

平成30年 5 月30日	第3回 国立高度専門医療研究センターの 今後の在り方検討会	資料3
--------------	----------------------------------	-----

国立長寿医療研究センター

資料編



1) 国立長寿医療研究センター独法化（2010）以降の変革	1
2) 国立長寿医療研究センターの役割	2
3) 国立長寿医療研究センター概要	3
4) 認知症先進医療開発センター	4
5) もの忘れセンター	5
6) 治験・臨床研究推進センター	6
7) 歯科口腔先進医療開発センター	7
8) 老年学・社会科学研究センター	8
9) 長寿医療研修センター	9
10) 健康長寿支援ロボットセンター	10
11) リハビリテーション科部の組織	11
12) メディカルゲノムセンター	12
13) 地域における認知症予防スキームの構築	15
14) 発症前のアルツハイマー病の脳病態を反映する電気 生理学的マーカーを開発	16
15) 統合生物学的手法によるアルツハイマー病発症機序 に関わる遺伝子ネットワークの同定	17
16) GAB β を標的とするアルツハイマー病先制治療薬の開発	18
17) 呼吸器の老化・COPDにおける細胞老化の役割の解明	19

2006～2009

2010 2011

2012 2013

2014

2015

2016

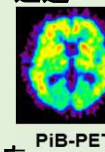
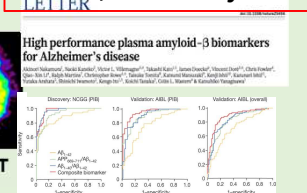
2017

2018

理事長、大島伸一

理事長、鳥羽研二

Nature, 8 February 2018



PiB-PET



●フレイルセンター（2018）

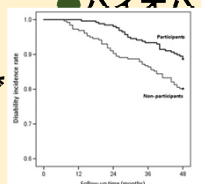
- （改革）企業会計を導入2010、初年度5億円の赤字を7億円の黒字に転換、2015年中期計画終了時点1億円国庫に返還
- （改革）疾患ガイドライン関与：独法前1、2014年以降6つのガイドラインに参画採用
- 世界最大もの忘れセンター開設（2010 新規）：1200人/年新患、先進画像、バイオマーカー、認知症リハ、家族教室、アウトリーチ、認知症短期集中リハ英文論文
- 認知症先進医療開発センター開設（2010 新規）：バイオマーカー国際研究、創薬、動物モデル、糖尿病と認知症

- フレイルのデータベース（2010 新規）生活機能、運動機能のデータ4000例蓄積

- バイオバンク開設（鳥羽併任）（2012 新規）：6100例の認知症主体の生体資料蓄積、1500例企業など分譲

- 老年学社会科学センター設立（2014 新規）：認知症予防コグニサイズ開発、指導者講習含め全国展開
高齢者運転免許寿命延伸プロジェクト

- フレイル対策 2016：地域住民フレイル悪化予防（4年間の前向き研究）
フレイルアジア基準の策定



介護予防プログラムで40%要介護減少 GGI 2017

- 研修（2010 新規）長寿看護研修（在宅、認知症）年350人

（改革）サポート医師研修

- 長寿研修センター設立：サポート医師研修目標前倒し達成、年700人/年受講（累計6718）
（新規）初期集中支援研修2018年まで殆どの市区町村職員が受講予定（累計3527）
一般国民啓発146件（32000名）、医療者向け411件（40000名）

要旨

医学と医療の最前線

介護予防のエビデンス

鳥羽 研二

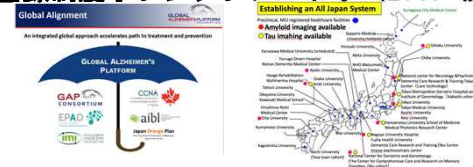
要旨

介護予防は、日常生活自立機能、基本的日常生活動作、認知機能など多くの要素別の機能低下の多段階を理解し、何を予防するかを知ることがスタートである。介護予防は、慢性疾患ケアから、障害には段階的構造があることの理解を経て、社会サービス受給への概念に変化した。**（虚弱（Frailty）の進展因子として、疾患、液性因子（ホルモンや生化学物質）、生活習慣と、統一した概念としてホメオスタシ**

- 健康長寿ロボットセンター設立（2015 新規）

- 認知症リハケアロボット（4件）認知症見守り（3件）
自立訓練ロボット（8件）移動支援（7件）の23の臨床実証が進行中

- 認知症情報登録制度オレンジレジストリ（2015 新規）



パルロと Smibe比較試験

指タップ試験



会話ロボット

現在の中心的課題（#は独法化後の組織）

認知症

認知症先進医療開発センター# (H22~) で実施

アルツハイマー病発症前診断バイオマーカー
先端画像（Amyloid imaging, Tau imaging, 脳磁図）
創薬（リード化合物最適化）

老年学社会科学センター# (H24~) で実施

NILS-LSA（危険因子、病態解明）
愛知コホート（運動介入、コグニサイズ）

ロボットセンター# (H26~) で実施

ロボット実証研究（傾聴ロボット、会話ロボット）

オレンジレジストリ (AMED) 介入可能登録

発症前 愛知、高知、板橋、北海道（4500名）
MCI 28施設（1000名）

ケアレジストリ（知恵の輪ネット、介護指導員）

メディカルゲノムセンター# もの忘れセンター#

アルツハイマー新規リスク遺伝子
TOMMOと包括協定

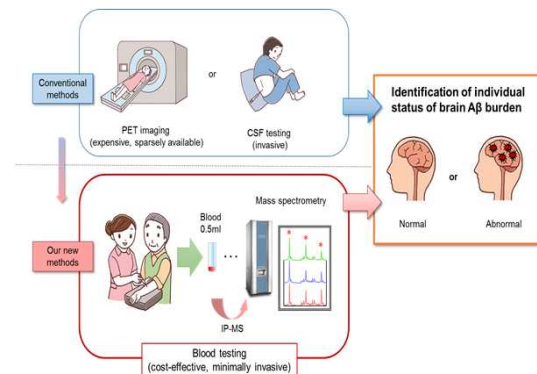
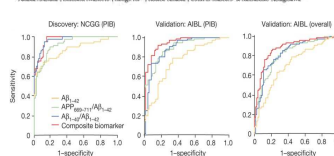


LETTER

Nature, 8 February 2018

High performance plasma amyloid- β biomarkers for Alzheimer's disease

Alison M. Goate¹, Sarah E. Arnold¹, Victor L. W. J. Janssen^{1,2}, James D. Stewart¹, Vincent D. Garibay¹, Chris Fowler¹, Qiao-Xin Li¹, Ralph Martins¹, Christopher Rowe¹, Tai-Sook Yoon¹, Kazumasa Matsuda¹, Kenji Ishii¹, Kazumasa Ishii¹, Yutaka Kishida¹, Shiroshi Hasegawa¹, Kengo Ito¹, Koichi Tanaka¹, Colin L. Masters¹ & Katsuhiko Taniguchi¹



オレンジプラットフォーム
(レジストリ)

All Japan体制の構築

Preclinical/MCI 登録医療機関
認知症疾患医療センターは緑



リスク関連アカデミア
との連携
#糖尿病学会
NCGM
28年以降さらに広げる

国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター概要

法人名	国立研究開発法人国立長寿医療研究センター【NCGG】
設立	平成22年4月1日
所在地	愛知県大府市森岡町七丁目430番地
代表者	理事長 鳥羽 研二
目的	加齢に伴う疾患に係る医療に関し、調査、研究及び技術の開発並びにこれらの業務 に密接に関連する医療の提供、技術者の研修等を行うことにより、国の医療政策として、加齢に伴う疾患に関する高度かつ専門的な医療の向上を図り、もって公衆衛生の向上及び増進に寄与すること（高度専門医療に関する研究等を行う国立研究開発法人に関する法律）
職員数	常勤570人（平成30年4月1日現在）

◆病院

診療科目	老年内科、代謝内科、血液内科、精神科、神経内科 呼吸器内科、消化器内科、循環器内科、消化器外科、血管外科、整形外科、脳神経外科、心臓血管外科、皮膚科、泌尿器外科、眼科、耳鼻いんこう科、リハビリテーション科、放射線科、歯科、歯科口腔外科、麻酔科、病理診断科
専門外来	もの忘れセンター、ロコモフレイルセンター、感覚器センター、骨粗しょう症、総義歯、口腔ケア ほか
病床数	医療法承認 一般383床 運用病床数 321床（8看護単位）
患者数	入院患者数 259.9人/日（平成29年度実績） 外来患者数 596.9人/日（平成29年度実績）
スタッフ	常勤職員 469人（医師70人）（30年4月1日） 非常勤職員 120人（30年4月1日）

◆研究所

研究部	ゲノム老年学研究部、運動器疾患研究部 再生再建医学研究部、幹細胞再生医療研究部 口腔疾患研究部、老化機構研究部、老化制御研究部、統合加齢神経科学研究部
-----	---

◆センター等

認知症先進医療開発センター
老年学・社会科学研究センター
治験・臨床研究推進センター
長寿医療研修センター
メディカルゲノムセンター
歯科口腔先進医療開発センター
健康長寿支援ロボットセンター

◆事務部門等

事務部門	総務部、企画経営部、財務経理部、新棟建設推進部
その他	監査室、理事長特任補佐、企画戦略局、コンプライアンス室、長寿医療情報センター

認知症に対して①予防、診断、治療、支援の先進的な開発研究、②最新の情報を収集し広く発信、③医療機関等と連携し効果的な開発体制を構築し、我が国の中枢機関として貢献する。

○脳機能画像診断開発部

- ・PET、SPECT、脳磁図、MRIなどの脳イメージングを用いて、認知症および関連する疾患の早期診断、病態解明ならびに治療効果の判定に関する研究を進める。
- ・脳イメージングを認知症の根本治療薬の開発への幅広い応用を目指す。

○治療薬探索研究部

認知症の主要な原因疾患であるアルツハイマー病の根本的治療薬を、国内外の大学、研究所、製薬企業と連携、協同して開発することをめざす。

○分子基盤研究部

認知症の分子基盤を明らかにし、アルツハイマー病の画期的治療薬の開発あるいは認知症の創薬を行う。

○アルツハイマー病研究部

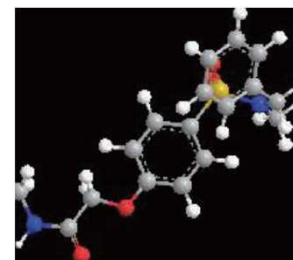
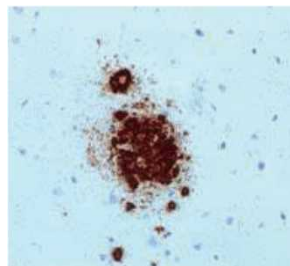
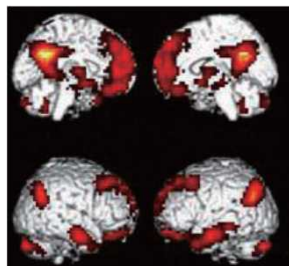
アルツハイマー病の発症機序の解明を目指し、家族性アルツハイマー病の原因遺伝子の病的役割や発症に関わる蛋白質異常重合体の神経毒性発現機序の研究を行う。

○創薬モデル動物開発室

アルツハイマー病の特徴である神経機能低下および神経変性を再現できるモデルを作製して、発症メカニズムを明らかにすると同時に治療薬の開発を目指す。

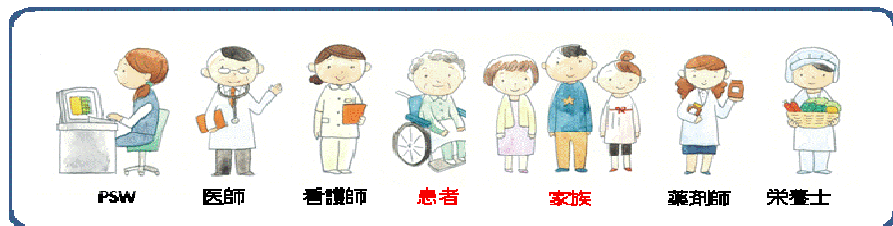
○先進医療データ管理室

認知症の予防・診断・治療・ケアに関わる最新の知見を国内外から広く収集し、分析した上で情報をわかりやすく発信、提供する。



老年内科、神経内科、精神科、放射線科、脳神経外科、リハビリテーション科の医師がもの忘れセンターに集まり、最先端の診療機器を用いた認知症診断、カンファレンスでの診断決定、コメディカルや家族を含めたチーム医療、地域連携を実施することで、認知症の予防から終末期まで切れ目のないサービスを提供。

本人・家族を中心とした認知症の包括的医療



○主な診療内容

- ・ 認知機能を維持するための医療・サービスの提供
- ・ 認知症の周辺症状の速やかな改善
- ・ 生活機能の改善
- ・ 老年症候群(転倒、誤嚥、失禁など)の予防
- ・ 介護負担感の軽減
- ・ 身近な場所での認知症介護サービス利用の情報提供
- ・ 緊急時の入院対応が可能な体制の維持

年間1,200人程度の初診患者の診療、治験や臨床研究、認知症リハビリテーション、家族教室、認知症に優しい社会ネットワークづくり、日本とアジア諸国における医療スタッフの教育に取り組んでいる。

もの忘れセンターデータベース

分類	検査項目	初診時	再診(約20%)
認知・精神機能	MMSE/HDS-Rほか	全例	○
	心理検査バッテリー	全例	△
身体機能	身体疾患	全例	○
	フレイル(歩行機能)	全例	○
家族	介護負担	全例	○
脳画像	MRI/CT	全例	○
	脳血流SPECT	ほぼ全例	△
	アミロイドイメージング	研究対象のみ	×
血液	二次性認知症の除外	全例	△
	血漿・血清・遺伝子保存	ほぼ全例	△
包括的同意		ほぼ全例	○

高齢者
総合機
能評価
(CGA)

BioBANK
保存
利活用

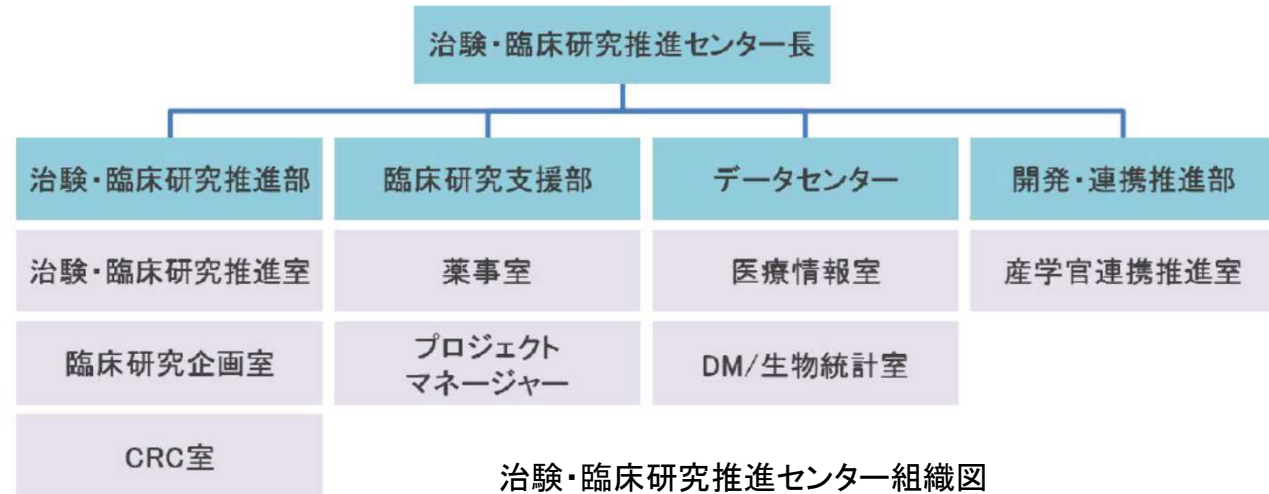
○データあり △データ一部 ×なし



認知症、骨粗鬆症など超高齢社会において早急な対応が求められている疾患についての優れた研究成果を、基礎研究・前臨床研究に続いて、臨床研究を通じて開発し社会に還元していく。



治験および臨床研究の支援体制を高い水準で整備して、質の高い治験や臨床研究をこれまで以上に多く実施できる体制を構築するため、2014年4月開設。



治験・臨床研究推進に向けた具体的な取り組み

- 臨床研究の確実な施行に向けた支援体制の強化－ARO機能の充実
- 先進医療、医師主導治験の実施とその支援
- 教育研修の格段の充実－臨床研究推進セミナーの実施
- 多施設連携体制（レジストリ、ネットワーク）の整備と支援
- 外部とのマッチング・競争的資金獲得を図る支援体制の構築

治験・臨床研究推進部:CRC 6名・臨床心理士 2名のほか、医師 3名、薬剤師 1名、看護師 1名も所属し、当センターで実施する治験や臨床研究の牽引役

臨床研究支援部:プロジェクトマネージャー2名を中心に、知財管理やモニタリング、薬事戦略を含む治験や臨床研究に関する様々な支援業務と研究者に対するコンサルテーション業務を担当

データセンター:治験や臨床研究におけるデータの適切な収集・管理・解析とともに生物統計家による生物統計相談を実施

開発・連携推進部:当センターのみならず大学や企業が有するシーズを発掘し、臨床研究へとシームレスな橋渡しを実施

北海道大学歯学部
大学院連携講座
長寿口腔科学講座

北海道医療大学歯学部
大学院連携講座

東北大学歯学部
連携大学院
長寿口腔科学講座

九州大学大学院歯学研究院
地域口腔保健研究学講座

鹿児島大学歯学総合学
研究科連携講座
長寿口腔科学講座

愛知学院大学歯学部
大学院連携講座

連携大学院を介した教育、研究、
啓発活動の推進

加齢に伴う疾患を考慮した健康増進、疾病予防と介護予防、生活機能の維持、社会参加、社会的ネットワークや支援、在宅ケア・在宅医療、長寿政策科学等、老年学・社会科学について広く実証研究を中心とした調査研究を行う。

○予防老年学研究部

運動、栄養、知的活動、社会活動などの非薬物療法を用い、認知症やフレイルの予防などに対する効果を科学的に検証する。さらに、これらの知見をもとに、介護予防に向けて認知症や要介護認定発生率を低減させるための効果的なプログラムを開発している。

○長寿政策科学研究部

高齢者を対象とした医療や保健について、様々な調査や分析を通じて、その実態を科学的に把握し、よりよい医療・保健政策の立案につながるエビデンスの提示を目的とした研究を行う。

○フレイル研究部

1. フレイル高齢者に対する先進的な治療を目指した臨床研究を実施する。
2. 健康促進事業と予防試験を発展させる。
3. 要介護高齢者に対する診療エビデンスを構築する。

○在宅医療開発研究部

在宅医療の現状分析、課題の抽出を行い、患者の病態に適した満足度の高い効率的な在宅医療提供や円滑な地域医療連携の体制作りに関する開発研究を行う。

○老年社会科学研究部

進行する高齢社会のなかで高齢者の心身の自立を基盤として、社会参加、社会支援、あるいは社会福祉や地域包括ケアのあり様やそれらの有効性に関する調査研究を行う。

○老年学評価研究部

JAGES(Japan Gerontological Evaluation Study)プロジェクトに取り組んでいる。このプロジェクトは、健康長寿社会をめざした政策の科学的な基盤づくりを目標としている。

○NILS-LSA活用研究室

平成9年から老化・老年病予防を目的とした長期縦断疫学研究「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究(National Institute for Longevity Sciences - Longitudinal Study of Aging : NILS-LSA)」を実施している。

NILS-LSA活用研究室(平成25年度開設)では、NILS-LSAのデータをセンター内のみならず、他の研究機関の研究者に公開し、老化・老年病予防のエビデンスを構築する。



広く高齢社会に関わる人材育成を目的として長寿医療研修センターを開設し、医療関係者のみならず、介護職や一般の人に向けた研修を行う。

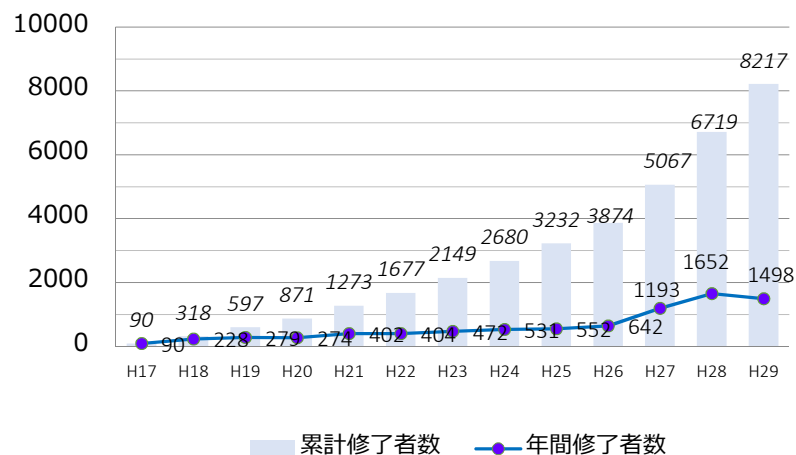
○主な業務内容

- ・認知症サポート医研修
- ・認知症初期集中支援チーム員研修
- ・高齢者医療・在宅医療総合看護研修
- ・コグニサイズ指導者及び実践者研修

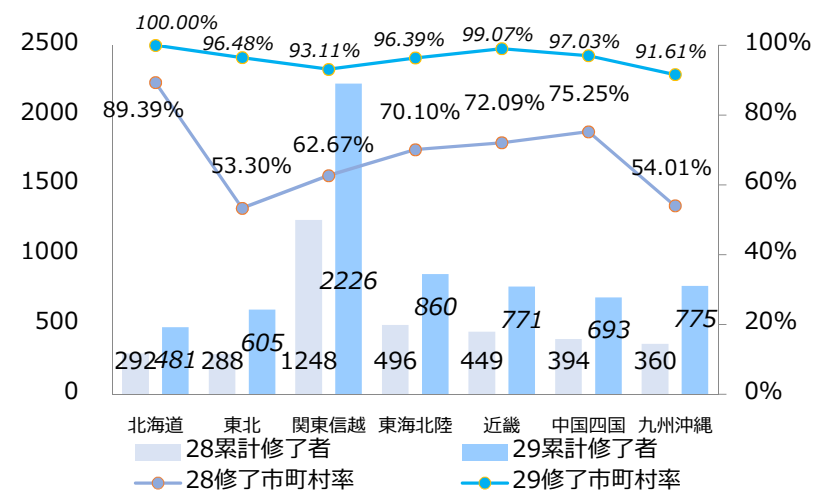


教育研修棟 外観

認知症サポート医研修



認知症初期集中支援チーム員研修



開発相談、シーズとニーズのマッチング、開発に係る実証、長寿工学研究の推進を行う

高齢者生活支援ロボット群の開発・実証

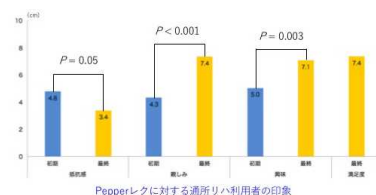
ロボットの社会実装を阻む「死の谷」の克服

参考例1: 夜間の排泄行動支援システムの開発・実証



ロボスネイル改良後
NGDを行い、介護現場の
ニーズに適した改良を
行った。今後、動力源を
つけて、自走化を予定し
ている。

参考例2: 通所リハでのロボットアクティビティのアプリ開発と実証



Pepper を使用し、日本舞踊を取り入れたアクティビティを作成。通所リハ利用者のロボットに対する抵抗感は改善、親和性は増大。今後の発展にも期待がふくらんだ。

企業・大学との共同研究、23プロジェクトを実施

I. 移乗介助

1. 移乗支援ロボット (今仙)

II. 移動支援

2. 寄り添いロボットシステム (サンヨーホームズ)
3. ロボスネイル (株式会社ヨーエイ)
4. 歩行器ロボット (名古屋大学)
5. 介護医療コンシェルジェロボット (豊橋技術大学)
6. 杖ロボット (名城大学)

III. 見守り

7. M-station (株式会社メーク)
8. 見守りロボット (株式会社鬼頭製作所)
9. みはだ (グンセ)
10. 運転中の高齢者の運転状況と身体状況の見守りシステム (愛知県立大学、オリックス自動車)
11. 街の見守りサービス+回遊支援システム (加藤電機、KDDI)

IV. 介護予防

12. BEAR (Balance Exercise Assist Robot: トヨタ自動車)
13. NOSS アプリ (Pepper: 健康王国、エクシング)
14. 装着型高齢者健康管理デバイス (ライオン)

V. リハビリ

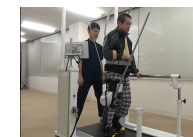
15. Welwalk (片麻痺歩行訓練ロボット: トヨタ自動車)
16. ReoGo (上肢訓練ロボット: 帝人ファーマ)
17. 上肢訓練ロボット (トヨタ自動車)
18. 歩行訓練支援ロボット (トヨタ自動車)

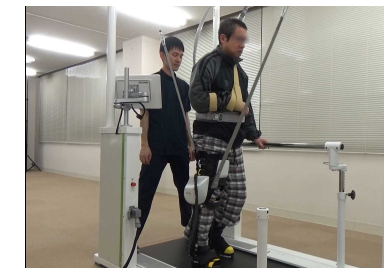
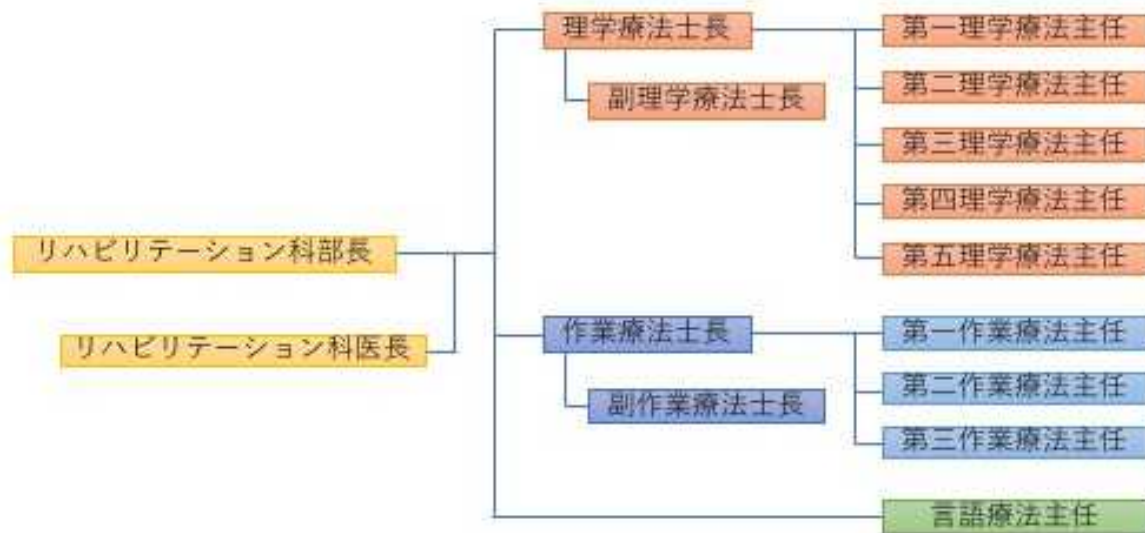
VI. 認知情動支援

19. Pocobe (傾聴ロボット: トヨタ自動車)
20. Smibe (東郷製作所)
21. Palro (富士ソフト)

VII. その他

22. UB-1 (指タップ計測器: 日立)
23. ミルボ (自動配膳ロボット: 株式会社プリンシプル)

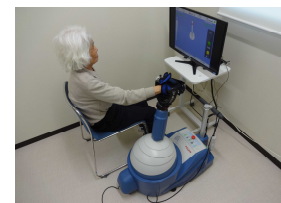




歩行訓練ロボット



バランス
訓練ロボット

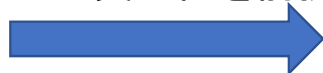


上肢訓練ロボット

医師	理学療法士	作業療法士	言語聴覚士	計
4名	46名	29名	16名	95名

《参考》名古屋大学病院: 48名、東京大学病院: 52名

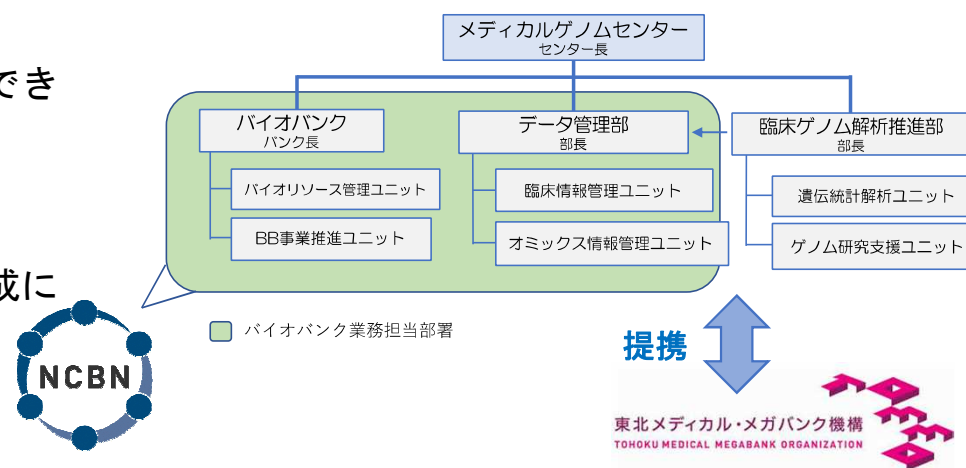
十分な人員配置を前提に



- 各病棟に療法士を専従配置し、入院直後からのリハを行うことによって、高齢者で起こりやすい廃用症候群に対処し、寝たきりを予防
- 回復期リハ病棟からアウトリーチする形で訪問リハを行い、シームレスなサービスで在宅復帰後の活動量を維持し機能低下を防ぐ
- 歩行訓練ロボットによる歩行能力の早期獲得、ロボットバランス訓練での退院後の転倒による再骨折の予防など最先端のリハを提供

メディカルゲノムセンター(MGC)は高齢者医療の研究開発を支える研究インフラ。患者由来の生体試料(検体)や住民コホート研究参加者の検体を収集・保存・分譲するバイオバンク、保存試料のゲノム解析と遺伝統計学的解析を行う臨床ゲノム解析推進部、検体に付随する臨床情報・ゲノム情報等を統合して一元的且つ安全に保存するデータ管理部からなる。

- MGCに収集された試料・情報は、倫理審査を経て、国内外の研究者・製薬企業などが利活用することができる。
- MGCでは蓄積したゲノム情報を解析し、疾患との関連を分析し、日本人における疾患関連遺伝子座位の同定を進めている。
- 遺伝子解析情報の結果を臨床現場(電子カルテ)から参照できるシステムなどの構築を進めている(クリニカルシーケンス)。
- ビックデータを基盤とする医学研究に対応できる人材の育成にも注力している。



ゲノム医療の基盤整備と人材育成

13

- 研究インフラは国際的にも標準化された施設
- 研究開発を支えるのは人材

不足する人材

- ✓ バイオバンク技術スタッフ（バイオバンカー）
- ✓ ゲノムリサーチコーディネーター
- ✓ バイオインフォマティシャン
- ✓ ELSI専門家
- ✓ （臨床遺伝専門医）

ゲノム医療の基盤整備と人材育成

14

NCGGの取り組み

バイオバンカー育成：

（背景）バイオバンクの国際標準規格 ISO 20387 の発行に近い

- ISO規格を基本にバイオバンク作業に対応できる人材をセンター内で育成
- バイオバンク間の人材交流
 - NCGGから NCVGのバイオバンク技術スタッフとして異動
 - NCGGから 医科歯科大バイオリソースセンター助教に異動

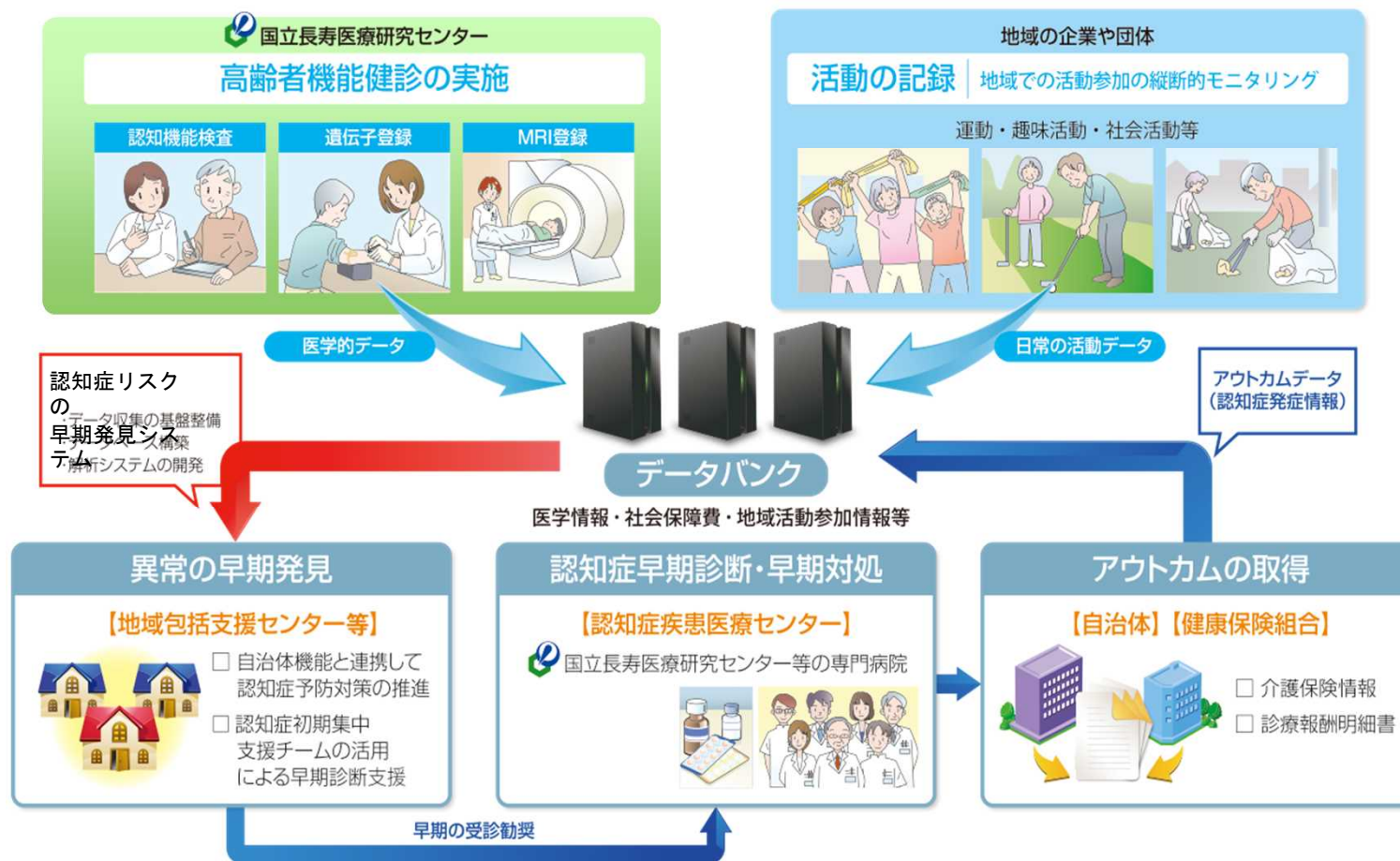
バイオインフォマティシャン育成：

（背景）少ない人材確保のため数理科学者との人的交流・共同研究を推進

- 理化学研究所からユニット長として着任 → スタッフ教育も担当
- 大学の数理科学者の外来研究員登録 → データシェアによる成果発信

地域における認知症予防スキームの構築 (前臨床コホートの母体:愛知コホート 26,000人)

15



発症前のアルツハイマー病の脳病態を反映する電気生理学的マーカーを開発

(科研費:24590908 による部分的サポート)

16

National Center for Geriatrics & Gerontology

研究の背景

長い発症前期間に生じる
脳の機能的な変化は不明

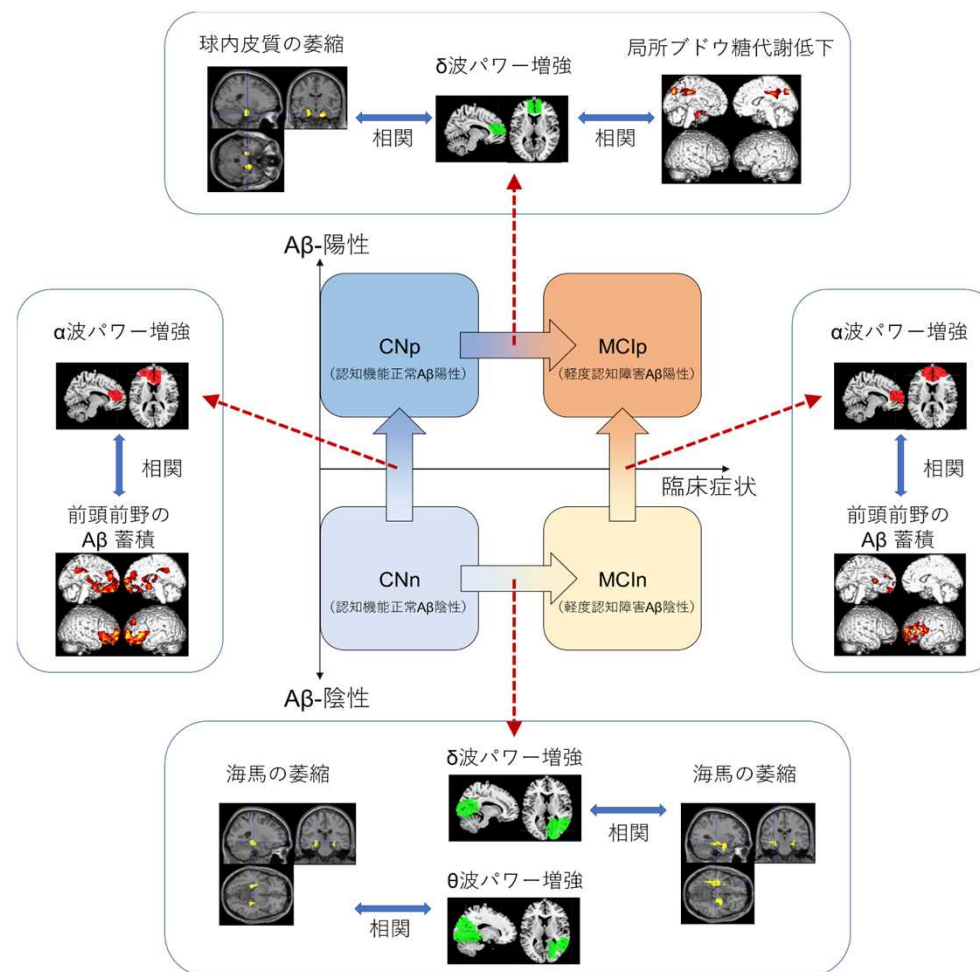
成果の概要

正常高齢者(CN)及びMCIを対象
脳磁図

- 1) 内側前頭前野の α 波: アミロイド蓄積を反映して増大
- 2) 2同部位の δ 波: 症状の進行反映
- 3) 脳の全般的な θ 波の増大: 海馬の萎縮と相関

成果の意義

脳磁図が発症前アルツハイマー病
の病態を反映するマーカー候補



本研究成果はBrain誌に掲載された(Nakamura et al., *Brain*, 2018)

統合生物学的手法によるアルツハイマー病発症機序に 関わる遺伝子ネットワークの同定



Integrative Biology Approach to Complexity of Alzheimer's Disease (NIH 5U01AG046170-05)

ストレス応答系の制御による 神経変性疾患治療戦略

- ショウジョウバエモデルを用い、小胞体関連分解に関係するEDEMというタンパク質の量を増加させて異常なタンパク質の蓄積を防ぐことが、認知症を始めとする老年性の神経変性疾患の新たな治療戦略になる可能性を見出した。

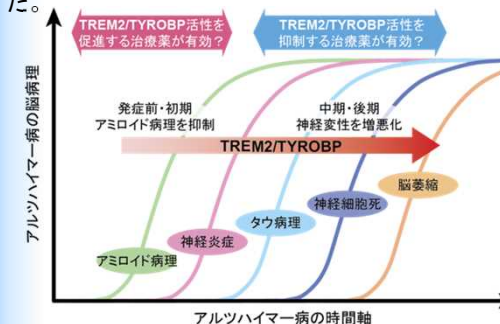


Sekiya, M., Maruko-Otake, A., Hearn, S., Fujisaki, N., Sakakibara, Y., Suzuki, E., Ando, K. & Iijima, K.M.

Developmental Cell, 41 (6) 652-664. (2017)

アルツハイマー病を 遺伝子ネットワークから読み解く

- バイオインフォマティクスと生物モデルでの実験的検証から、*TREM2/TYROBP*を中心とするミクログリア遺伝子ネットワークの活性化は、アルツハイマー病初期には保護的に働くが、後期にはタウによる神経変性を増悪化させ、病態を進行させる可能性を見出した。



Sekiya, M.* Wang, M.* Fujisaki, N., Sakakibara, Y., Quan, X., Ehrlich, M.E., De Jager, P.L., Bennett, D.A., Schadt, E.E., Gandy, S., Ando, K., Zhang, B., & Iijima, K.M.

Genome Med., 10(1):26. (2018)

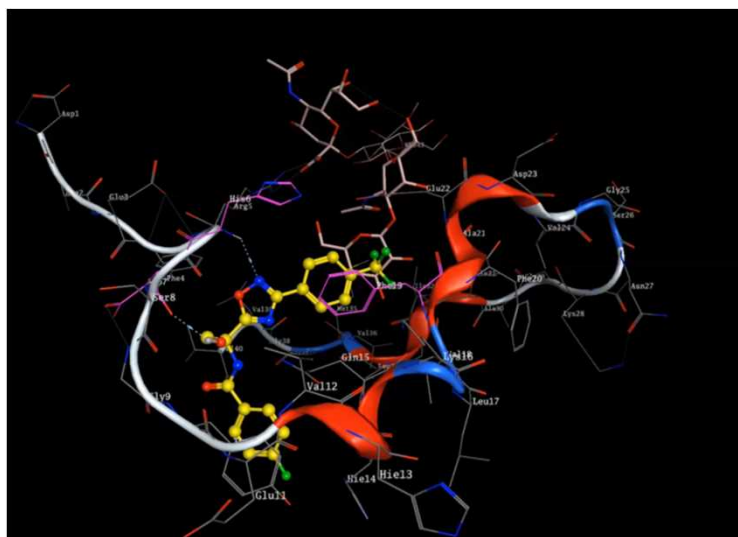
GA β を標的とするアルツハイマー病先制治療薬の開発

 National Center for Geriatrics & Gerontology

(AMED創薬総合支援事業(創薬ブースター)の支援テーマ)

18

認知症創薬



アミロイドの種GA β に結合することによりアミロイド形成を強く阻害するリード化合物を同定後、最適化を通してアドバンストリード化合物を同定した。(H27年度、28年度、29年度、物質特許を出願済)



APP/PS1 Tgマウス

病態モデルマウスでのPOC(概念実証)試験を実施し、化合物Xにおいてアミロイド蓄積に対し一定の抑制効果を確認した。現在、先制治療薬開発を前提とした製薬企業との協業を模索中である。

呼吸器の老化・COPDにおける細胞老化の役割の解明



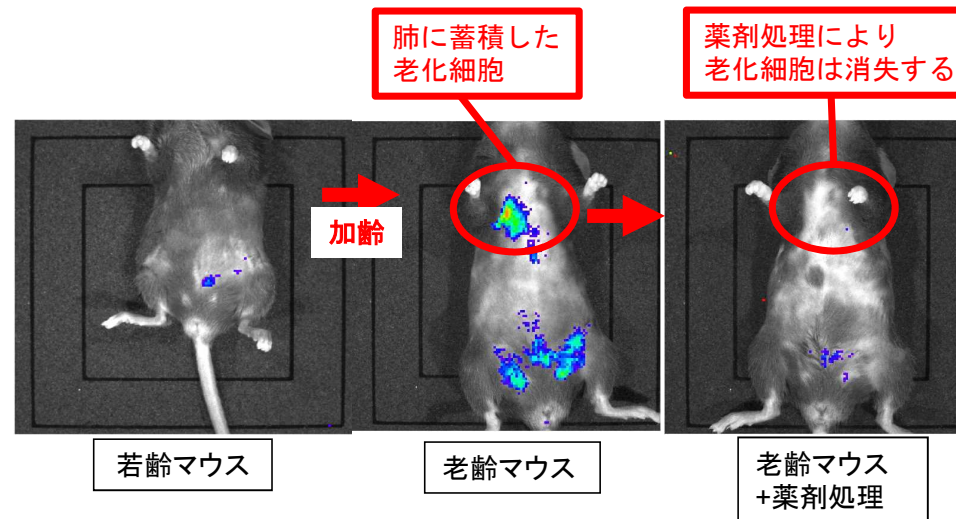
National Center for Geriatrics & Gerontology

(文部科学省科研費基盤研究(C):16K08604、愛知健康増進財団、長寿科学振興財団、喫煙科学研究財団)

フレイル起因疾患COPDに関する老化研究

老化細胞の除去による肺組織機能の回復

- ・加齢とともに様々な組織に老化細胞が蓄積する
- ・老化細胞を可視化、および除去可能な遺伝子改変マウスを樹立した(下図)
- ・加齢により低下した肺機能を、老化細胞の除去により回復可能であることを明らかにした(若返り)



Hashimoto et al. *JCI insight* 2016