

私立大学研究ブランディング事業

2019年度の進捗状況

学校法人番号	131025	学校法人名	順天堂		
大学名	順天堂大学				
事業名	スポーツ科学による「Health Creation」:代謝科学研究を基軸に世界展開するブランディング事業				
申請タイプ	タイプB	支援期間	5年	収容定員	3803人
参画組織	大学院スポーツ健康科学研究科・大学院医学研究科・難病の診断と治療研究センター・国際教養学部				
事業概要	近年、生活環境は劇的な変貌を遂げ、過栄養と運動不足により代謝血管疾患を中心とした生活習慣病が急増、その予防は国家的急務である。順天堂大学は「発症リスクさえも未然に防ぐ」という概念の下、スポーツ科学・医学の両面から身体活動と体質による疾病予防策を究明してきた。本事業では、新研究領域「Health Creation(健康創造)」を立ち上げてそのブランドを強化し、最先端の健康立国の実現とグローバル展開を図る。				
①事業目的	本事業では、「生活習慣病予防対策が必ずしも十分でない」という課題に対して、リスクを未然に防ぐだけでなく、より積極的に健康レベルをさらに高めるといった意義を包含する「Health Creation」を目指した研究ブランディング事業を展開する。具体的には、アスリートや有患者のコホートを解析し、健康へのリスクを未然に防ぐバイオマーカーの開発や、ミトコンドリア機能を調節する因子を見だし、それらが中高齢者の疾病構造・健康指標に与える影響を検討することで健康を増進させるような科学的合理性を持った運動方法・生活習慣の改善法をゲノム情報科学的なアプローチを駆使しつつ提示する【プロジェクト1】。プロジェクト遂行に必要なゲノム解析情報基盤を整備するため初年度に大型計算機を導入する。さらに、すでに構築されている国際保健ネットワークを通じて、研究で明らかとなったエビデンスを基に、「Health Creation」の世界展開を図る【プロジェクト2】。				
②2019年度の実施目標及び実施計画	<p><研究活動></p> <p>【プロジェクト1-1】アスリートの体質解明と「Health Creation」:アスリートコホートの代謝・遺伝特性の解明と中高齢者コホートのアンケートの集計。</p> <p>【プロジェクト1-2】疾患コホートゲノム解析の遂行と、ミトコンドリア機能を調節する遺伝子の制御領域の解析。</p> <p>【プロジェクト2】アジア共同研究コンソーシアムの会合を開催し、プロジェクト1-1、1-2で明らかとなったHealth Creationに関するエビデンスの社会的な適合性を議論する。具体的には、科学的合理性から導き出された運動プログラムが社会に適合するかどうかを議論し、その解決方法としてウェアラブル端末の利用、企業の参入余地などを検討する。</p> <p><ブランディング活動></p> <p>前年と同じ目標に加えて、【工程1】①論文・学会発表数の累計20件、【工程2】②左記に含まれる論文について、1論文あたりの論文引用数2.5回、【工程5】受験者増数累計300名(対2018年度)、を目標とする。</p> <p>【工程1】①論文・学会発表、②広報リリース・ウェブサイト、③SNS・YouTubeによる関連情報の随時発信</p> <p>【工程2】①記事・番組露出(回数、秒数、面積)、②論文引用、③ウェブサイト等訪問の年間数を年度末に集計</p> <p>【工程3】①シンポジウム(2月予定)の実施、関連情報が1年蓄積したことを受け、本年度より②オープンキャンパスにおけるプロモーションを開始。また、アジア6か国の共同研究コンソーシアム設立を受けて③国際会合を開始する。</p> <p>【工程4】①イメージ・認知度調査(受験生・在学生及び保護者、そして地域住民・企業対象)を年度末に実施</p> <p>【工程5】②自己評価、③内部評価、④外部評価、⑤計画の見直しを3月(予定)に実施</p> <p>実施計画</p> <p><研究活動></p> <p>【プロジェクト1-1】アスリートの体質解明と「Health Creation」:アスリートコホートにおけるゲノム解析を実施するとともにミトコンドリアの代謝活性の測定や筋線維組成を解析する。同窓生へのアンケートを継続し、ゲノム解析などを実施する。</p> <p>【プロジェクト1-2】ミトコンドリア機能を調節する遺伝子の解析によるヘルス・クリエーションへの貢献:引き続き症例の収集を行うと共に、全エキソーム解析または全ゲノム解析を行うとともに、収集されたバリエーションの機能解析を細胞レベルで行い酵素活性などに与える影響を調べることにより、ミトコンドリア機能に影響を与えるバリエーションを収集する。血液、または線維芽細胞からRNAを抽出することができた症例に対してはRNASeqと全ゲノム解析を行い、これまでに、申請者等が蓄積してきたCAGE(Cap Analysis of Gene Expression)データから得られたプロモータならびにエンハンサ領域の情報と統合することにより、エンハンサ領域もしくはプロモータ領域のバリエーションでRNAの発現に影響を与えるバリエーションを抽出する。</p> <p>【プロジェクト2】アジア共同研究コンソーシアムの会合を開催し、各国の介入プロジェクトの中間評価を行う。その際に、プロジェクト1-1、1-2で明らかとなったHealth Creationに関するエビデンスも紹介し、その社会的な適合性などについて議論する。</p> <p><ブランディング活動></p> <p>【工程1~5】前年と同じ活動を実施する。</p>				

③2019年度の事業成果

【プロジェクト1-1関係】

1.スポーツロジセンターによる成果。

①本年度の研究の進捗

アジア人は欧米人と比較し、非肥満者でも代謝血管障害になりやすいことが知られており、欧米とは異なる予防的取り組みが必要と考えられている。また、我が国では痩せた女性が多く、そのような女性では糖尿病の発症リスクが高いことが知られているが、そのメカニズムや予防的取り組みは進んでいない。そこで、スポーツロジセンターでは、それらのアジア人特有の代謝血管障害に関する研究を進めた。

1)主に高脂肪食が骨格筋細胞内への脂肪蓄積(脂肪筋)やインスリン抵抗性にどのような影響を与えるか検討を行った。非肥満健康男性 21名を対象に高脂肪高カロリー食を1週間摂取させ、その前後に2ステップ高インスリン正常血糖クランプによるインスリン感受性の測定、筋生検、異所性脂肪(脂肪肝・脂肪筋)測定、メタボリックチャンパーによる代謝率の測定、筋生検、便の採取などを行った。その結果、1週間の高脂肪食負荷でも脂肪筋や脂肪肝が増加し、インスリン感受性が低下することが明らかとなった。大変興味深いことに、これらの変化はbacteremiaやbacterial translocationの指標である

lipopolysaccharide binding protein (LBP)の増加や被験者の高脂肪食摂取前の腸内細菌内の bacteroidetesの割合が高いことと関連していた(2021年度米国糖尿病学会発表予定)。さらに、骨格筋サンプルのリビドーム解析により、インスリン抵抗性発生と関連する特徴的な脂質も明らかとなった。また、これらの変化に反して、食事負荷試験を行った場合、食後の高血糖やインスリン抵抗性はむしろ高脂肪食によりむしろ改善することが明らかとなった(2021年度米国糖尿病学会発表予定)。これらの知見は過去に行われた欧米人における同様の研究と反することも多く、アジア人の代謝的な特徴を反映している可能性がある。

2)非肥満日本人男性の代謝的特徴を明らかにするために、非肥満男性のコホート(スポーツロジセンターコアスタディー)の解析を行った。その結果、非肥満者で健康あっても脂肪組織のインスリン感受性低下を生じているヒトがあり、それらのヒトでは軽度のインスリン抵抗性や肝臓への異所性脂肪蓄積が生じていることが明らかとなった(Sugimoto D et al. JCEM, 2019、プレスリリース済み)。また、インスリン抵抗性の指標として従来の内臓脂肪ではなく脂肪肝が強いマーカーとなっていることが明らかとなった(Kadowaki S et al. JES, 2019、プレスリリース済み)。さらに、軽度のインスリン抵抗性に対して、高インスリン時の内因性インスリン分泌の抑制がされにくくなり、代償的に働いていること(Kaga H et al. JES, 2019)、そのインスリン抵抗性が糖負荷後の血糖曲線と関連していること(Kaga H et al. JDI, 2020)が明らかとなった。また、糖負荷後1時間値の高値は糖尿病発症のリスクとなるが、それらを有する者の特徴として低アディポネクチン血症とインスリン分泌低下が関連していた(Sato M et al. JDI, 2020)。持久的運動能力が高いヒトでは脂肪筋増加があるにも関わらずインスリン感受性が高く、アスリートパラドックスと呼ばれる現象として知られている。しかし、アスリートパラドックスの状態となるには、さらに現在の身体活動量が高いことも必要であることが示唆された(Yamasaki N et al. Sci Rep, 2020)。

2.スポーツ健康医科学研究所による成果。

実施目標①「アスリートコホートにおけるゲノム解析を実施するとともにミトコンドリアの機能の測定や筋線維組成を解析する」については、健康成人約214名(男性107名、女性107名)を対象に、大腿四頭筋の筋線維組成(ミオシン重鎖アイソフォーム:MHC)を解析した。遅筋線維であるMHC-IIは、男性に比べ女性において有意に高い値を示した。一方、速筋線維であるMHC-IIaとMHC-IIxは、男性に比べ女性において有意に低い値を示した。鉄状態(Hbやヘマトクリット)に関連するとされるTMPRSS6遺伝子のrs855791 T/C多型と筋線維組成との関連を検討した結果、女性においてCアレルとを有するとMHC-IIaが高く、MHC-IIxが低くなる事が明らかになった。さらに、この多型と競技力の関係について検討すると、Cアレルを有する頻度が国際級持久系アスリートにおいて瞬発系アスリートより高かった。また、ミトコンドリア増生に関係するPPARGC1A遺伝子のrs8192678 C/T (Gly482Ser)多型とNRF1遺伝子のrs6949152 A/G多型が筋線維組成に及ぼす影響についても検討した。PPARGC1A Gly482Ser多型において、Glyアレルは速筋線維であるMHC-IIxが高くなることが明らかになった。また、NFR遺伝子のAアレルは遅筋線維であるMHC-Iが有意に高かった。さらに、ゲノムワイド関連解析からCDH13遺伝子における多型が筋線維組成に関連する可能性を見いだした。実施目標②「順天堂大学スポーツ科学部卒業生約10,000人に対する調査を継続して実施する。」を行った。これまでに約2141名の協力を得た。これらの協力者のうち約1236名は遺伝要因についての検討についての同意も得た。卒業生約2141名を対象として現役時代の競技種目と高血圧の発症頻度を質問紙票により調査した。現役時代の競技種目と高血圧の発症頻度について有意の差が認められ、持久系<混合系<瞬発系の順でその発症頻度は高かった。一方、現在のBMI、喫煙習慣ならびに運動習慣などで補正した発症頻度を算出すると、競技種目と高血圧の発症頻度についての関係は認められなかった。さらに、筋線維組成に関連するACTN3遺伝子のR577X遺伝子多型とACE遺伝子のI/Dと生活習慣病発症リスクとの関連を検討した。遅筋線維が高いと予測される遺伝子多型の組み合わせを有すると他の群より高血圧の発症リスクが低くなる傾向が認められた。また、筋線維組成のゲノムワイド関連解析で一番低いP値を示したCDH遺伝子で認められた多型は2型糖尿病と有意に関連し、遅筋に関連するアレルで2型糖尿病のリスクが低かった。今後は、スポーツ健康医科学研究所だけでなく他の研究所や研究グループと連携し、今年度の反省点や今後の方針について話しあい、それらで浮き彫りになった問題点を整理し、今後の研究計画・立案に生かしたいと考えている。

【プロジェクト1-2】関係

3.難病の診断と治療研究センターによる成果

難病の診断と治療研究センター・センター長の岡崎が中心となり、TV出演・雑誌取材・プレスリリース等で大学およびセンターの研究活動を積極的に外部発信してきた(業績:アウトリーチ活動の欄参照)。一般向けに分かりやすい解説を行い、本学および当センターの活動を大々的にアピールし、ブランド力の向上を図ることができた。特に、BSテレ東特別番組「スポーツサイエンスが健康を変える!~人生100年時代の新常識~」では、当センターが推進する研究活動の中でも、特に本ブランディング活動に密接に関連したミトコンドリア病に関する研究を中心に据え、その取り組みの概要・意義・成果などを公共放送にて発信することができたと考えている。

研究面では、前年度から引き続き、ミトコンドリア病の有症患者コホート拡大のための環境整備と検体収集、そして継続した遺伝子解析を進めてきた。共同研究者との連携により、新規ミトコンドリア病患者検体の受け入れを行い、コホートの拡大に努めた。本年度は、新規患者41検体の全ゲノム解析を実施した(当センター本年度実績92症例中)。解析にあたり、初年度に導入した大型計算機クラスターを利用し、疾患原因遺伝子の探索を進めた。その結果、多くの症例でミトコンドリア病原因遺伝子を明らかにし、原因の解決から

論文報告へと結びつけることができた(業績:原著論文の欄参照)。また、上記の小児領域を主としたミトコンドリア病コホートに加え、成人領域へもコホートの拡張を進めた。すなわち、順天堂が以前から参画してきたバイオバンク・ジャパン(BBJ)に登録のある検体を用い、ゲノム解析研究を進めることとした。26万を超える登録検体から、臨床情報を元に当センターの解析に資する候補検体を約400症例選り出した。本年度はこのうちの75症例を全ゲノム解析に進めた。このデータは現在解析中であり、ミトコンドリアに関連する遺伝子変異を探索しているところである。

【プロジェクト2】関係
4.国際教養学部拠点による成果

【計画P】本事業のグランドデザインは、順天堂大学の国際的ブランド力を高めるために、ヘルスクリエーションの理念のもと、世界各国の共通課題である「持続可能な高齢社会」の実現を目指し、順天堂大学が拠点となり静岡県伊豆の国市に持続可能なモデルプロジェクト(Sustainable Japan/SJ)を展開し、その成果を、10年後に超高齢社会が到来するアジア(Asia)とラテンアメリカ(Latin America)、20年後に到来するアフリカ(Africa)へ海外展開することを目的としている(SJ&3A)。令和元年度は、アジアのタイ王国公衆衛生省およびシンガポール国立大学との連携による共同研究を開始すると同時に、伊豆の国市のモデル事業開始準備とその前衛地として高齢者2000人からなる杉並生協コホートの立ち上げ作業を行うことを計画した。

【実施D】以下の事業を展開した。

(1)タイ国公衆衛生省保健サービス支援局(高齢対策担当部局)と本学による共同フォーラムをバンコクおよびチェンマイにて開催し(7月19日、9月23-25日)、順天堂大学によるタイ国における高齢者支援モデル構想の概要を検討し、その成果を1件学会発表し、1つ論文を作成した(2019年8月、2020年2月)(添付資料No.4,7,8,10,11)。

(2)タイ国マヒドン大学ASEAN健康開発研究所と共に「高齢者に優しい環境に関する国際共同研究」を実施し、結果を3つの国際学会で発表し、1つの論文を執筆した(添付資料No.2,3,5,12)。

(3)タイ国チェンマイラチャバット大学との共同によりチェンマイ・メヒア市に本学の教育研究拠点を設置し、そこへJICA大学連携による青年海外協力隊として長期ボランティア2名、短期ボランティア2名を派遣した(添付資料No.9)。

(4)ミャンマー国糖尿病協会及びチェンマイラチャバット大学と共同で「ミャンマーとタイにおける2型糖尿病患者の食習慣・身体運動習慣に関する比較研究」を実施し、結果をファイザーヘルスリサーチ振興財団にて発表し、同時に3名の博士課程大学院生が論文執筆を開始した(添付資料No.6)。

(5)シンガポール国立大学政策研究所と伊豆の国市および杉並区西部医療協同組合において医療介護関連ビッグデータ分析に関する共同研究の準備会合を開催した(添付資料No.1)。

(6)国際教養学部とシンガポール国立大学共催による「持続可能な高齢社会に関する国際フォーラム」を開催した(12月19日)(添付資料No.1)。

(7)JICAメキシコ事務所の招聘によりメキシコ国立老年学研究所主催のシンポジウムで基調講演をすると同時に、今後の本学との研究連携について話し合った。

【評価S】シンガポール国立大学および伊豆の国市長らとの数回にわたる会合を持ち、目的の共有化を図り、持続可能な高齢社会のモデル化構想の具体化のため共同研究講座を検討するに至ったが、コロナ禍でその後の検討は中断された。タイ国公衆衛生省との共同研究はベースライン調査を60歳以上高齢者2000人を対象に実施したが、コロナ禍の影響でその後の進捗は止まっている。2名の青年海外協力隊長期ボランティアは帰国を余儀なくされた。

【改善A】コロナ禍により交流は途絶えているが、その間に杉並生協におけるコホート調査票や倫理審査等の準備を実施する。

5.ブランディング活動

年度後半に予定していた成果報告会は、コロナ禍のため次年度へ延期した。
 各種成果についてはメディア等を活用し積極的な情報発信を行った。

<p>④2019年度の自己点検・評価</p>	<p>(自己点検・評価) 2019年度に設定した目標は、ほぼ計画通りに実施することができた。しかしながら、年度末の全学的なブランディング活動は、新型インフルエンザ蔓延のため見送ったが、期中の教育・研究・医療の諸活動について多様な職域を対象に公開講座等を80回以上開催した。また社会・地域への情報発信として4キャンパス、6医学部附属病院から小中高生対象にした取組に加え、100回以上、開催した。特筆すべき研究内容については研究プレスリリースを実施し、本事業推進チームからの成果発表もあった。2020年度は、事業形態を見直し本事業を進展させ、更なるブランディング戦略を図る。</p>
<p>⑤2019年度の事業活動費の使用状況</p>	<p>事業経費 計 47,550,035円</p> <p>1.備品: 10,908,412円 (Think Station P920 他) 2.消耗品費: 8,373,891円 (実験消耗品、試薬 等) 3.旅費: 3,073,372円 (国内、国外出張旅費 他) 4.謝金: 359,374円 (研究協力に対する謝礼 他) 5.その他: 24,834,986円 (解析、検査などの業務委託費 他)</p>