

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19H03567

研究課題名（和文）京丹後地域健康百寿因子探索研究と久山町研究・岩木町健診との連携多因子AI解析

研究課題名（英文）Exploratory research to find the healthy aging factor in Kyotango area and Multifactorial AI Analysis collaborating with Hisayama Study and the Iwaki Health Promotion Project

研究代表者

的場 聖明（Matoba, Satoaki）

京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・教授

研究者番号：10305576

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,200,000円

研究成果の概要（和文）：京丹後地域の人口約10万人のうち百寿者は全国平均のおよそ2.7倍おられる。本研究は、65歳以上の京丹後市民から約2000項目の調査項目に関する健康・医療データを経時的に収集・蓄積し、このデータを用いて長寿、特に健康長寿の背景因子を明らかにすることを目的として実施継続している。2023年3月現在の950名の健診データを解析し現在AI解析も使い新たな因子探索を論文作成中である。これまでに老化や動脈硬化、炎症に関する論文を執筆掲載している。さらに血液中のあるアミノ酸が、寿命や運動能力の維持に関与することなどを発見し、特許申請を行い、現在さらなる詳細な解析を続けている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

京丹後地域と京都市の腸内細菌検査での比較研究では、京丹後地域においてプロテオバクテリア門が少なくいと、大腸がんの罹患率が低い事を報告しているが、（J Clin Biochem Nutr. 2019 Sep;65(2):125-131.）。他にも多くの長寿に関係する因子を解析することで、今後人類が直面する高齢化社会において健康を維持する方法をみつけることができる。また、同じ健診項目で検討している青森県岩木町と京丹後地域の研究結果比較から両地域の行動パターンや、検査値の相違を検討し、健康長寿の医学的メカニズムを解明し、疾病の予防及び健康の保持・増進を広く社会に普及させることができる。

研究成果の概要（英文）：In the Kyotango area, the number of centenarians is about 2.7 times of the national average. In this study, we collected and accumulated health and medical data on about 2,000 factors from residents of Kyotango aged 65 and over.

As of March 2023, 950 health checkup data are analyzed, and AI analysis is currently being used to write a paper. We have published papers on aging, arteriosclerosis, and inflammation. We discovered that one amino acid in the blood is involved in maintenance of lifespan and exercise capacity, applied for a patent, and is currently continuing detailed analysis.

研究分野：循環器内科学

キーワード：aging senescence atherosclerosis endothelial function hearty aging

## 1. 研究開始当初の背景

京丹後地域の人口約 10 万人のうち百寿者は全国平均のおよそ 2.7 倍おられる。また京丹後市民のおよそ 35%が 65 歳以上の高齢者である。そこで、本研究は、65 歳以上の京丹後市民から約 2000 項目の調査項目に関する健康・医療データを経時的に収集・蓄積し、このデータを用いて長寿、特に健康長寿の背景因子を明らかにすることを目的として 2017 年からコホート研究を実施している。既に京丹後地域と京都市の腸内細菌検査での比較研究では、京丹後地域においてプロテオバクテリア門が少なくいこと、大腸がんの罹患率が低い事を報告した (J Clin Biochem Nutr. 2019 Sep;65(2):125-131.)。また、青森県岩木町と京丹後地域のアンケート結果から京丹後地域は、男性の家事労働時間が長い傾向にあることなどを報告した。他の多くの項目を追加比較し健康長寿の医学的メカニズムを解明し、疾病の予防及び健康の保持・増進を目指している。JST の COI 拠点プロジェクト「真の社会イノベーションを実現する革新的「健やか力」創造拠点」とともに健康長寿の医学的メカニズムの解明を進めている。

調査項目に関する試料や情報の収集を 2 年に 1 回、京丹後市立弥栄病院で実施するドックに準じて無償で心エコー、脈波、320 列全身 CT、認知症検査、運動検査を追加する形で実施する。

## 2. 研究の目的

京都府立医科大学の臨床全科が参加し、15 年間追跡し、死因も検討することでコホート研究を行う。また、基礎研究・臨床研究のこれまでの研究と遺伝子研究を融合し、老化予防の機序解析も行い、健康長寿の因子を科学的に解明する。

## 3. 研究の方法

調査項目に関する試料や情報の収集を 2 年に 1 回、京丹後市立弥栄病院で実施するドックに準じて無償で心エコー、脈波、320 列全身 CT、認知症検査、運動検査を追加する形で実施する。

## 4. 研究成果

2023 年 3 月現在の 950 名の健診データを解析し現在 AI 解析も使い新たな因子探索を論文作成中である。これまでに老化や動脈硬化、炎症に関する論文を執筆掲載している。さらに岩木町健診と京丹後健診の結果から、血液中のあるアミノ酸が、寿命や運動能力の維持に関与することなどを発見し、特許申請を行い、現在さらなる詳細な解析を続けている。論文発表後に詳細な報告を行う。

「生命を維持又は改善するための組成物、及び前記組成物の適用対象個体を検出するための方法」 (特願 2023-018223 出願日 2023/2/9)

1: Ueno D, Ikeda K, Yamazaki E, Katayama A, Urata R, Matoba S. Spermidine improves angiogenic capacity of senescent endothelial cells, and enhances ischemia-induced

neovascularization in aged mice. *Sci Rep.* 2023 May 23;13(1):8338. doi: 10.1038/s41598-023-35447-3. PMID: 37221395; PMCID: PMC10205711.

2: Ramadhiani R, Ikeda K, Miyagawa K, Ryanto GRT, Tamada N, Suzuki Y, Kirita Y, Matoba S, Hirata KI, Emoto N. Endothelial cell senescence exacerbates pulmonary hypertension by inducing juxtacrine Notch signaling in smooth muscle cells. *iScience.* 2023 Apr 11;26(5):106662. doi: 10.1016/j.isci.2023.106662. PMID: 37192975; PMCID: PMC10182325.

3: Miyawaki D, Yamada H, Saburi M, Wada N, Motoyama S, Sugimoto T, Kubota H, Wakana N, Kami D, Ogata T, Matoba S. Maternal high-fat diet promotes calcified atherosclerotic plaque formation in adult offspring by enhancing transformation of VSMCs to osteochondrocytic-like phenotype. *Heliyon.* 2022 Sep 15;8(9):e10644. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e10644. PMID: 36158105; PMCID: PMC9489965.

4: Urata R, Ikeda K, Yamazaki E, Ueno D, Katayama A, Shin-Ya M, Ohgitani E, Mazda O, Matoba S. Senescent endothelial cells are predisposed to SARS-CoV-2 infection and subsequent endothelial dysfunction. *Sci Rep.* 2022 Jul 25;12(1):11855. doi: 10.1038/s41598-022-15976-z. PMID: 35879338; PMCID: PMC9314328.

5: Senoo K, Yukawa A, Ohkura T, Shoji K, Takigami M, Iwakoshi H, Nishimura T, Nakata M, Teramukai S, Matoba S. Screening for untreated atrial fibrillation in the elderly population: A community-based study. *PLoS One.* 2022 Jun 6;17(6):e0269506. doi: 10.1371/journal.pone.0269506. PMID: 35666750; PMCID: PMC9170107.

6: Kubota H, Yamada H, Sugimoto T, Wada N, Motoyama S, Saburi M, Miyawaki D, Wakana N, Kami D, Ogata T, Ibi M, Matoba S. Repeated Social Defeat Enhances CaCl<sub>2</sub>-Induced Abdominal Aortic Aneurysm Expansion by Inhibiting the Early Fibrotic Response via the MAPK-MKP-1 Pathway. *Cells.* 2022 Feb 19;11(4):732. doi: 10.3390/cells11040732. PMID: 35203381; PMCID: PMC8870675.

7: Saburi M, Yamada H, Wada N, Motoyama S, Sugimoto T, Kubota H, Miyawaki D, Wakana N, Kami D, Ogata T, Matoba S. Maternal High-Fat Diet Promotes Abdominal Aortic Aneurysm Expansion in Adult Offspring by Epigenetic Regulation of IRF8-Mediated Osteoclast-like Macrophage Differentiation. *Cells.* 2021 Aug 27;10(9):2224. doi: 10.3390/cells10092224. PMID: 34571873; PMCID: PMC8466477.

8: Honda S, Ikeda K, Urata R, Yamazaki E, Emoto N, Matoba S. Cellular senescence promotes endothelial activation through epigenetic alteration, and consequently accelerates atherosclerosis. *Sci Rep.* 2021 Jul 16;11(1):14608. doi: 10.1038/s41598-021-94097-5. PMID: 34272458; PMCID: PMC8285500.

9: Senoo K, Nakata M, Teramukai S, Yamamoto T, Nishimura H, Matoba S. Age- Specific Association Between Body Mass Index and the Incidence of Atrial Fibrillation in Japanese Men.

Circ Rep. 2020 Aug 13;2(9):466-470. doi: 10.1253/circrep.CR-20-0067. PMID: 33693271; PMCID: PMC7819657.

10: Motoyama S, Yamada H, Yamamoto K, Wakana N, Terada K, Kikai M, Wada N, Saburi M, Sugimoto T, Kubota H, Miyawaki D, Kami D, Ogata T, Ibi M, Yabe- Nishimura C, Matoba S. Social Stress Increases Vulnerability to High-Fat Diet- Induced Insulin Resistance by Enhancing Neutrophil Elastase Activity in Adipose Tissue. *Cells*. 2020 Apr 16;9(4):996. doi: 10.3390/cells9040996. PMID: 32316265; PMCID: PMC7226953.

11: Wada N, Yamada H, Motoyama S, Saburi M, Sugimoto T, Kubota H, Miyawaki D, Wakana N, Kami D, Ogata T, Matoba S. Maternal high-fat diet exaggerates diet- induced insulin resistance in adult offspring by enhancing inflammasome activation through noncanonical pathway of caspase-11. *Mol Metab*. 2020 Jul;37:100988. doi: 10.1016/j.molmet.2020.100988. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32272237; PMCID: PMC7210595.

12: Barinda AJ, Ikeda K, Nugroho DB, Wardhana DA, Sasaki N, Honda S, Urata R, Matoba S, Hirata KI, Emoto N. Endothelial progeria induces adipose tissue senescence and impairs insulin sensitivity through senescence associated secretory phenotype. *Nat Commun*. 2020 Jan 24;11(1):481. doi: 10.1038/s41467-020-14387-w. Erratum in: *Nat Commun*. 2020 Jul 28;11(1):3837. PMID: 31980643; PMCID: PMC6981212.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Kubota H, Yamada H, Sugimoto T, Wada N, Motoyama S, Saburi M, Miyawaki D, Wakana N, Kami D, Ogata T, Ibi M, Matoba S	4. 巻 11
2. 論文標題 Repeated Social Defeat Enhances CaCl <sub>2</sub> -Induced Abdominal Aortic Aneurysm Expansion by Inhibiting the Early Fibrotic Response via the MAPK-MKP-1 Pathway.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 cells.	6. 最初と最後の頁 732
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells11040732	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Sugimoto T, Yamada H, Wada N, Motoyama S, Saburi M, Kubota H, Miyawaki D, Wakana N, Kami D, Ogata T, Ibi M, Matoba S.	4. 巻 10
2. 論文標題 Repeated Social Defeat Exaggerates Fibrin-Rich Clot Formation by Enhancing Neutrophil Extracellular Trap Formation via Platelet-Neutrophil Interactions.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 cells	6. 最初と最後の頁 3344
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells10123344	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Higuchi Y, Ogata T, Nakanishi N, Nishi M, Sakamoto A, Tsuji Y, Tomita S, Matoba S.	4. 巻 55
2. 論文標題 Requirement of Cavin-2 for the expression and stability of IR in adequate adipocyte differentiation.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Mol Metab.	6. 最初と最後の頁 101416
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molmet.2021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Nishi M, Ogata T, Kobayakawa K, Kobayakawa R, Matsuo T, Cannistraci CV, Tomita S, Taminishi S, Suga T, Kitani T, Higuchi Y, Sakamoto A, Tsuji Y, Soga T, Matoba S.	4. 巻 9
2. 論文標題 Energy-sparing by 2-methyl-2-thiazoline protects heart from ischaemia/reperfusion injury.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ESC Heart Fail.	6. 最初と最後の頁 428-441
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ehf2.13732. Epub 2021 Dec 2.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fushimura Y, Hoshino A, Furukawa S, Nakagawa T, Hino T, Taminishi S, Minami Y, Urata R, Iwai-Kanai E, Matoba S.	4. 巻 31
2. 論文標題 Orotic acid protects pancreatic cell by p53 inactivation in diabetic mouse model.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 195-199
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.10.060.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Honda S, Ikeda K, Urata R, Yamazaki E, Emoto N, Matoba S.	4. 巻 11
2. 論文標題 Cellular senescence promotes endothelial activation through epigenetic alteration, and consequently accelerates atherosclerosis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 14608
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-94097-5.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamanaka R, Hoshino A, Fukai K, Urata R, Minami Y, Honda S, Fushimura Y, Hato D, Iwai-Kanai E, Matoba S.	4. 巻 319
2. 論文標題 TIGAR reduces smooth muscle cell autophagy to prevent pulmonary hypertension	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Am J Physiol Heart Circ Physiol .	6. 最初と最後の頁 H1087-H1096
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpheart.00314.2020.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Motoyama S, Yamada H, Yamamoto K, Wakana N, Terada K, Kikai M, Wada N, Saburi M, Sugimoto T, Kubota H, Miyawaki D, Kami D, Ogata T, Ibi M, Yabe-Nishimura C, Matoba S.	4. 巻 9
2. 論文標題 Social Stress Increases Vulnerability to High-Fat Diet-Induced Insulin Resistance by Enhancing Neutrophil Elastase Activity in Adipose Tissue	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 996
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells9040996.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Wada N, Yamada H, Motoyama S, Saburi M, Sugimoto T, Kubota H, Miyawaki D, Wakana N, Kami D, Ogata T, Matoba S.	4. 巻 37
2. 論文標題 Maternal high-fat diet exaggerates diet-induced insulin resistance in adult offspring by enhancing inflammasome activation through noncanonical pathway of caspase-11	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol Metab	6. 最初と最後の頁 100988
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molmet.2020.100988	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Maeda H, Kami D, Maeda R, Murata Y, Jo JI, Kitani T, Tabata Y, Matoba S, Gojo S.	4. 巻 24
2. 論文標題 TAT-dextran-mediated mitochondrial transfer enhances recovery from models of reperfusion injury in cultured cardiomyocytes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Cell Mol Med	6. 最初と最後の頁 5007-5020
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jcmm.15120.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Naito Y, Takagi T, Inoue R, Kashiwagi S, Mizushima K, Tsuchiya S, Itoh Y, Okuda K, Tsujimoto Y, Adachi A, Maruyama N, Oda Y, Matoba S.	4. 巻 65
2. 論文標題 Gut microbiota differences in elderly subjects between rural city Kyotango and urban city Kyoto: an age-gender-matched study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Clin Biochem Nutr	6. 最初と最後の頁 125-131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcbrn.19-26.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Barinda AJ, Ikeda K, Nugroho DB, Wardhana DA, Sasaki N, Honda S, Urata R, Matoba S, Hirata K, Emoto N.	4. 巻 11
2. 論文標題 Endothelial progeria induces adipose tissue senescence and impairs insulin sensitivity through senescence associated secretory phenotype.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 481
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-14387-w.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ueno Daisuke, Ikeda Koji, Yamazaki Ekura, Katayama Akiko, Urata Ryota, Matoba Satoaki	4. 巻 13
2. 論文標題 Spermidine improves angiogenic capacity of senescent endothelial cells, and enhances ischemia-induced neovascularization in aged mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 35447
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-35447-3	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ramadhiani Risa, Ikeda Koji, Miyagawa Kazuya, Ryanto Gusty Rizky Tough, Tamada Naoki, Suzuki Yoko, Kirita Yuhei, Matoba Satoaki, Hirata Ken-ichi, Emoto Noriaki	4. 巻 26
2. 論文標題 Endothelial cell senescence exacerbates pulmonary hypertension by inducing juxtacrine Notch signaling in smooth muscle cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 106662 ~ 106662
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2023.106662	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Urata Ryota, Ikeda Koji, Yamazaki Ekura, Ueno Daisuke, Katayama Akiko, Shin-Ya Masaharu, Ohgitani Eriko, Mazda Osam, Matoba Satoaki	4. 巻 12
2. 論文標題 Senescent endothelial cells are predisposed to SARS-CoV-2 infection and subsequent endothelial dysfunction	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 11855
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-15976-z	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 「生命を維持又は改善するための組成物、及び前記組成物の適用対象個体を検出するための方法」	発明者 京都府公立大学法人	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2023-018223	出願年 2023年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----



7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------