

VI-3 栄養指導の可能性（山田・小川）

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

「効率的転倒予測技術の開発と転倒予防介入による生活機能の持続的改善効果に関する縦断研究」

分担研究者 山田思鶴 医療法人 ゆりかご

研究要旨：介護予防事業に対する高齢者の参加は自立・生活機能を維持する上で重要であるが、地域在住高齢者における参加意欲と介護予防指標、栄養状態との関連性については明らかになっていない。長野県下地域在住高齢者のうち、初回、1年後調査ともに参加した665名(平均74歳)を対象に、老人保健事業に基づく介護予防基本チェックリスト(25項目)、生活機能指標となる活力度調査票(36項目)、食品摂取頻度の各調査を行い、同時に転倒予防教室への参加意欲の有無を調査した。その結果、食品摂取頻度や転倒リスクの面で改善を要する地域在住高齢者において、転倒予防教室への参加意欲が低い可能性が示唆された。

A. 研究目的

高齢者の転倒は、骨折の原因となるだけでなく、転倒を契機とした老年症候群にもつながるとされ、日常生活障害、要介護原因として重要な問題と考えられている。転倒予防を含めた介護予防事業が各地で行われており、地域在住高齢者の参加は自立・生活機能を維持する上でも重要である。その一方で地域在住高齢者における参加意欲と介護予防指標、栄養状態との関連性については明らかになっていない。

本研究班では、効率的転倒予測技術の開発と転倒予防介入による生活機能の持続的改善効果を達成することを目的とし、多方面からのアプローチが行われている。その中で、分担研究者は長野県 M 村の地域在住高齢者に対して転倒予防手帳の配布、ならびに同高齢者に対する介護予防基本チェックリスト、生活機能指標となる活力度調査票、食品摂取頻度の各調査を行い、転倒予防教室への参加意欲の有無との関連性について検討した。

B. 研究方法

地域在住高齢者における転倒リスク、食品摂取頻度と転倒予防教室への参加意欲との関連性：

長野県M村在住の高齢者665名（平均年齢74歳）を対象に、転倒予防手帳配布時に、転倒ハイリスク者の発見のための質問表、老人保健事業基本チェックリスト、食品摂取頻度、転倒予防教室への参加意欲の有無の各調査を行い、転倒スコア、介護予防評価項目、栄養摂取頻度、転倒予防教室への参加意欲の有無との関連性について解析した。各項目、指標間における相関性等の解析は、t検定、 χ^2 二乗検定、ロジスティック回帰分析により検討した。

C. 研究結果

地域在住高齢者における転倒リスク、介護予防指標との関連性：

転倒予防手帳については昨年度までに長野県下 M 村 2765 部、N 村 1036 部配布し、今年度内の回収を進めている。

転倒スコア、活力度、基本チェックリストの各スコアと年齢との間では相関が認められ、転倒スコアと活力度、基本チェックリストのスコア間でも相関が認められた。食品多様性については、独居世帯では老人世帯と比較して有意に低い結果となった。本地域在住高齢者のうち、転倒予防教室に参加したいと回答した群（504名）においては、参加希望を持たない群（161名）に比べ、食品多様性が有意に高く、転倒スコアが有意に低い特性を呈した。

D. 考察

高齢者における介護予防に向けた介入方法に関して、これまでに転倒関連因子の抽出、転倒・骨折危険因子、転倒スコア等を用いたリスク評価が行われてきた。

また、高齢者介護予防に際して、特定高齢者の選定、高齢者日常生活機能の評価も併せて重要であり、わが国の介護予防事業において一部取り入れられている。今回の検討では、地域在住高齢者における転倒予防教室への参加意欲の有無と転倒リスク、食品多様性との関連性を解析した。本研究結果により、食品摂取頻度や転倒リスクの面で改善を要する地域在住高齢者において、転倒予防教室への参加意欲が低い可能性が示唆された。今後、高齢者の自立・生活機能の維持や介護予防ケアマネジメントの更なる推進に向けて、潜在化する参加意欲の低い高齢者に重点をおいた効果的介入方法の開発が期待される。

E. 結論

転倒予防教室をはじめとする介護予防事業への参加意欲が低い地域在住高齢者において、食品摂取頻度や転倒リスクの面で改善を要する可能性が示唆された。また、介護予防事業の中でも積極的な予防教室参加に向けた啓発、参加意欲の低い高齢者へ積極的介入の重要性が示唆された。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1) Fukai S, Akishita M, Yamada S, Ogawa S, Yamaguchi K, Kozaki K, Toba K, Ouchi Y. Plasma sex hormone levels and mortality in disabled older men and women. *Geriatr Gerontol Int*. 2011;11:196-203.

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1) 山田思鶴, 秋下雅弘, 深井志保, 小川純人, 鳥羽研二, 大内尉義. 虚弱高齢男性の血清アンドロゲン濃度と虚弱・障害の進行. 日本老年医学会学術集会 東京, 2011. 6. 15

2) 柴崎孝二, 小川純人, 山田思鶴, 飯島勝矢, 江頭正人, 神崎恒一, 鳥羽研二, 秋下雅弘, 大内尉義. 心拍変動解析を用いた要介護高齢者の自律神経活性の評価とその意義に関する検討. 日本老年医学会学術集会 東京, 2011. 6. 15

3) 柴崎孝二, 小川純人, 山田思鶴, 飯島勝矢, 江頭正人, 神崎恒一, 鳥羽研二, 秋下雅弘, 大内尉義. 要介護高齢者におけるリハビリテーション介入効果と自立神経活性との関連性に関する検討. 日本老年医学会学術集会 東京, 2011. 6. 15

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

研究協力者

東京大学大学院医学系研究科 小川純人

同上 秋下雅弘

国立長寿研究医療センター 鳥羽研二

VI-4) 薬物介入 DHEA 補充療法 (山田・小川, 再掲)

DHEA 補充療法 (山田・小川)

外来通院中の軽度認知機能障害を有する高齢女性 10 名 (平均 81 歳) に対し、6 ヶ月間の DHEA 補充療法 (25 mg/日内服) を実施し、日常生活機能に対する効果、影響を測定した。Barthel index ならびに下位項目指標は対照群で低下したのに対し DHEA 補充群で維持され、臨床検査値異常や自他覚的有害事象はみられなかった。

VI-5) 嗅覚刺激による転倒リスク及び転倒にたいする効果の検討 (海老原)

厚生労働科学研究費補助金 (長寿科学総合研究事業)

分担研究報告書

「運動器の不安定性に関与する姿勢と中枢制御機能に着目した転倒予防ガイドライン策定研究」

研究分担者 海老原 覚 東北大学医学系研究科内部障害リハ科 講師

研究要旨

高齢者の運動器の不安定を中枢制御から改善する方法として嗅覚刺激による方法を考案した。状態が安定している高齢者に 1 週間に 3 日、Timed Up & Go 試験と 10m 歩行試験を行った。まず、はじめにコントロールの Timed Up & Go 試験と 10m 歩行試験の秒数を測定し、その後 1 日はラベンダー精油の匂いを、別の日にはグレープフルーツ精油の匂いを、もう 1 日は蒸留水の匂い (匂いなし) を 1 分間嗅いでもらってから再び Timed Up & Go 試験と 10m 歩行試験を行いコントロールの秒数からの変化率を解析した。そうしたところ Timed Up & Go 試験の秒数がラベンダーの匂い刺激でもグレープフルーツでの刺激でも有意に削減されていた。10m 歩行試験には有意な変化がみられなかった。このことより、高齢者への嗅覚刺激は高齢者の動的バランスをも改善することが示唆された。このことより、嗅覚刺激は高齢者の転倒予防に有効かもしれないと思われた。さらに持続的に匂いを 24 時間連続して放散させるシートを使い、高齢者無作為前向き介入試験を開始した。また、今後は他の匂い刺激でどうなるか検討していきたいと考えている。このことを利用しての持続的に臭いを発散するシートにて、高齢者の転倒を予防できるかの介入試験を開始を試みた。その結果、ラベンダーのにおい刺激は、施設入所高齢者の転倒の発症を抑制することが示された。

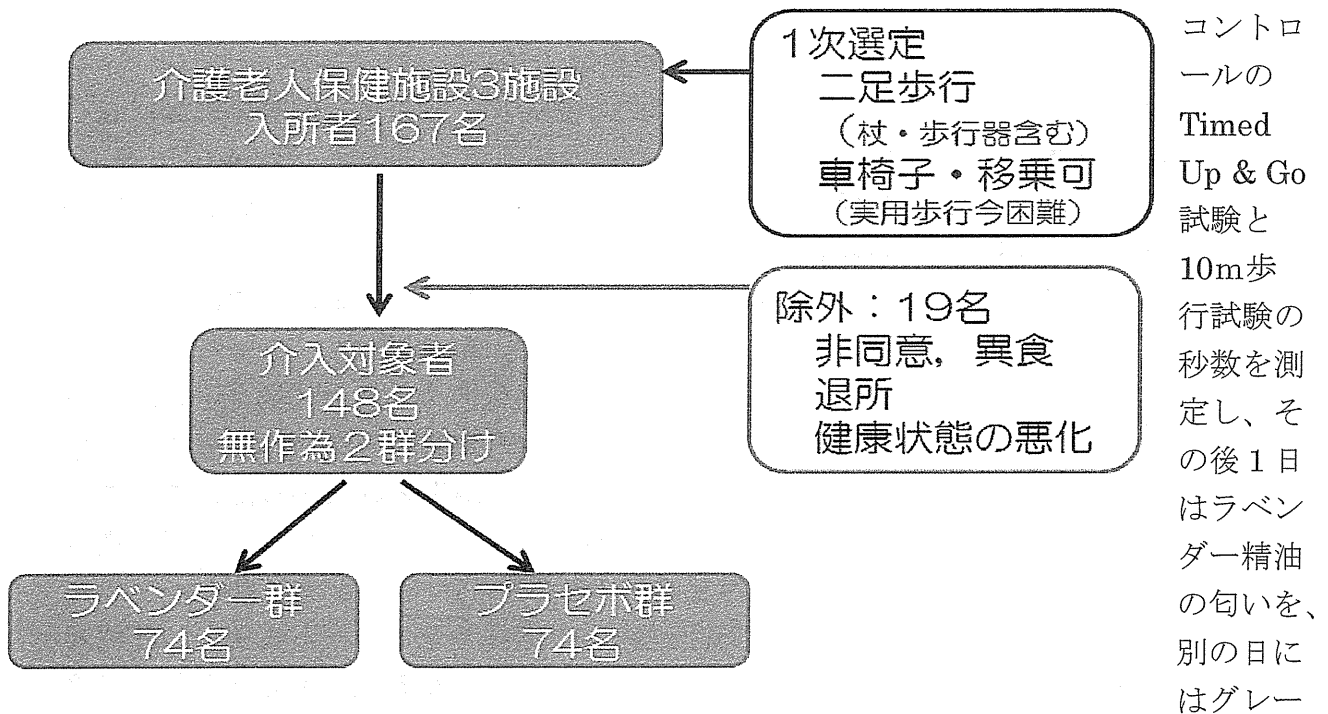
A. 研究目的

近年の転倒研究の成果より、高齢者の転倒の原因は様々な要因の複合要因であることが判明した。したがって、何か一つの要因を解決しても、その他の要因をそのままにしては決して転倒を予防し得ないことは多くの介入研究により示されている。その高齢者のすべての転倒要因に包括的に介入した研究にのみ有望な予防効果が示されている。その一つ一つの要因として加齢による末梢の筋肉の問題と同じくらい、中枢の問題が重要である。中枢の問題としては大きく2種類が考えられる。一つはバランス制御能や歩行制御の自律神経的問題。もう一つは大脳皮質に規定されると思われる、生活習慣などを含めた行動パターン等の問題である。自律神経的なバランス制御の問題に関してはそこに関与する高次脳機能を活性化して重心の動揺を安定化させる方法として、匂い刺激が有効であることを昨年の本研究班の研究にて発見した。我々はそのさらに詳細なメカニクスの解析を重心動揺の座標成分を取り出して行い、匂いが重心動揺を安定させることを確認し、一昨年報告している。

本年度は高齢者の転倒に関わる、中枢制御機能としての動的バランスとしての歩行パフォーマンスについて嗅覚刺激の効果について研究した。

B. 研究方法

東北大学病院の理学療法室にてリハビリテーションをしている状態が安定している高齢者に1週間に3日きてもらい、Timed Up & Go 試験と 10m歩行試験を行った。まず、はじめに



青森県内の3つの介護保険施設にて、介護老人保健施設入所者のうち①歩行補助具使用の有無を問わず自身で施設内移動が可能、②本人あるいは代諾者から介入参加の同意が得られたという①②を満たす入所者を無作為に2群に分け一つをラベンダー群（医療用不織布テープ＋ア

ロマシールラベンダー白十字社製)、もう一つをプラセボ群 (医療用不織布テープ) とし衣類にシール貼用し、施設職員によって毎日交換し、1年間転倒の発症をフォローした (下図)。

(倫理面への配慮)

東北大学倫理委員会において承認を得た上で研究を行った。すべての被験者あるいは親族に文書にて同意を得、個人が特定されるデータの公表は一切行わない。

C. 研究結果

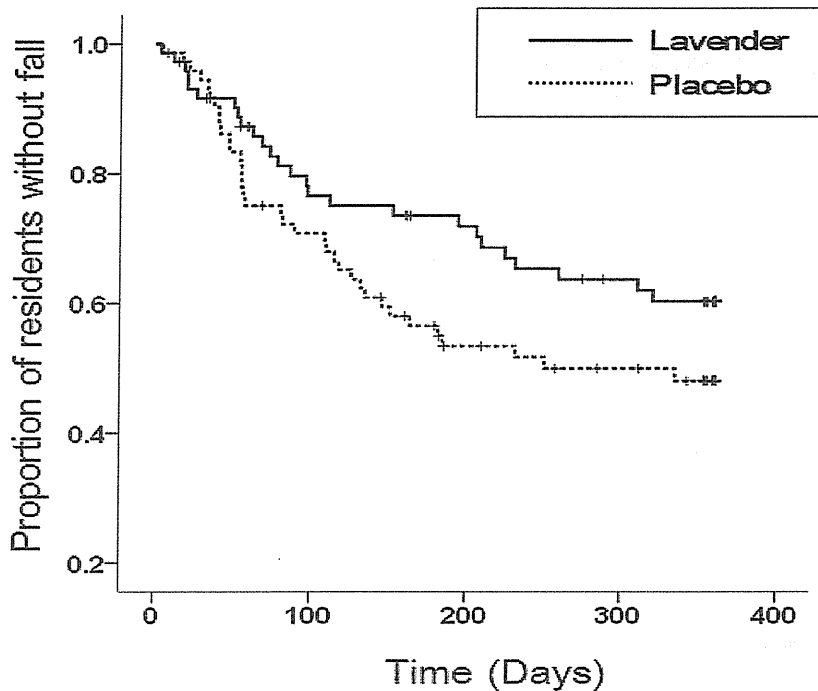
対象者は下表に示した。さまざまな疾患があるが、すべて安定期の評価を行った。

	年齢	性別	疾患名	体重	BMI	BI	MMSE
1	65	女	病的肥満	101.4	46.6	90	26
2	88	女	慢性心不全	33.8	15.4	85	27
3	76	男	脳梗塞後遺症	74	29.3	100	27
4	84	男	慢性閉塞性肺疾患	49.1	18.8	95	29
5	80	女	腰椎圧迫骨折(治癒後)	46.1	22.1	90	27
6	62	女	縦隔炎後	46.1	18.7	80	27
7	83	男	正常圧水頭症	63.3	26.9	100	26
8	74	男	クリプトコッカス性髄膜炎後	44.8	18.6	100	26
9	72	男	バセドウ病	58.9	22.4	100	27
10	84	男	慢性閉塞性肺疾患	60.3	25.4	90	28
11	80	女	食道癌術前	50.4	19.9	100	29
12	75	女	正常圧水頭症	56.4	24.4	100	27
13	76	男	慢性閉塞性肺疾患	47.6	17.4	100	28
14	76	男	正常圧水頭症	47.7	19.7	95	29

ベースラインの Timed Up & Go 試験の時間は蒸留水、ラベンダー、グレープフルーツ刺激前はそれぞれ 9.9 ± 3.0 , 10.3 ± 3.8 and 9.6 ± 2.9 秒であった。ベースラインの 10m 歩行試験のスピードは蒸留水、ラベンダー、グレープフルーツ刺激前はそれぞれ 92.2 ± 19.1 , 93.7 ± 20.0 and 95.6 ± 22.8 m/min であった。ベースラインのステップ長は蒸留水、ラベンダー、グレープフルーツ刺激前はそれぞれ 0.56 ± 0.07 , 0.55 ± 0.06 and 0.56 ± 0.06 m であった。ベースラインにおけるそれぞれのパラメーターは刺激方法による差異はなかった。

図1は Timed Up & Go 試験の時間 (Timed Up & Go)、10m 歩行試験のスピード (Gait speed)、ステップ長 (Step length)のそれぞれにおいて刺激介入による変化率を表している。Timed Up & Go 試験の時間がラベンダーの嗅覚刺激、グレープフルーツの嗅覚刺激のどちらの刺激でも有意に短縮した。10m 歩行試験のスピードやステップ長には有意な変化はなかった。

さらに高齢者介護保険施設の入所者においてラベンダー芳香シートあるいはプラセボシートを投与して転倒の発症のカプランマイヤー曲線を見ると以下の図のようになった。



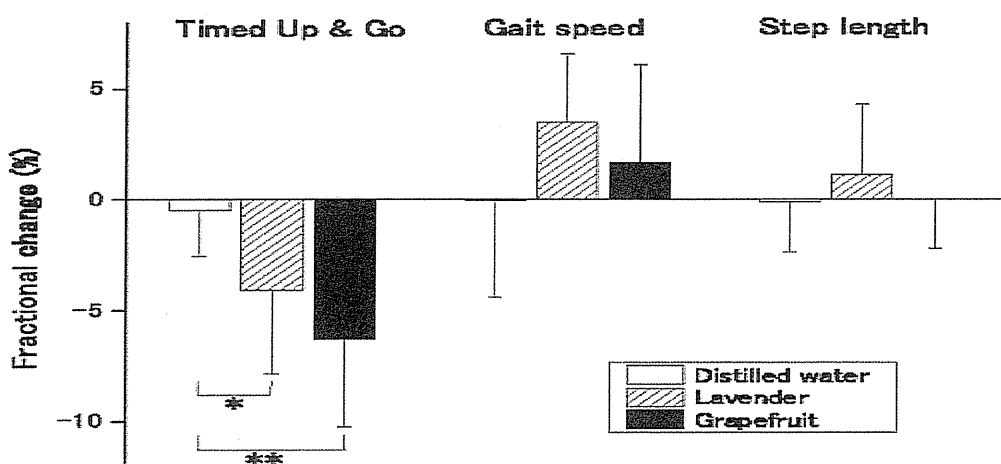
この結果の多変量解析にて、ラベンダーシートは有意に高齢者の転倒を抑えることが判明した。

D. 考察

転倒の要因は、高齢に伴う立位能および歩行能の低下、各種疾患に伴う立位能および歩行能の低下、廃用症候群を引き起こす

状態に置かれた場合、転倒しやすい環境による影響などが考えられるが、本研究は、バランスおよび歩行能の改善という点にターゲットが絞られている。バランスには「静的バランス」と

「動的バランス」があります。静的バランスとは、身体を静止した安定状態に保つ能力のことを言う。静的バランスは全てのバランスの基本。静止した状態でバ



ランスを取れなければ、動いた状態でのバランスコントロールは非常に困難になる。しかしながら、静的バランスがよいからといって、動的バランスがよいとはかぎらず、転倒は主として

移動中に起きることを考えると、動的バランスを改善する方策がより転倒の予防に直結する方策と考えられる。

そこで本研究では動的バランスの指標として Timed Up & Go 試験をおこなった。本研究結果からラベンダーによる匂い刺激が高齢者の動的バランスを改善したことが示唆される。この方法は運動介入などとは違い高齢者の努力の要らない方法なので、上手に匂い刺激ができる tool さえ開発されれば非常にコンプライアンスのいい Timed Up & Go 試験改善法となる可能性がある。ひいてはそれが非常にコンプライアンスがよくなおかつ効率的な転倒予防法となる可能性がある。そのような tool の開発研究が今後は必要である。本研究の課題はラベンダーの匂い刺激が高齢者の Timed Up & Go 試験を改善することはわかったが、はたしてそれが転倒予防につながるかどうか不明である点である。

近年ナノテクノロジーにより、このアロマセラピーがだれにでも簡便に行われるようになったことが示された。したがって地域在住高齢者においてこのアロマパッチを使って無作為割付前向き介入試験を行い、高齢者の転倒がこれによって本当に予防されるかどうか検証することが重要であると考えそれを本研究により実行した。その結果、かなりの高いエビデンスのもとにラベンダーのにおい刺激は、施設入所高齢者の転倒の発症を抑制することが示されたのである。

E. 結論

高齢者への嗅覚刺激は高齢者の動的バランスをも改善することが示唆された。このことより、嗅覚刺激とりわけラベンダーのにおい刺激は高齢者の転倒予防に有効な方法と考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

論文発表

1. Ebihara S, Ebihara T, Kanazaki M, Gui P, Yamasaki M, Arai H, Kohzuki M. Aging deteriorated perception of urge-to-cough without changing cough reflex threshold to citric acid in female never-smokers. *Cough* 7: 3, 2011.
2. Yang G, Niu K, Fujita K, Hozawa A, Ohmori-Matsuda K, Kuriyama S, Nakaya N, Ebihara S, Okazaki T, Guo H, Miura C, Takahashi H, Arai H, Tsuji I, Nagatomi R. Impact of physical activity and performance on medical care costs among the Japanese elderly. *Geriatr Gerontol Int* 11: 157-65, 2011.
3. Ebihara S. Infectious disease in the aging. *Lancet Infect Dis* 11: 271, 2011.
4. Ebihara S, Ebihara T, Yamasaki M, Kohzuki M. Stimulating oral and nasal chemoreceptors for preventing aspiration pneumonia in the elderly. *Yakugaku Zasshi*. 2011;131(12):1677-81.
5. Ebihara S, Kohzuki M, Sumi Y, Ebihara T. Sensory stimulation to improve swallowing reflex and prevent aspiration pneumonia in elderly dysphagic people. *J Pharmacol Sci* 115: 99-104, 2011.

6. Ebihara S, Ebihara T. Cough in the elderly: a novel strategy for preventing aspiration pneumonia. *Pulm Pharmacol Ther* 24: 318-323, 2011.
 7. 海老原覚：高齢者の口腔ケアと誤嚥の包括的管理 *臨床リハ* 20: 1161-1164, 2011.
 8. 海老原覚、海老原孝枝：嚥下困難と抗誤嚥薬 *内科* 108: 983-987, 2011.
 9. 海老原覚、海老原孝枝：摂食・嚥下障害 *日本臨床* 69 Suppl 10: 517-521, 2011
 10. 海老原覚：原始感覚賦活による誤嚥性肺炎予防 *医学のあゆみ* 239 : 480-485, 2010.
 11. 海老原覚：誤嚥性肺炎 *臨床栄養* 118: 627-633, 2011.
 12. 海老原覚、海老原孝枝：過換気症候群 *からだの科学* 268: 123-125, 2011.
- 海老原覚：誤嚥性肺炎と嚥下機能 *健康長寿ハンドブック* 日本老年医学会編集 メジカルビュー社 201

研究要旨

加齢に伴う運動器の不安定性要因の一つは筋肉量減少あるいは筋力の低下である。さらにこの様な現象をもたらす要因として加齢に伴う筋肉における代謝の変化がある。この筋肉代謝に関与する分子は多数あるが本研究では抗酸化物質としての SMP30 測定法開発と筋力発現に関わる MuSK の高齢者における動態を解析した。抗酸化機能を有する加齢指標蛋白質 SMP30 の血中レベル測定系を確立し、その有用性を確認した。神経筋接合部位に局在する筋力発現に関わる MuSK 分子の機能障害は 3,4-diaminopyridine (3,4-DAP) により改善することを明らかにした。

A. 研究目的

加齢に伴い様々な臓器の機能が低下するが、筋肉もその例外ではない。その機能低下は運動器の不安定性に結び付くものである。本研究では筋組織の機能に影響を及ぼす2つの要因についてモデル動物を用いた解析から出発してヒト集団に応用しようとするものである。本研究者はヒトを含む加齢指標タンパク質 SMP30 は実験動物体内ではアスコルビン酸（ビタミンC）合成酵素であることを明らかにした。ヒト体内ではアスコルビン酸（ビタミンC）合成が無いことから他の機能を有することが想像されていた。最近、我々はヒト SMP30 が抗酸化能を有することを発見した。ヒト SMP30 は血中にも存在している事から今年度はこの測定系の確立を試みた。もう一つの要因は神経筋接合部位に存在する筋力発現に重要な分子 MuSK である。この分子機能増強を目指すことを目的として、候補薬剤の効果を検証した。

B. 研究方法

抗酸化能を有する SMP30 の血中濃度測定系の開発

血中濃度を測定する方式として ELISA 法の開発を進めた。抗原は組み換えヒト SMP30 分子とした。この組み換え分子の gluconolactonase 酵素活性が十分に保たれている事は既に確認している。これまでに樹立を行っていた複数のモノクローナル抗体株から Western blotting 法により最も反応性が良く検出し、分子量が対応するモノクローナル抗体株を評価し、以後の開発に用いた。

神経筋接合部位機能強化薬の検証

筋力発現に関与する分子 MuSK 機能障害モデルを作製した。MuSK 分子を免疫し重症筋無力症モデルを樹立した。高齢動物における神経筋接合部位は重症筋無力症モデル動物と形態学的に類似した構造を呈する。このモデルシステムを用いてアセチルコリン分泌促進作用を有する 3,4-diaminopyridine(3,4-DAP) の神経筋接合部位の機能を亢進するか否かを検討した。投与群と非投与群の compound muscle action potential (CMAP) を筋電図で、evoked endplate potentials (EPPs) について横隔膜を用いて解析で比較した。（倫理面への配慮）

ヒト検体の利用については当該の倫理委員会の承認を経て実施した。動物実験は申請・承認を受けて実施した。

C. 研究結果

抗酸化能を有する SMP30 の血中濃度測定系の開発

ELISA 法は通常の方法に準じて行った。当初、測定時間と共に抗原物質が不安定となり反応系が減弱したが、反応液の選択により安定した結果が得られることがわかった。確立した反応系を用いて競合阻害試験を行った結果、1次抗体で阻害が生ずることから検出している反応系は SMP30 を特異的に検出していることが明らかとなった (図1)。

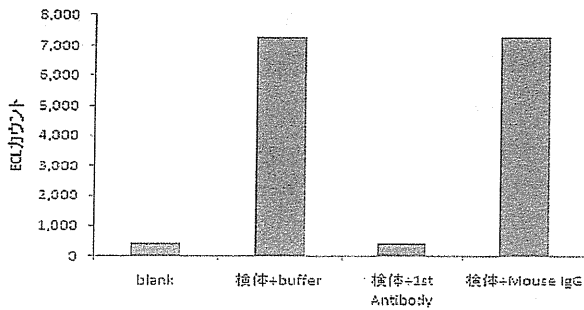


図2：希釈直線性の検証 (STD:組み換え蛋白使用 検体：ヒト血清使用)

測定系の同時再現性も証明することができた。健康人血清検体にパネル血清を 9 : 1 で添加した場合の回収率は 92.5% となりヒト検体に利用できることが明らかとなった。

実際的なヒト検体への応用を試みた。対象となる疾患は他プロジェクトで解析を進めている肝疾患 NASH 患者血清を用いた。疾患群血清において高値を示す症例があることから本研究で確立した SMP30 濃度測定法はヒト検体に用いることができることが明らかにした (図3)。現在、本システムの改良を継続して、より高感度の測定系の確立を目指している。

図1：競合試験による特異性の検討

ヒト検体を用いた反応系においても希釈直線性が証明されて応用に資する測定系であると考えられた (図2)。

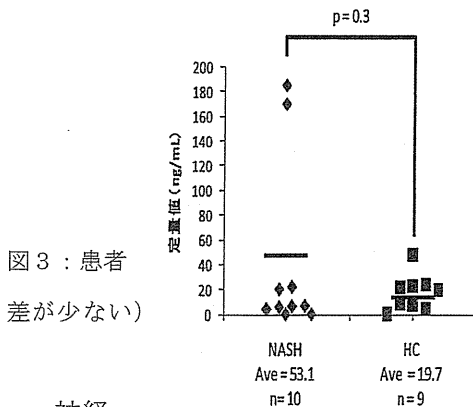
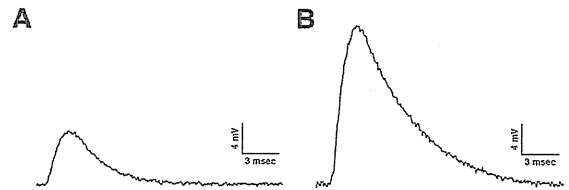
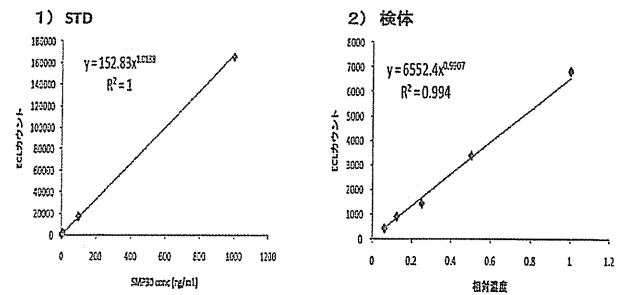


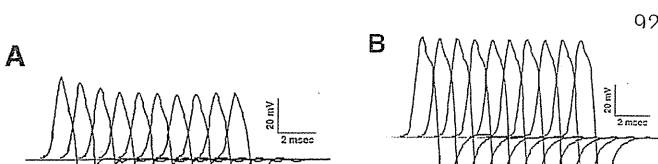
図3：患者差が少ない

血清による検証 (疾患群 NASH に高値検体を同定するが、健康者 HC 群では個体

神経

筋接合部位機能強化薬の検証

筋力低下モデル動物への 3,4-diaminopyridine (3,4-DAP) により筋力発現の 2つのパラメーター、



compound muscle action potential (CMAP) (図4) と evoked endplate potentials (EPPs) (図5) は投与群において改善した。

図4 : 3, 4-DAP による筋電図の改善 (A: 投与前、B: 投与後)

図5 : 3, 4-DAP による EPP の改善 (A: 投与前、B: 投与後)

D. 考察

これまでの研究によって高齢者の筋力低下には酸化ストレスが要因となっていることを明らかにした。報告者が発見した SMP30 はビタミンCを体内合成する動物種では合成酵素として機能しているが、ヒトでは抗酸化機能を有することを明らかにした。従って SMP30 の血中レベルの定量法の開発はさらにヒト酸化ストレス軽減法の開発へと応用することが可能となる。最近、ハンセン氏病治療 4, 4'-diaminophenylsulfone (DDS) が筋細胞中の pyruvate kinase-1 (pyg-1) に作用し、筋細胞の活性を亢進することが報告された。このような薬物の筋細胞活性化は高齢者の身体条件の改善に貢献する。このような視点から 3, 4-DAP による筋障害改善は応用の範囲が広いと考えている。

E. 結論

筋細胞中の酸化ストレス軽減する酵素の血中レベル測定法を開発した。加齢に伴う神経筋接合部位の機能障害の軽減に 3, 4-diaminopyridine (3, 4-DAP) が有効であることを明らかにした。

F. 健康危険情報

特に無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

Iwama M, Shimokado K, Maruyama N, Ishigami A. Time course of vitamin C distribution and absorption after oral administration into SMP30/GNL knockout mice. *Nutrition* 27:471-478, 2011

Jang B, Shin HY, Choi JK, Nuyen DPT, Jeong BH

Ishigami A, Maruyama N, Carp RI, Kim YS, Cho

EK. Subcellular localization of peptidylarginine deiminase 2 and citrullinated proteins in brains of scrapie-infected mice: Nuclear localization of PAD2 and membrane fraction-enriched citrullinated proteins. *J. Neuropathol Exp Neurol* 70:116-124, 2011

Hotta H, Uchida S, Kagitani F, Maruyama N. Control of cerebral cortical blood flow by stimulation of basal forebrain cholinergic areas in mice. *Journal of Physiological Science* 61:201-209, 2011.

Kondo Y, Higashi C, Iwama M, Ishihara K, Handa S, Mugita M, Maruyama N, Koga H, Ishigami A. Bioavailability of vitamin C from mashed potatoes and potato chips after oral administration in healthy Japanese men.

British Journal of Nutrition 15:1-8, 2011

Amano A, Shigemoto K, Maruyama N, Aigaki Y, Ishigami A. Establishment and characterization of hepatocytes from an Immortomouse/SMP30/GNL mouse hybrid lacking vitamin C to study vitamin C transport. The Journal Biochemistry 150:671-678, 2011

Uchida E, Kondo Y, Amano A, Hanamura T, Aoki H, Nagamine K, Oizumi T, Maruyama N, Ishigami A. Absorption and excretion of ascorbic acid alone and in acerola (*Malpighia emarginata* DC.) juice: Comparison in the healthy Japanese subjects. Biol Pharm Bull 34:1744-1747, 2011.

Senmaru T, Yamasaki M, Okada H, Asano M, Fukui M, Nakamura N, Obayashi H, Kondo Y, Maruyama N, Ishigami A, Hasegawa G. Pancreatic insulin release in vitamin C deficient senescence marker protein30/gluconolactonase knockout mice. J Clin Biochem Nutr (印刷中)

Fukui M, Senmaru T, Hasegawa G, Yamazaki M, Asano M, Kagami Y, Ishigami A, Maruyama N, Isawa K, Kitawaki J, Ito Y, Okanoue T, Ohta M, Obayashi H, Nakamura N. 17 β -estradiol attenuates saturated fatty acid diet-induced liver injury in ovariectomized mice by up-regulating hepatic senescence marker protein-30. BBRC 415:252-257, 2011

Shimada S, Tanaka Y, Waki H, Kon K, Iwamoto M, Maruyama N. Analysis of brain cell activation by nanosized particles of Ginkgo biloba extract. International Journal of Plant Physiology and Biochemistry 3:28-33, 2011

Ishii T, Miyazawa M, Onodera A, Yasuda K,
Kawabe N, Kirinashizawa M, Yoshimura S,
Maruyama N, Hartman PS, Ishii N. Mitochondrial reactive oxygen species generation by the SDHC V69E mutation causes low birth weight and neonatal growth retardation. Mitochondrion 11:155-165, 2011

加賀美弥生、丸山直記：加齢による臓器障害。生体の科学 62:257-261, 2011

丸山直記、石神昭人：基礎老化学による老年歯科医学への貢献。老年歯科医学 26:286-290, 2011

Mori S, Kubo S, Akiyoshi T, Yamada S, Miyazaki T, Hotta M, Desaki J, Kishi M, Konishi T, Nishino Y, Miyazawa A, Maruyama N, Shigemoto K. Antibodies against muscle-specific kinase impair both presynaptic and postsynaptic functions in a murine model of myasthenia gravis. Am J Pathol 180:798-810, 2012

Ishikawa Y, Hashizume K, Kishimoto S, Tezuka Y, Nishigori H, Yamamoto N, Kondo Y, Maruyama N, Ishigami

A, Kurosaka D. Effect of vitamin C depletion on UVR-B induced cataract in SMP30/GNL knockout mice. *Exp. Eye Res.* 94:85-89, 2012

Saito K, Yokoyama T, Yoshida H, Kim H, Shimada H, Yoshida Y, Iwasa H, Shimizu Y, Kondo Y, Handa S, Maruyama N, Ishigami A, Suzuki T.

A significant relationship between plasma vitamin C concentration and physical performance among Japanese elderly women.

J Gerontol A Biol Sci Med Sci (印刷中)

Iwama M, Amano A, Shimokado K, Maruyama N,

Ishigami A. Ascorbic acid levels in various tissues, plasma and urine of mice during aging. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* (印刷中)

Sato Y, Arai KY, Nishiyama T, Nomura Y, Kishimoto Y, Aizawa S, Maruyama N, Ishigami A. Ascorbic acid deficiency leads to epidermal atrophy and UVB-induced skin pigmentation in SMP30/GNL knockout hairless mice. *J Invest Dermatol* (印刷中)

Mori S, Kishi M, Kubo S, Akiyoshia T, Yamada

S, Miyazaki T, Konishi T, Maruyama N, Shigemoto K. 3,4-diaminopyridine improves neuromuscular transmission in a MuSK antibodies-induced mouse model of myasthenia gravis. *Journal of Neuroimmunology* (印刷中)

2. 学会発表・講演

丸山直記：基礎老化学による老年歯科医学への貢献 第22回日本老年歯科医学会学術大会教育講演
2011.6.17 東京都

Maruyama N.: Translational Research in TMIG. Busan Medical Center Seminar 2011.7.6 釜山市韓国

Maruyama N.: Role of SMP30 in Aging Process. The 21st International Conference of the Korean Society for Gerontology 2011.7.8-9 釜山市 韓国

丸山直記：老化とは？ やまと市民大学講座

2011.9.3 大和市

丸山直記、石神昭人：老化・老年学による他研究領域への貢献。第9回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム。2011.9.12-13.箱根

Maruyama N. : Collaboration among natural science, social science, and hospital in TMIG organization. In seminar "Improving geriatric and gerontology through cultural diversity" 2011.9.16
Bangkok, Thailand

Maruyama, N: You raise me up. The 3rd Korea-Japan Joint Symposium for Graduate Students on Aging and Neuroscience. 2011.11.29

丸山直記：健康長寿をめざして。なかの生涯学習大学
2011.12.8

丸山直記：老化からがんを眺める。第 80 回お茶の水がん学アカデミア 2012.1.31

Sakuma R, Kondo Y, Ichisawa M, Ishihara K, Kubo M, Ohashi M, Handa S, Mugita H, Maruyama N, Koga H, Ishigami A. : Evaluation of antioxidant activity of Olive Oil Potato Chips after oral administration in vitamin C-deficient SMP30/GNL knockout mice. International Society for Nutraceuticals and Functional Foods (ISNFF), Sapporo, 2011. 11. 14-17.

Amano, A, Tsunoda, M, Aigaki, T, Maruyama, N, Ishigami, A. : Effect of vitamin C deficiency on noradrenaline synthesis. The 9th Asia/Oceania Regional Congress of Gerontology, Melbourne, Australia, 2011.10.23-27.

近藤嘉高、加賀美弥生、半田節子、石神昭人、丸山直記：ビタミンC欠乏マウスにおける活性酸素種は増加する。第 65 回日本栄養・食糧学会，東京，2011. 5. 13-15

岩間水輝、野田義博、清水孝彦、近藤嘉高、丸山直記、石神昭人：Smp30/Sod1 ダブルノックアウトマウスにおける肝臓の組織学的解析。日本ビタミン学会第 63 回大会，広島，2011. 6. 11-12

天野晶子、角田誠、相垣敏郎、丸山直記、石神昭人：ビタミンC欠乏がカテコールアミン生合成系に及ぼす影響。日本ビタミン学会第 63 回大会，広島，2011. 6. 11-12

相澤真悟、千田美紀、相垣敏郎、丸山直記、石神昭人、千田俊哉：ヒト SMP30 の X 線結晶構造解析。第 11 回日本蛋白質科学会年会，大阪，2011. 6. 7-9

石神昭人、相澤真悟、千田美紀、相垣敏郎、丸山直記、千田俊哉：ヒトでの 1 回摂取によるビタミンCの血中移行、尿中排泄の検討。第 135 回ビタミンC研究委員会，島根，2011. 9. 2

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
鳥羽研二			ウィズ・エイジング～何歳になっても光り輝くために・・・～	グリーン・プレス	東京	2011	247
藤谷順子 鳥羽研二	編著	藤谷順子 鳥羽研二	誤嚥性肺炎	医歯薬出版	東京	2011	213
鳥羽研二			高齢者の生活機能の総合的評価	新興出版社	東京	2010	172
鳥羽研二	IX 老年症候群など 4. 転倒	井藤英喜、 大島伸一、 鳥羽研二	統計データでみる高齢者医療	文光堂	東京	2009	71
鳥羽研二 監修		日本慢性期医療協会、 慢性期医療認定委員会	慢性期医療認定講座テキスト	厚生科学研究会	東京	2009	
鳥羽研二			認知症の安心生活読本	主婦と生活社	東京	2009	
神崎恒一、 鳥羽研二	運動と老化と免疫	大野秀樹、 木崎節子	運動と免疫	ナッパ	東京	2009	
神崎恒一、 鳥羽研二	運動と百寿者と免疫	大野秀樹、 木崎節子	運動と免疫	ナッパ	東京	2009	
鳥羽研二	老年症候群	林泰史、大内尉義、 島国利、鳥羽研二	高齢者診療マニュアル	日本医師会	東京	2009	2
鳥羽研二	認知症の画像診断	林泰史、大内尉義、 島国利、鳥羽研二	高齢者診療マニュアル	日本医師会	東京	2009	6
鳥羽研二	腎・泌尿器疾患の特徴	林泰史、大内尉義、 島国利、鳥羽研二	高齢者診療マニュアル	日本医師会	東京	2009	236-238
鳥羽研二	高齢者の機能評価	大内尉義	標準理学療法学・作用療法学 専門基礎分野 老年学	医学書院	東京	2009	51-71
鳥羽研二	共著	大内尉義、 秋山弘子	新老年学 第3版	東京大学出版会	東京	2010	

鳥羽研二	認知症に対するリハビリテーション	田平武、朝田隆、「神経内科」編集委員会	神経内科	科学評論社	東京	2010	182-187
松林公蔵	第1章 なぜ人は高地で暮らすようになったのかー生理・進化的適応	奥宮清人	生老病死のエコロジー チベットヒマラヤに生きる	昭和堂	京都	2011	1-19
松林公蔵	第5章 青海省にみる老・病・死と生きがいー農(漢)牧(西藏)の接点	奥宮清人	生老病死のエコロジー チベットヒマラヤに生きる	昭和堂	京都	2011	161-192
西永正典	心不全	鳥羽研二	高齢者の生活機能の総合評価	新興医学出版社	東京	2010	98-102
西永正典	うっ血性心不全	高久史麿ほか	家庭医学大全 科	法研	東京	2010	536-538
西永正典	高齢者総合的機能評価(CGA)の使い方とチームアプローチ	林泰史、大内尉義、島国利、鳥羽研二	高齢者診療マニュアル	日本医師会	東京	2009	60-63
神崎恒一	第4章サルコペニアの症候別理解 第1節サルコペニアと老年症候群	監修 鈴木隆雄 編集 島田裕之	サルコペニアの基礎と臨床	真興交易	東京	2011	116-125
神崎恒一	Ⅲ臨床編 認知症の重症化に伴う医学的諸問題 各論 老年症候群と高齢者総合機能評価		認知症学(下) 日本臨牀69 増刊号10 (1012)	日本臨牀社	東京	2011	503-510
神崎恒一	第3章高齢者によくある症状と生活機能の関係 VII転倒	鳥羽研二	高齢者の生活機能の総合的評価	新興医学出版社	東京	2010	115-121
大河内二郎	R4におけるアセスメント	全国老人保健施設協会	新全老健版 ケアマネジメント方式～R4システム～	株) 社会保険研究所	東京	2011	40-65
金憲経, 吉田英世	高齢者におけるサルコペニアの発見と対処法の構築	監修/鈴木隆雄 編集/島田裕之	サルコペニアの基礎と臨床	真興交易(株) 医学出版部	東京都港区西麻布	2011	106-114
金憲経, 金美芝, 田中喜代次	虚弱高齢者の転倒予防を目的とした運動プログラム	田中喜代次, 牧田茂	中高年者の疾病予防・改善のための運動プログラム	NAP	東京	2010	86-95
櫻井 孝 横野浩一	肥満とやせ、メタボリックシンドローム	大内尉義 秋山弘子	新老年学 第3版	東京大学出版	東京	2010	1031-1043

櫻井 孝	糖尿病と中枢神経障害—高齢者糖尿病と認知症—	日本糖尿病学会	糖尿病の進歩第44集	診断と治療社	東京	2010	244-247
櫻井 孝	糖尿病	浦上克哉 大内尉義	認知症学とマネジメント	ワールドプランニング	東京	2009	321-330
海老原覚	誤嚥性肺炎と嚥下機能	日本老年医学会編集	健康長寿ハンドブック	メジカルビュー社	東京	2011	58-61
鈴木裕介	症状から学ぶ医療知識 認知症	葛谷雅文 鈴木裕介	ケアマネジャー@ワーク	中央法規		2012	13-24
鈴木裕介	在宅記録	日本診療情報管理学会	診療情報学	医学書院	東京	2010	
鈴木裕介	薬剤起因性老年症候群とは	日本老年医学会雑誌編集委員会	老年医学update 2009-2010	メジカルビュー		2009	31-37
細井孝之 他39名	骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会	骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版	ライフサイエンス出版	東京		2011	骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会
荒木厚	転倒・寝たきりの予防とアクアフィットネス.	日本スイミングクラブ協会指導力向上委員会編	メディカルアクアフィットネスインストラクター教本.	日本スイミングクラブ協会発行	東京	2011	pp276-284
荒木厚	Accordサブ解析(細小血管合併症):2型糖尿病患者に対するHbA1cの強力なコントロールによる細小血管イベントへの影響.	臨床研究適正評価教育機構(J-CLER)編	心・腎血管疾患クリニカル・トライアルAnnual Overview 2011.	ライフサイエンス出版	東京	2011	pp28-29
荒木 厚	高齢者の生活指導	大内尉義, 秋山弘子編	新老年学第3版	東京大学出版会	東京	2010	pp 481-490
荒木 厚	高齢者糖尿病の治療における留意点	永井良三(シリーズ総監修), 門脇孝(責任編集), 加来浩平, 花房俊昭, 羽田勝計, 稲垣暢也, 出雲博子編	糖尿病研修ノート	診断と治療社	東京	2010	pp431-434

荒木厚, 田村嘉章, 井藤英喜	高齢者糖尿病の治療	日本糖尿病学会	糖尿病の療養指導	診断と治療社	東京	125-129,	2009
荒木厚	高齢者に多い病気とその留意点：糖尿病、脂質異常症（高脂血症）、痛風、慢性腎疾患、慢性肝疾患	介護福祉士養成編集委員会	発達と老化の理解	中央法規出版	東京	144-154	2009
荒木厚, 本庶祥子, 越山裕行	糖尿病	桑島巖	高齢者に対する薬の安全処方	日本医事新報社	東京	105-114	2010
荒木厚	食欲不振、体重減少	桑島巖	高齢者に対する薬の安全処方	日本医事新報社	東京	105-114	2010
荒木厚	高齢者の生活指導	大内尉義, 秋山弘子	新老年学第3版	東京大学出版会	東京	481-490	2010

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
鳥羽研二	認知症の周辺症状に対する抑肝散のエビデンス	漢方医学	Vol.35 No.2	118(22)-122(26)	2011
鳥羽研二	アルツハイマー病における中核症状とBPSDの治療の基本	Cognition and dementia	Vol.10(1)	12-17	2011
鳥羽研二	高齢者医療と漢方	診断と治療	99(5)	835(107)-838(110)	2011
三浦久幸、鳥羽研二	重症認知症疾患患者の合併症と終末期医療	臨牀と研究	88(6)	87(735)-89(737)	2011
鳥羽研二	認知症の診断と非薬物療法について	全国老人保健施設協会誌	7	18-25	2011
鳥羽研二	老年内科 標榜をめざして 老年症候群の考え方と高齢者の寝たきりの原因と対策	日本医事新報	No.4552	43-46	2011
櫻井 孝、鳥羽研二	特集 慢性腎臓病（CKD）と認知症 III 認知症の予防と治療	臨牀透析	Vol.27(8)	21(1041)-26(1046)	2011
鳥羽研二、木村紗矢香、山田如子、町田綾子、神崎恒一	手段的ADLと基本的ADL	認知症学（上）		313-318	2011
鳥羽研二	どんとこい！認知症 重度認知症患者ダイケアの挑戦	どんとこい！認知症		135-153	2011