



**【結果】**

幼若ブタ間葉系幹細胞移植により、虚血肢の血流回復促進が得られる

図1は間葉系幹細胞移植後の虚血肢の血流をレーザードップラーで追跡したものである。細胞移植を行わなかった対照群での虚血肢の血流が虚血誘導後1か月で確認されたのに対し、間葉系幹細胞移植群では移植後3～7日で血流改善が得られた。また、幹細胞移植後の筋組織における血管並びにリンパ管の増生も組織学的検討で確認された(図2)。以上より、幼若ブタ間葉系幹細胞は異種移植であっても組織中の血管並びにリンパ管新生を促進し、虚血肢の血流回復に貢献することが明らかになった。

幼若ブタ間葉系幹細胞移植により、創傷治癒の促進が得られる

図3は間葉系幹細胞を移植した潰瘍モデルの創傷の経時的变化を追跡したものである。対照群に比べ、ブタ間葉系幹細胞移植群において優れた創傷治癒の促進効果が認められた。

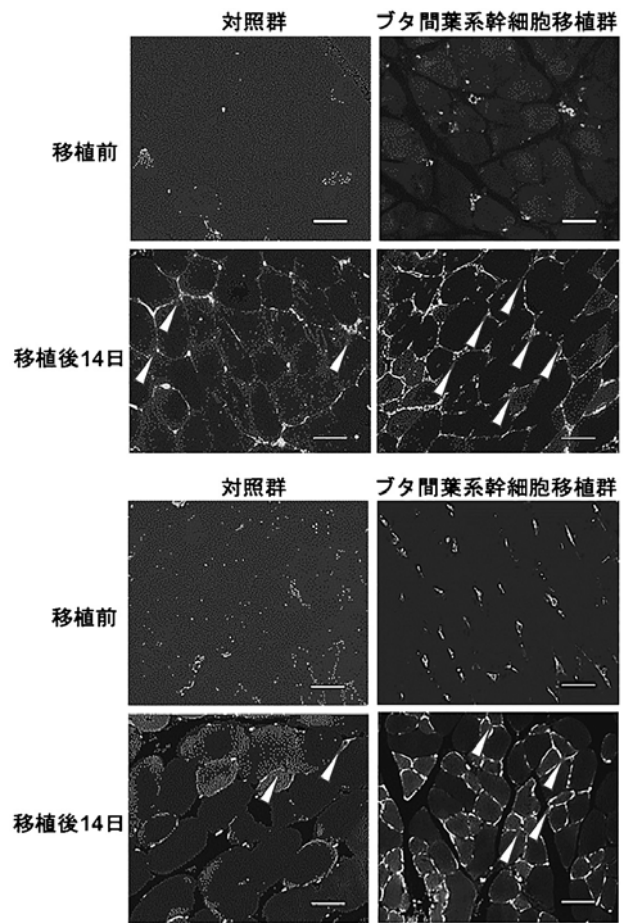


図2. 虚血肢の大腿筋の組織像：上段(血管)、下段(リンパ管)

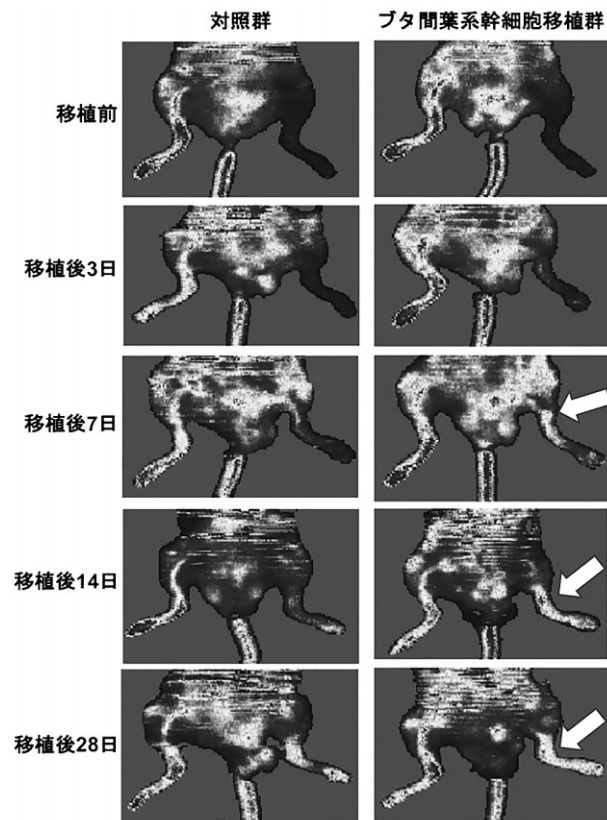


図1. マウス下肢のレーザードップラー像

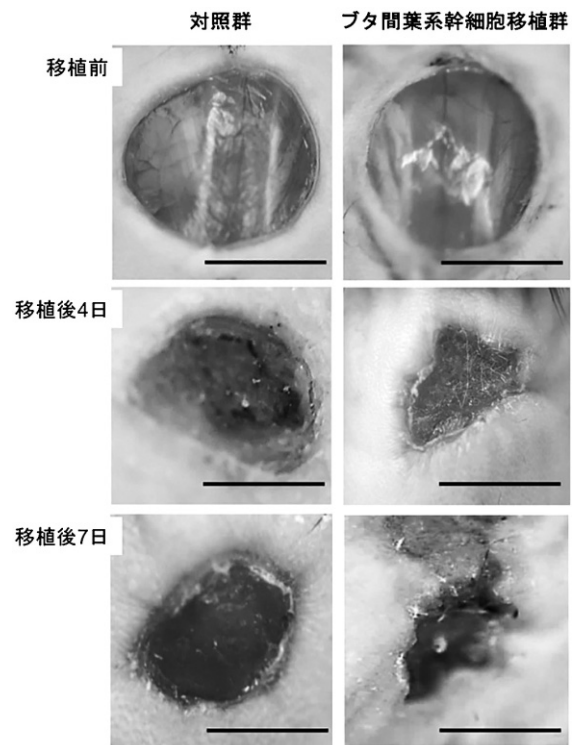


図3. マウス背部創傷の経時的变化

ブタ間葉系幹細胞は血管新生因子、リンパ管新生因子を産生分泌することにより、虚血肢の血流改善、創傷治癒に作用する

ブタ間葉系幹細胞の培養により、VEGFA（血管新生因子）、VEGFC（リンパ管新生因子）の産生分泌が確認された。また、ブタ間葉系幹細胞の移植を受けた組織中にブタ VEGFA/VEGFC 遺伝子の発現が認められた。その発現は移植後7日以降に消失し、一過性であった（図4）。

### 【考察】

本研究を通じて、ブタ間葉系幹細胞移植は血管新生並びにリンパ管新生を誘導することにより、虚血肢の血流回復、糖尿病性潰瘍の創傷治癒の促進に働くことが明らかになった。本研究モデルは異種移植であり、遺伝子発現のデータより移植した細胞は生着することができなかつたことが窺われるものの、それにもかかわらず、ブタ間葉系幹細胞異種移植は各疾患モデルに対して十分な治療効果を示すことができた。このことは、ブタ間葉系幹細胞には薬剤としての利用価値は十分にあることを示唆する。遺伝子改変技術により、今後、異種移植においてより長期の生着が可能なブタ間葉系幹細胞の安定供給ができれば、ブタ間葉系幹細胞異種移植の臨床応用への

可能性が大きく飛躍するものと期待される。

### 【結語】

下肢虚血並びに糖尿病性潰瘍動物モデルに対し、幼若ブタ間葉系幹細胞異種移植は優れた治療効果を発揮した。研究成果は2編の論文にまとめられた<sup>6,7)</sup>。

### 【引用文献】

- 1) Porrett PM, Orandi BJ, Kumar V, Houp J, Anderson D, Cozette Killian A, et al. First clinical-grade porcine kidney xenotransplant using a human decedent model. *Am J Transplant.* 2022.
- 2) Wagner W, Wein F, Seckinger A, Frankhauser M, Wirkner U, Krause U, et al. Comparative characteristics of mesenchymal stem cells from human bone marrow, adipose tissue, and umbilical cord blood. *Exp Hematol.* 2005;33(11):1402-16.
- 3) Bronckaers A, Hilkens P, Martens W, Gervois P, Ratajczak J, Struys T, et al. Mesenchymal stem/stromal cells as a pharmacological and therapeutic approach to accelerate angiogenesis. *Pharmacol Ther.* 2014;143(2):181-96.
- 4) Honmou O, Yamashita T, Morita T, Oshigiri T, Hirota R, Iyama S, et al. Intravenous infusion of

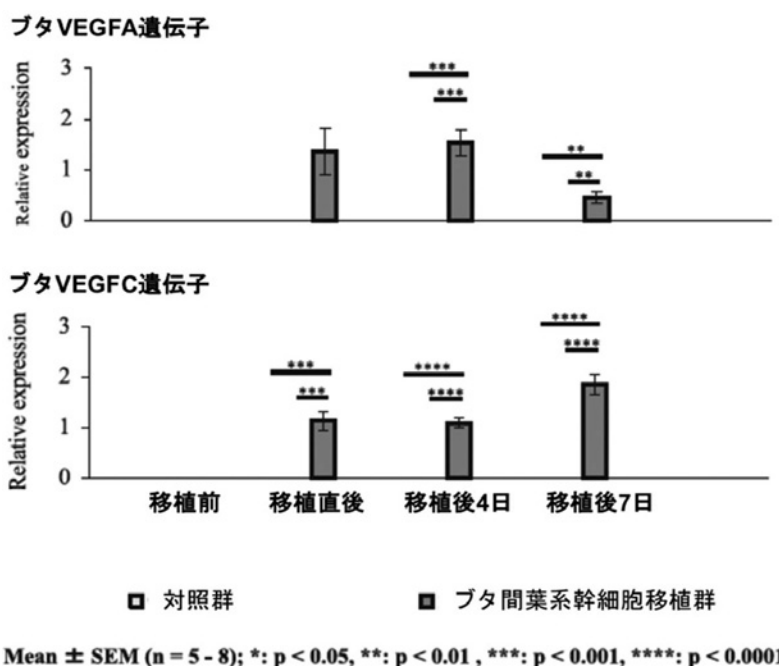
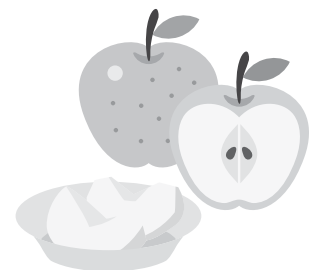


図4. 組織中の遺伝子発現データ

auto serum-expanded autologous mesenchymal stem cells in spinal cord injury patients: 13 case series. *Clin Neurol Neurosurg.* 2021;203:106565.

- 5 ) Petrou P, Kassis I, Ginzberg A, Hallimi M, Karussis D. Effects of Mesenchymal Stem Cell Transplantation on Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Progressive Multiple Sclerosis. *Stem Cells Transl Med.* 2022;11(1):55-8.
- 6 ) Yamada H, Sakata N, Nishimura M, Tanaka T, Shimizu M, Yoshimatsu G, et al. Xenotransplantation of neonatal porcine bone marrow-derived mesenchymal stem cells improves murine hind limb ischemia through lymphangiogenesis and angiogenesis. *Xenotransplantation.* 2021:e12693.
- 7 ) Yamada H, Naito R, Nishimura M, Kawakami R, Morinaga E, Morita Y, et al. Xenotransplantation of neonatal porcine bone marrow-derived mesenchymal stem cells improves diabetic wound healing by promoting angiogenesis and lymphangiogenesis. *Xenotransplantation.* 2022;29(2):e12739.





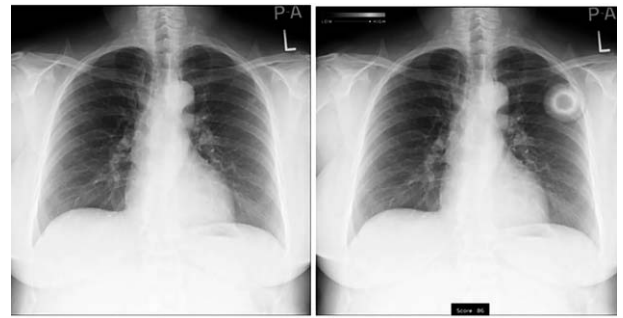


oncological evaluation and recurrence using circulating tumor DNA with *KRAS* mutation in patients with colorectal cancer.」が2022年に *Cancer Medicine* にアクセプトされました。現在、*NRAS* 遺伝子を対象とした第3報目を執筆中であり、解析にはAIを用いた手法を取り入れたものになる予定で、従来の解析法とは異なる視点で発表できると考えています。

2021年からはデジタル医療領域にも積極的に関わっていきたいと考え、最新のモバイルセンサーとAI（人工知能）を用いた「がん患者のダイナミックアセスメント」を行うために、SONYとエムスリー（SONYの子会社）の全面的サポートによる臨床試験を開始いたしました。医療と日常を融合させることを目標としたもので、医療界にも押し寄せるIoT（モノのインターネット）とAIを取り込んだ内容です。今後の医療にはAIとIoTは必須のものになると考えています。医療の主体は、少しずつ病院から日常へと移行しつつあり、様々なものを使って身体機能を評価しようという試みが世界中で活発化してきています。診断や治療をするうえで、病院でしかできないことと病院以外でもできることがあります。病院でしかできないと思われたことが、病院以外でもできるようなそんな未来が訪れると考えています。

福岡大学病院は、2022年10月から電子カルテシステムにAI画像診断を取り入れます。胸部X線写真をAIが自動的に判断し、肺腫瘍などが検出できるようになり、CT検査では肋骨骨折などもAIが検出できるようになります。

2つの写真のうち、左の写真の異常所見はお判りでしょうか？ 左の胸部X線写真から異常所見を見



出して右の写真のように異常部を知らせてくれますが肉眼的にはあまり分からないようなものもAIで検出可能なものがあります。今後はますます医療におけるAIの役割は大きくなると思われれます。そこで、我々も本年度からAI画像診断の開発を企業と共同で開始し、うまくいくようであれば1～2年後の製品化を目指したいと考えております。今後、医療においては診断のみならず、治療方針の決定や治療そのものにもAIの導入が予想されており、積極的にAIを取り入れた研究を進めていきたいと考えております。我々臨床医も普通にAIが電子カルテ上で使える日がやって来たのです。WordやExcelのように「Python」等も普通に使えないと研究ができないようになるのではないかと考えています。従来の価値観にとらわれない新たな方法を積極的に取り入れていきたいと考えています。

がん治療には様々な問題が山積されておりますが、我々は次世代に繋がるようながん治療の研究を進めていきたいと考えています。研究を取り巻く環境は厳しい状況になりつつあります。研究所の今後の存続・発展にご支援いただけますと幸いです。





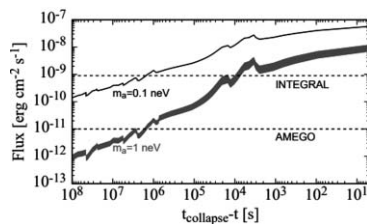


その結果、アクシオン様粒子と光子の結合定数がある値より大きいとき、停滞衝撃波が復活に転じ、超新星爆発が成功することを明らかにした。一方、エキゾチックな過程を考慮しない通常の1次元モデルでは、衝撃波が復活せずに爆発に失敗してしまうことが広く知られている。本研究の結果は、アクシオン様粒子のような新しい物理過程が、超新星爆発のメカニズムに劇的な影響を与える可能性があることを示唆している。

### 3) 超新星前兆アクシオンの検出可能性の検証

大質量星の重力崩壊の直前には、星の中心部で高温環境が実現されるため、大量のアクシオン様粒子が生成される可能性がある。生成されたアクシオン様粒子は星を脱出した後、銀河磁場との相互作用によりガンマ線に変化し、人工衛星に搭載された望遠鏡のターゲットとなりうる。

そこで本研究では、恒星モデルに基づき近傍の超新星親星のアクシオン生成量を計算し、その観測可能性を議論した<sup>[8]</sup>。その結果、次世代ガンマ線望遠鏡を用いることにより、オリオン座のベテルギウスが重力崩壊を起こす約1日前以降に、質量1 MeV以下の軽いアクシオン様粒子に由来するガンマ線を捉えられる可能性があることを示した。



重力崩壊直前のベテルギウスからのガンマ線フラックスの時間変化。重力崩壊の瞬間に近づくほど、フラックスが大きくなる事が分かる。Mori, Takiwaki, Kotake, PRD, (2022) より<sup>[8]</sup>

### 4) 熱核爆発型 (Ia 型) 超新星を用いたアクシオン様粒子の探索

超新星爆発は重力崩壊型と熱核爆発型の2種類に分類される。後者の熱核爆発型超新星はIa型超新星とも呼ばれ、白色矮星の爆発であると考えられている。質量1 MeV程度のアクシオン様粒子はIa型超新星内部で生成される可能性があり、生成されたアクシオン様粒子は星間空間で輻射崩壊によってガンマ線に変化する。

そこで本研究では、Ia型超新星が太陽系近傍で発

生した場合に、アクシオン様粒子の兆候をガンマ線望遠鏡で捉える可能性を議論した<sup>[6]</sup>。今回注目した比較的重いアクシオン様粒子は光速より遅く運動することに加えて輻射崩壊の際に運動方向を変えるため、超新星爆発が太陽系から1 kpcの距離で起きた場合、ガンマ線は爆発に数年程度遅れて地球に到達する。したがって、次世代望遠鏡によって近傍超新星を長期にわたって観測することにより、アクシオン様粒子の性質について独立な制限を課することができる可能性を指摘した。

## 3. 主な研究業績 (査読付き英文論文のみ記載、抜粋)

- [1] Yoshida, T., Takiwaki, T., Aguilera-Dena, D. R., Kotake, K., Takahashi, K., Nakamura, K., Umeda, H., & Langer, N. A three-dimensional hydrodynamics simulation of oxygen-shell burning in the final evolution of a fast-rotating massive star, *Monthly Notices of the Royal Astronomical Society*, Volume 506, Issue 1, id.L20, (2021)
- [2] LIGO Scientific Collaboration, Virgo Collaboration, and KAGRA Collaboration (S.Eguchi, K. Kotakeを含む) Constraints on Cosmic Strings Using Data from the Third Advanced LIGO-Virgo Observing Run, *Physical Review Letters*, Volume 126, Issue 24, id.241102, (2021)
- [3] Terada, Y., et al, (Eguchi, S. 含む), et al. Detailed design of the science operations for the XRISM mission, *Journal of Astronomical Telescopes, Instruments, and Systems*, Volume 7, id.037001 (2021)
- [4] Caputo, A., Carenza, P., Lucente, G., Vitagliano, E., Giannotti, M., Kotake, K., Kuroda, T., & Mirizzi, A. Axionlike Particles from Hypernovae, *Physical Review Letters*, Volume 127, Issue 18, id.181102, (2021)
- [5] Takeda, M., Hiranuma, Y., Kanda, N., Kotake, K., et al. Application of the Hilbert-Huang transform for analyzing standing-accretion-shock-instability induced gravitational waves in a core-collapse supernova, *Physical Review D*, Volume 104, Issue 8, id.084063, (2021)



- [ 6 ] Mori, K. Heavy axion-like particles and MeV decay photons from nearby type Ia supernovae, Publications of the Astronomical Society of Japan, Volume 73, Issue 5, id.1382, (2021)
- [ 7 ] Takiwaki, T., Kotake, K., & Foglizzo, T. Insights into non-axisymmetric instabilities in three-dimensional rotating supernova models with neutrino and gravitational-wave signatures, Monthly Notices of the Royal Astronomical Society, Volume 508, Issue 1, id.966, (2021)
- [ 8 ] Mori, K., Takiwaki, T., & Kotake, K. Presupernova ultralight axionlike particles, Physical Review D, Volume 105, Issue 2, id.023020, (2022)
- [ 9 ] Masada, Y., Takiwaki, T., & Kotake, K. Convection and Dynamo in Newly Born Neutron Stars, The Astrophysical Journal, Volume 924, Issue 2, id.75, (2022)
- [10] Kuroda, T., Fischer, T., Takiwaki, T., & Kotake, K. Core-collapse Supernova Simulations and the Formation of Neutron Stars, Hybrid Stars, and Black Holes, The Astrophysical Journal, Volume 924, Issue 1, id.38, (2022)
- [11] Mori, K., Takiwaki, T., Kotake, K., & Horiuchi, S. Shock revival in core-collapse supernovae assisted by heavy axionlike particles, Physical Review D, Volume 105, Issue 6, id.063009, (2022)
- [12] Famiano, M. A., Mori, K., Balantekin, A. B., et al. Relativistic Coulomb screening in pulsational pair instability supernovae, Astronomy and Astrophysics, Volume 659, id.A97, (2022)
- [13] Calore, F., Carena, P., Eckner, C., Fischer, T., Giannotti, M., Jaeckel, J., Kotake, K., et al. 3D template-based Fermi-LAT constraints on the diffuse supernova axion-like particle background, Physical Review D, Volume 105, Issue 6, id.063028, (2022)
- [14] LIGO Scientific Collaboration, Virgo Collaboration, and KAGRA Collaboration (S. Eguchi, K. Hayama, K. Kotake を含む) Constraints on dark photon dark matter using data from LIGO's and Virgo's third observing run, Physical Review D, Volume 105, Issue 6, id.063030, (2022)

#### 4. 獲得競争的資金

科学研究費助成事業のみ記述する。

##### 2021年度新規採択

- 研究活動スタート支援、研究代表者：森寛治、重力崩壊型超新星爆発のシミュレーションで探るアクシオンの性質 (21K20369)

##### 2021年度継続

- 新学術領域研究 (研究領域提案型)、研究代表者：固武慶、重力波天文学で解き明かす超新星爆発の物理 (17H06364)
- 基盤研究 (C)、研究代表者：江口智士、公開天文画像の天球への再投影による統合的データ管理とその可視化システムの開発 (19K12244)
- 新学術領域研究 (研究領域提案型)、研究代表者：中村航、超新星重力波検出に向けた現実的な超新星重力波テンプレートの作成 (20H04748)
- 新学術領域研究 (研究領域提案型)、研究代表者：中村航、現実的な3次元超新星モデルに基づく超新星背景ニュートリノ解析 (20H05255)
- 科学研究費助成事業・基盤研究 (C)、研究代表者：中村航、超新星起源マルチメッセンジャー信号の解析に向けた数値モデルの構築 (20K03939)





## ② 焼却主灰リサイクル研究（企業共同研究）

企業との共同研究により、焼却主灰の洗浄分級等によるリサイクルの研究を行う。

## ③ グリセリン水溶液の用途拡大に関する研究（企業共同研究）

グリセリン水溶液について、脱窒剤としての利用拡大を進めるとともに、新たな用途開発を行う。グリセリン水溶液への脱窒菌の馴化促進と脱窒速度向上に関する研究等に着手する。

### 「環境制御分野」

## ① 焼却プロセスで使用される薬剤が埋立処分に与える影響と対策（自主研究）

継続研究として水中の残存キレート分解技術の開発を行う。

## ② 公共関与型最終処分場早期安定化研究（令和2年度から令和6年度・公益法人受託研究）

鹿児島県環境事業公社が運営する公共関与型最終処分場は日本最大の被覆型最終処分場である。令和2年度からの5年間は大型実験模型槽による廃石膏ボード早期安定化実験等の研究を行う。

## ③ 最終処分場早期安定化研究（平成23年度からの継続研究・自治体受託研究）

旧法時代の最終処分場により、汚染された下流のため池を再生させるため、埋立地の安定化手法として霧状酸化剤の注入を行っている。その効果をモニタリングするため、ガス、浸出水、地下水調査を行う。

## ④ 海面処分場安定化研究（令和元年度から令和3年度）

大阪湾広域臨海処分場の廃止に向けた研究を行う。令和2年度に模擬埋立槽を資環研に8本、令和3年度は4本設置し、令和4年度はさらに4本設置する。焼却施設で使用される脱塩剤や飛灰安定化薬剤の影響確認と、早期安定化のための研究を行う。

## ⑤ 覆土代替薬剤の開発研究（企業からの受託研究）

一般廃棄物最終処分場埋立容量の約30%を占める覆土材の代替材の屋外長期曝露による生分解速度および浸出水水質への影響確認実験、経済性評価を行い、実際の最終処分場での実証実験を行う。

## ⑥ 海面処分場安定化と残留キレート文官に関する研究（環境研究総合推進費新規課題）

海面処分場が抱える安定化問題を解消するため、海面処分場を模擬した実験槽を設置し、安定化に関する開発研究を行う。

## ⑦ 重金属不溶化剤が微生物におよぼす作用に関する研究

重金属不溶化剤の有する微生物の増殖阻害作用を利用した廃石膏ボードの硫化水素抑制試験を行う。

上記研究の成果については1年に1回の成果発表会の他、1～2か月に1回開催している「廃棄物・土壌リニューアル研究会」で企業、大学の研究中間報告会を実施している。これまでに開催は120回を超えている。令和2年度からNPO、韓国安養大学、中国都市建設研究院等との国際連携による研究会「SOS」（Study group on solid waste management）としてリニューアルし、月1回開催している。

### (2) 広報活動等

コロナ対策を施しつつ広報活動を積極的に行う。

- ① 第14回エコスクールのWeb開催
- ② 資環研通信の発行およびホームページによる広報
- ③ エコテクノ2022等展示会への出展
- ④ 研究成果発表会

### (3) 事業化支援

研究成果の事業化支援を行う。令和4年度は引き続き、霧状酸化剤による環境修復装置の事業化支援を実施すると共に覆土代替薬剤の実用化に向け、実処分場での試験施工指導を行う。また北九州産学連携推進室には多数の企業、自治体等の相談があるためこれらの支援についても従来通り実施する。

グリセリン水溶液の脱窒剤利用については利用拡大を進める。グリセリン水溶液は、現在国内5箇所のし尿処理施設や汚泥再生処理センター等の公共施設において、50%メタノールの代替脱窒剤として導入され、実用化されている。民間施設の生物学的脱窒素処理への導入も行われた。なお、グリセリン水溶液は、同じ脱窒剤用途の従来品より環境負荷が少ないことが認められ、エコマーク商品に認定された。



## 大規模渇水と流域治水の関係

水循環・生態系再生研究所長 渡辺 亮一

### 1. はじめに

2012年4月、東日本大震災から1年後に雨水活用住宅（写真1）は完成した。この住宅の建築には、福岡県建築士会所属の女性建築士の方々が積極的に関わられ、当初設定した水害を抑止する目的を第1目標として達成するように建築された。直接的なきっかけは、2009年7月24日に福岡市内で発生した短時間局所的集中豪雨である。この短時間局所的集中豪雨によって、福岡市内各所で内水氾濫による被害が多発した。また、建築計画中に発生した東日本



写真-1 雨水活用住宅の外観

大震災も建築コンセプトに大きく影響を与えており、貯留した雨水を災害時にも活かせるように、水質面でも十分に考えられて設計されている点が特徴である。

また、豪雨による被害が増加するなか、渇水のリスクについても留意しなければならない。我が国においては、これまで東京オリンピック渇水（1964年）、長崎渇水（1967年）、高松砂漠（1973年）、福岡渇水（1978年）、首都圏渇水（1987年）、列島渇水（1994年）など大規模な渇水が発生している。近年の日本の年間降水量の推移をみても、降水量が少ない年が増えるとともに、少雨時と多雨時の変動幅が大きくなっている。このような雨の極端化は今後も進むと考えられ、豪雨への対策と同様、渇水への対策も講じていく必要がある。

### 2. 福岡市における渇水リスクと流域治水

福岡市は元来、水資源に乏しい大都市であり、政令市で唯一、一級河川がない流域に位置している。また、福岡市の水源は、8つのダム（うち5つは市外に建設）と近郊河川、福岡地区水道企業団体からの受水でまかなわれており、多くの水源を流域外に頼っている。そのため常に渇水の高リスクが高く、福岡導水、海水淡水化、渇水対策用ダムの建設（五ヶ

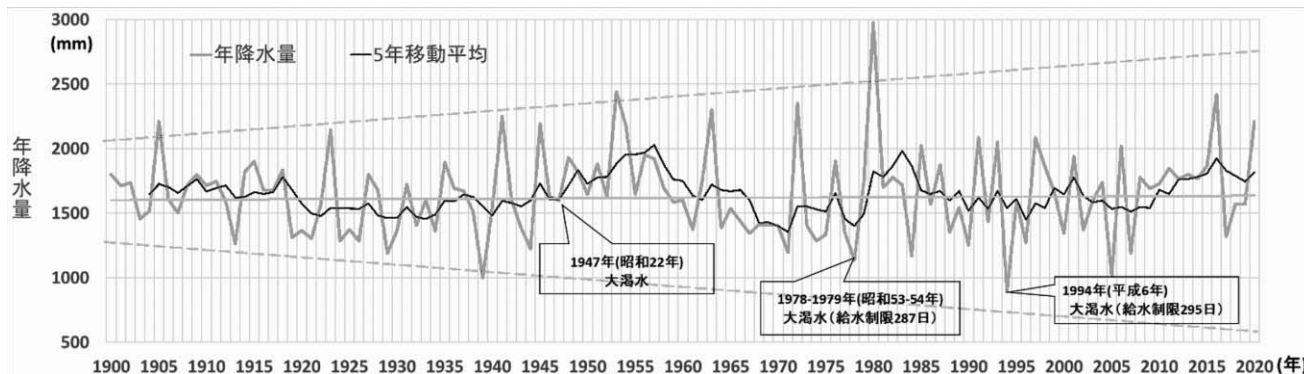


図-1 1900～2020年までの福岡管区気象台での年間降雨量の推移



山ダム)等の渇水対策を行い、生活用水の確保に努めてきた。しかし、近年の地球温暖化に伴う降雨形態の変化に伴い、年間降水量の変動(図-1)は極めて大きくなると予想されることから、これまでの記録上最小の年間降水量 891mm(福岡管区气象台)を下回る年が出現することはほぼ確実視されている。このような少雨の年が出現した際には、現在の手法のみでの水資源の確保では対応できなくなる恐れがある。

そこで注目されているのが雨水活用である。2014年には「雨水利用推進法」が施行されており、雨水利用を推進することがこれまでの任意から義務に変わった。この法律は、「近年の気候変動等に伴い、水資源の循環の適正化に取り組むことが課題となっていることを踏まえ、その一環として、雨水の利用が果たす役割に鑑み、雨水の利用の推進に関し、国等の義務を明らかにするとともに、基本方針等の策定、その他の必要な事項を定めることにより、雨水の利用を推進し、もって水資源の有効な利用を図り、あわせて下水道、河川等への雨水の集中的な流出の抑制に寄与すること」を目的としている。福岡市内でも、個人住宅や小学校において雨水タンクを設置し、散水や作物への水やりに活用している事例がある。また、福岡 PayPay ドームやアクロス福岡では、貯留槽を設置した大規模な雨水利用が行われており、貯められた雨水はトイレの洗浄水として利用されている。今後は助成制度などを充実させていき、大規

模施設だけではなく福岡市内の可能な場所で、さまざまな手法を用いて雨水流出抑制を達成していく必要性が増していると考えられる。このような状況を踏まえ2010年に福岡県・NPO・福岡大学等の協力により、200ℓ容量の雨水貯留タンク106基を無償で個人住宅に設置し、雨水流出抑制を図る取り組みを開始した。しかし、200ℓ程度の雨水タンクでは、本格的な治水・利水効果はあまり期待できないことは分かっているが、この活動を通じて住民の雨水の治水と利水の意識向上を図り、将来的にはより大きな雨水貯留タンクの設置を進めることを期待して活動を継続して実施中です。各地に雨水貯留施設が普及することで、非常用の水源ができ、渇水や災害に強いまちを形成することができると思われる。

### 3. 雨水活用住宅の諸元確認

雨水利用実験住宅は、屋根に降った雨水を全て貯留できるように設計されており、図-2は雨水利用実験住宅のタンク配置図を示している。設置した地下貯留タンクは大きく三つに分かれている。一つ目は家の基礎を兼ねた容積 17.3 m<sup>3</sup> の生活用水利用タンクである。雨水は5槽になったタンク内をゆっくりと流れ、細かい粒子を沈殿させる。このタンクに貯留した雨水はトイレ・風呂・洗濯・庭への散水として利用している。降り始めの雨水は不純物を多く含んでいるため、タンク流入前に初期雨水除去装置によって塵埃や大気汚染物質はカットされている。

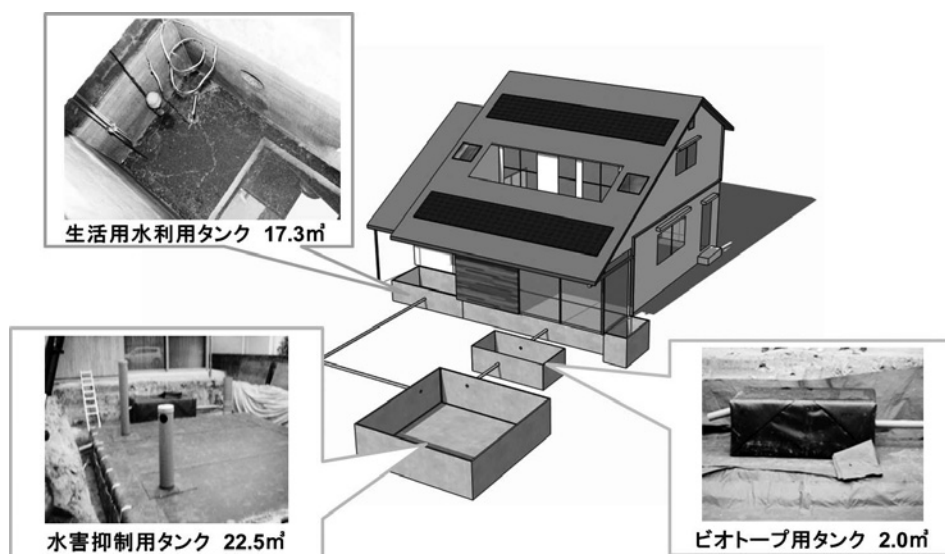


図-2 雨水活用実験住宅のタンク配置

二つ目のタンクは駐車場の下に埋設されている容積22.5 m<sup>3</sup>の水害抑制用タンクである。家の下の地下タンクが満水になるとオーバーフローした雨水が駐車場下のタンクに流れ込むようになっている。このタンクは水害抑制のために一時的に雨水を貯留するためのものであり、貯まった雨水はゆっくりと地下に浸透していく仕組みとなっている。三つ目のタンクは容積2 m<sup>3</sup>のビオトープ用タンクであり、このタンクに貯まった雨水は庭のビオトープに用いられ、池や植栽を通じて、常に大気や大地に還される。オーバーフロー管や途中の柵は浸透方式であり、管の中の水は浸透する仕掛けになっており、柵から浸透しなくなって、初めてオーバーフローしはじめ、雨水管へと排水される。

#### 4. 雨水活用住宅の水害抑止能力に関する観測結果

図-3は、2012年4月から2020年10月に得られた10分間雨量と生活用水用タンクと水害抑制用タンク内水位の経時変化を表している。この図から、生活用水用タンク内水位（家下タンク）は、生活用水としての毎日の使用で常に減少し、降雨毎に回復していることが分かる。また、豪雨の際には生活用水用タンクが満水になり、駐車場下の水害抑制用タンク

（浸透タンク）に流入する。水害抑制用タンクに流入した雨水は、比較的短時間で水位が低下する傾向にあり、地下浸透への浸透が機能していることも確認された。更に、水害抑制用タンクが満水になった場合、浸透ますへ流出し、浸透ますから地下浸透することも確認された。

図-4は、雨水活用住宅での雨水収支を示している。2020年までに屋根に降った総降雨量1,956.3 m<sup>3</sup>に対して、雨水使用量・浸透量2,060.9 m<sup>3</sup>（雨水使用量1,218.6 m<sup>3</sup>・浸透量842.3 m<sup>3</sup>）が104.6 m<sup>3</sup>ほど多い結果となっており、5%程度の誤差は、雨量計などでの観測誤差であると考えられる。これらの結果より、この方式での雨水の貯留によって、屋根に降った雨をほとんど流出させることなく浸透・使用できていることが確認された。

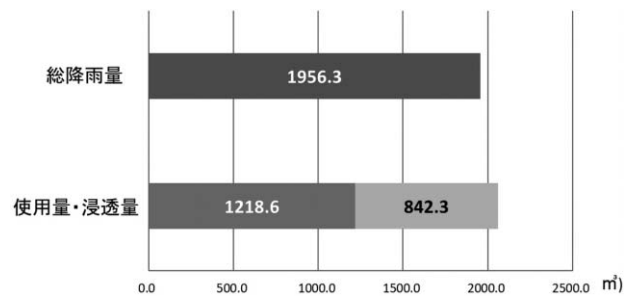


図-4 雨水収支 (2012年6月～2020年12月)

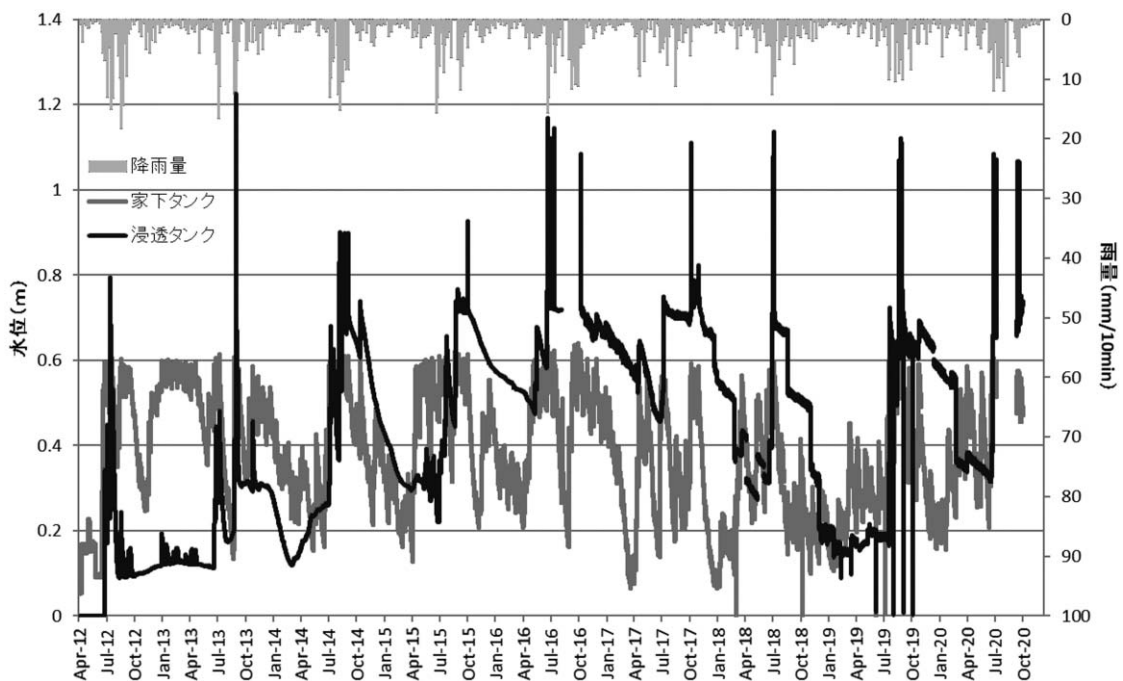


図-3 10分間雨量とタンク内水位の経時変化

## 5. 雨水活用住宅での貯留雨水の飲料可能性と今後の可能性

図-5は、2013年5月に測定した水道水質基準の検査結果を示している。この結果から、水質基準項目50項目中、アルミニウムとpH以外の48項目で水道水質基準を満たしていることが確認された。雨水利用実験住宅では、ガルバリウム鋼板といわれる、鋼板の上から亜鉛やアルミニウムなどによってメッキしたものを屋根の材料として使用している。アルミニウムに関しては、上記の屋根の材料による影響が考えられるが、トイレ・洗濯への使用は問題ないと考えられる。また、pHに関しては、現在では約8程度にまで低下しているため、水道水質を満足する状態にまで低下している。また、生活用水として利用する場合の影響を判断するために、2015年から継続して大腸菌・一般細菌の検査を実施しているが、取水槽（生活用水としてポンプアップする槽）内の検査結果では、全ての観測で大腸菌は観測されず、一般細菌数も基準を満足していることが確認されている。今後は、水害抑止だけではなく都市内水源と

しての雨水活用の可能性について観測を継続し、大規模渇水発生時の観測データを蓄積していく。

検査項目	検査結果	基準値*	検査項目	検査結果	基準値*
1 一般細菌	35 CFU/mL	100 CFU/mL以下	35 ナトリウム及びその化合物	8.9 mg/L	200 mg/L以下
2 大腸菌	不検出	検出されないこと	36 マンガン及びその化合物	0.005 mg/L未満	0.05 mg/L以下
3 カドミウム及びその化合物	0.0003 mg/L未満	0.003 mg/L以下	37 塩化物イオン	0.6 mg/L	200 mg/L以下
4 水銀及びその化合物	0.0005 mg/L未満	0.005 mg/L以下	38 カルシウム、マグネシウム等(硬度)	29.5 mg/L	300 mg/L以下
5 セレン及びその化合物	0.001 mg/L未満	0.01 mg/L以下	39 揮発残留物	90 mg/L	500 mg/L以下
6 鉛及びその化合物	0.001 mg/L未満	0.01 mg/L以下	40 陰イオン界面活性剤	0.02 mg/L未満	0.2 mg/L以下
7 ヒ素及びその化合物	0.001 mg/L未満	0.01 mg/L以下	41 ジェオスミン	0.00001 mg/L未満	0.00001 mg/L以下
8 六価クロム化合物	0.005 mg/L未満	0.05 mg/L以下	42 2-メチルイソボルネオール	0.00001 mg/L未満	0.00001 mg/L以下
9 シアン化物イオン及びチオシアン	0.001 mg/L未満	0.01 mg/L以下	43 非イオン界面活性剤	0.002 mg/L未満	0.02 mg/L以下
10 硝酸態窒素及び亜硝酸態窒素	0.57 mg/L	10 mg/L以下	44 フェノール類	0.0005 mg/L未満	0.005 mg/L以下
11 フッ素及びその化合物	0.05 mg/L未満	0.8 mg/L以下	45 有機物(全有機炭素(TOC)の量)	0.8 mg/L	3 mg/L以下
12 ホウ素及びその化合物	0.02 mg/L未満	1.0 mg/L以下	46 pH値(測定時水温)	★10.2(22℃)	5.8以上8.6以下
13 四塩化炭素	0.0002 mg/L未満	0.002 mg/L以下	47 味	異常でない	異常でないこと
14 1,4-ジオキサン	0.005 mg/L未満	0.05 mg/L以下	48 臭気	異常でない	異常でないこと
15 トリス(1,1,2,2-テトラクロロエチレン)及びトリス(1,1,2,2-テトラクロロエタン)	0.001 mg/L未満	0.04 mg/L以下	49 色度	3 度	5 度以下
16 ジクロロメタン	0.0005 mg/L未満	0.02 mg/L以下	50 濁度	0.2 度	2 度以下
17 テトラクロロエチレン	0.0005 mg/L未満	0.01 mg/L以下	- 遊離残留塩素(採水時)	0.1 mg/L未満	—
18 トリクロロエチレン	0.0005 mg/L未満	0.01 mg/L以下	- 以下余白 -		
19 ベンゼン	0.0005 mg/L未満	0.01 mg/L以下			
20 塩素酸	0.06 mg/L未満	0.6 mg/L以下			
21 クロロ酢酸	0.002 mg/L未満	0.02 mg/L以下			
22 クロロホルム	0.0005 mg/L未満	0.06 mg/L以下			
23 ジクロロ酢酸	0.002 mg/L未満	0.04 mg/L以下			
24 ジブロモクロロメタン	0.0005 mg/L未満	0.1 mg/L以下			
25 臭素酸	0.001 mg/L未満	0.01 mg/L以下			
26 総トリハロメタン	0.0005 mg/L未満	0.1 mg/L以下			
27 トリクロロ酢酸	0.002 mg/L未満	0.2 mg/L以下			
28 ブロモジクロロメタン	0.0005 mg/L未満	0.03 mg/L以下			
29 ブロモホルム	0.0005 mg/L未満	0.09 mg/L以下			
30 ホルムアルデヒド	0.008 mg/L	0.08 mg/L以下			
31 亜鉛及びその化合物	0.021 mg/L	1.0 mg/L以下			
32 アルミニウム及びその化合物	★0.27 mg/L	0.2 mg/L以下			
33 鉄及びその化合物	0.03 mg/L未満	0.3 mg/L以下			
34 銅及びその化合物	0.01 mg/L未満	1.0 mg/L以下			
判 定	上記水質項目については水質基準に不適合(★印不適合項目)				

図-5 水道水質基準の検査(2013年測定分)







れを防ぐために、主として様々な親水基を用いて高分子材料表面と水吸着（水和）をコントロールすることが重要であるとして材料設計されている。しかし、これら生体親和性高分子は生体内外で永久に機能を発現できるわけではなく有限なものである。

さらに、生体内外で血液等と接触した際の生体への影響をマイクロ・ナノプラスチック問題として着目すると、これまで生体内へのマイクロ・ナノプラスチックの蓄積とその影響等を解明しようとした事があっただろうか。実際、COVID-19 ワクチン接種においても話題になったが、近年 PEG が生体内において抗 PEG 抗体を産生する事が明らかになり、PEG に対するアレルギー反応も報告されている。そしてその他の高分子については大部分が未知のままである。

我々はこのような様々な問題に対する解決の糸口として、プラスチック表面に対して超強力な吸着力を持つ「側鎖結晶性部位」と親水基を持つ「機能性部位」を同時に持つ側鎖結晶性ブロック共重合体（Side Chain Crystalline Block Copolymer, SCCBCs）を設計した（図1）。SCCBCs は生体親和性を有しながらも高分子表面から生体親和性高分子の溶出を阻止し得るものである。通常、生体親和性高分子の表面コーティングには室温下でのキャスト法やスピンドコーティング法が用いられる事が多いが、我々はディップコーティング法を用いている。ディップコーティング法は SCCBCs が溶解する有機溶媒（良溶媒）中に溶解させ、室温～高温条件下（25～100℃付近）で高分子基板を SCCBCs 溶液中に浸漬させる

ことで種々の高分子材料表面をコーティングするという技術的には非常に単純なものである。さらに我々が合成した SCCBCs で表面がコーティングされた高分子材料は、側鎖の長鎖アルカンが結晶性を有するために高分子基板表面と混ざり合うように超強力に吸着することを明らかにした。これはこれまで考えられてきたような様々な表面コーティングで起こる疎水性相互作用による吸着とは異なる機序によるものと考えられる。この技術を用いれば、例えばこれまでプラズマ処理等の物理的処理や基板表面から直接機能性親水基を重合させるグラフト重合が必要であった高分子基板表面に対しても、特別な物理的・化学的処理を行わずに簡便に表面コーティングが可能であり、さらに長鎖アルカン側鎖による非常に強力な吸着力によって高分子量でなくとも生体内への溶出等を阻止できる可能性を有する。

人工血管等の医療材料にも使用されるポリエチレンテレフタレート（PET）は表面コーティングが比較的困難な材料の一つである。例えば PET のコーティングに成功したとしても、コーティング表面は非常に傷つきやすく剥離しやすい為、取り扱いには十分注意しなければならない。ところが、我々は SCCBCs を良溶媒に溶解させ 75℃ 以上の高温条件下でコーティングする事で傷つきにくい表面を創製する事に成功した。また、細胞培養に用いられる組織培養用ポリスチレン（TCPS）においては、室温で溶媒にジメチルスルホキシド（DMSO）を用いて SCCBCs 溶液を調整しコーティングすることで、非常に優れた培養特性を示すとともに、40℃ での加温により培養細胞をシート状のまま回収できる細胞シート作製技術を見出した。この技術は、既に臨床応用されている細胞シートで回収時に起こる低温による細胞ダメージ等を回避でき、従来の技術に取って代わる全く新しい技術となり得ることが期待される。

### なぜ SCCBCs なのか

医用材料にとって重要な事は、①生体内での溶出が少なく、②長期間の体内留置に耐え得る、③生体に全く悪影響を与えない材料を創製する事である。これからの新しい医用材料として我々が合成する SCCBCs によって全く新しい表面構造を構築することで、既存のあらゆる問題を解決できるのではない

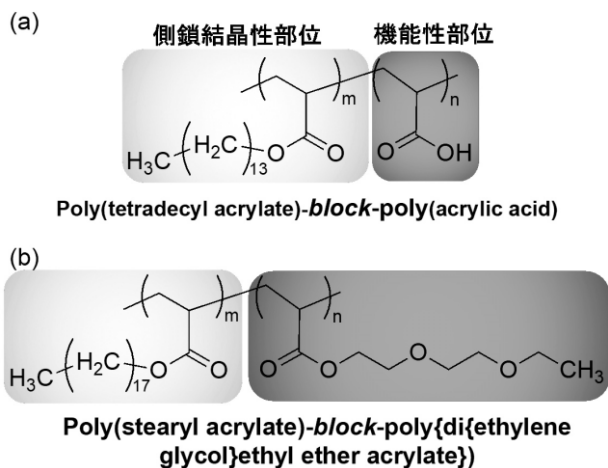


図1. 当研究所で合成した SCCBCs の一例

だろうか。我々は SCCBCs の有効性が側鎖結晶性にあると考えているが、コーティングされる高分子材料のガラス転移点温度 (Tg) との相関も明らかにしていく必要がある。また、コーティングされる高分子材料と SCCBCs に対する溶媒効果についても議論していく余地がある。その上で、生体親和性の発現機序およびマイクロ・ナノプラスチックの生体への影響を明らかにしていく事が我々の責務であろう。

## 今後の展開

我々は延伸ポリテトラフルオロエチレンやシリコン等の高分子材料だけではなく、ステンレスやチタン等の金属への SCCBCs のコーティングにも着目している。例えば冠動脈疾患におけるステント治療が確立したのは約20年前のことだが、ステンレスに含まれるニッケルやコバルト等の金属イオンの生体内への流出がアレルギーを引き起こす事が明らかになり、未だ改良を加えながらより生体親和性が高く、体内の様々な部位に使用できるものの普及が求められている。我々が合成する SCCBCs は医療に用いられるステンレス表面 (SUS304) へのコーティングにも成功しており、血小板粘着試験も著しく良好であることから今後の臨床応用が期待される。歯科領域においても、歯科インプラントの炎症が未だ問題視されている中で、チタン表面に対するハイドロキシアパタイト (HA) の結晶化において SCCBCs を用いることで炎症を改善できるのではないかと考える。このように、今後 SCCBCs は様々な領域における医用材料に表面改質を齎し、医療の発展に大きく貢献することを目指す。

## 参考文献

- 1) Masaru Tanaka, Shingo Kobayashi, Daiki Murakami, Fumihiro Aratsu, Aki Kashiwazaki, Takashi Hoshihara and Kazuki Fukushima. Design of polymeric biomaterials: The “intermediate water concept”, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 92(12), 2043-2057 (2019).
- 2) 櫛川 舞、中野 涼子、八尾 滋、中島 学、側鎖結晶性ブロック共重合体を用いた表面改質機能の細胞シート作製技術への応用. *BIO INDUSTRY*, 35(10), 63-70 (2018).

- 3) 特許第6989116号：細胞シートの製造方法及び細胞培養支持体



## 次世代の抗癌剤の開発を目指して

白澤 専二<sup>1,2)</sup>、角田 俊之<sup>1,2)</sup>、石倉 周平<sup>1,2)</sup>、吉田 和真<sup>1,2)</sup>

医学部細胞生物学教室<sup>1)</sup>、先端分子医学研究所<sup>2)</sup>

### 沿革

旧基盤研究機関先端分子医学研究所は、「疾患関連分子の細胞・生命プログラムにおける役割とその分子機序の解明」並びに「癌発生・進展に関する新たな分子機構の解明とその理解に基づく先駆的な癌の診断・治療法開発」を軸に、平成23（2011）年度に設立された。今回、新たに令和4（2022）年度からは、これまでの基本理念を継承しつつ「癌の治療法の開発」により特化した産学官共同研究機関先端分子医学研究所として始動した。白澤は平成20（2008）年度文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業の“研究拠点を形成する研究”において採択・設置された先端分子医学研究センター時代より、研究所長を務めており、今なお、大学・医学部の研究の発展のために尽力している。

### 癌研究の背景：難治性癌における変異 KRAS シグナリングパスウェイの重要性

KRAS 遺伝子の変異は全癌の 30% 近くに認められる。さらに、KRAS の変異がなくとも、その下流の BRAF や PTEN などの KRAS 関連分子の変異を合わせると、半分以上の癌が変異 KRAS 関連シグナリングパスウェイに関与していると考えられる。したがって、変異 KRAS 関連シグナリングパスウェイをいかに制御するかという事が、がん治療におけるひとつの課題となる。EGFR や BRAF を阻害する分子標的薬が最近登場しているものの、EGFR に関しては KRAS に変異があれば効果はなく、BRAF に関しては、薬剤抵抗性の獲得が問題となっている。ごく最近では変異 KRAS (G12C) の直接の阻害剤 (AMG510: sotorasib) が登場し<sup>1)</sup>、FDA に承認された。しかし、AMG510 は G12C 変異の C に共有結合することで阻害効果を発揮するため、KRAS 変異中の約 10% である G12C 変異に対してのみ有効であり、その他の多

くの KRAS 変異には効果がない。また、薬剤抵抗性の問題もある。以上のように、現在では古典的な抗癌剤に代わって多くの分子標的薬が登場し、変異 KRAS 関連シグナリングパスウェイの制御もある程度は可能になってきているが、多くの癌には使用可能な分子標的薬が未だ存在せず、存在したとしても効果の持続期間や耐性化が問題として残っている。このような癌は難治性癌として考えられ、その治療法は癌領域における最大のアンメットメディカルニーズであると考えられる。

### 我々の研究の背景

これまでに我々は、ゲノム編集により造腫瘍能を失った大腸癌細胞株を樹立することで変異 KRAS に対する分子標的療法の可能性を世界で初めて証明し<sup>2)</sup>、その後多くの癌細胞の理解を押しすすめるマイルストーンとなる論文の発表と国際共同研究を進めてきた。近年、変異 KRAS 以外の遺伝子バックグラウンドが均一な二つの細胞ペア HKe3-wtKRAS と HKe3-mtKRAS を樹立し<sup>3)</sup>、3次元浮遊培養を行うことで、それぞれを正常モデル、癌モデルとして利用できることを示した。我々は理化学研究所が所有する天然物由来の化合物ライブラリーからスクリーニングを行い、癌モデルにのみ効果を示す化合物のひとつとして Pyra-Metho-Carnil (PMC) の同定に成功した。

### PMC の標的分子の探索

当初は、変異 KRAS を抑制するための薬剤開発を目的としたが、前述のように変異 KRAS には多種の変異があり、アミノ酸の構造上の性質から、直接の阻害剤の開発は難易度が高いと考えられた。また、直接的に制御できたとしても標的分子が癌の増殖シグナルの上流に位置する分子であればそれだけ下流

に新たなバイパス経路ができ、短時間で薬剤耐性になりやすい。一方、変異 KRAS シグナルの下流でシグナル伝達のハブとなるタンパク質を抑制する化合物であれば、耐性の出現を低く抑える抗腫瘍化合物になりうると考えられた。

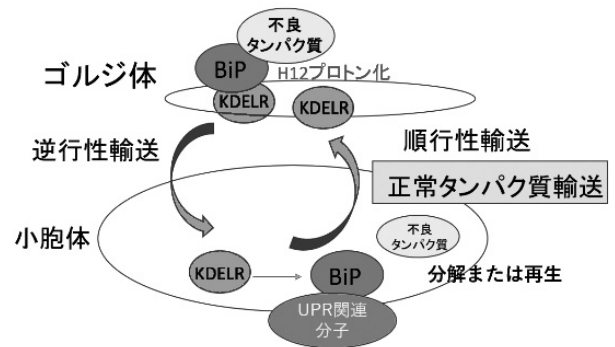
実際 PMC は、変異 KRAS 陽性癌に効果を示すだけでなく、KRAS に変異はないが EGFR、BRAF などの変異 KRAS 関連シグナリングパスウェイの遺伝子に変異を有する癌細胞株及び薬剤耐性株にも効果を示した。よってこの化合物の標的は変異 KRAS シグナリングパスウェイの下流に存在する分子であることが示唆された。3次元環境における変異 KRAS シグナリングパスウェイに関しては不明な点が多く、ハブタンパク質の存在も不確かであったが、この標的タンパクを決定することは、新たな変異 KRAS シグナリングパスウェイの解明にもつながると考えられた。そこで、PMC を磁性ナノビーズ (FG ビーズ) とリンカーを介して結合させ、プルダウンアッセイを行ったところ、フリーの PMC と競合阻害がかかる2つのタンパク質として①ミトコンドリア外膜のチャンネルタンパク質 Voltage dependent anion channel (VDAC)、②C末端に [Lysine(K)-Aspartic acid(D)-Glutamic acid(E)-Leucine(L): KDEL] 配列を有するシャペロンタンパク質のゴルジ-小胞体間の逆行性輸送を制御する KDEL Receptor (KDELR) の同定に成功した。さらに In silico による PMC と VDAC または KDELR との結合親和力を検証したところ、PMC はより KDELR との親和性が高いことが分かった。

### PMC の抗腫瘍作用のメカニズム

KDELR は、主にゴルジ体のシスゴルジ膜に存在している。ゴルジ体の KDELR は H12 がプロトン化されており、タンパク質の正常な折りたたみを助けるシャペロンタンパク質 BiP の C 末端の KDEL 配列を認識し結合する。BiP は不良タンパク質と結合し、KDELR との結合を介してゴルジ体から小胞体へ逆行性に小胞輸送される。小胞体では KDELR H12 の脱プロトン化によって KDELR と BiP が離れ、KDELR はゴルジ体へ帰る。小胞体に戻された不良タンパク質は再生または分解を受ける。同時に小胞体に供給された BiP は、不良タンパク質応答 (UPR) 関連分子を結合によって抑制している。BiP は

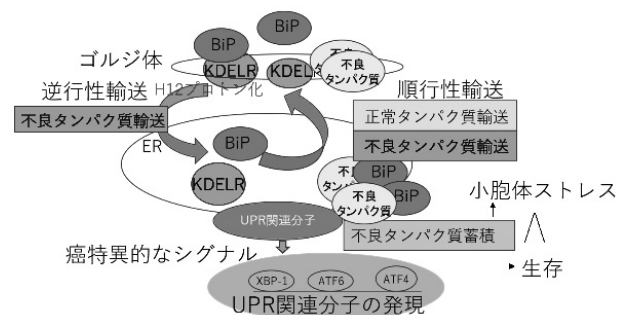
KDELR 非依存性にゴルジ体に運ばれ、不良タンパク質が生成された場合にこのサイクルが繰り返される (図1)。

図1：正常細胞における KDELR の役割



癌では Oncogene シグナルによりタンパク合成が亢進しており、同時に不良タンパク質の量も増える (oncogenic stress)。小胞体において、BiP は不良タンパク質に結合すると UPR 関連分子から離れ、不良タンパク質を正常タンパク質にもどす。過剰な不良タンパク質は逆行性輸送により小胞体に戻される。不良タンパク質に結合した BiP は UPR 関連分子を抑制できず、その下流の UPR シグナルは、不良タンパク質の処理の均衡がとれている間は生存シグナルに変換される (ストレス適応) (図2)。

図2：癌細胞のストレス適応における KDELR の役割

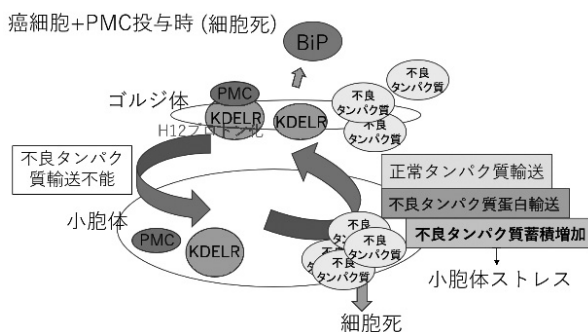


PMC が KDELR に結合すると、小胞輸送の積み荷となる BiP などが結合したと認識し、逆行性輸送を開始すると考えられる。しかし実際には BiP は結合しておらず小胞体に輸送されないため、小胞体の BiP が減少し、不良タンパク質を正常に戻す働きは阻害される。不良タンパク質の処理の均衡が崩れる



と、不良タンパク質の蓄積によって小胞体に過剰なストレスがかかり、細胞死が誘導される（図3）。不良タンパク質の増加は癌において認められるので、PMCの作用は癌に対してのみ発揮される。よって、正常細胞には効果がなく、少ない副作用に繋がる。

図3：PMCの作用機序



### PMCの最適化

九州大学理学研究院化学部門複合領域化学の末永正彦講師との共同研究により、PMCの基本骨格内の炭素を窒素に変えた新規化合物PMCDがPMCよりも高い親和性を有することがIn silico解析により示唆された。このPMCDは九州大学薬学部環境調和創薬化学分野の大嶋孝志教授、矢崎亮助教の協力により実際に化学合成され、この物質はPMCよりも高い親和性をもってKDELRに結合し、VDACにはより結合しにくいことがプルダウンアッセイにて判明したので、2020年2月に物質特許を出願した（特願2020-017307）。

### 今後の展望

今後、臨床研究を進めるためには、薬効試験、毒性試験等が必要となる。3次元浮遊培養におけるPMCの50%増殖阻害濃度(GI<sub>50</sub>)は20μM程度であるが、SCIDマウスにおけるPMCの抗腫瘍効果(HCT116細胞)はGI<sub>50</sub>が8.8mg/kgと強い効果が認められた。SCIDマウスでは獲得免疫が抑制されていることより、PMCの自然免疫系の賦活効果も示唆される。実際KDELペプチドは免疫賦活効果があるともされている(特表2003-566323)。今後PMCの自然免疫系の賦活効果についての研究も進めて行く予定である。さらに、新たなKDELR阻害剤の開発も進め、これまでにないタイプの低毒性の分子標的薬の開発を進

めることで、現在治療法のない難治性癌の治療に少しでも役に立てればと考えている。

### 文献

- 1 Canon J, Rex K, Saiki AY, Mohr C, Cooke K, Bagal D, Gaida K, Holt T, Knutson CG, Koppada N, Lanman BA, *et al.*: The clinical KRAS (G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity. *Nature* 575 (7781):217-223, 2019. 10.1038/s41586-019-1694-1.
- 2 Shirasawa S, Furuse M, Yokoyama N and Sasazuki T: Altered growth of human colon cancer cell lines disrupted at activated Ki-ras. *Science* 260 (5104): 85-88, 1993. 10.1126/science.8465203.
- 3 Tsunoda T, Ishikura S, Doi K, Iwaihara Y, Hidesima H, Luo H, Hirose Y and Shirasawa S: Establishment of a three-dimensional floating cell culture system for screening drugs targeting KRAS-mediated signaling molecules. *Anticancer Res* 35 (8):4453-4459, 2015.





から大型の施工機械を用いて施工した。7月2日に無事にオープンを迎え、同様の竹チップを用いた5種類の舗装とともに静岡市の放置竹林の竹の利活用に大いに貢献した。

最近では、カーボンニュートラルと持続可能な開発目標（SDGs）の推進のための企業活動にともない、先に述べた研究会にはさまざまな新しい竹の利活用に向けた相談が多く寄せられるようになってきた。今回スタートした研究所では、竹の素材を生かして、さまざまな利活用について建設分野に限らず研究を進めるとともに放置された竹林から竹を集荷する新しいシステムづくりにも積極的に取り組んでいきたいと考えている。





## 身体活動の持続性から将来の認知機能低下を予測する試み —福岡那珂川研究—

身体活動研究所 助教 古瀬 裕次郎  
身体活動研究所長 教授 檜垣 靖樹

### 1. はじめに

認知症は、根本的治療法が確立されていない神経変性疾患の一つであり、令和元（2019）年度の国民生活基礎調査によると、要支援要介護の原因疾患の第一位（17.6%）となっている。そのため、認知症の予防は、超高齢社会である我が国において喫緊の課題である。

認知症と体力、身体活動の関連を検討した研究によると、有酸素能（スタミナ）に優れた高齢者は、アルツハイマー型認知症で顕著に萎縮する部位（海馬）が維持されていること<sup>1)</sup>、一日の中で歩行以上の強度（中強度）の身体活動が多いほど、海馬の萎縮が抑制されていること<sup>2)</sup>が報告されている。これらの報告は、高齢期の認知症予防に、活発な生活習慣の獲得がいかにか重要であるかを示唆している。

身体活動研究所では、2011年より福岡県筑紫郡那珂川町（現那珂川市）の住民を対象に、認知症予防のための前向きコホート研究（福岡那珂川研究）を展開している。その中で、3軸加速度計を使用した身体活動量調査を行ってきた。2011年の第一次調査と2015年の第二次調査の結果をもとに、中強度の身体活動量が多い高齢者は、4年後の認知機能低下を抑制することを報告<sup>3)</sup>し、身体活動量を高く維持することが認知症予防の一助になると考えている。

我々は次の検証課題として、身体活動の「量」ではなく質の評価として活動の「持続時間」を分析した「活動パターン」に着目している。ヒトの身体活動パターンについて、「ヒトなどの生物は、次の瞬間に何をするかランダムに決定するのではなく、それまで過去に行ってきたことや、現在の状態、さらに外部の動的刺激から受ける刺激などの複合的要因に基づいて自身の行動を決定する」と言われている。

例えば、Barabasi<sup>4)</sup>は、ヒトの行動特性について、ヒトがある有限個のタスクを有するとき、そのタスクについて優先度を持ち、優先度に従って次の行動を決定するというモデルを提案している。優先度に従って行動するとき、ヒトの行動はバースト的（一度ある活動を始めたならそれを続ける）になり、活動の持続性を分析すると、裾の重い（heavy-tailed）分布となる（図1①）。一方で、完全に優先度に従ってタスクを決定するのではなく、ある一定の不確実性を許容する（一定の確率で優先度に従わないタスクを実行する）モデルの場合、裾の重い分布に比べて、より早く裾が落ちるようなモデルになることが示されている<sup>5)</sup>（図1②・③）。

運動疫学、老年医学の分野では、認知症の予防因子の一つとして、他者とのコミュニケーションや多

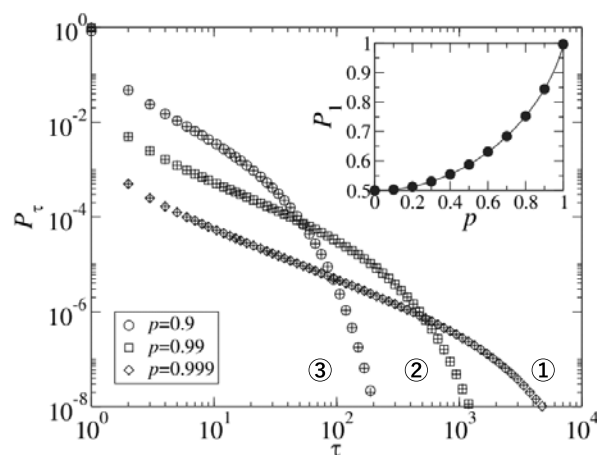


図1：優先度重視活動の分布との不確実性を許容する活動の分布  
文献<sup>5)</sup> Fig.2 を引用、改変  
①：不確実性を 0.1% 許容した分布（=バースト的活動、裾の重い分布）  
②：不確実性を 1% 許容した分布（早く裾が落ちる）  
③：不確実性を 10% 許容した分布（さらに早く裾が落ちる）

くの社会参加を行うことが重要視されている。つまり、活発であることのみならず、外的要因（他者との接触やコミュニケーション）が多いことも、認知症予防に効果的である。では、外的要因の多い身体活動パターンを定量化する（客観的に示す）ことは可能であろうか。

私たちの生活を振り返ると、他者とのコミュニケーションが発生すると、自身が予定していた通りにタスクが完了しないことや、意図しない活動が増える（または減る）こと、思いがけないほど高い優先度のタスクに介入されること、などを経験することがある。つまり、外的要因が多いと、次に行うタスクを決定していたにもかかわらず、私たちは優先度に従って次のタスクを選択することを、しばしば妨害されることになる。そのため、先述した活動モデル<sup>4,5)</sup>で考えると、外的要因が多いヒトの活動パターンは、物事のすべてを優先度に従って決定するような活動パターン（バースト的活動）ではなく、ある程度の不確実性を許容するような行動パターンを示すと予想される。これらより、我々は、身体活動の持続性（活動パターン）について、バースト的活動（図1①）より、不確実性を許容するモデル（図1②・③）を示す高齢者は、外的要因（他者との接触やコミュニケーション）が多いような活動を行っている可能性が高いと考え、将来の認知症発症が遅延されるのではないかと仮説を立てた。

本報告では、高齢者の身体活動の持続性（活動パターン）に着目して縦断的研究を行い、活動パターンがバースト的であった高齢者、不確実性を許容するような行動パターンであった高齢者はそれぞれ、4年後に認知機能を維持できていたかどうかについて検証した結果の一部を紹介する。なお、ここで紹介する解析データは、パナソニック㈱との共同研究によって行われたものである<sup>6)</sup>。

## 2. 研究方法

### 対象者

本研究の対象者、2011年より開始した、福岡大学と那珂川町における健康づくりに関わる包括連携事業「地域高齢者を対象とした体力科学的アプローチによる認知症とサルコペニア予防の研究事業」（福岡那珂川研究：the Nakagawa Study）に参加し、体力

認知機能検査を受けた1,073名のうち、4年後調査に参加した高齢者316名であった。そのうち、4年後に身体活動量のデータ欠損がなく、抑うつ傾向がある者を除いたところ、認知機能が低下していた者（認知機能低下群）が14名であったことから、4年後にデータ欠損がなく認知機能が低下していなかった集団（認知機能維持群）から、性別と年齢をマッチングさせた28名を抽出した。Panasonic 株式会社との共同研究に際し、福岡大学研究倫理審査委員会の承認を得た（18-08-03）。

### 身体活動量

#### 3軸加速度計

3軸加速度計（actimarker EW4800, Panasonic）を用いて、身体活動を1分おきに強度（metabolic equivalents: METs）で定量化した。METsは、座位安静にしている際の活動強度（酸素摂取量/kg/min）を1（基準）としており、その何倍のエネルギーを使用する運動であるかを示す。3軸加速度計は、上下左右、前後の加速度を20Hzで検出し、1分間の平均合成加速度を算出する。得られた合成加速度を、酸素摂取量との回帰式を使用し、1分ごとのMETs値を算出する<sup>7)</sup>。活動量計が加速度を感知していない（体動が何もない）状態は1.0（MET）を示し、成人男性の通常歩行では約3-4（METs）、走る、階段を上などの活動ではさらに高い数値を示す。対象者は10日間、腰部に加速度計を装着した。装着時間は睡眠時を含む24時間とした。

#### 持続時間（T）

1.0METを超えた時点と、ある活動を始めた時点とし、次に1.0METに戻ったとき、ある活動を完了させたと定義した。そのため、1.0METを超えた時点から次に1.0METに戻るまでの時間を持続時間（T）とした。この持続時間（T）に対し、以下のようにデータ処理を行った；1）1日に発生するTの回数を求め、2）各T以上となる累積回数を算出、3）各Tの累積回数を全Tの累積回数で除し、累積相対度数を算出、4）Tと累積相対度数をそれぞれ対数変換、5）Tを1で除し、Tの逆数1/Tを算出、6）それぞれ対象者の各Tの1/T値と、各Tの累積相対度数をペアとして、横軸（x）に1/T、縦軸（y）に累積

相対度数をとった回帰分析を行い、相関係数 ( $r$ ) を算出した。

逆数  $1/T$  を算出したのは、バースト的活動のイメージ図として裾の重い分布を作成するためである。そのため、逆数  $1/T$  と、各個人の  $T$  の累積相対度数の相関係数 ( $r$ ) がより 1 に近い方が、バースト的活動に近い活動パターンにあると定義した。解析は、認知機能低下群と認知機能維持群の2011年と2015年の活動パターンから算出した、逆数  $1/T$  と、各個人の  $T$  の累積相対度数の相関係数 ( $r$ ) を用い、各群の相関係数が4年間で変化したかどうか検討した。

### 認知機能

世界的に広く用いられている認知症スクリーニング検査法である、精神状態短時間検査 (Mini-Mental State Examination: MMSE) を用いた。MMSE は、30点満点で全般的な認知機能を評価する。27点未満が軽度認知症のスクリーニング値として用いられていることから、本研究では27点未満を認知機能低下と定義した。2011年と2015年にそれぞれ測定し、2011年時のすべての対象者の MMSE は27点以上となっている。

## 3. 研究結果

### バーストおよび非バースト的活動パターン例 (図2)

図2に、バースト的活動のモデルである逆数  $1/T$

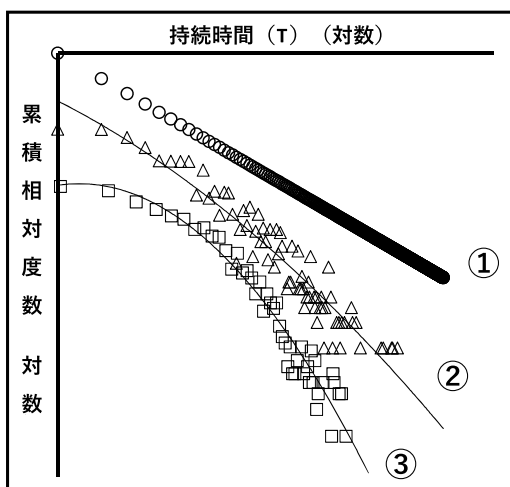


図2： $1/T$  と実際の参加者の活動パターン

- ①：“○” バースト的活動モデル ( $1/T$ )
- ②：“△” バースト的活動に近い対象者
- ③：“□” 非バースト的 (不確実性を許容した) 活動に近い対象者

(図中①)、実際のバースト的活動に近いデータ (図中②)、実際の不確実性を許容するような行動パターン (非バースト的、図中③) をそれぞれ示した。実際のバースト的活動に近いデータ (図中②) の方が、 $1/T$  の裾の重い分布に近い曲線を描き、非バースト的活動に近いデータ (図中③) の方が、 $1/T$  の裾の重い分布から離れ、より早く裾が落ちるような曲線を描いていることがうかがえる。

### 4年後の認知機能低下群、認知機能維持群の活動パターン比較 (図3)

$1/T$  と認知機能低下群、 $1/T$  と認知機能維持群それぞれにおいて、2011年、2015年の身体活動パターンの相関係数を算出して比較した。認知機能低下群 (図3①) においては、2011年より2015年の活動パターンの方が有意に高値を示したため、よりバースト的活動に近づいたことが示された。一方で、認知機能維持群 (図3②) において、身体活動パターンに変化は認められなかった。

## 4. まとめ

本報告は、身体活動の持続性 (パターン) に着目し、将来の認知機能低下を予測するという全く新しい試みである。結果として、2011年における認知機能は同等であっても、4年後に認知機能が低下していた高齢者の集団は、身体活動パターンがバースト

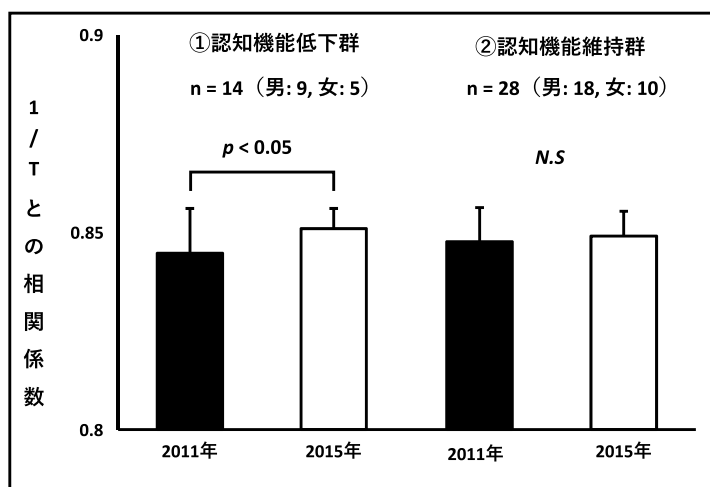


図3：認知機能低下群と維持群における4年後の活動パターンの比較

$1/T$  との相関係数 ( $r$ ) を対応のない  $T$  検定で比較した。相関係数が高い方が、バースト的活動に近づいたことを示す。



的活動に近づいていることが明らかとなった。これは、より外的要因が少ない生活習慣に変化したことを客観的に示している可能性がある。しかし、本報告で紹介した研究はまだ始まったばかりであり、今後追加データなど収集し、さらに詳細なデータ処理を行っていく必要がある。今後も、我々は「身体活動」から得られた知見をもとに、あらゆる分野へアプローチを続けていく所存である。

## 5. おわりに

福岡那珂川研究は、故田中宏暁名誉教授・身体活動研究所初代所長によって計画立案され、Panasonic株式会社との共同研究として遂行された。本研究に携わっていただいた、福岡大学運動生理学研究室、福岡県那珂川市の皆さま、関係者の皆さま、Panasonic株式会社の皆さまに御礼申し上げます。

なお、本報告は、「身体活動の持続性に着目した認知機能低下に関する縦断研究」としてヒューマンインタフェース学会論文誌22:117-126, 2020<sup>6)</sup>に掲載された原著論文をもとに、その結果の一部をまとめたものである。

## 6. 引用文献

- 1) Erickson K. I., Prakash R. S., Voss M. W., Chaddock L., Hu L., Morris K. S., White S. M., Wojcicki T. R., McAuley E., Kramer A. F.: Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans, *Hippocampus*, 19:1030-1039, 2009. doi: 10.1002/hipo.20547.
- 2) Makizako H., Liu-Ambrose T., Shimada H., Doi T., Park H., Tsutsumimoto K., Uemura K., Suzuki T.: Moderate-intensity physical activity, hippocampal volume, and memory in older adults with mild cognitive impairment, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 70:480-486, 2015. doi: 10.1093/gerona/glu136.
- 3) 池永昌弘, 森下香澄, 松尾莉子, 古瀬裕次郎, 森村和浩, 山田陽介, 武田典子, 合馬慎二, 坪井義夫, 山田達夫, 上原吉就, 清永 明, 桧垣靖樹, 田中宏暁: 地域高齢者を対象とした体力科学的アプローチによる認知症とサルコペニア予防の縦断研究 福岡那珂川研究 身体活動と4年間の認知機能変化の関係, *臨床と研究*,

93:1662-1663, 2016.

- 4) Barabási A. L.: The origin of bursts and heavy tails in human dynamics, *Nature*, 435:207-211, 2005. doi: 10.1038/nature03459.
- 5) Vázquez A.: Exact results for the Barabási model of human dynamics, *Phys Rev Lett*, 95:248701, 2005. doi: 10.1103/PhysRevLett.95.248701.
- 6) 西山高史, 古瀬裕次郎, 山西宏平, 佐藤佳洲, 角貞幸, 池永昌弘, 山田陽介, 武田典子, 森村和浩, 木村みさか, 桧垣靖樹: 身体活動の持続性に着目した認知機能低下に関する縦断研究, *ヒューマンインタフェース学会論文誌*, 22:351-360, 2020.
- 7) Yamada Y., Yokoyama K., Noriyasu R., Osaki T., Adachi T., Itoi A., Naito Y., Morimoto T., Kimura M., Oda S.: Light-intensity activities are important for estimating physical activity energy expenditure using uniaxial and triaxial accelerometers, *Eur J Appl Physiol*, 105:141-152, 2009. doi: 10.1007/s00421-008-0883-7.

