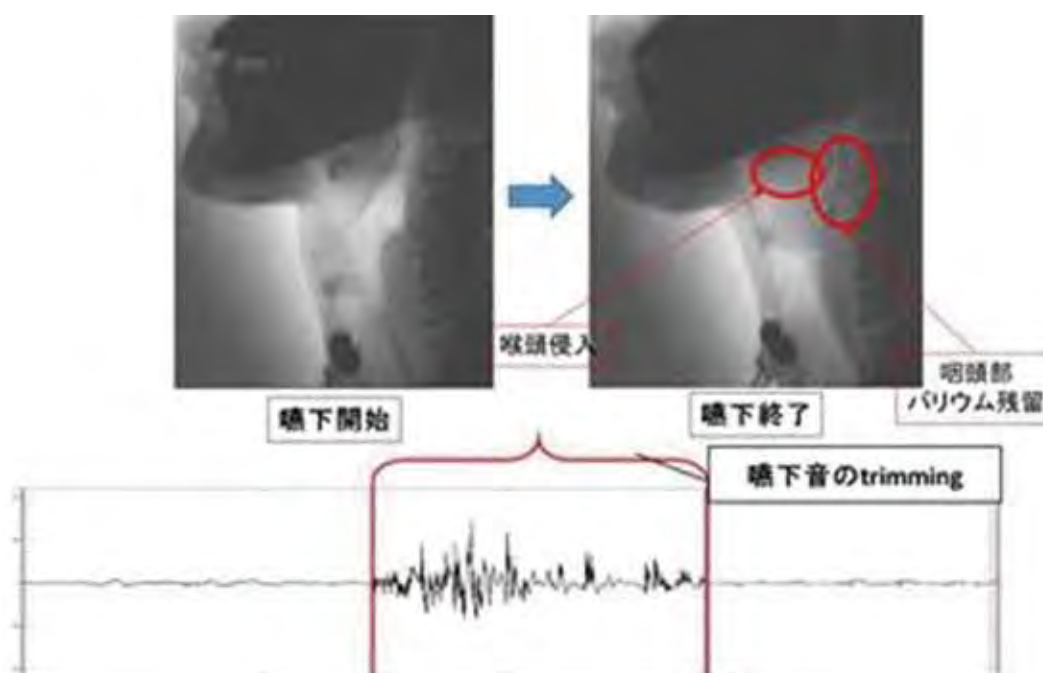


図2

また、嚥下障害をきたす神経筋疾患は多種多様であり、出来るだけ多種類の嚥下障害患者のデータを収集する必要があるが、比較的稀少疾患が集まりやすい当院では、いわゆる Common diseases の情報が不足しやすい。また、嚥下障害の程度や性質は、嚥下物によっても変化することが一般的であり、様々な食形態において評価する必要があると考えられる。

引き続き、各種神経変性疾患をもつ被験者を組み入れ、嚥下障害の評価を進める必要がある。

高齢者の脳領域間の疾患脆弱性の違いに着目した認知症の分子基盤の解明

国立長寿医療研究センター分子基盤研究部
室長

篠原 充

研究期間 平成29年度（3年計画1年目）

助成金（実績総額） 2,499,981円

I. 研究活動の概要

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

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

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

我々はこのことに着目し、健常人、PAおよびAD患者の剖検脳を用いて、脳内の $A\beta$ と、 $A\beta$ の代謝あるいは神経変性に関係する分子の

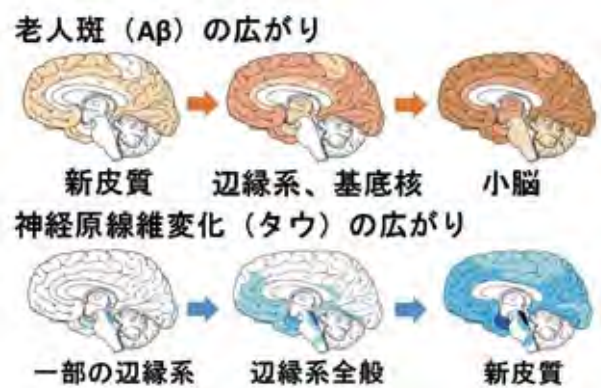


図1 $A\beta$ とタウの脳内の領域分布

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

けた取り組みは、健全な長寿社会構築に重要な一石を投じられるのではと考えている。

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

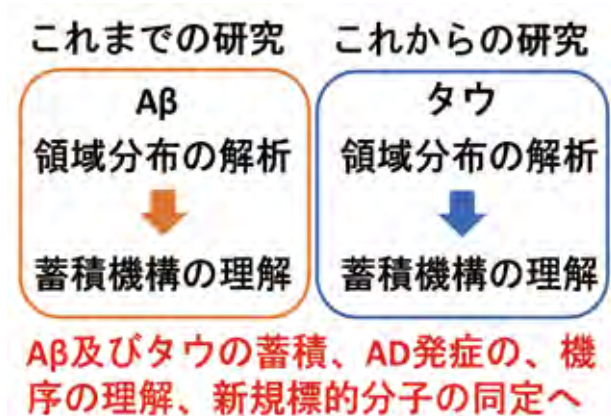


図2 我々のこれまでの研究とこれからの研究

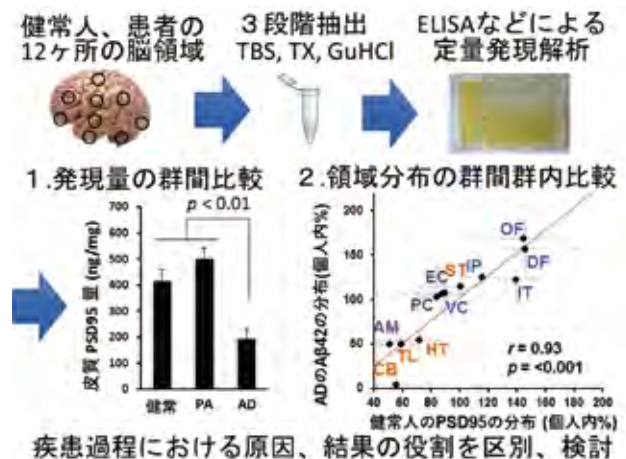


図3 本研究の解析方法 (Shinohara et al. Brain 2014 より改)

II . 研究の成果

- ①本研究で解析する予定の候補分子の生化学的な測定に必要な ELISA 測定系の導入、ならびに立ち上げを行った。これまでに我々の研究で用いており、既にヒト脳検体で測定ができることが検証されている、各種 A β や APP 代謝物や一部の炎症・ストレス、シナプス・神経変性マーカー、および一部タウ (Shinohara et al., Acta Neuropathologica 2013, Shinohara et al., Brain 2014, Shinohara et al., Brain 2017) に加えて、新たに全タウ、およびリン酸化タウ (従来とはエピトープが異なる)、またタウの蓄積に関係することがと想定されるキナーゼ関連の分子、フォールディングや分解に関連する分子、炎症、ストレス関連の分子、神経変性に関連する分子、に対する ELISA の導入および妥当性を評価した (計 20 種)。妥当性の評価のために、スタンダード曲線とともに、ヒト脳検体 (健常高齢者および AD 患者) での反応性、ならびにスパイクリカバリー試験も行った。ヒト脳検体は東京都健康長寿医療センターより入手した検体を用いた。その結果、キナーゼ関連のほとんどの分子はリン酸化状態を評価する上でヒト脳検体での反応性が乏しく、解析が難しいことが分かった。また、その他、フォールディングや分解に関連する分子の一部も解析が難しいものがあり、最終的には、今回検討した 20 種類の内、10 種類が解析に有用と分かった。今後は、これら解析に有用な ELISA を本研究で用いるとともに、新たな ELISA の追加、導入を行う予定である。
- ②ヒト脳検体の導入について、村山部長と 6 回以上に及ぶ綿密な会談を行い、解析する脳領域を若干変更、追加するとともに、選定基準についても若干修正した (APOE 多型および TDP43、レビー小体の有無)。①で用いた一部検体は既に入手しているが現在、残る検体の準備を進めている。入手次第、解析を進める。
- ③ Allen Brain Atlas のデータベースで公開され

ている健常人の 2 万個以上の遺伝子の mRNA レベルでの発現の領域分布のデータを基に、我々が得た高齢者の辺縁系を中心とするタウの蓄積の領域分布と相関する遺伝子を探索した結果、126 遺伝子が正に相関し ($r \geq 0.7$)、76 遺伝子が負に相関している ($r \leq -0.7$) ことが分かった。ここから、さらに加齢で変化する遺伝子をデータベースから検索したところ、計 17 遺伝子に絞られた。今後、これら遺伝子の妥当性を、これまでと同様に剖検脳を用いて ELISA 等によりタンパクレベルで確認するとともに、細胞培養モデルや動物モデルを用いて検証する。また、アルツハイマー病患者脳内での遺伝子の領域分布を公開しているデータベースからの遺伝子探索も行う。

本研究の成果は 3 年計画の中の 1 年目のものである。残る 2 年間の研究によって、①遺伝子網羅解析によるさらなる因子の同定、②既存の候補分子と①で同定された因子のタンパク質レベル (ELISA 等による) での検証、③細胞モデルもしくは動物モデルを用いた候補分子の検証、を行う計画を立てている。本研究の一部を、学会や研究会で発表している。

学会発表

1. 第 18 回関西・中部認知症研究会、一般講演 II、「アミロイド β の脳領域分布に着目した研究」、平成 30 年 3 月 3 日 大阪市
2. 第 25 回メイヨーニューロサイエンスフォーラム、Frontier Talk、「脳領域間の違いに着目したアルツハイマー病研究」平成 30 年 3 月 17 日 福岡市

トランス脂肪酸による細胞老化の促進作用機構 および加齢性疾患発症機序の解明

東北大学大学院薬学研究科衛生化学分野
助教

平田 祐介

研究期間 平成29年度（3年計画1年目）

助成金（実績総額） 1,432,000円

I. 研究活動の概要

近年高齢化が進んだ日本では、がん・認知症・循環器系疾患・生活習慣病をはじめとした、加齢に伴って疾患発症リスクが増大する「加齢性疾患」の罹患者数が増加の一途をたどっている。最近の研究から、細胞分裂を繰り返し、分裂寿命を迎えて老化した細胞（老化細胞）は、ただ単に細胞活動を停止してしまうだけではなく、細胞老化関連分泌（Senescence-associated secretory phenotype: SASP）因子の分泌等によって、周辺の組織や細胞に対し、炎症の惹起や発がん促進をもたらすことで、上記加齢性疾患の発症に寄与していることが明らかになってきた。したがって、細胞老化に関与する生体内外の環境因子の同定、およびそれらによる細胞老化誘導機構の解明を通じた疾患予防・治療戦略の開発は、健康かつ幸福な長寿社会実現の上で不可欠である。

申請者らはこれまで、食品中成分の1つであるトランス脂肪酸について、上記加齢性疾患発症との疫学的関連が示唆されていることに着目し、生体毒性発現機構および疾患発症機序の解明を目指して研究を進めてきた。トランス脂肪酸は、トランス型の炭素-炭素間二重結合を含む脂肪酸の総称で、主に食品製造過程において人工的に産生され、摂取される。疫学的調査から、様々な疾患発症との関連が示されてきた一方で、分子・細胞レベルでの知見に乏しく、疾患発症機序について

はほとんど不明である。申請者らの研究から、トランス脂肪酸は、その異性体で自然界に普遍的に存在するシス脂肪酸とは異なる、特有の生体作用（免疫応答促進作用）を有することが明らかになってきた（Hirata et al., 2017）。

さらに最近、申請者らは、トランス脂肪酸がDNA損傷時の細胞死を著しく亢進する作用を新たに見いだした。DNA損傷とは、紫外線や活性酸素、抗がん剤などの薬剤によって、DNAが切断や修飾を受ける現象のことである。細胞には、損傷を受けたDNAを元どおりに修復する機構が存在する一方、DNA損傷が疾患や加齢に伴って蓄積した場合には、生体機能に異常をきたすため、自ら老化や死の運命を選択することによって、増殖・生存を停止する機構も備わっている。近年、トランス脂肪酸が生体内でも産生されており、老齢になると組織中のトランス脂肪酸含有量が増加することが報告されており、実際の生体におけるトランス脂肪酸と老化の関連も想定されている（Zambonin et al., 2006; Zambonin et al., 2008）。脂質酸化が老化に伴う臓器・細胞機能低下の重大な要因であるように、トランス脂肪酸も老化に伴うオルガネラ膜や細胞機能を著しく変化させる可能性が考えられる。そこで本研究では、“老化の鍵分子”としてのトランス脂肪酸に注目し、トランス脂肪酸による老化への影響を細胞・個体レベルで解析し、その詳細な作用機構の分子レベルでの解明、および関連疾患発症機序の

解明を目指す。

II. 研究の成果

1) トランス脂肪酸の細胞内動態に関する解析

トランス脂肪酸は、その毒性発現機構のみならず、細胞内に取り込まれたのちにどのように代謝・運搬されるのか（細胞内動態）についても、ほとんど分かっていない。そこで、東北大学大学院薬学研究科・分子細胞生化学分野の青木淳賢教授との共同研究により、エライジン酸（食品中含有量の最も多いトランス脂肪酸）を取り込ませた RAW264.7 細胞（マウスマクロファージ様細胞株）の脂質解析を行った結果、エライジン酸は、シス脂肪酸と同様に代謝され、リン脂質などの脂質へと導入されることが分かった。この結果から、トランス脂肪酸の細胞内動態については、シス脂肪酸との間に顕著な差はないことが示唆された。

2) トランス脂肪酸による老化関連因子の発現制御に関する解析

トランス脂肪酸が老化関連因子の発現誘導に寄与するか否か検討するため、エライジン酸を前処置した U2OS 細胞（ヒト骨肉腫細胞株）に対して、シスプラチンなどの薬剤誘導性の DNA 損傷

を与えた際の老化関連因子の mRNA レベルについて解析した。その結果、細胞老化誘導に重要な細胞周期停止因子 p16 や、複数の SASP 因子（炎症性サイトカイン）の発現誘導亢進が認められた。これらの結果から、トランス脂肪酸が、細胞老化を促進することが示唆された。

3) トランス脂肪酸による老化促進作用機構の解析

トランス脂肪酸が老化を促進することが示唆されたことから、この老化促進作用の分子機構を明らかにするため、DNA 損傷応答において主要な役割を担う転写因子 p53 に着目した。RAW264.7 細胞において、DNA 損傷時の p53 発現レベルについてウェスタンブロットにより解析を行ったところ、エライジン酸存在下では、p53 の発現誘導亢進が認められた。また、DNA 損傷応答や細胞老化と密接に関連する活性酸素の産生量についても解析を行ったところ、エライジン酸存在下では、細胞内における活性酸素の産生亢進が認められた。

1) から 3) の結果より、トランス脂肪酸は、DNA 損傷時の p53・p16 発現誘導や活性酸素産生の亢進を介して SASP 因子等の老化関連因子の発現上昇を引き起こし、細胞老化を促進すると想定される（図 1）。来年度以降、このトラン

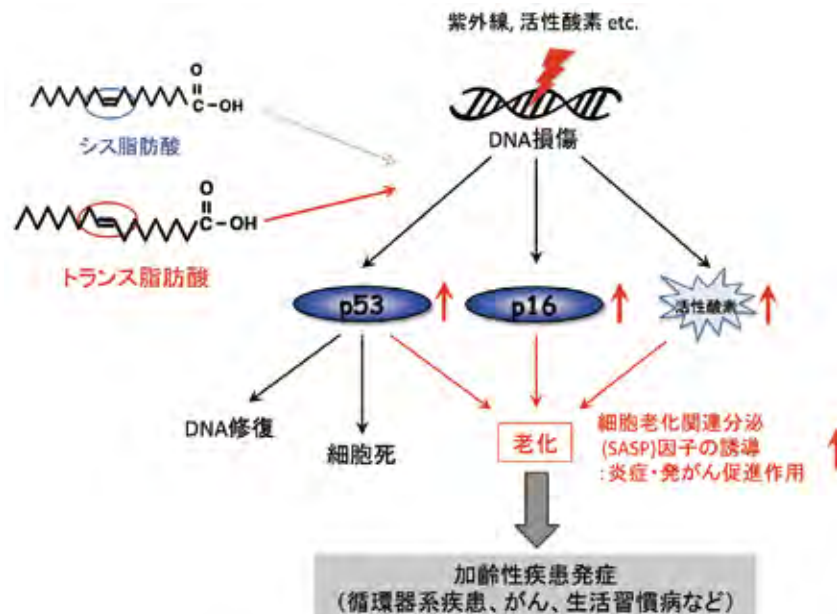


図1 トランス脂肪酸による細胞老化促進作用機構および加齢性疾患発症との関連(想定モデル)

ス脂肪酸による細胞老化促進作用の分子機構をさらに詳細に解析するとともに、疾患発症との関連についての検証も行う予定である。

引用文献

Hirata, Y., Takahashi, M., Kudoh, Y., Kano, K., Kawana, H., Makide, K., Shinoda, Y., Yabuki, Y., Fukunaga, K., Aoki, J., et al. (2017) . trans-Fatty acids promote proinflammatory signaling and cell death by stimulating the apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK1) -p38 pathway. *J Biol Chem* 292, 8174-8185.

Zambonin, L., Ferreri, C., Cabrini, L., Prata, C., Chatgililoglu, C., and Landi, L. (2006) . Occurrence of trans fatty acids in rats fed a trans-free diet: a free radical-mediated formation? *Free Radic Biol Med* 40, 1549-1556.

Zambonin, L., Prata, C., Cabrini, L., Maraldi, T., Fiorentini, D., Vieceli Dalla Sega, F., Hakim, G., and Landi, L. (2008) . Effect of radical stress and ageing on the occurrence of trans fatty acids in rats fed a trans-free diet. *Free Radic Biol Med* 44, 594-601.

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

(公財) ダイア高齢社会研究財団
主任研究員

澤岡 詩野

研究期間 平成29年度 (3年計画1年目)
助成金 (実績総額) 1,290,000円

I . 研究活動の概要

【研究の目的】

今後の介護予防事業には、健康づくりのみならずボランティアなどの多様な切り口から地域への関与を促すとともに、加齢と共に変化する時々の状況に応じた支援を行っていくことで、『ゆるやかなソーシャルキャピタル』の醸成・促進していくことが期待される。しかし、現行の多くの介護予防事業は、比較的的健康で意識の高い高齢者が自らの為に行う健康づくりに留まり、参加する人の裾野を拡げること、地域に主体的につながり、可能な限り何らかの役割を持ち続けることにはつながっていない。

本研究では、横浜市独自の取り組みである地域づくり型介護予防事業「元気づくりステーション事業」に着目し、横浜市の担当者と分析のうえで選び出した代表的なグループ活動について事例調査を行う。具体的には、健康づくり講座の開催か

ら自主グループ化、活動継続にむけた支援までのコーディネーションを担う保健師や地域包括支援センターの看護師、自主グループのリーダーなどへのインタビューと活動の観察を通じ、健康づくりから主体的・継続的に介護予防に取り組む活動へ、地域との多様なつながりが派生し、健康づくりの拠点として地域に定着していくプロセスを丁寧に記述する。このことで、地域の『ゆるやかなソーシャルキャピタル』を醸成する介護予防事業の構築・継続要因を明らかにしていく。

【活動の内容】

本研究では、横浜市独自の取り組みである地域づくり型介護予防事業「元気づくりステーション事業」を対象に、健康づくり講座の開催から自主グループ化、活動継続にむけた支援までのコーディネーションを担う保健師などの専門職、グループのリーダーなどへのインタビューと活動の観察を通じた事例収集を行うことで、健康づくりから主体的・継続的に介護予防に取り組む活動へ、

元気づくりステーションとは

介護予防事業を従来の個別支援重視型から地域のつながりづくりなどを目的とした地域づくり型へと施策転換したなかで中心的な取組に位置付けられる。地域内のつながりを醸成することで互助・共助を引き出し、介護予防を行政と市民・地域の協働で進めることを目指し、2012年より事業が本格的にスタートした。この目的に賛同して登録した65歳以上で構成される10人以上のグループに対し、自治体が運営のサポートを行っている。具体的には、保健師や看護師などが活動に関わり、講師派遣や教材の提供、モチベーション維持のための体力測定、自主化に向けたリーダー育成などを行っている。

ソーシャルキャピタルの豊かな地域創りに展開していくプロセスを丁寧に明らかにしていく。3年の研究期間のうち1年目の本年は、以下の活動を行った。

- ①調査対象とする元気づくりステーションの選定：
現在活動を行っている元気づくりステーション250か所余りを市の担当者らと地域特性・虚弱や後期高齢者の比率・担当保健師の自己評価などから類型化し、インタビューと参与観察の対象となる33のステーションを選定
- ②選定したステーションへの参与観察：
21のステーションの活動に参加し、1回目の参与観察の実施
- ③元気づくりステーションの世話役へのインタビュー：
選定したステーションのうち21のステーションを対象に世話役と担当保健師や看護師に1回目のインタビューを実施
- ④文献収集：
共同研究者と共に、ソーシャルキャピタル、ヘルスプロモーション、地域づくりなど、国内外の関連分野についての文献収集

II. 研究の成果

本研究を始めるに辺り行ったプレ調査では、地域特性やグループに占める虚弱・後期高齢者の割合により、求められるステーションの在り方も異なることが明らかになった。もともと地域のつながりの薄い処で濃い地域のステーションをモデルにしても住民に適した形とはいえ、地域のつながりや参加者の心身機能の状況に応じた在り方を明らかにする為に、「地域包括支援センター圏域ごとの社会的ネットワークを現すデータ（地域力高い・低い）」「担当保健師が毎年行うステーションの自己評価（高評価・低評価）」「虚弱・後期高齢者の割合（多い・少ない）」から250のステーションをカテゴライズし、各カテゴリから33のステーションを抽出した。

33のステーションに対し参与観察とインタビューの実施に向けて日程調整を行った結果、本

年度は21のステーションに調査を行った。調査から、主体的に通い続ける場創りに求められる4つのポイントが明らかになった。

ポイント①：動くことが大変なメンバーへの「雰囲気づくり」

- 虚弱化、病気、認知症などで、体操についてこれない人も増えている
- 役割があると、負担感で辞めたいと考える人も少なくない

●間違っても平気、できる範囲でOK、出てくること自体が介護予防であり皆も元気を貰えているという雰囲気づくり

➡間違っても、動きについてこれなくてもお互いにそれを笑いあえる雰囲気を、世話役さんが率先して声掛け、笑うなどしてつくっている

➡（辞めたいという人に）できる範囲でできる事をやればそれが貴方にとって意味があり、大事なものは続ける事を伝えるのと同時に、開始・終了時の挨拶や懇談などの場でメンバーにも伝えている

●敢えて80代のメンバーから受付を募るグループも存在

➡負担感を軽減するために複数の人をお願いし、休んでも大丈夫な様な体制作り

●体操だけの活動から交流に力を入れるグループも

➡仲間の存在がまた来たい、来てもいいという雰囲気につながることから、改めて互いに知り合う機会を創出

ポイント②：お休みしているメンバーへの「働きかけ」

—ステーション参加者には、既に色々な活動をしているアクティブな人と、ここが重用な居場所となっている人が存在し、前者には他の活動が忙しいという理由で来なくなる人も少なくない

—近年では、家族の介護、配偶者との死別、自身の罹病などの、不可抗力の理由で参加が困難になる人が増え始めている

- いつでも戻ってこられる雰囲気づくりをするグループも存在
 - ➔（けがでお休みしているメンバーに）お菓子を出す日に、世話役がお宅に持って行き、何となくつながりを意識してもらっている
 - ➔（介護でこられなくなっているメンバーに）道で見かけた時には声掛けして いたら1年後に参加するようになったという話も聞かれ、プレッシャーにならない程度の距離感で声かけを行っている
- 気付いた人、仲の良い人が自然発生的に電話をかける
 - ➔世話役などが訪問や電話をするとプレッシャーになると考え、仲間同士の気遣いに任せるグループも存在

ポイント③：グループが高齢化・虚弱化しても大丈夫な「運営体制」

- 全体的に高齢化が進み、全員で当番を分担していたそれまでの運営を続けていくことが難しいグループも存在
- 世話役の交替が進まず、世話役自身がこれまでの様に全てを担うことが大変になっているグループも存在
- ケアプラザ（地域包括ケアセンター）の紹介で、虚弱化した人が新たにメンバーに加わることも増えている
- 担当の保健師や看護師自体が、虚弱化しつつあるグループの自主運営の在り方に 悩んでいる事も少なくない
- 小グループ単位で毎月の当番（講師のいない日のプログラムづくりや指導、受付、掃除）を担当し、小グループ内でそれぞれにできる事で役割分担
 - ➔小グループ内で体操指導が得意な人、新たなプログラムを仕入れてくる人、事務的なことが得意な人など、それぞれの体力や得意な事で運営を分担
- グループ内で全てを担うのではなく、継続の為に、地域資源の力を借りての活動を維持

- ➔近隣のステーションと連携し、グループメンバーの得意なこと（手話ダンス、百人一首、折り紙など）でお互いに講師として派遣しあっている
- ➔町会や自治会と連携して、机を出したりしまったりの力仕事は町会の男性に依頼
- ➔（立ち上げから平均年齢は70歳後半）実質的なプログラム作りなどの運営は保険推進委員などの地域のボランティアに固定して、始まる前の挨拶やお茶出し、ラジオ体操のデモンストレーションなどできそうな事をお願いしている

ポイント④：早期発見、次につなげる「仕組み」

- 活動を続けていくうえで認知症の人を自然発生的にメンバー間で支えるグループも存在
 - ➔認知症を発症したメンバーをそれまでと変わらずに受け入れつつ、異変を担当の保健師や看護師に情報共有する
 - ➔活動日の前日と当日の朝に確認の電話をかけて予定を確認したり、活動終了後に近くに 住む人が一緒に帰ったり、メンバー間で試行錯誤しながら、気負いなくサポートする
 - ➔体操や会話などについていけずに周囲のペースを乱してしまう人には、世話役などが横に付き、適宜、フォローしている
- なんらかの異変を早期に発見する場、地域につながる場としてケアプランに組み込む保健師や看護師も少なくない
 - ➔世話役が気づいた事をケアプラザ（地域包括支援センター）に共有し、必要なサービスにつなげる
 - ➔保健師や看護師がケアの必要な高齢者を受け入れることができるグループと判断した場合は、公的サービスが担えないサービスを提供できる場として、ケアプランに組み込む例も見られ始めている

1年目の初回調査は、活動終了後の30分～1時間という限られた時間でのインタビューに留ま

り、グループの活動経緯や現在の運営状況を把握することに終始した。2年目は、年度末に二度目の世話役や保健師へのインタビューに加え、インタビュー実施までに2回程度の参与観察を行う。この事で言語化されない自主運営や活動継続、地域とのつながりづくりに向けた課題や工夫を明らかにできることが期待される。

なお、1回目のインタビューでは、リーダーや世話役とステーションの支援を行う保健師や看護師の現状に対する認識が異なる傾向が認められた。これを受け2回目については、リーダーや世話役と保健師や看護師を分けてインタビューを実施する。

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

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

鈴木 啓介

研究期間 平成29年度（3年計画1年目）
助成金（実績総額） 1,798,972円

I. 研究活動の概要

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

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

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

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

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

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

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

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

も適用できると考えられるので、学会発表や論文公表などを通じて積極的に公開していきたい。

II. 研究の成果

本研究期間においては、「I. 研究活動の概要」に記載した研究の第一段階を主に遂行し、その具体的な成果について以下に述べる。

まず、研究者らが企画・立案している認知症患者を対象とした介入研究で実施するモニタリングに必要なモニタリング手順書およびモニタリング計画書を作成した。その際、従来の企業治験で行われているような全症例でカルテの直接閲覧を行うようなモニタリング手法は採用せず、電子的に作成された症例報告書を中央で一括して点検するセントラルモニタリングや、点検項目ごとにモニタリングの頻度や症例抽出度を変化させるサンプリングモニタリングなどを活用して、モニタリングの効率性を向上させることに努めた。特に倫理審査委員会関連資料に関しては、セントラルモニターがオフサイトでモニタリングすることで効率化を図った。

実際のモニタリング作業は、本研究の研究費で雇用する事務補助員のほか、各施設に設定したローカルモニターが行うこととした。これらの者の中には、モニタリング経験の乏しい者が含まれており、各施設で行われるモニタリングの質に大きなばらつきが生じ、結果的に研究全体の品質の低下につながる可能性が高いことが危惧された。そこで、モニタリングの品質を担保するための対策の第一段階としてチェックリスト（図1）を作成した。チェックリスト開発における一部の業務についてはCROに委託した。チェックリストには、モニタリングの結果の概要をプルダウンで選択できる仕組みが導入されており、入力作業の省力化が図られている。このチェックリストを添付することで、経験の乏しいモニターでも的確なモニタリング報告書を簡便に作成できるシステムを構築した。本チェックリストはExcelデータで作成しており、チェック項目を変更することで一般化可能であると考えられる。

【資料性確認・同意説明・付録・謝辞・試験開始前】
 試験番号(コード) 0x-001
 □ 資格性確認・同意説明

項目	データ	チェック
1 説明書 ・本臨床試験について十分な説明を受けた後、十分な理解の上、同意書(付録別添)を記入し、 試験開始前(または試験中)に、試験者のみによる同意書(付録別添)を提出している。 ・同意書は試験開始前である。	201X/4/5 201X/4/5 201X/4/5	Y Y Y
2 同意書 ・本臨床試験について十分な説明を受けた後、十分な理解の上、試験者の自由意思による 同意書(付録別添)を提出している。 ・同意書は試験開始前である。	201X/4/5 201X/4/5	Y Y
3 同意書 試験者の同意書、同意書を用いている。	201X/4/5	Y
4 同意書 同意書の原本が保管されている。		Y
5 同意書 同意書の原本を提出している。		Y
6 同意書 併用書・併用書・併用書・併用書の原本を提出している。		Y
7 ワークシート(同意書) の記載事項が試験開始前(または試験中)である。		Y
8 ワークシートに記載された日付が試験開始日以降である。		N
9 同意書 ① 85歳以上84歳以下(同意書用紙) ② 2005年DLB2国際ワークショップの診断基準で「軽度認知障害」に分類されている。 ③ 同意書用紙にBPSDが認められ、治療開始時のON-TDスコアが6点以上である。 ④ 同意書用紙にBPSDが認められ、治療開始時のON-TDスコアが「中等」「重症」の2項目の合計が2点以上である。		Y Y Y Y

(A) 確認事項の一例

データ	チェック
201X/4/5	Y
201X/4/5	Y
201X/4/5	Y
201X/4/5	Y
201X/4/5	Y
201X/4/5	Y
2	版 Y

(B) (A)の赤枠拡大図

図1 モニタリングチェックリスト

最低限確認すべき項目と記載事項を明確にし、確認結果をプルダウンの2択(「Y (Yes)」もしくは「x (No)」)で記載できるように作成することで、経験の乏しいモニターであっても適切に確認作業を行えるように工夫した。

作成したチェックリストを試験的に導入し、国立長寿医療センターにおいて川影の指導のもと、田中と事務補助員が実際にモニタリングを実施した。事務補助員は、モニタリング業務はもちろんのこと医療機関や研究機関での勤務経験が無いため、初回は田中のモニタリング業務を見学するのみであったが、On-the-Job Training (以下、OJT)にて徐々に役割を増やし、対応可能な業務量は増加している。数回のモニタリング業務の経験をもとにチェックリストの修正を行うととも

に、実際にモニタリング業務を行った事務補助員の意見を聴取・整理し、より円滑にモニタリング業務を行うためにモニタリング実施マニュアル(図2)、モニタリングチェックリスト記載マニュアル(図3)、モニタリング関連文書保管ファイル(図4)を作成した。これら3つのツールについても各研究に合わせて適宜変更することで、モニタリングに関する一般教育ツールとして一般化可能であると考えられる。

原資料とは?

- 試験の事実経過の再現と評価に必要な記録を指します。
- 原資料の特定の際にはALCOAの原則を考慮して下さい。
 - A:Attributable (追跡性:サイン/日付)
 - L:Legible (判読できる)
 - C:Contemporaneous (同時発生している)
 - O:Original (最初に記録した)
 - A:Accurate (正確に)

↓

- 原資料になる可能性のある資料
 - カルテ情報、ワークシート
 - 処方箋、レントゲン検査等の検査結果
 - 問診票、CRCメモ、付録
 - 臨床検査結果一覧、来院時の検査結果報告書
 - 患者日誌、データ用紙 など。

2.原資料に関する協議(参考例)

- 認知機能評価およびUPDRSの評価結果は評価用紙に記載し、**患者検査の結果は電子カルテ上の情報を使用**、その他の患者情報(診察名や病歴、服用中止薬など)やそれに伴う医師の判断や対応(DLB以外の認知症の診断や治療計画の資料の有無、有害事象への対応)に関しては、**ワークシート**の情報をもとに研究のデータとして使用した場合。

↓

- 協議の結果、以下を原資料とした。
 - 認知機能検査・UPDRS:評価用紙
 - 血液検査:電子カルテ
 - その他:ワークシート
- ※特に、該当するデータが重複する場合(MMSEの結果が評価用紙とワークシートに記載している場合など)には、**いずれのデータが原資料に該当するのか、注意して特定して下さい。**
- ※無断によって状況が異なりますので、原資料には試験責任者等との協議のもと、原資料を特定して下さい。

図2 モニタリング実施マニュアル(一部抜粋)

モニタリング業務を行った際に生じた課題や実務を行ったモニターの意見を基に作成した。作成に当たり、モニタリングに関する一般的な内容を記載したページ(左)と、研究ごとの個別の事例に当てはめて記載したページ(右)を適宜、組み合わせることで、経験の乏しいモニターでも理解しやすいよう工夫した。個別の事例を記載したページでは、モニタリングの実務で用いられる各種書式についても解説している。

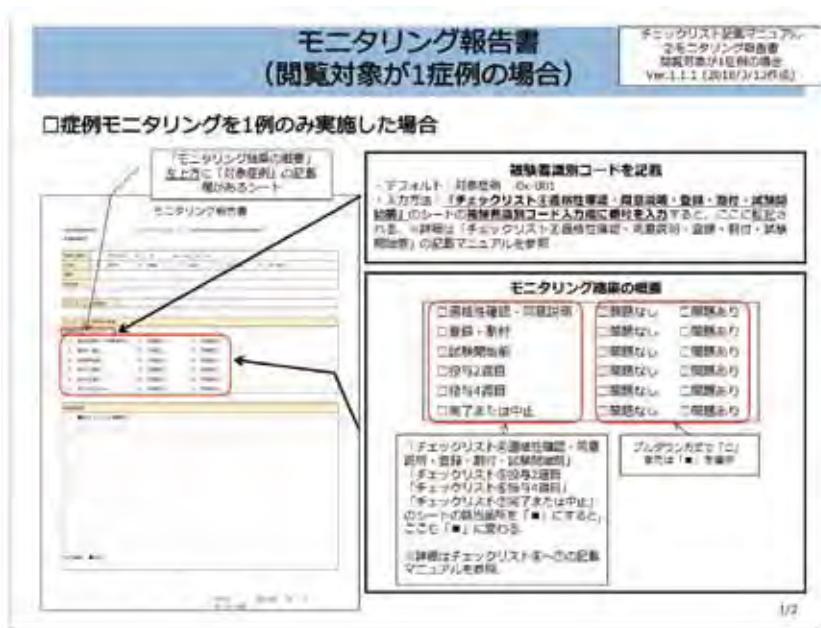
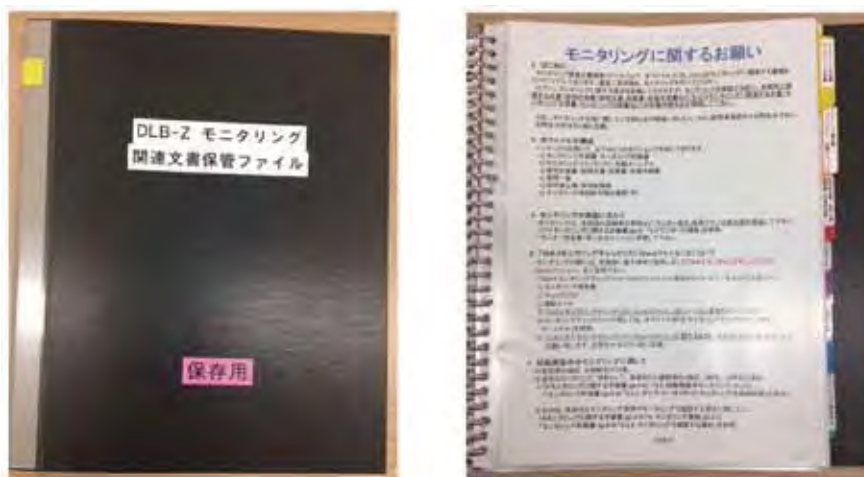


図3 モニタリングチェックリスト記載マニュアル（一部抜粋）
 図1で示したモニタリングチェックリストを的確に使用できるように作成した。



(A) 表紙

(B) 目次

図4 モニタリング関連文書保管ファイル

モニタリングに必要とされる資料やモニタリングの際に作成した文書を保管するためのファイル。関連文書を一括管理することで業務の効率化が図られるとともに、ファイル内容を共通化することで多施設共同研究におけるモニタリングレベルの均てん化に繋がると考える。

さらに、本研究の基盤としている介入研究の共同研究施設で開催されるスタートアップミーティングに同行し、モニターを含めた研究関係者から各施設のモニタリング実施体制に関する情報を収集した。その情報をもとに上記3つのツールのブラッシュアップを図った。また、モニターの教育・指導を含めた支援方法に関しては、各施設の実施体制に合わせて電話やメールでの対応だけで

なく、共同研究施設を訪問しOJTおよびTV会議実施の体制を整えた。

このようなツールの作成と工夫にて、経験が乏しいモニターが実施したとしてもモニタリングの品質が担保され、結果として低コストでも研究の品質を適切に管理できるモニタリング体制の開発が達成できたと考える。

長寿科学の最前線

長寿科学研究者支援事業

平成29年度 研究報告集

発行 平成30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