

TMIIG

TOKYO METROPOLITAN INSTITUTE OF GERONTOLOGY

研究シーズ集

(～2013)



地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター

東京都健康長寿医療センター 研究所

(東京都老人総合研究所)

東京都健康長寿医療センター研究所（東京都老人総合研究所）

シーズ集発刊にあたって

地方独立行政法人
東京都健康長寿医療センター
センター長 井藤 英喜



本書は、地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター 東京都健康長寿医療センター研究所（東京都老人総合研究所）における研究シーズをとりまとめたものです。

東京都健康長寿医療センター研究所の前身である東京都老人総合研究所は1972年に開設され、同じキャンパスにある東京都老人医療センターと連携し、老化のメカニズムの解明とその制御、高齢者に多発する疾患、老年症候群の発症機序、治療、予防法の開発に先進的に取り組んでまいりました。

2009年4月より、東京都行財政改革の一環として研究所は、東京都老人医療センターと一体化し、地方独立行政法人東京都健康長寿医療センターとして再スタートを切ることとなりました。

研究所の所員構成は、生物学、基礎医学、臨床医学、薬学、社会学、福祉学など幅広い領域の研究者から成り立っており、高齢者の問題を総合的に研究する体制を敷いております。また、当研究所は、本邦における数少ない高齢者問題の専門研究所であり、超高齢社会化が急速に進行しつつある今日においては、当研究所が担う役割は極めて重要であると言えます。

このたび、当研究所では、得られた研究成果を社会や産業界へ積極的に還元していくために、現在行われている研究を広く紹介させていただくとともに、新たな共同研究や受託研究、学術指導、あるいは研究成果の実用化へと結び付けていくことを目的として、研究シーズ集を刊行することといたしました。本書をご一読いただくことにより、当研究所で現在行われている研究だけでなく、現在の老年学・老年病学の動向を把握することも可能と考えます。

本書がより多くの皆様の目に触れ、高齢者を取り巻く諸問題への関心や理解を深め、今後より深刻化するであろう高齢者に関わる問題の解決に向けての一助となれば幸いです。

平成 25 年 2 月 1 日

目次

平成 24 年度（～ 2013）研究シーズ一覧

◆ 自然科学系

- 1 糖鎖を介したアルツハイマー予防薬の開発 1
【萬谷 博、萬谷（赤阪）啓子、遠藤 玉夫（老化機構研究チーム・分子機構）】
- 2 抗老化分子 klotho 蛋白質の機能解明と老化関連疾患の予防への応用 ... 3
【萬谷 博、萬谷（赤阪）啓子、遠藤 玉夫（老化機構研究チーム・分子機構）】
- 3 質量分析データリポジトリの開発 5
【森澤 拓、廣田 三佳子、岩本 真知子、戸田 年総、三浦 ゆり（老化機構研究チーム・プロテオーム）】
- 4 老化と疾患のバイオマーカー探索 7
【三浦 ゆり、森澤 拓、岩本 真知子、戸田 年総、廣田 三佳子（老化機構研究チーム・プロテオーム）】
- 5 酸化ストレスに対する適応応答能の評価 9
【三浦 ゆり、森澤 拓、岩本 真知子、戸田 年総、遠藤 玉夫（老化機構研究チーム・プロテオーム）】
- 6 抗酸化酵素の発現誘導による酸化ストレスの抑制 11
【藤田 泰典、伊藤 雅史（老化機構研究チーム・老化バイオマーカー）】
- 7 剖検 2320 例におけるアミノ酸置換を伴う多型 24 万個の解析 13
【田中 雅嗣（老化制御研究チーム・健康長寿ゲノム探索）】
- 8 健康食品の長寿活性を測定する方法の開発 15
【本田 修二、本田 陽子（老化制御研究チーム・健康長寿ゲノム探索）】
- 9 慢性閉塞性肺疾患（COPD）予防・治療薬の開発 17
【石神 昭人（老化制御研究チーム・分子老化制御）】
- 10 機能性食品・サプリメントの抗酸化評価系 19
【石神 昭人（老化制御研究チーム・分子老化制御）】
- 11 シトルリン化蛋白質を指標とした臨床検査試薬の開発 21
【石神 昭人（老化制御研究チーム・分子老化制御）】
- 12 水素分子関連食品及び治療薬の開発と評価 23
【大澤 郁朗（老化制御研究チーム・生体環境応答）】

13	リアルタイムバイオラジオグラフィ法	25
	【佐々木 徹（老化制御研究チーム・生体環境応答）】	
14	β -アミロイドによって発現誘導されるシナプス蛋白の機能解析と アルツハイマー病髄液バイオマーカーへの応用	27
	【内田 洋子（老化脳神経科学研究チーム・記憶神経科学）】	
15	動機付けに関わる神経回路の電気生理的解析	29
	【井上 律子、三浦 正巳（老化脳神経科学研究チーム・神経生理）】	
16	「糖鎖」を利用した再生医療応用を目指した細胞評価技術の活用	31
	【板倉 陽子（老年病態研究チーム・血管医学）】	
17	神経筋シナプスの機能賦活のスクリーニング・評価のモデルマウス	33
	【重本 和宏（老年病態研究チーム・運動器医学）】	
18	組織切片を用いた FISH 法によるテロメア量の測定	35
	【田久保 海誉（老年病理学研究チーム・高齢者がん）】	
19	分子プローブの開発と分子イメージング研究	37
	【豊原 潤、石渡 喜一（神経画像研究チーム・脳機能）】	
20	ポジトロン CT による非侵襲的ヒト脳機能評価	39
	【石井 賢二、坂田 宗之、織田 圭一、豊原 潤、石渡 喜一（神経画像研究チーム・ （PET 画像診断、脳機能））】	

◆ 社会科学系

21	医療費・介護費の増大が見込まれる高齢者を未然にスクリーニング する新規ツールの開発	41
	【新開 省二（社会参加と地域保健研究チーム・社会参加・社会貢献の促進）】	
22	住宅の温熱環境と健康への影響	43
	【野本茂樹、高橋龍太郎（福祉と生活ケア研究チーム・終末期ケアのあり方の研究）】	

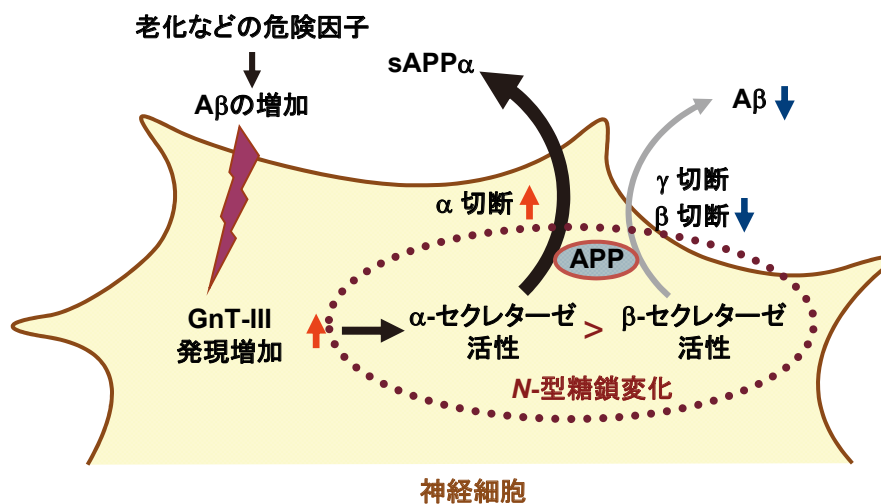
1 糖鎖を介したアルツハイマー予防薬の開発

研究者（所属）	萬谷博、萬谷（赤阪）啓子、遠藤玉夫 （老化機構研究チーム・分子機構）
カテゴリー・キーワード	アルツハイマー病、糖鎖

1 研究の概要

●背景及び目的

アルツハイマー病（AD）の病理学的特徴である老人斑は、アミロイド前駆体（APP）の切断により生じるアミロイドβ（Aβ）の蓄積により形成され、AβはADの原因であると考えられている。これまでの研究により、ADに対する糖鎖修飾を介した生体防御機構が存在することを明らかにした。すなわち、神経細胞がAβの増加を感知すると bisecting GlcNAc という糖鎖構造を合成する糖転移酵素 GnT-III の発現が誘導され、最終的にAβの産生を抑制するという機構の存在が示唆されている。そこで、GnT-III の発現を食品や薬剤で制御することにより、GnT-III によるAβ産生抑制効果をADの予防法および治療法へ応用したいと考えている。



●研究内容の説明

これまでに、Aβの添加により培養神経細胞におけるGnT-IIIの発現が増加することを明らかにしている。そこで同様の実験系や実験動物などを用いて、GnT-IIIの発現に影響する天然化合物などのスクリーニングを行い、新たな予防および治療法への応用を目指している。

2 研究の独創性

これまでのADの研究においては発症したものを治療するという点に重点がおかれていたが、本研究ではA β の産生そのものを抑えるという点が特徴であり、予防に用いることができる。また、糖鎖異常を疾患マーカーなどに用いる試みでは多くの研究成果があげられているが、糖鎖変化を疾患の予防や治療に用いる試みはまだ少数である。以上のことから本経路が糖鎖の構造変化を介しているという点も特徴である。

3 今後の展開

糖転移酵素 GnT-III の発現を制御することにより、GnT-III による A β 産生抑制効果を AD の予防法および治療法へ応用したいと考えている。予防という観点から摂取のし易さを考慮し、食品成分中から GnT-III の発現を増加させるような化合物を見つけたい。現在、AD の根本的な治療薬はないことから、本研究が新しい予防・治療薬の開発につながることを期待される。

4 関連資料（論文、特許等）、研究室 HP

- Akasaka-Manyu, K., Manyu, H., Sakurai, Y., Wojczyk, BS., Kozutsumi, Y., Saito, Y., Taniguchi, N., Murayama, S., Spitalnik, SL., Endo, T. Protective effect of N-glycan bisecting GlcNAc residues on β -amyloid production in Alzheimer's disease. *Glycobiology*, 20(1), 99-106, 2010
- Akasaka-Manyu, K., Manyu, H., Sakurai, Y., Wojczyk, BS., Spitalnik, SL., Endo, T. Increased bisecting and core-fucosylated N-glycans on mutant human amyloid precursor proteins. *Glycoconj. J.*, 25(8), 775-786, 2008

5 メッセージ

(活用分野や共同研究の希望先など)

製薬メーカー、機能性食品・サプリメント関連企業

2 抗老化分子 klotho 蛋白質の機能解明と老化関連疾患の予防への応用

研究者（所属）

萬谷博、萬谷（赤阪）啓子、遠藤玉夫
（老化機構研究チーム・分子機構）

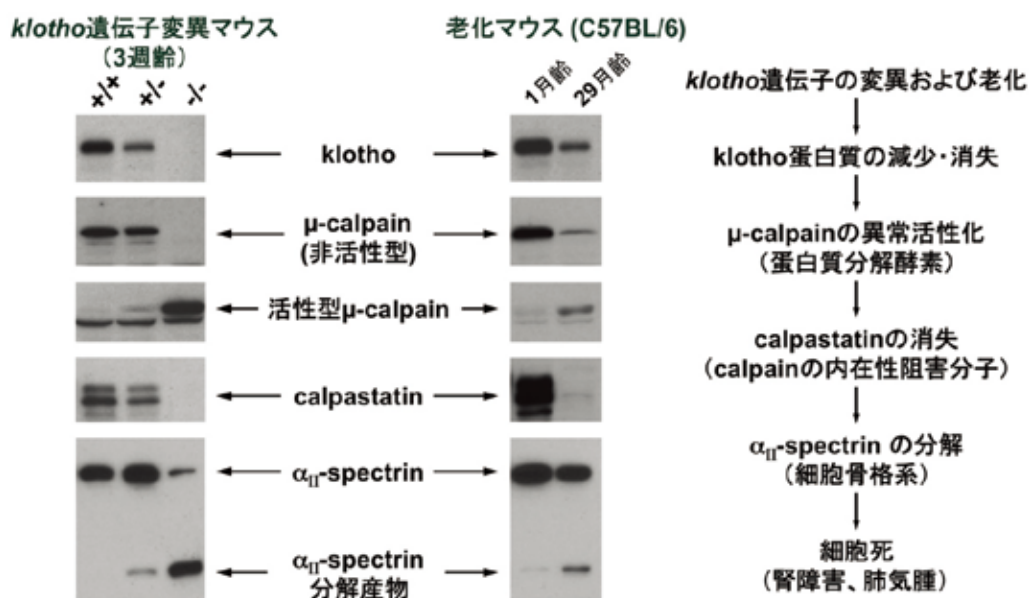
カテゴリー・キーワード

老化、klotho、calpain、カルシウム代謝

1 研究の概要

●背景及び目的

klotho 遺伝子に異常があるマウスは寿命が短く、動脈硬化や骨粗鬆症、腎障害、肺気腫などヒトの老化に関連した疾患を発症する。*Klotho* という単一遺伝子の欠損により多彩な老化症状を示すことや、*klotho* 蛋白質の過剰発現により寿命の延長が認められることから *klotho* 蛋白質は抗老化分子であると考えられている。我々は、老化に伴って *klotho* 蛋白質が減少すること、*klotho* 蛋白質の減少が蛋白質分解酵素 μ -calpain を異常に活性化させ、細胞骨格系蛋白質の分解を亢進することで組織障害や疾患の要因となることを報告している。



klotho 遺伝子の変異および老化による各蛋白質の発現量の変化をウェスタンブロッティング法で調べた
+/+: 野生型マウス、+/-: ヘテロ変異型マウス、-/-: ホモ変異型マウス

●研究内容の説明

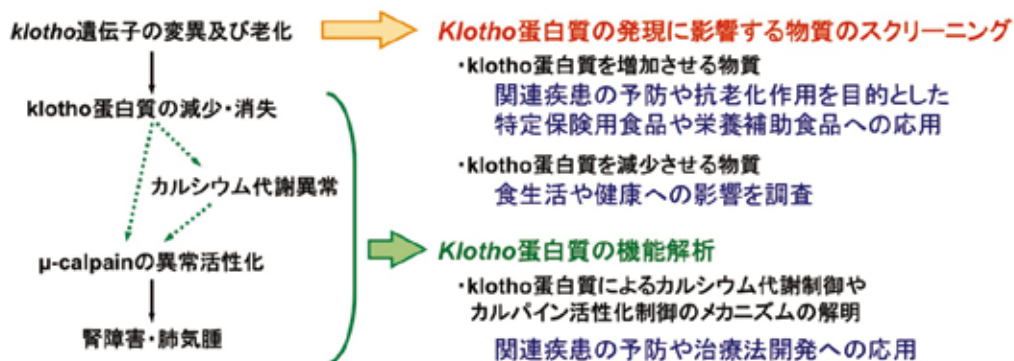
本研究では、老化に伴って *klotho* 蛋白質の発現が減少する仕組みや、*klotho* 蛋白質の機能、特に *klotho* 蛋白質によるカルシウム調節機構について明らかにしていくことで、老化関連疾患の予防や治療法の開発を目指している。

2 研究の独創性

calpain の活性亢進という蛋白質分解異常が老化関連疾患に関与している可能性を示した。*Klotho* 蛋白質や calpain 蛋白質の発現、もしくはカルシウム濃度のコントロールにより、腎障害や肺気腫などの老化関連疾患を総合的に抑えることを目指している。

3 今後の展開

ヒト由来培養細胞株を利用して *klotho* 蛋白質の発現変化を検出する方法を開発している。*klotho* 蛋白質の発現に影響を与える食品成分などをスクリーニングすることで、抗老化作用を示す栄養補助食品や特定保健用食品に応用できる可能性がある。また、calpain 蛋白質の発現に影響を与える成分などもスクリーニングする。



4 関連資料（論文、特許等）、研究室 HP

Hiroshi Many, Keiko Akasaka-Many, Tamao Endo: Klotho protein deficiency and aging. *Geriatr. Gerontol. Int.*, 10(Supply.1), S80-S87, 2010

萬谷博, 赤阪-萬谷啓子, 遠藤玉夫: *klotho* マウスを用いた抗老化研究. *薬学雑誌*, 130(1), 3-9, 2010

萬谷博, 遠藤玉夫: *Klotho* 遺伝子による proteolysis の制御と老化. *基礎老化研究*, 27(2), 91-98, 2003

Hiroshi Many, Mitsushi Inomata, Toshihiko Fujimori, Naoshi Dohmae, Yuji Sato, Koji Takio, Yo-ichi

Nabeshima, Tamao Endo: Klotho protein deficiency leads to overactivation of μ -calpain.

J. Biol. Chem., 277(38), 35503-35508, 2002

5 メッセージ

(活用分野や共同研究の希望先など)

製薬メーカー、機能性食品・サプリメント関連企業

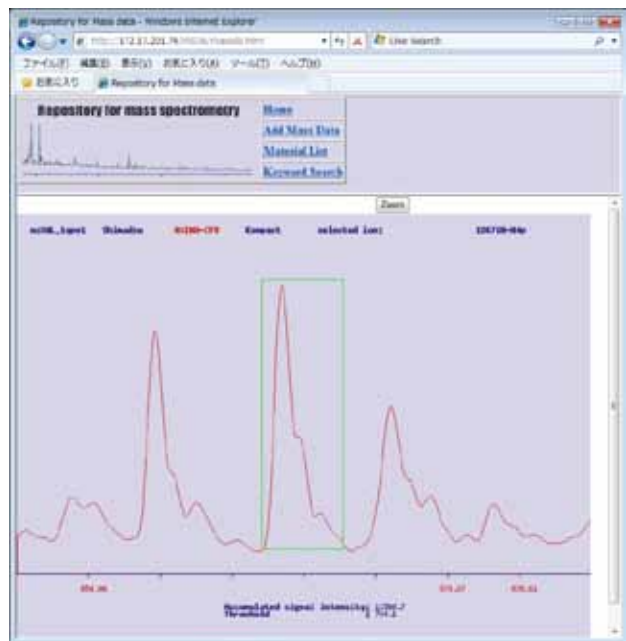
3 質量分析データリポジトリの開発

研究者（所属）	森澤拓、廣田三佳子、岩本真知子、戸田年総、三浦ゆり （老化機構研究チーム・プロテオーム）
カテゴリー・キーワード	バイオインフォマティクス、バイオデータベース

1 研究の概要

●背景及び目的

質量分析装置による解析手法は、生命科学研究において大きな役割を果たしており、情報交換、共有化、再解析などのために、質量分析データリポジトリの構築が強く求められている。本研究は、筆者らが開発してきた「プロテオーム研究用の研究情報管理システム」のソフトウェアライブラリを活用しオープンソースの質量分析リポジトリの開発を行うことで、研究者の情報交換等を推進する。



●研究内容の説明

日進月歩で開発がすすんでいる最新の質量分析装置から出力されるスペクトラムデータは、検討すべき項目が多く、リポジトリ構築のためのデータフォーマットの作成は困難が多かった。また、実装すべき解析機能の開発も難しかった。東京都健康長寿医療センター研究所では、複数の質量分析装置を用いて老化機構の解明や、疾患マーカーの探索のためにプロテオーム研究を行っており、それらの機器から出力される質量分析データのリポジトリを Apache-PHP-PostgreSQL システムとして開発を行った。

2 研究の独創性

- プロテオーム研究を推進する Human Proteome organization (HUPO) は、プロテオーム研究情報交換用にデータフォーマットの標準化を推進しており、質量分析のためのデータフォーマット mzML が 2009 年 ver1.10 をリリースし、多くの質量分析装置がサポートを行うようになってきた。本研究で開発する質量分析データリポジトリシステムは、そのようなオープンで標準的なデータ形式に対応させ、複数のメーカーの様々な機種 of 質量分析データを共有、閲覧、再解析が行えるよう開発し、多様な活用が期待できる。ソースファイルは、インターネット上で公開し自由な活用を促したい。

3 今後の展開

- 本研究開発では、質量分析データの情報交換、共有化、再解析を促進することを目標とするだけでなく、世界的なヒトプロテオームプロジェクト研究の成果を活用できるよう Chromosome-Centric Human Proteome データベースとのリンク機能を開発し、最新の知見とアノテートできるよう開発を実施したい。Swiss Inst. の neXtProt は、Human Proteome Project のサポートを表明しており、ホームページ上で対応 XML データとのリンクの開発を行いたい。

4 関連資料（論文、特許等）、研究室 HP

- 開発したソースファイルのダウンロードを下記から行えます。

<http://sourceforge.net/projects/lmsforproteomi/?source=directory>

5 メッセージ

(活用分野や共同研究の希望先など)

- 本開発は、LGPL ライセンスのオープンソース開発であり、生命科学研究用ソフトウェアや機器の開発の際、本ソフトの利用が期待される。

4 老化と疾患のバイオマーカー探索

研究者（所属）

三浦ゆり、森澤拓、岩本真知子、戸田年総、廣田三佳子
（老化機構研究チーム・プロテオーム）

カテゴリー・キーワード

プロテオーム、バイオマーカー探索

1 研究の概要

●背景及び目的

私たちのからだを構成している細胞の中には約10万を超えるタンパク質があり、様々な生命現象を支える機能分子として働いている。老化や疾患では、これらのタンパク質に様々な異常が起きていると考えられる。私たちは、からだの中のタンパク質を二次元電気泳動で分離し、コンピュータ画像解析によって老化や疾患で起きる変化を見つけ出す。そして、質量分析法によってそのタンパク質の同定と構造の異常を明らかにし、老化や疾患の指標となるバイオマーカーを探索する。

●研究内容の説明



細胞や組織の
サンプル



二次元電気泳動で
タンパク質を分離する



コンピュータ画像処理で異常なタンパク質を検出する



異常なタンパク質を取り出す



質量分析でタンパク質を詳しく調べる

2 研究の独創性

- 抗体やレクチンによるサンプルの濃縮を行い、糖タンパク質などに的を絞ったフォーカストプロテオミクスも行う。

3 今後の展開

共同研究を通じて様々な疾患の原因タンパク質を検出し、同定する技術を有している。これまでに確立された技術を生かしてバイオマーカーの探索を行うとともに、新しい技術の共同開発も行う。

4 関連資料（論文、特許等）、研究室 HP

Miura, Y., Sato, Y., Arai, Y., Abe, Y., Takayama, M., Toda, T., Hirose, N., and Endo, T.: Proteomic analysis of plasma proteins in Japanese semisuper centenarians. *Exp. Gerontol.* 46, 81-85, (2011)

Akimoto, Y., Miura, Y., Toda, T., Wolfert, M. A., Wells, L., Boons, G. J., Hart, G. W., Endo, T., Kawakami, H. : Morphological changes in diabetic kidney are associated with increased O-GlcNAcylation of cytoskeletal proteins including < alpha >-Actinin 4, *Clinical Proteomics*, 8, 15, (2011)

Ogawa, Y., Miura, Y., Harazono, A., Kanai - Azuma, M., Akimoto, Y., Kawakami, H., Yamaguchi, T., Toda, T., Endo, T., Tsubuki, M., Yanoshita, R.: Proteomic analysis of two types of exosomes in human whole saliva. *Biol. Pharm. Bull*, 34, 13-23, (2011)

Toda, T., Nakamura, M., Morisawa, H., Hirota, M., Nishigaki, R., and Yoshimi, Y.: Proteomic approaches to oxidative protein modifications implicated in the mechanism of aging. *Geriatr. Gerontol. Int.*, 10, S25-S31, (2010)

5 メッセージ

（活用分野や共同研究の希望先など）

大学、病院、研究所などとの共同研究のほか、医薬品メーカー、バイオ計測分析機器メーカー、臨床検査関連企業等との共同開発を希望する。

5 酸化ストレスに対する適応応答能の評価

研究者（所属）

三浦ゆり、森澤拓、岩本真知子、戸田年総、遠藤玉夫
（老化機構研究チーム・プロテオーム）

カテゴリー・キーワード

酸化ストレス、適応応答、プロテオーム

1 研究の概要

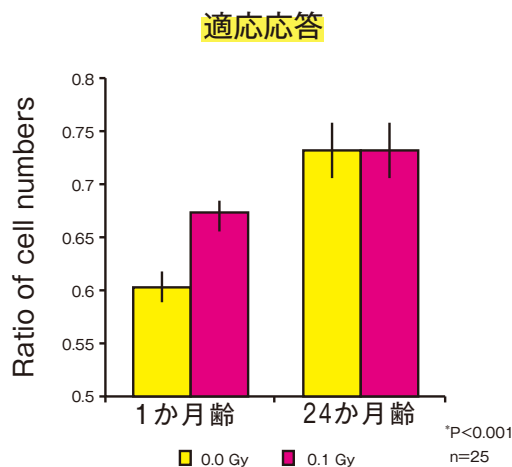
●背景及び目的

酸化ストレスは老化の原因のひとつであるだけでなく、さまざまな疾患や病態に直接関与していることがわかっている。このため一般的には、抗酸化物質の摂取や適切な生活習慣が、アンチエイジングによいとされている。しかし本研究は、生体が本来持っている力である、ストレスによって抵抗力を獲得する性質、すなわち適応応答能に着目した。

酸化ストレスに対する適応応答能に及ぼす加齢の影響を調べたところ、加齢により適応応答能が低下することが明らかになり、老化には適応応答能の低下による抵抗力の低下も要因となっていることが示唆された。そこで、この適応応答能のバイオマーカーが老化バイオマーカーのひとつとなるものと考え、適応応答に関与するタンパクを網羅的に解析した。

●研究内容の説明

若齢動物の細胞では、予め低線量放射線による弱い酸化ストレスを負荷しておいた方が、その後の大きな酸化ストレスに対する傷害が少なく、適応応答が認められたが、この適応応答能は加齢により低下し、老齢動物の細胞では認められなかった。



2 研究の独創性



適応応答のバイオマーカーとなるタンパク質をプロテオミクスを用いて探索している。

3 今後の展開

適応応答能を評価するバイオマーカーを開発することにより、アンチエイジング医療や機能性食品の評価等に利用できると思われる。

4 関連資料（論文、特許等）、研究室 HP

Miura, Y.: Proteomic approach for biomarker discovery in radioadaptive responses- Age-dependent variations of cell response to low-dose radiation- *Biological Sciences in Space*, 23, 17-22, 2009

Miura, Y., Kano, M., Yamada, M., Nishine, T., Urano, S., Suzuki, S., Endo, T., and Toda, T.: Proteomic study on X-irradiation - responsive proteins and aging: Search for responsible proteins for radiation adaptive response. *J. Biochem.*, 142, 145-155, 2007

Miura, Y.: Oxidative stress, radiation adaptive responses, and Aging. *J. Radiat. Res.* 45: 357-372, 2004

Miura, Y., Abe, K., Urano, S., Furuse, T., Noda, Y., Tatsumi, K. and Suzuki, S.: The adaptive response and the influence of aging: Effects of low dose irradiation on cell growth of cultured glial cells. *Int. J. Radiat. Biol.* 78: 913-921, 2002

5 メッセージ

(活用分野や共同研究の希望先など)

製薬メーカー、健康食品・サプリメント関連企業との共同研究を希望する。

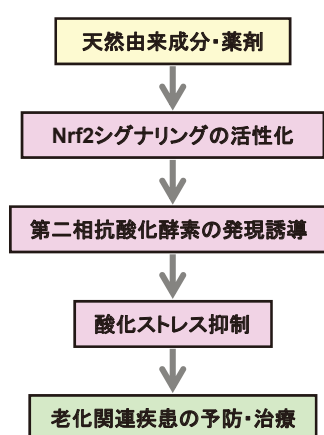
6 抗酸化酵素の発現誘導による酸化ストレスの抑制

研究者（所属）	藤田泰典、伊藤雅史（老化機構研究チーム・老化バイオマーカー）
カテゴリー・キーワード	酸化ストレス、Nrf2、第二相酵素

1 研究の概要

●背景及び目的

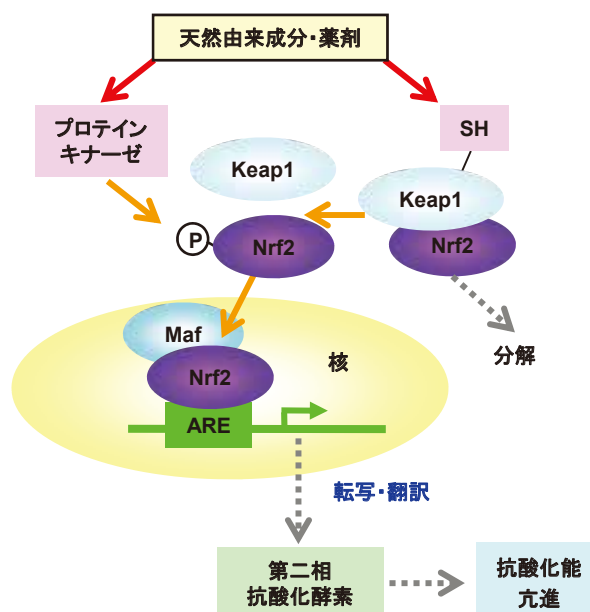
酸化ストレスは老化、様々な老化関連疾患に関与しており、生体内の抗酸化能を高めることは、それらの予防・治療に有効な手段として期待されている。野菜や果物に含まれているファイトケミカルの多くには抗酸化能があるとされているが、近年、それらは生体内で直接的に抗酸化物として働くのではなく、内因性の抗酸化酵素の発現誘導を介して、間接的に酸化ストレスを抑制しているものと考えられている。本研究グループでは、転写因子 Nrf2 により発現が制御されている第二相抗酸化酵素に着目し、Nrf2 シグナリングを活性化する天然由来成分・薬剤による酸化ストレスの抑制、老化関連疾患の予防・治療を目指している。



●研究内容の説明

転写因子 Nrf2 は ARE (Antioxidant Response Element) への結合を介して転写を活性化し、第二相抗酸化酵素の発現を誘導することにより、酸化ストレスを抑制する。通常 Keap1 と結合した Nrf2 は分解されているが、ブロッコリー、ターメリックに含まれるスルホラファン、クルクミン等のファイトケミカル、薬剤等により Keap1 の SH 基が修飾されると、Nrf2 は Keap1 から遊離し核移行する。また、Nrf2 のリン酸化もその核移行を促進する。

本研究グループでは、これまでに Nrf2 シグナリングの活性化を介した第二相抗酸化酵素の発現誘導により酸化ストレスを抑制する天然由来成分・薬剤を複数同定している。

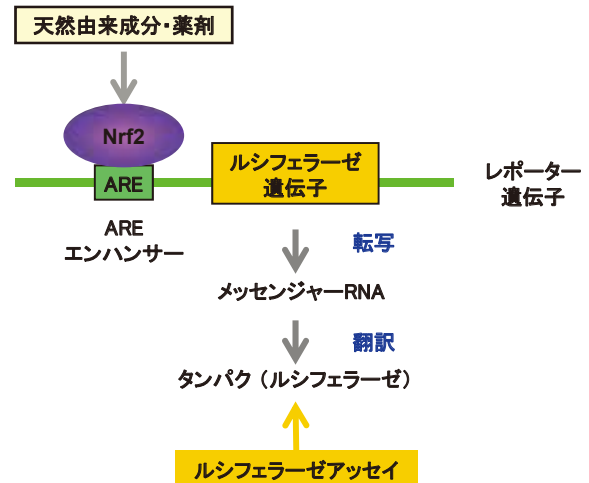


2 研究の独創性

Nrf2 シグナリングの活性化を介した第二相抗酸化酵素の発現誘導能を評価するために、ホタルルシフェラーゼ遺伝子をレポーターとして用いる。

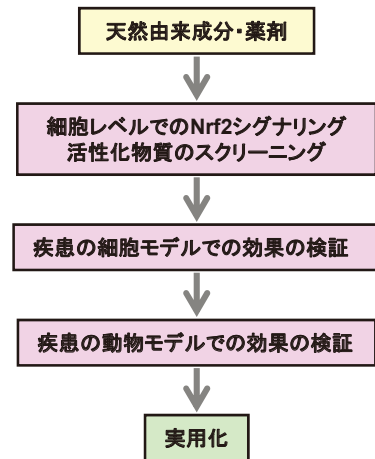
レポーター遺伝子を導入した細胞に天然由来成分、薬剤を投与後、ルシフェラーゼアッセイを行い、Nrf2 シグナリングの活性化（ARE エンハンサー活性）を評価する。

生物発光のため高感度であり、測定方法も簡便であることから、多検体のスクリーニングが可能である。



3 今後の展開

細胞レベルでのスクリーニングにより Nrf2 シグナリングを活性化する天然由来成分、薬剤を同定した後に、疾患の細胞・動物モデルで、酸化ストレス抑制効果、老化関連疾患の予防・治療効果を検証し、実用化を目指す。



4 関連資料（論文、特許等）、研究室 HP

- Hamada N, Tanaka A, Fujita Y, Itoh T, Ono Y, Kitagawa Y, Tomimori N, Kiso Y, Akao Y, Nozawa Y, Ito M. Involvement of heme oxygenase - 1 induction via Nrf2/ARE activation in protection against H₂O₂ - induced PC12 cell death by a metabolite of sesamin contained in sesame seeds. *Bioorg Med Chem* 19:1959 - 1965, 2011.
- Tanaka A, Hamada N, Fujita Y, Itoh T, Nozawa Y, Iinuma M, Ito M. A novel kavalactone derivative protects against H₂O₂ - induced PC12 cell death via Nrf2/ARE activation. *Bioorg Med Chem* 18:3133 - 3139, 2010.
- Umemura K, Itoh T, Hamada N, Fujita Y, Akao Y, Nozawa Y, Matsuura N, Iinuma M, Ito M. Preconditioning by sesquiterpene lactone enhances H₂O₂ - induced Nrf2/ARE activation. *Biochem Biophys Res Commun* 368:948 - 954, 2008.

5 メッセージ

（活用分野や共同研究の希望先など）

製薬メーカー、機能性食品・サプリメント関連企業

7 剖検 2320 例におけるアミノ酸置換を伴う多型 24 万個の解析

研究者（所属）

田中雅嗣（老化制御研究チーム・健康長寿ゲノム探索）

カテゴリー・キーワード

全エクソン領域、機能的多型、関連解析

1 研究の概要

●背景及び目的

研究所に集積されている高齢者の剖検例は 7500 例以上である。1984 年以前の約 5000 例についてはパラフィン包埋組織が残されている。1995 年～2012 年の約 2500 例については凍結組織が保存されており、DNA 解析が可能である。

- 1) 剖検例においては全てのカルテが保存されており、臨床所見と剖検所見の照合が可能
- 2) 喫煙歴・飲酒歴などの生活習慣に関する情報が完備
- 3) 全身における動脈硬化度を定量的に評価
- 4) 臨床的に診断された癌と剖検時に発見された潜在癌の両者をデータベース化
- 5) 約 90% の症例において開頭剖検が実施され、詳細な神経病理学的所見が記載され、高齢者ブレインバンクに登録されている、などの特徴がある。

本研究は病理学的診断に裏付けられた明確な表現型と遺伝子多型の関連を探索するために開始された。

●研究内容の説明

剖検 2320 例において Illumina 社の HumanExome BeadChip を用いて、全エクソン領域に存在するアミノ酸置換を伴う機能的多型 24 万個を解析した。肺癌・胃癌・大腸癌などの悪性新生物、関節リウマチ、パーキンソン病など、高齢者疾患に関連する遺伝子の機能的多型を同定した。

2 研究の独創性

- 動脈硬化の進展ならびに認知症の発症に関与する ApoE 多型、飲酒後のアセトアルデヒドの分解速度を規定する ALDH2 多型、組織適合性抗原 (HLA) の多型は全てアミノ酸置換を伴う機能的多型である。これらの多型を含めて 24 万個の多型を網羅的解析することによって、疾患感受性を規定する遺伝子多型を発掘することができる。薬剤の代謝速度を規定する遺伝子多型を網羅的に解析し、副作用の発生予防など個人の適性に応じた治療法の選択が可能になる。同時に疾患発症機構の解明により、新しい治療薬開発の標的を定めることができる。

3 今後の展開

Life Technology 社の半導体シーケンサ Ion PGM ならびに最新鋭の Ion Proton を駆使して、全エクソン領域ならびに全ゲノム領域の疾患関連遺伝子を探索する。日本人に固有の疾患感受性遺伝子多型を発見できる。順次有用なカスタム BeadChip を創出し、安価に疾患感受性遺伝子多型を検査することを可能にする。個人の遺伝的特性に応じた生活習慣の改善法を提案する。本プロジェクトの究極目標は「自分の未来を知って、生活習慣を改善し、健康長寿を実現することにある。

4 関連資料（論文、特許等）、研究室 HP

1. Sawabe M et al.: Mitochondrial haplogroups A and M7a confer a genetic risk for coronary atherosclerosis in the Japanese elderly: An autopsy study of 1,536 patients. *J Atheroscler Thromb*, 2010; 18: 166-75
2. ミトコンドリア DNA 一塩基多型データベース : <http://mtsnp.tmig.or.jp/mtsnp/index.shtml>
3. バイオリソースセンター : <http://www.tmgig.jp/brcgr/>
4. 高齢者ブレインバンク : <http://www.mci.gr.jp/BrainBank/>

5 メッセージ

(活用分野や共同研究の希望先など)

臨床的に診断された疾患群 500 例を提供して頂ければ、剖検 2320 例との比較により、高い統計的検出力 (statistical power) が保証される。臨床的に重要な機能的多型 (高いオッズ比) を発見することができる。

8 健康食品の長寿活性を測定する方法の開発

研究者（所属）

本田修二、本田陽子（老化制御研究チーム・健康長寿ゲノム探索）

カテゴリー・キーワード

長寿活性、線虫、寿命

1 研究の概要

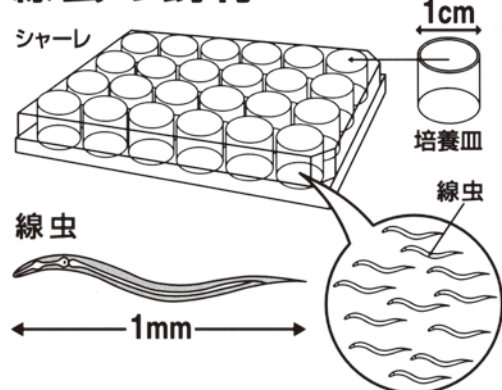
●背景及び目的

多くの健康食品・サプリメントが老化防止効果を持つと喧伝されている。確かに長寿、すなわち健康で長生きを実現するために環境、特に栄養の影響は大きい。高齢化社会を迎え、長寿をサポートするための健康食品は大いに期待されており、市場規模も拡大している。しかし製品の老化防止を評価するための方法は十分確立されてはいない。長寿のためには、種々のストレスに対する防御、解毒、免疫などが統合的に働くことが重要であると考えられる。本研究の目的は、従来のように特定の抗ストレス活性だけを測定するのではなく、寿命の延長や活動性の長期間保持といった生物の持つ統合的な老化防御力、すなわち長寿活性を評価する測定系を確立し、健康食品やサプリメント等のスクリーニングに役立てることである。

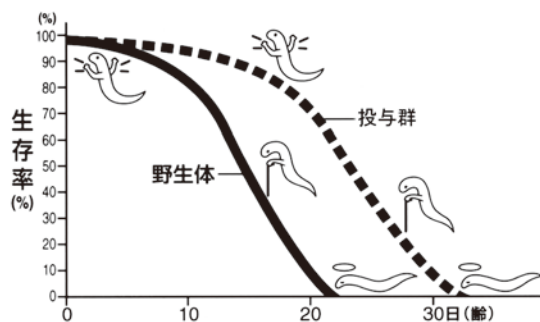
●研究内容の説明

近年の線虫 *Caenorhabditis elegans* を用いた個体の寿命に影響する遺伝子解析から、マウス等哺乳動物と類似した統合的な老化防御機構が備わっていることが明らかになってきた。そこでこの寿命が約3週間と短い線虫を用いて、個体の寿命や生涯にわたる活動性等への影響を測定し、長寿活性を評価する系を作製した。長寿活性を持つ健康食品・サプリメント類のスクリーニングに役立てるものである。

線虫の飼育



線虫の寿命



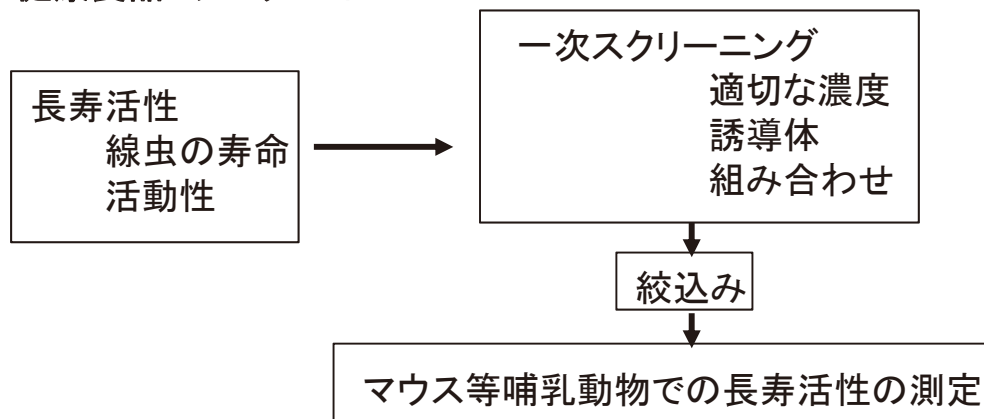
2 研究の独創性

DNA や脂質の酸化障害抑制やスーパーオキシドジスムターゼ (SOD) 活性などを用いた抗酸化活性はよく使われる測定法の一つであるが、試験管内での抗酸化力が健康効果や老化防止効果と必ずしも相関するわけではない。長寿のためには、種々のストレスに対する防御、解毒、免疫などが統合的に働くことが重要であると考えられる。本研究はモデル動物線虫を用いて個体レベルで統合的な老化防止力、すなわち長寿活性を評価できる点に新規性がある。

3 今後の展開

現在水溶性物質の長寿活性を測定する系を確立した。今後脂溶性物質等を測定する系を確立する。本系は測定が容易なことから種々の誘導体の評価や広い範囲のドーズ評価、組み合わせ等、多数の検定が可能となっている。この結果から絞り込むことによりマウス等哺乳動物を用いた長寿活性評価が可能となる。

健康食品・サプリメント



4 関連資料 (論文、特許等)、研究室 HP

1. Honda Y *et al.* Genes down-regulated in spaceflight are involved in the control of longevity in *Caenorhabditis elegans*. *Scientific Reports* 2: 487 (2012)
2. Honda Y *et al.* Life span-extending effects of royal jelly and its related substances on the nematode *Caenorhabditis elegans*. *PLoS One* 6(8): e23527 (2011)
3. Honda Y, Tanaka M, Honda S. Trehalose extends longevity in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Aging Cell* 9: 558-569 (2010)
4. 職務発明「老化防止剤」特許出願中 (特願 2011-75845)

5 メッセージ

(活用分野や共同研究の希望先など)

製薬メーカー、健康食品・サプリメント関連企業との共同・受託研究を行い、健康食品の長寿活性に関するスクリーニングを行います。

9 慢性閉塞性肺疾患（COPD）予防・治療薬の開発

研究者（所属）

石神昭人（老化制御研究チーム・分子老化制御）

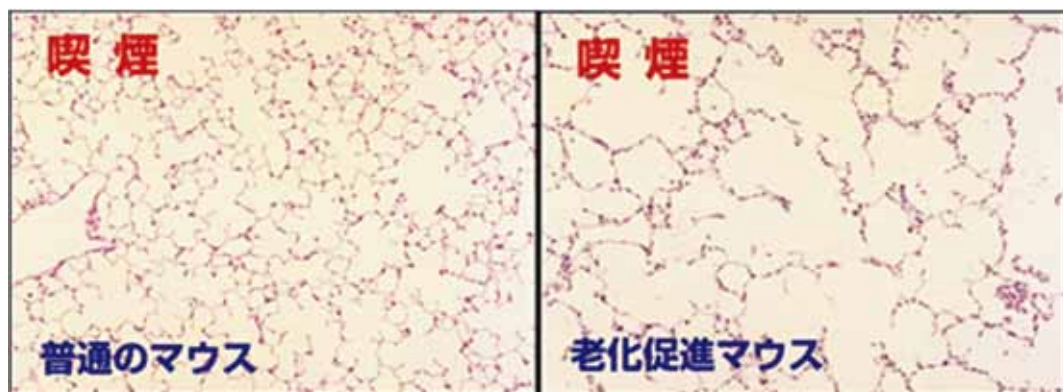
カテゴリー・キーワード

ビタミンC不足マウス、COPD、慢性閉塞性肺疾患、ビタミンC

1 研究の概要

●背景及び目的

我々は、ビタミンCを合成できない遺伝子破壊マウスを開発した。このマウスにビタミンC欠乏症である壊血病にならない少量のビタミンCを与えて飼育すると、肺胞径が早期に拡大し、ヒトの老人肺と同じ病理所見が認められた。さらに、このマウスに喫煙させると、正常マウスでは肺にほとんど変化が認められなかったにもかかわらず、慢性閉塞性肺疾患（COPD）の主要な病理変化である肺気腫、すなわち肺胞の破壊による気腔の拡大が生じた。しかも、マウスの喫煙実験で一般に実施される期間の1/3という短期間の喫煙で、高度の肺胞破壊が確認できた。このビタミンC合成不全マウスを用いれば、COPDの予防・治療薬の開発が可能となる。



ビタミンC不足マウスに喫煙させると、正常なマウスに比べて著しい肺胞の破壊を引き起こし、COPDを発症した。

2 研究の独創性

ビタミンC合成不全マウスは我々の研究所で開発したマウスであり、国内外に類似する実験動物は存在しない。

3 今後の展開

WHOの統計では、COPDは世界の死亡原因の第4位にランクされ、今後、ますます患者数と死亡率が高まることが予測される。日本でも約530万人の患者がいると推定される。COPD患者の90%以上は喫煙者で、1日の喫煙本数と喫煙期間に、比例してCOPDの発症率は高まる。そのためCOPDは別名『タバコ病』とも言われる。我々は、COPDの発症に老化が深く関わり、ビタミンC不足が喫煙によるCOPDの発症リスクを高めることを明らかにした。COPDの治療薬は未だ開発されていない。ビタミンC合成不全マウスを用いれば、COPDの発症機構の解明や治療薬の開発が可能となる。

4 関連資料（論文、特許等）、研究室HP

1. Sato, T., Seyama, K., Sato, Y., Mori, H., Souma, S., Akiyoshi, T., Kodama, Y., Mori, T., Goto, S., Takahashi, K., Fukuchi, Y., Maruyama, N. and Ishigami, A. : Senescence Marker Protein-30 Protects Mice Lungs from Oxidative Stress, Aging and Smoking. *Am J Respir Crit Care Med*, 174: 530-537 (2006)
2. Kondo, Y., Inai, Y., Sato, Y., Handa, S., Kubo, S., Shimokado, K., Goto, S., Nishikimi, M., Maruyama, N. and Ishigami, A. : Senescence Marker Protein 30 Functions as Gluconolactonase in L-Ascorbic Acid Biosynthesis and Its Knockout Mice Are Prone to Scurvy. *Proc Nat Acad Sci USA*, 103: 5723-5728 (2006)
3. <http://www.aging-regulation.jp/>

5 メッセージ

(活用分野や共同研究の希望先など)

医薬品や機能性食品の開発を行う企業との共同研究・共同開発を希望する。

10 機能性食品・サプリメントの抗酸化評価系

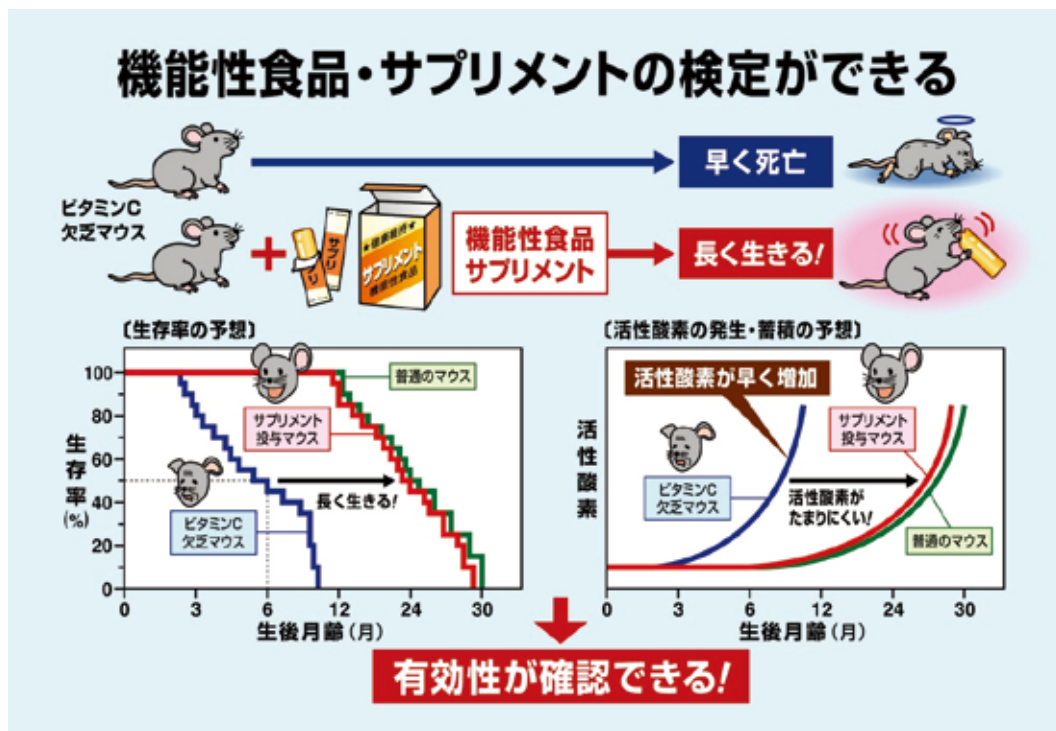
研究者（所属）	石神昭人（老化制御研究チーム・分子老化制御）
カテゴリー・キーワード	ビタミンC不足マウス、機能性食品、サプリメント、抗酸化、ビタミンC

1 研究の概要

●背景及び目的

我々は、ビタミンCを合成できない遺伝子破壊マウスを開発した。また、このマウスをビタミンCの少ないエサで飼育したところ、普通のマウスに比べて寿命が1/4になることを明らかにした。寿命短縮の原因のひとつはビタミンC不足による活性酸素の増加と考えられる。

我々が開発したビタミンCを合成できない遺伝子破壊マウスは、『抗酸化能力』を持つ機能性食品・サプリメントなどの有効性や安全性を正しく評価するヒトのモデル動物として有用である。



2 研究の独創性

ビタミンC合成不全マウスは我々の研究所で開発したマウスであり、国内に類似する実験動物は存在しない。このマウスは抗酸化能を持つ機能性食品・サプリメントの優れた評価系となる。

3 今後の展開

ビタミンCを合成できない遺伝子破壊マウスに壊血病にならない少量のビタミンCを与えて飼育する。同時に、評価したい機能性食品・サプリメントを餌や飲み水から与え、マウスの生存率や細胞内、組織中での活性酸素の量を与えなかった群と比較することにより、機能性食品・サプリメントの有用性を評価できる。科学的データに基づく機能性食品・サプリメントの研究・開発は、消費者に安心感を与え、適正な摂取量を提示するためにもとても大切な事である。

4 関連資料（論文、特許等）、研究室HP

1. Sato, T., Seyama, K., Sato, Y., Mori, H., Souma, S., Akiyoshi, T., Kodama, Y., Mori, T., Goto, S., Takahashi, K., Fukuchi, Y., Maruyama, N. and Ishigami, A. : Senescence Marker Protein - 30 Protects Mice Lungs from Oxidative Stress, Aging and Smoking. *Am J Respir Crit Care Med*, 174: 530-537 (2006)
2. Ishigami, A., Fujita, T., Handa, S., Shirasawa, T., Koseki, H., Kitamura, T., Enomoto, N., Sato, N., Shimosawa, T. and Maruyama, N. : Senescence marker protein-30 knockout mouse liver are highly susceptible to TNF - alpha - and Fas - mediated apoptosis. *Am J Pathol*, 161: 1273-1281 (2002)
3. <http://www.aging-regulation.jp/>

5 メッセージ

(活用分野や共同研究の希望先など)

食品や医薬品開発を行う企業との共同研究・受託研究を希望する。

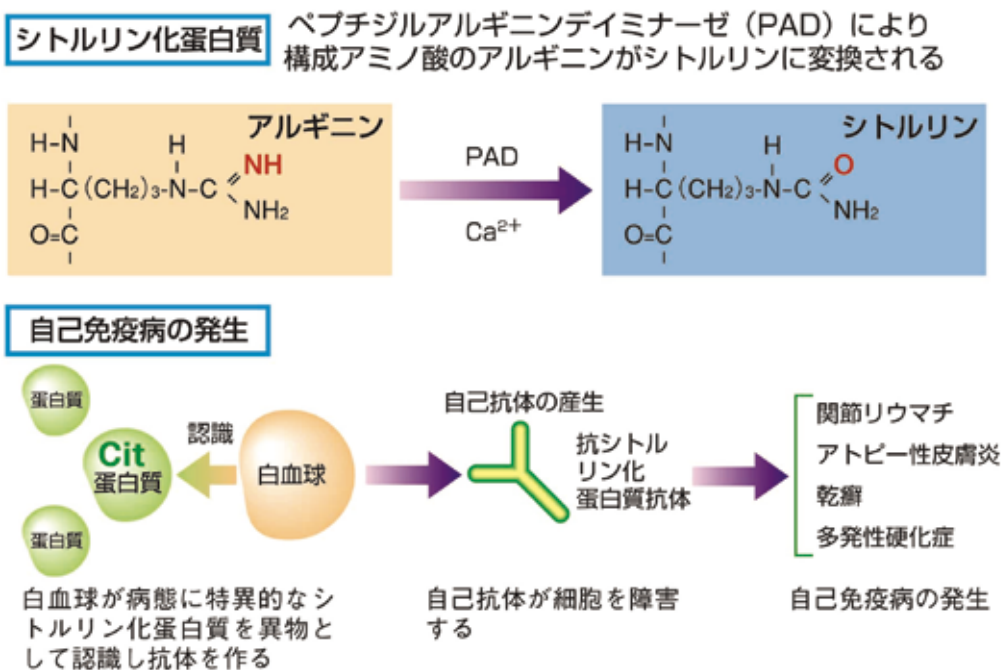
11 シトルリン化蛋白質を指標とした臨床検査試薬の開発

研究者（所属）	石神昭人（老化制御研究チーム・分子老化制御）
カテゴリー・キーワード	シトルリン化蛋白質、臨床検査試薬、関節リウマチ、乾癬、アトピー性皮膚炎、アルツハイマー病

1 研究の概要

●背景及び目的

関節リウマチ（RA）は、全身の関節が腫れて痛み、関節の破壊をもたらす自己免疫疾患の1つである。生体内で生ずるシトルリン化蛋白質は、免疫系から異物として認識され、それに対する自己抗体が産生される。シトルリン化蛋白質に対する自己抗体の有無を調べる関節リウマチの臨床検査キットは、約90%の検出成績を上げている。しかし、生体内でどのような蛋白質がシトルリン化を受けるか明らかではない。新しいシトルリン化蛋白質の同定は、より高感度・高精度な臨床検査試薬の開発につながる。

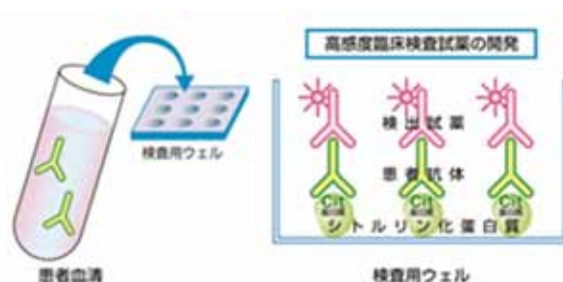


2 研究の独創性

シトルリン化蛋白質を網羅的に検出するシステムは我々しか持っていない。

3 今後の展開

シトルリン化蛋白質が原因となる疾患は、関節リウマチ以外にもある。我々は、高齢者に多く発症する皮膚炎症性角化不全症である乾癬や子供から大人まで患者数が多いアトピー性皮膚炎の原因が不完全なシトルリン化蛋白質の形成によることを見出している。シトルリン化蛋白質を指標とした臨床検査試薬は、関節リウマチ以外にも多くの疾患に適応拡大できる可能性を秘めている。



4 関連資料（論文、特許等）、研究室 HP

1. Ishigami, A., Uchida, Y., Miyazaki, T., Handa, S., Choi, E.K., Kim, Y.S., Kasahara, Y., Maruyama, N. : Two novel sandwich ELISAs identify PAD4 levels and PAD4 autoantibodies in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* (2012)
2. 『PAD4 及び抗 PAD4 抗体の測定方法並びに関節リウマチの検出方法』平成 19 年 12 月 25 日出願（出願番号 2007-332344）
3. 『抗シトルリン化 GFAP モノクローナル抗体及びその用途』平成 19 年 12 月 25 日出願（出願番号 2007-332269）
4. <http://www.aging-regulation.jp/>

5 メッセージ

（活用分野や共同研究の希望先など）

企業との共同研究・共同事業を希望する。

12 水素分子関連食品及び治療薬の開発と評価

研究者（所属）	大澤郁朗（老化制御研究チーム・生体環境応答）
カテゴリー・キーワード	水素分子、酸化ストレス、活性酸素、ガス

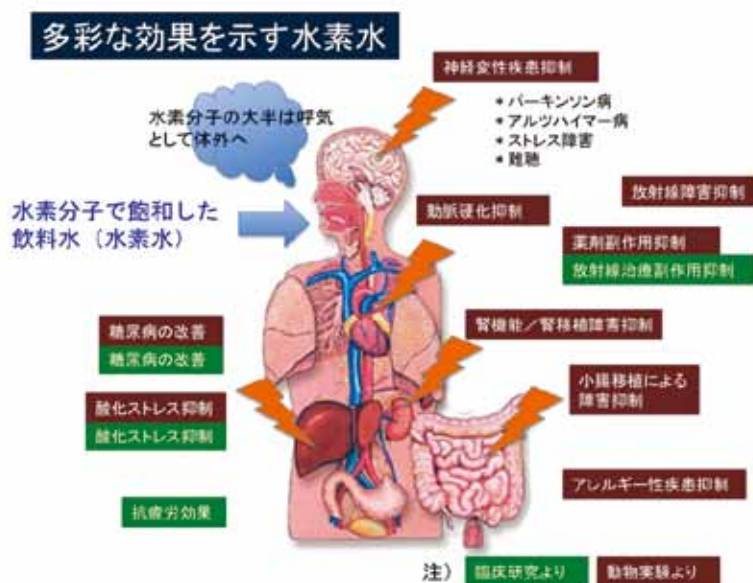
1 研究の概要

●背景及び目的

水素分子が活性酸素種を還元し、酸化ストレスの軽減によって疾患治療へ応用できることを私たちは2007年に初めて報告した。以降、世界中の研究者によって水素の生理活性に関する論文が200以上報告されている。私たちは、水素の一層効果的な利用法開発とその作用メカニズムの解明に取り組むことで、水素による健康長寿の実現に向けた研究を進めている。

●研究内容の説明

マウスやラットなどの小動物を用いて、水素ガスの吸引により脳や心臓等の虚血再灌流障害が抑制されること、高眼圧緑内障に水素点眼薬が有効であること、また、水素を高濃度に含む水（水素水）を飲むことで、神経疾患や生活習慣病等の多様な疾患で予防・治療効果があることを示してきた（図参照）。また、水素には放射線障害を抑制する効果もある。



2 研究の独創性

水素分子は気体であることから、生体内で活性酸素が発生する場所に直接作用することができる。このような物質は他に無い。しかも毒性の高い活性酸素種とのみ反応する。私たちの腸内で細菌が常に水素を発生しているので安全性も高い。

水素分子は適切な薬の無い脳梗塞や心筋梗塞の急性期の治療や、がんの放射線治療におけるQOLの改善に向けて臨床研究が始まっている。

3 今後の展開

私たちは、現在、難治性疾患の治療や薬の副作用抑制などに向けた水素分子の利用を進めるため、動物と細胞を用いた研究を行っている。その為に水素濃度を厳密にコントロールできる培養システムや測定器を完備している。

一方、安全で効果的な利用には、分子レベルで何が起きているのか解明する必要がある。例えば、私たちの最近の研究から水素には生体の抗酸化力を高める作用があることが解ってきた。水素水などは既に市場に出回っていることから、水素分子の作用メカニズムに関する研究が急務となっている。

4 関連資料（論文、特許等）、研究室 HP

論文

- Ohsawa I 他 : Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. Nat Med, 2007; 13: 688-694.
- Terasaki Y 他 : Hydrogen therapy attenuates irradiation - induced lung damage by reducing oxidative stress. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2011; 301: L415-426.

特許

- 発明名 : 生体内の有害な活性酸素及び／又はフリーラジカル除去剤 (特許出願 2007-531053)
発明者 : 太田成男、大澤郁朗

5 メッセージ

(活用分野や共同研究の希望先など)

水素分子には、私たちの予想を超えた新たな生理効果が続々と報告されている。新たな提案をお待ちしている。

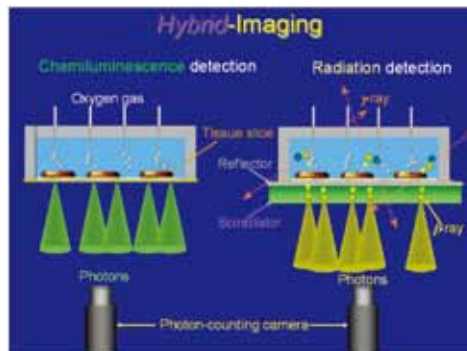
13 リアルタイムバイオラジオグラフィ法

<p>研究者（所属）</p>	<p>佐々木徹（老化制御研究チーム・生体環境応答）</p>
<p>カテゴリー・キーワード</p>	<p>リアルタイムバイオラジオグラフィ、ケミルミネッセンス、ポジトロン放出核種、活性酸素、老化</p>

1 研究の概要

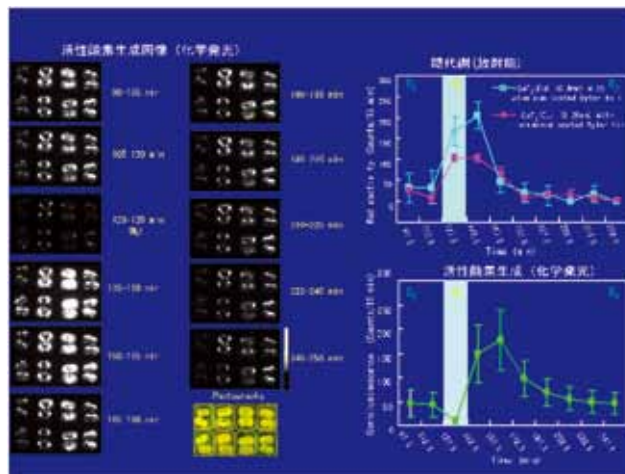
●背景及び目的

ポジトロン放出核種を用い、生存能を有している組織切片の代謝・機能をリアルタイムに画像化・解析する新しいオートラジオグラフィ法「リアルタイムバイオラジオグラフィ法」を開発した。「鏡面化シンチレータ」は本法を実施するための必須要素で、本法を光技術（バイオイメージング法）と融合させることが可能となり、前述の放射線と化学発光・蛍光の複合計測法という新しい画像収集法である。



●研究内容の説明

本法の実施例として、脳組織生切片における活性酸素の生成を化学発光試薬による化学発光計測から、糖代謝を [¹⁸F]FDG による放射線計測から、リアルタイムで可視化することに成功した（右図）。



2 研究の独創性

従前のオートラジオグラフィは試料中の放射性同位元素の静的な二次元分布の画像を収集する。リアルタイムバイオリラジオグラフィは、生存能を有している組織切片の代謝（糖代謝、活性酸素生成）・機能（神経伝達）をリアルタイム（動的）に画像化・解析する新しいオートラジオグラフィ法である。

3 今後の展開

- (1) 脳の低酸素-再酸素過程における糖代謝、活性酸素生成の解析研究への応用。
- (2) 活性酸素の生成とその消去能に関する研究への応用。
- (3) 加齢に伴う活性酸素生成の変化に関する研究への応用
- (4) ^{32}P やPET核種など比較的エネルギーの高いベータ線放出核種を用いた動的オートラジオグラフィ研究への応用。

4 関連資料（論文、特許等）、研究室HP

1. 佐々木徹、岩本明憲、坪井寿、加藤徹、工藤寛之、加沢エリト、渡辺恭良、リアルタイムバイオリラジオグラフィ法、Radioisotopes 55:585-598, 2006年
2. Sasaki T., Iwamoto A., Tsuboi H. and Watanabe Y., Development of real-time bioradiographic system for functional and metabolic imaging in living brain tissue. Brain Res., 1077:161-169, 2006
3. Sasaki T, Unno K, Tahara S, Shimada A, Chiba Y, Hoshino M, Kaneko T, Age-related increase of superoxide generation in the brains of mammals and birds. Aging Cell, 7: 459-469, 2008

5 メッセージ

（活用分野や共同研究の希望先など）

ライフサイエンス研究、特に老化、神経科学分野での活用、PET診断の評価研究への活用が期待される。共同研究を希望。

14 β -アミロイドによって発現誘導されるシナプス蛋白の機能解析とアルツハイマー病髄液バイオマーカーへの応用

研究者（所属）

内田洋子（老化脳神経科学研究チーム・記憶神経科学）

カテゴリー・キーワード

アルツハイマー病、髄液バイオマーカー、シナプス蛋白

1 研究の概要

●背景及び目的

アルツハイマー病（AD）の治療は、早期（適切な時期）に開始されることが重要である。そのため、早期診断マーカーが必要となる。ADの初期病変はシナプスに現れるため、早期診断バイオマーカーとなるシナプス蛋白（その代謝産物）の探索が本研究の目的である。

●研究内容の説明

シナプス蛋白 calyntenin-3 は、 β -アミロイド（A β ）によって発現誘導され、A β 斑周囲の変性突起に蓄積する。蓄積する calyntenin-3 は、 γ -secretase によって切断されていない細胞内ドメイン（CTF）であり、神経毒性がある（図1）。これは、 γ -secretase による切断効率の低下がCTFを蓄積させ、神経変性を引き起こすことを示唆する。言い換えると、 γ -切断産物の減少は神経変性を反映するため、髄液中に放出される γ -切断産物（p3 peptide）量が、ADの進行度を反映した髄液バイオマーカーとなる可能性がある。

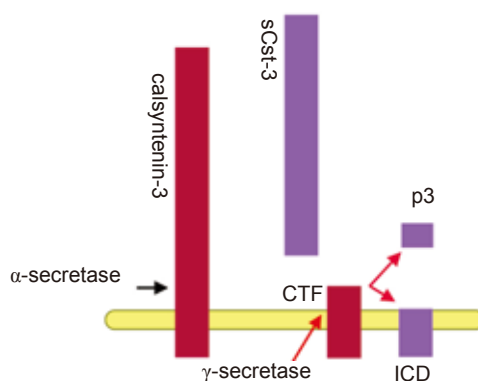


図1. Calyntenin-3の代謝様式

Calyntenin-3は、第一段階でsCst-3とCTFに分解される。CTFは、さらに γ -secretaseによってp3とICDに分解される。A β 斑周囲の変性突起に蓄積するのは、CTFである。

2 研究の独創性

Calsyntenin-3 が、これまでの髄液バイオマーカー（Aβ42、リン酸化タウ）よりも優れている点と、本研究の独創的な点は、以下のとおりである。

- 1) Calsyntenin-3 は AD で変性しやすいニューロンに分布する蛋白である。また、認知機能と関連するのはシナプス蛋白量であるため、calsyntenin-3（シナプス蛋白）は、Aβ42 やリン酸化タウよりも、進行度を反映したバイオマーカーとなる可能性が高い。
- 2) シナプス蛋白の多くは、剖検脳を対象としたパラフィン切片での検出が難しいため、従来の AD 研究の対象外であった。本研究の学術的基盤は、培養系→AD マウスモデル→ヒト AD という順序で築かれており、従来の AD 研究で見落とされていた蛋白に着目していることが特色である。

3 今後の展開

AD 患者髄液中での p3 peptide 量を測定するための高感度 ELISA（the two-site ELISA）法を開発し、これが AD の進行度を反映したバイオマーカーとなるかどうか、確認する予定である。

4 関連資料（論文、特許等）、研究室 HP

- 1) Uchida Y, Nakano S, Gomi F, Takahashi H: Up - regulation of calyntenin-3 by β -amyloid increases vulnerability of cortical neurons. *FEBS Lett*, 585(4), 651-656, 2011
- 2) Uchida Y, Gomi F, Murayama S, Takahashi H: Calyntenin-3 C-terminal fragment accumulates in dystrophic neurites surrounding Aβ plaques in Tg2576 mouse and Alzheimer' s disease brains: its neurotoxic role in mediating dystrophic neurite formation. *Am J Pathol*, in press.

5 メッセージ

（活用分野や共同研究の希望先など）

p3 peptide の高感度定量法の開発が成功し、それが AD の進行度を反映したバイオマーカーとなれば、AD の髄液診断薬として活用されると考えている。

15 動機付けに関わる神経回路の電気生理的解析

研究者（所属）	井上律子、三浦正巳（老化脳神経科学研究チーム・神経生理）
カテゴリー・キーワード	常同行動、強迫性障害、病態生理

1 研究の概要

●背景及び目的

チックなどの常同的な不随意運動は「不随意」とは言いながらも、患者本人に聞くと「何となくやりたい気持ちになって動かしている。動かすとほっとする。」と答える方がいる。行動（目的を持った動作）は、動機付け（欲求・やる気）によって引き起こされるので、常同的な不随意運動は動機付けの疾患ともいえる。

一般に、不随意運動は脳基底核の線条体の疾患で起こる。そうした疾患では、振るえや歩きづらさなど、運動主体の症状がみられる。しかし近年、常同行動に線条体のコンパートメント構造に関わることが分かってきて、動機付けの側面から生理的な研究が始まっている。本研究では線条体のコンパートメントの神経回路を調べて常同行動の生理と病態生理を解明することを目的とした。

●研究内容の説明

線条体には二つのコンパートメント（ストリオソームとマトリックス）がある。マトリックスは主に運動に、ストリオソームは情動や行動の評価に関わるとされる。両者は互いに隣接しているが、直接の神経投射はない。今回、ムスカリニック受容体と μ オピオイド受容体の作用が、PKCを介して拮抗的に抑制性投射に働くことを明らかにした。コンパートメント間で互いの活動度を調節する機構の一つと考えられる。

2 研究の独創性

線条体には少なくとも2種類のコンパートメントがあって、数種類のタイプのニューロンから構成されることが形態的に分かっている。しかし、大脳皮質や海馬のような層構造のない線条体では、これまで特定の神経回路、特定のタイプのニューロンから記録することは困難だった。

本研究では、蛍光タンパク質で神経回路を標識した遺伝子改変動物を用いることで、特定の領域、特定のニューロンを識別可能である。赤外微分干渉法（IR-DIC）と組み合わせることで、顕微鏡下に蛍光と細胞を同時に視認しながら詳細な電気記録が可能となった。

3 今後の展開

常同行動が起きているときには、線条体のコンパートメント間のバランスが乱れている。このアンバランスの原因には異常な神経可塑性があると考えられているが直接的な証明はなされていない。

現在、常同行動を起こす動物を作成し、電気生理的にそうした異常な可塑性を調べている。線条体に関わるとされている病的な常同行動には、チックや強迫性障害、統合失調症や薬物依存などがある。これまで、こうした病態はドーパミンの異常で説明されてきたが、より詳細な病態生理が分かれば、より効果的な治療法につながることを期待される。

4 関連資料（論文、特許等）、研究室 HP

Inoue R, Aosaki T, Miura M. Protein kinase C activity alters the effect of μ -opioid receptors on inhibitory postsynaptic current in the striosomes. *Neuroreport*. 2012 Feb 15 ; 23(3) : 184-188.

5 メッセージ

（活用分野や共同研究の希望先など）

遺伝子改変動物、疾患モデル動物を用いた *in vitro* の電気生理記録にはほぼ対応している。神経変性疾患、精神疾患、記憶障害などの病態生理研究に有効である。

16 「糖鎖」を利用した再生医療応用を目指した細胞評価技術の活用

研究者（所属）	板倉陽子（老年病態研究チーム・血管医学）
カテゴリー・キーワード	糖鎖、レクチンマイクロアレイ、再生医療、品質評価

1 研究の概要

●背景及び目的

近年の幹細胞研究の発展は、幹細胞並びに前駆細胞を疾患患者へ移植する臨床応用への期待を大きく高め、実際に皮膚や骨、軟骨を始めとした一部の幹細胞における臨床治験が実施されている。特に高齢疾患患者のように体力的に臓器移植が困難な患者に対し、細胞移植療法が有効なのではないかと考えられる。一方で、治療効果の良し悪しやがん化への懸念など、品質評価の重要性が求められている。細胞を評価する一つの技術として、私たちは細胞の分化や疾患に深くかかわる「糖鎖」に注目している。既に糖鎖を用いた細胞評価技術を開発した（文献：1, 2）。

そして、近年では臨床応用を視野に、ヒト検体を対象とした品質評価を実施してきた。そこで、より細胞移植などの再生医療応用を念頭にした、細胞の安全性並びに有効性を評価する技術への糖鎖活用を進めている。

文献：1. Kuno A., Itakura Y, et al., JPB, 1, 68 - 72, 2008.
2. Toyoda M., et al., Genes Cells, 16, 1 - 11, 2011.

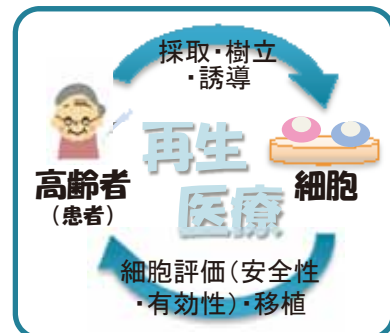


図1. 臨床応用へのイメージ

●研究内容の説明

幹細胞の品質評価のため、様々な種類および状態の細胞表面糖鎖の解析を実施してきた。糖鎖の解析には高感度かつ網羅的な解析が可能なエバネッセント波励起型レクチンマイクロアレイを使用し、構築したデータ処理システムを用いている。また、幹細胞の分化誘導過程における細胞評価を実施している。さらに、細胞移植療法に適した細胞および移植部位の環境を把握するため、同様の手法において、組織環境の評価なども実施している。

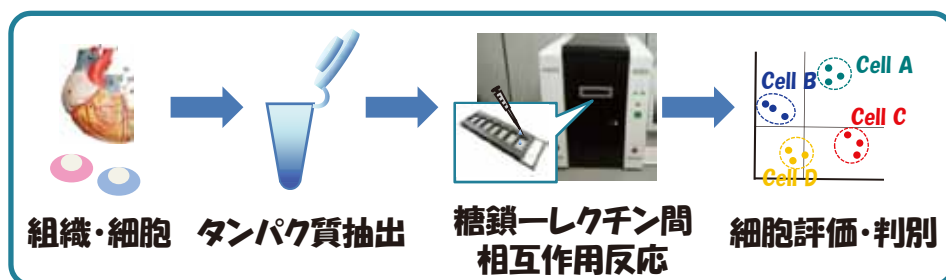


図2. レクチンマイクロアレイ解析による細胞評価の流れ

2 研究の独創性

過去の研究により、遺伝子並びにタンパク質は異なる細胞状態を示す分子となり得ることが示されている。しかし、さらに詳細なデータを得るためには、がん化や細胞ダメージといった直接的な細胞変化を示す指標が必要となる。糖鎖は実際に、がんマーカーとして臨床で用いられるなど細胞変化を顕著に表すことが示されており、糖鎖を用いた幹細胞評価系は新たな細胞の品質評価に欠かせないものになると考えられる。糖鎖を解析する技術の中でも、レクチンマイクロアレイを用いることは、従来の手法よりも試料調製が簡便で細胞数が少なく、高感度に検出可能である。

3 今後の展開

レクチンマイクロアレイを用いた細胞評価は、一歩ずつ実績を重ね、実用的な段階にあと一歩のところまで来た。今後は、研究室およびその関連施設にとどまらず、臨床現場での活用（細胞評価及び判別）をスムーズに行えるよう、様々な種類の細胞データを蓄積していくことを目指していく。また、将来的に、一時点での細胞評価のみならず、幹細胞並びに前駆細胞の分化方向性の示唆が可能となるよう、分化過程における細胞の評価研究も十分に進めていく。

4 関連資料（論文、特許等）、研究室 HP

1. Itakura Y, Kimura M, Gojo S, Toyoda M, Kami D, Motomura N, Umezawa A, Kyo S, Ono M. Glycan profiling using a lectin microarray is a novel validation tool for monitoring the damage to freeze-thawed cells. *Low Temperature Medicine*, 37, 71-77, 2011
2. 豊田雅士、梅澤明弘. iPS 細胞と糖鎖—糖鎖の新しい顔が見えてくる：マーカーから機能分子へ、*医学のあゆみ*, 239, 1474-1479, 2011

http://www.tmghig.jp/J_TMIG/j_research/DA31.html

5 メッセージ

（活用分野や共同研究の希望先など）

これまで蓄積してきた基盤研究を臨床応用することを目的としている。現在すでに、臨床現場での活用を念頭に協力関係のある各医療施設および大学医学部などがあるが、さらなる活用を目指して、臨床と深くかかわる方々にこの研究を有効活用して頂ければと思う。

17 神経筋シナプスの機能賦活のスクリーニング・評価のモデルマウス

研究者（所属）	重本和宏（老年病態研究チーム・運動器医学）
カテゴリー・キーワード	筋萎縮・神経筋シナプス・サルコペニア

1 研究の概要

●背景及び目的

神経筋シナプスは運動神経終末と筋の相互作用を介して筋組織を維持する。神経筋難病や老化など、様々な要因によりこの相互作用が障害されると筋力低下・筋萎縮を誘発・促進する。神経筋シナプスの機能を賦活する化合物・天然物を、運動療法と併用することで筋の機能を増進することが期待される。

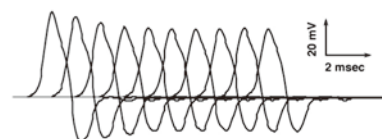
●研究内容の説明

神経筋シナプスは筋側で発現する、muscle-specific kinase (MuSK) や LRP4 蛋白により制御・維持される。MuSK 蛋白の細胞外ドメインを補体欠損マウスに免疫すると、自己抗体により MuSK の機能を阻害して約 1 ヶ月で筋力低下、筋萎縮を 100% の確率で誘導する。マウスにジアミノピリジン投与すると筋電図検査により、シナプスの機能を顕著に賦活することが判明した。



3,4-ジアミノピリジン投与前

減衰率：22%



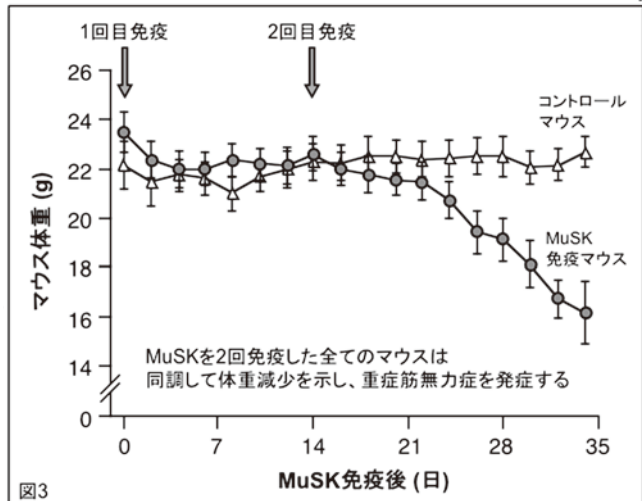
3,4-ジアミノピリジン投与後

減衰率：1%



2 研究の独創性

- 抗 MuSK 抗体により発症する筋萎縮モデルは、神経筋シナプスを介した運動神経と筋の相互作用の障害で発症する。再現性があり、体重減小で発症経過をモニターできる。病理形態、電気生理的手法で投与した薬物などの効果を客観的に評価することができる。



3 今後の展開

我々の報告を基に、欧米で MuSK 抗体で発症する重症筋無力症患者に対するジアミノピリジンの効果が検討されている。この疾患モデル動物を使い、相互作用を増強する新しい化合物・天然物の探索を進めている。

神経筋シナプスを介した運動神経と筋の相互作用は老化により減弱すると考えられている。候補物質と運動療法・リハビリテーションの効果を併用することでサルコペニア(加齢性筋肉減少症)の早期介入方法の確立をめざしている。

4 関連資料 (論文、特許等)、研究室 HP

- Antibodies against muscle-specific kinase impair both presynaptic and postsynaptic functions in a murine model of myasthenia gravis. Mori et al. *Am J Pathol* 180 : 798-10,2012.
- 3,4-diaminopyridine improves neuromuscular transmission in a MuSK antibody-induced mouse model of myasthenia gravis. Mori et al *J Neuroimmunol* 245 : 75-8, 2012.
- 研究室 HP http://www.tmghig.jp/J_TMIG/j_research/DA33.html
- 米国ジャクソン研究所 HP サイトで成果が紹介。
http://jaxmice.jax.org/news/2012/Myasthenia_gravis.html

5 メッセージ

(活用分野や共同研究の希望先など)

モデルマウスを使い、運動神経と筋の相互作用を増強する候補化合物・天然物の探索・評価の共同研究を受け付けている。

18 組織切片を用いた FISH 法によるテロメア量の測定

研究者（所属）

田久保海誉（老年病理学研究チーム・高齢者がん）

カテゴリー・キーワード

テロメア、Tissue-FISH

1 研究の概要

●背景及び目的

筆者等は、組織切片を用いた FISH 法によるテロメア量の測定法を確立した。この手法では特異的結合性の高い PNA プローブを用いるためにパラフィン切片上における細胞ごとのテロメア量の測定が可能になり、正常細胞や腫瘍細胞におけるテロメア量が求められる。本法によれば、がん組織と非がん組織には、明らかなテロメア量の差がある。この情報に併せて免疫組織学的染色、ISH 法による hTERT 発現の有無などから細胞の良・悪性の判定や腫瘍組織の悪性度を総合的に判断して判定ができる。

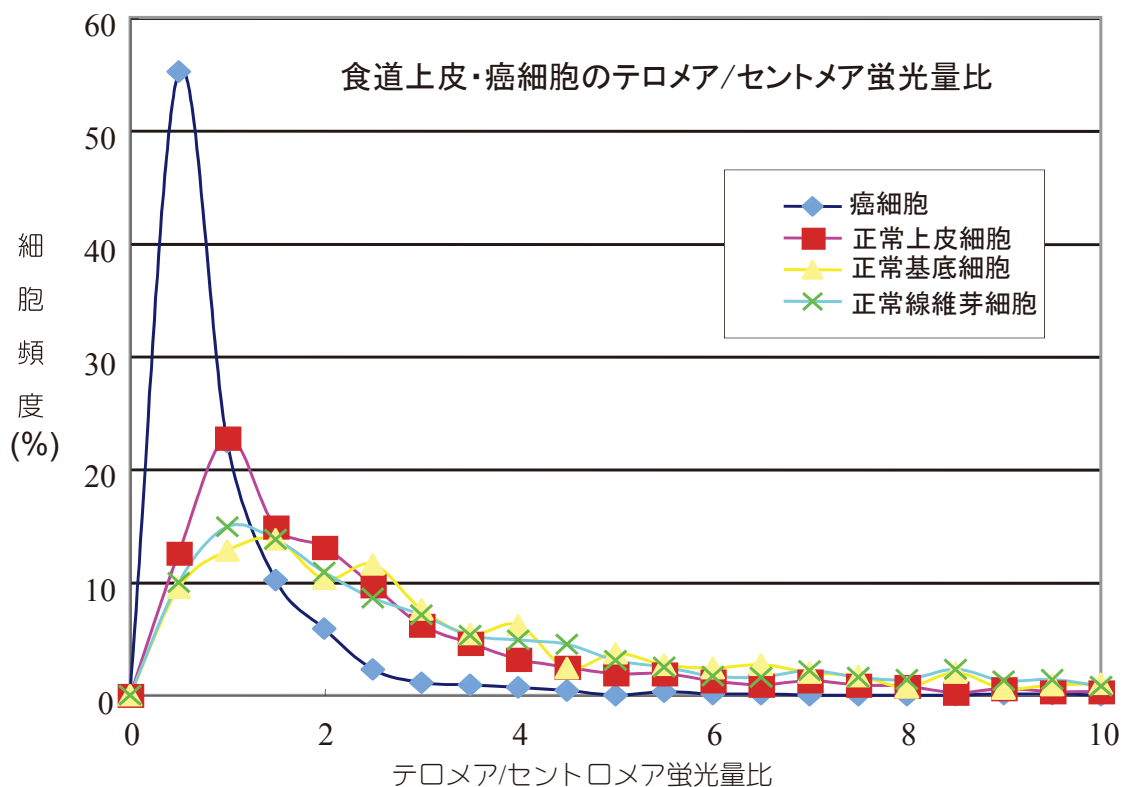
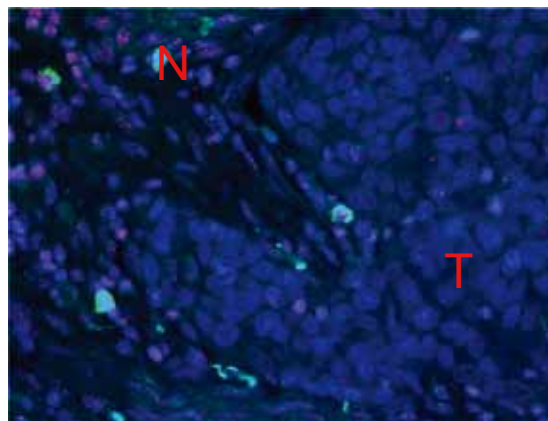


図 1. 癌細胞と各種正常細胞のテロメア / セントロメア蛍光量比の分布には明らかな差異が認められる。

2 研究の独創性

組織切片を用いる FISH 法では、病理診断に用いる組織切片上でテロメア長を知ることができ、病理組織学的知識を基礎に組織中の特別な部分や細胞種におけるテロメアの短縮の有無を知ることができる。また、本法はパラフィン切片に適応することができるため、これまでに蓄積された大量のサンプルを使用し臨床病理学的なデータと照合することでこれまでの情報を活用することができる。

この方法により、がんの周囲のテロメア長は、がんのない人よりも短縮していることを証明した（関連資料参照）。右図（図 2.）で、正常部（左側 N）と癌部（右側 T）では蛍光物質の光量によりそのテロメア量が異なることが判る。



3 今後の展開

現在、人体各正常組織、食道がん、乳がん組織におけるテロメア量を細胞ごとに測定しデータを蓄積している。これに臨床的な情報を加味して、老化に伴うテロメア量の変化や癌の診断に応用する。今後は生検材料を用いた診断を行いテロメア量を指標とした良・悪性の判定に加えて、細胞診にも応用範囲を広げる予定である。

4 関連資料（論文、特許等）、研究室 HP

- 1) Aida J, et al. Short telomeres in an oral precancerous lesion: Q-FISH analysis of leukoplakia. J Oral Pathol Med. 2012 ; 41 : 372-378
- 2) Takubo K, et al. Q-FISH analysis of telomere and chromosome instability in the oesophagus with and without squamous cell carcinoma in situ. J Pathol. 2010 ; 221 : 201-209.
- 3) Aida J, et al. Telomere lengths in the oral epithelia with and without carcinoma. Eur J Cancer. 2010 ; 46 : 430-438.
- 4) Aida J, et al. Basal cells have longest telomeres measured by tissue Q-FISH method in lingual epithelium. Exp Gerontol. 2008 ; 43 : 833-839.

研究室 HP: <http://www.ttaggg-rtgp.org/>

5 メッセージ

（活用分野や共同研究の希望先など）

- 1) 事業化・製品化の可能性：がん診断用ソフトウェアの開発
- 2) 共同・受託研究・共同事業の希望先：医療機器メーカー、診断薬メーカー

19 分子プローブの開発と分子イメージング研究

研究者（所属）	豊原潤、石渡喜一（神経画像研究チーム・脳機能）
カテゴリー・キーワード	分子イメージング、分子プローブ、創薬

1 研究の概要

●背景及び目的

分子イメージングとは、遺伝子やたんぱく質など様々な生体関連機能分子の働きを、生きたままの状態を観察する手法である。なかでも、ポジトロン CT (PET) は、投与する分子プローブが極微量で安全性が高く、生体機能に影響を与えないため、基礎から臨床まで利用されている。多種多様な分子プローブを用いることによって、様々な生体機能、疾患研究や創薬研究まで幅広く応用可能な技術である。

●研究内容の説明

分子イメージング研究を進めるためには、有用性の明らかな分子プローブの導入や、これまで調べられたことのない生体機能の研究を可能にする新しい分子プローブの開発が必要である。現在までに当施設で臨床利用可能となった分子プローブは 40 種類あり、この中には国内の施設と共同で開発したオリジナル分子プローブも含まれる。これらの分子プローブと小動物専用の分子イメージング機器を用いた分子イメージング研究が可能である。

小動物 PET イメージング例



ラット脳ドパミンD₂受容体



ラット腫瘍DNA合成

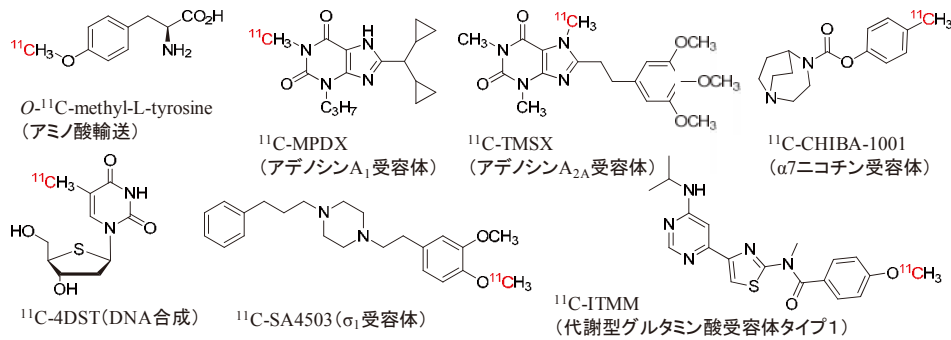


ラット心筋糖代謝

2 研究の独創性

- 国内で全く新しい分子プローブを臨床応用にまで展開できる研究施設は極めて限られている。当施設では、これまでに7つの新規分子プローブの臨床応用に成功した。

東京都健康長寿医療センターで開発された新規分子プローブ



3 今後の展開

- トランスレーショナル研究を推進する。動物からヒトまで同一の分子プローブと解析法が利用できる。
- 病態機能解明を可能にする。同一個体の長期観察により、疾患の発症から進展、治癒までの過程を追跡する。
- 創薬研究を促進する。ポジトロン標識した治療薬による薬物動態評価や、血流や代謝の改善といった客観的指標による有効性評価が可能である。また、薬剤の神経受容体占拠率と薬効との関係も明らかにできる。

4 関連資料（論文、特許等）、研究室 HP

Ishiwata K, et al. Development of PET radiopharmaceuticals and their clinical applications at the positron medical center. Geriatr Gerontol Int 2010 ; Sup. 1 : S180-S196.

5 メッセージ

（活用分野や共同研究の希望先など）

分子イメージング技術を活用したい企業や団体との共同研究。トランスレーショナル研究まで結び付く共同研究。

20 ポジトロン CT による非侵襲的ヒト脳機能評価

研究者（所属）

石井賢二、坂田宗之、織田圭一、豊原潤、石渡喜一
（神経画像研究チーム・（PET 画像診断，脳機能））

カテゴリー・キーワード

分子イメージング、非侵襲的脳機能評価

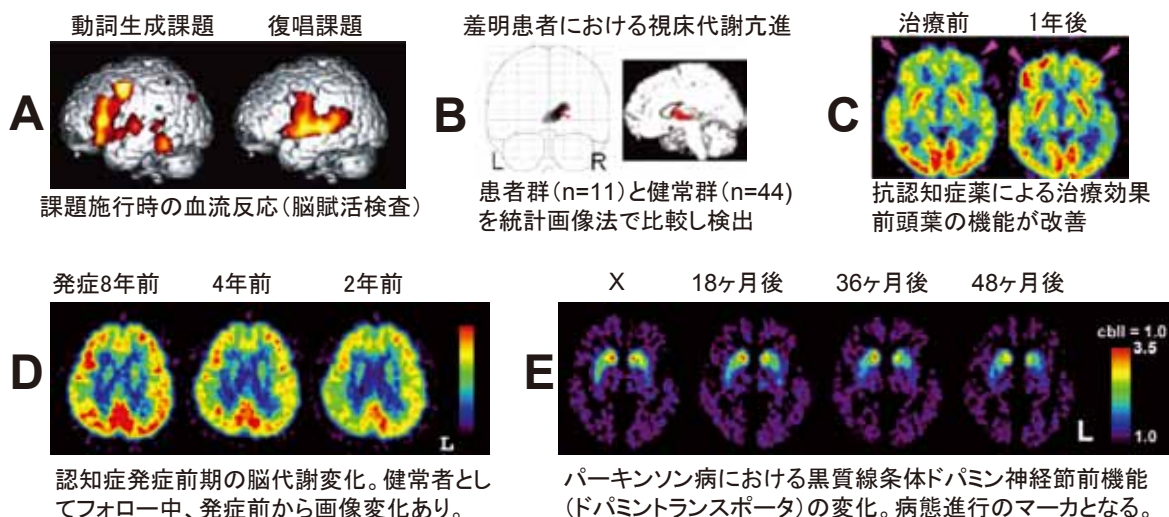
1 研究の概要

●背景及び目的

ポジトロン CT (PET) はヒト脳機能を非侵襲的かつ多面的に評価することが可能である。血流・ブドウ糖代謝・酸素代謝など神経活動や循環動態の指標の他、ドパミン系をはじめとする神経伝達機能や、アミロイドβのような病態関連物質の蓄積を脳領域毎に定量的に評価することも可能である。当施設は 1990 年の開設以来、PET の脳神経領域における臨床応用研究に一貫して取り組んでおり、加齢による脳機能変化、正常高次脳機能の解明、認知症やパーキンソン病関連疾患、脳血管障害、てんかん、統合失調症、脳腫瘍等、様々な疾患の病態解明やそれらに対する介入治療効果の判定などに活用されている。

●研究内容の説明

様々な脳機能を 3 次元的、定量的、経時的に評価できる。



2 研究の独創性

多彩な脳機能評価：神経活動の指標となる脳循環代謝量の他、神経伝達機能に関しては、ドパミン・ベンゾジアゼピン・ヒスタミン神経系等の PET で汎用される診断薬の他に、シグマ受容体やアデノシン受容体をターゲットとした本グループが独自に開発した薬剤も含め、40 薬剤を臨床利用できる。

独自の検査法解析法を開発：個々の例ごとに行うモデル解析による定量評価のほかに、正常データベースとの比較や、群間比較、相関解析等の集団解析により、個別では分からない集団の特徴を抽出することもできる。目的に応じた手法の選択や開発も可能である。

3 今後の展開

- 加齢研究、生理研究、病態研究、治療介入法開発、薬効評価など幅広い応用範囲がある。
- PET は定量性に優れ、感度の高い検査法なので、少数例での探索的検討に有用。
- MRI も併用しており、形態情報（脳容積、灰白質密度、白質線維密度など）と合わせた評価も可能。
- そのほか、画像データ解析法の開発も行っている。
- 薬剤・撮像・解析・臨床の総合基盤の上にトランスレーショナル研究を推進する。

4 関連資料（論文、特許等）、研究室 HP

- 1) Tatsumi IF, et al. Verb generation in Japanese - A multicenter PET activation study. NeuroImage 1999 ; 9(1) : 154-164.
- 2) Emoto H, et al. Photophobia in essential blepharospasm - A positron emission tomographic study. Mov Disorders 2010 ; 25(4): 433-439.
- 3) Ishiwata K, et al. Development of PET radiopharmaceuticals and their clinical applications at the positron medical center. Geriatr Gerontol Int 2010; Sup. 1:S180-S196.
- 4) 石井賢二. ポジトロン断層法 (PET) の現状と展望. Medical Technology 2009; 37(3) : 241-247.

5 メッセージ

(活用分野や共同研究の希望先など)

- 診断治療法の開発や薬理効果の判定等の共同研究。健常者を対象とした環境や刺激に対する脳応答の解明等の共同研究など。

21 医療費・介護費の増大が見込まれる高齢者を未然にスクリーニングする新規ツールの開発

研究者（所属）

新開省二
（社会参加と地域保健研究チーム・社会参加・社会貢献の促進）

カテゴリー・キーワード

医療費、介護費、予防ツール

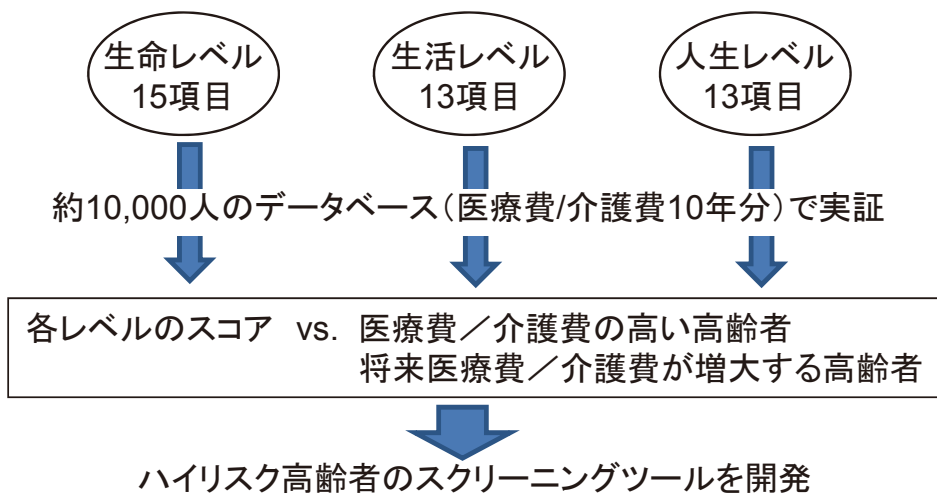
1 研究の概要

●背景及び目的

平成20年の医療制度改革では、各医療保険組合に健診および保健指導の実施が義務化され、それによる医療費抑制効果が評価された上で、後期高齢者医療制度への拠出割合が決定される。今後は、生活習慣病のリスクを持つ人を効率良くスクリーニングし、効果的な保健指導に結びつけることがより一層求められる。一方、われわれの研究では、高齢者においては生活習慣病のリスクではなく老化に伴う心身機能の変化や生活特性が、医療費や介護費と最も関連している。したがって高齢者を対象とした保健指導では、生活習慣病より老化に関連したリスクをメインターゲットに据えることが肝心である。われわれが独自に作成しつつあるツールは、将来医療費や介護費の増大が見込まれる高齢者を効率よくかつ簡便にスクリーニングできるため、保健指導・事業と連携することで、医療費や介護費の抑制につなげられる。

●研究内容の説明

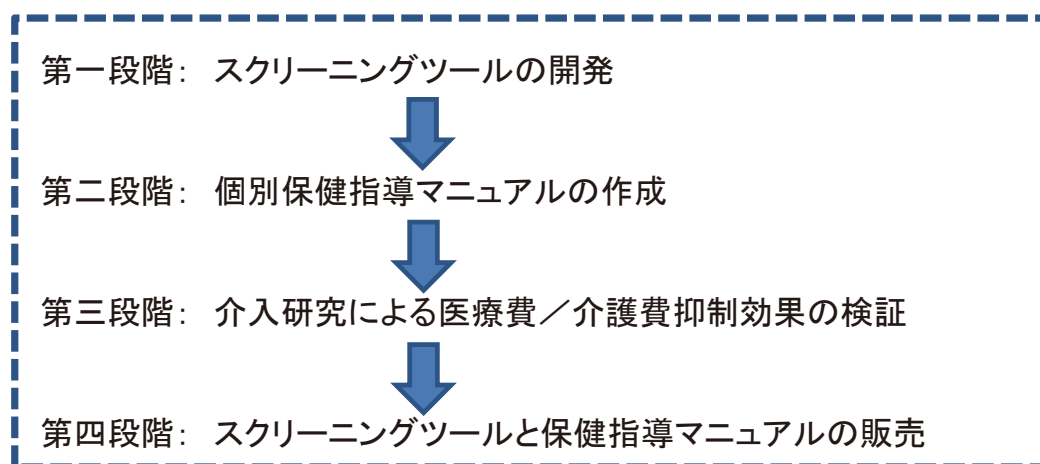
高齢者の健康を3つの側面から評価



2 研究の独創性

医療や介護といった限りある資源は、真に必要な人には手厚く供給されるべきで、一方で予防できる部分は予防して節約する必要がある。高齢者では医療も介護も需要が増大する時期であり、予防という観点からは、将来医療や介護を大量に消費するリスクの高い高齢者を特定し、保健指導等によりそうした状態を未然に回避することが大切である。わが国は、医療および介護の両分野ともほぼ国民皆保険の状況にあり、世界で唯一、高齢者の医療費および介護費を同時にデータ分析できる国である。われわれは、全国3つの自治体と共同で、約1万人の住民（年齢65歳以上）について、その健康情報とそれ後の医療費や介護費の給付状況をすべてリンケージしたデータセットを構築している。このデータセットを活用すれば、「医療費・介護費の増大が見込まれる高齢者をスクリーニングする新規ツールの開発」が可能で、わが国においても本研究でのみ実現可能である。

3 今後の展開



現在は、第一段階にあり、今後は第二段階以降のステップを順次経て、数年後には第四段階に到達できる。

4 関連資料（論文、特許等）、研究室 HP

吉田裕人ほか：介護予防の経済評価に向けたデータベース作成 - 高齢者の自立度別の医療・介護給付費 - 厚生指標 51(5)：1-8, 2004.

吉田裕人ほか：介護予防事業の経済的側面からの評価 介護予防事業参加群と非参加群の医療・介護費用の推移分析．日本公衛誌 54: 156-167, 2007.

新開省二ほか：要介護状態化リスクのスクリーニングに関する研究 介護予防チェックリストの開発．日本公衛誌 57: 345-354, 2010.

新開省二ほか：介護予防チェックリストの虚弱指標としての妥当性検証．日本公衛誌（印刷中）

研究室 HP：<http://www2.tmig.or.jp/spch/index.html>

5 メッセージ

（活用分野や共同研究の希望先など）

健診キット開発・販売会社、介護予防ビジネス関連会社、地方自治体、厚生労働省、他。

22 住宅の温熱環境と健康への影響

研究者（所属）

野本茂樹、高橋龍太郎
（福祉と生活ケア研究チーム・終末期ケアのあり方の研究）

カテゴリー・キーワード

断熱改修、温熱環境、健康指標

1 研究の概要

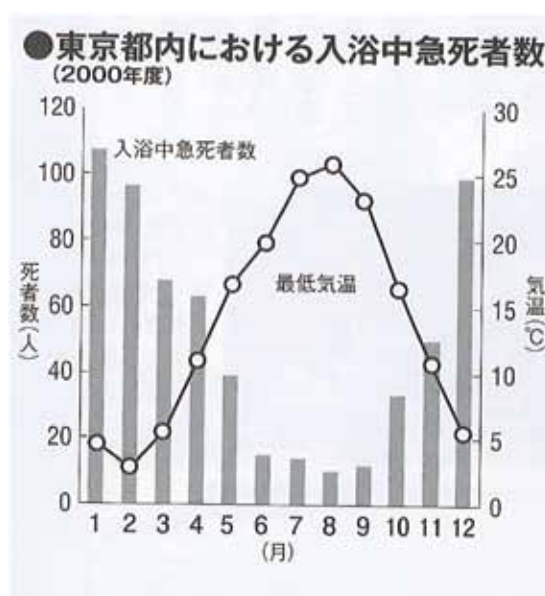
●背景及び目的

住宅の温熱環境と居住者の健康との間には密接な関係があると考えられているが、実際にはあまり多くの知見は得られていない。例えば、高齢者の脳・心血管疾患や入浴中の急死は冬期に急増するが、居住環境との関連は推測の域を出ていない。最も人口比率が高い団塊世代が高齢期に入っている現在、高齢者が居住している住宅の温熱環境改善とその健康への影響評価は喫緊の課題である。

本研究では、高齢者が居住する中古住宅に断熱改修工事を行い、その前後で室内環境温度の変化、血圧など健康指数を調べ、物的環境と居住者の健康という面からその効果を検証する。

●研究内容の説明

現在まで行った研究では、高齢者が居住する築20年以上経った住宅、特に日中多くの時間を過ごす居間の断熱工事を行い、その前後で室内の温度と湿度、血圧、室内のカビ量、健康関連尺度などを調べ、健康面からの断熱改修工事の効果を検証している。



2 研究の独創性

断熱性能の高い二重窓や断熱材の導入、中古住宅の断熱改修は主に省エネルギー効果の面から普及してきている。本研究は、住宅の温熱環境を改善することによって健康面へも大きなメリットがあることを示そうとするきわめて先駆的な実証研究である。



3 今後の展開

現在までの研究で、中古住宅の居間の断熱改修によって冬期の血圧上昇を抑制できる可能性が示された。今後は事例を増やしてより確実なデータを得ることを目指すとともに、さらにトイレ、脱衣場、浴室の断熱改修の効果の検証や、他の健康指標への影響も視野においた展開を考えている。また、夏期における熱中症予防への効果や、冬期、夏期を通した省エネルギーへの貢献も期待できると考えている。

4 関連資料（論文、特許等）、研究室 HP

- 平成 23 年度健康長寿住宅リフォームエビデンス取得に関する調査報告書、(財) ベターリビング 発行、2012 年 3 月
- 高橋龍太郎：高齢者の入浴事故、公衆衛生、Vol.75 No.8、2011 年 08 月
- 高橋龍太郎：高齢者の入浴事故はどうして起こるのか？—特徴と対策—

http://www.tmghig.jp/J_TMIG/j_topics/topics_184_1.html

5 メッセージ

(活用分野や共同研究の希望先など)

今まで住環境の健康への影響を意識することが少なかった住宅メーカー、建材メーカー、リフォーム会社などとともに“高齢社会の住環境”改善を目指していきたい。

 地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター
東京都健康長寿医療センター 研究所
(東京都老人総合研究所)

研究シーズ集

平成 25 年 2 月 1 日発行

編集・発行：地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター

経営企画局 事業推進課

〒 173-0015 東京都板橋区栄町 35 番 2 号

TEL 03-3964-3241 (内線 3014)

FAX 03-3579-4776

E-mail jigyou@tmghig.jp