

令和 4 年 6 月 23 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2020～2021

課題番号：20K20658

研究課題名(和文) 超高齢社会医療再構築を支える老化関連メタボライト探索萌芽研究

研究課題名(英文) Study of aging metabolites for remodeling of super-aging society

研究代表者

近藤 祥司 (Kondoh, Hiroshi)

京都大学・医学研究科・准教授

研究者番号：80402890

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,900,000円

研究成果の概要(和文)：メタボロミクスはLC-MSなどにより低分子メタボライトを検出し、解析する新しい科学的手法で、疾患の病態生理の解明や、診断・バイオマーカーの探索に有用である。我々が独自に開発した全血メタボローム技術を用いて、加齢性疾患バイオマーカー探索を行った。15個のフレイルマーカーと22個のサルコペニアマーカーを同定した。前者は、主に抗酸化系の低下であり、後者はミトコンドリア・筋肉系の低下だった。後者の中、20個のメタボライトは、腎障害で上昇するメタボライトであった。両者はほとんどオーバーラップせず、フレイル・サルコペニアの臨床像の類似性と対照的だった。認知症マーカーも検証し、33個(5群)を同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

「老化の多様性」に直面しつつある本邦では、寝たきりの手前の状態であるフレイルや、サルコペニア、認知症も増加している。本研究でのメタボロームからの加齢性疾患の検証は、新たな病態理解に有効であった。さらにこれを基盤として、将来、予後予測、診断マーカー、予防・治療モダリティへの応用が期待される。ひいては、高齢社会の再構築及び健康増進による国民および世界の幸福に寄与する。

研究成果の概要(英文)：Metabolomics is one of newly-developed methods for detecting and analyzing small molecule metabolites by LC-MS and other methods, which is useful for elucidating the pathophysiology of diseases and searching for diagnostic biomarkers. Using our proprietary whole-blood metabolome technology, we searched for age-related disease biomarkers. 15 frailty markers and 22 sarcopenia markers were identified. The former includes mainly a decline in the antioxidants, while the latter comprises a decrease in the mitochondrial and muscular metabolites. Among the latter, 20 metabolites were ones elevated with renal impairment. Although the similarity of the clinical features between frailty and sarcopenia were noticed, distinct, non-overlapping profiles for metabolite markers for these two diseases were disclosed. Thirty-three dementia markers, classified into 5 subgroups, were also identified in our study.

研究分野：老年医学

キーワード：メタボローム メタボライト バイオマーカー フレイル サルコペニア

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

### 1. 研究開始当初の背景

現在、老化先進国日本では、「老化の多様性」に直面しつつある。遺伝的獲得形質とは異なり、環境改善による寿命延長は、個体差や地域差の影響が出やすいので、「老化の多様性」に繋がる可能性がある。健康な高齢者が増加する一方で、寝たきりの手前の状態であるフレイルや、サルコペニア、認知症も増加している。フレイルでは筋力低下のような身体的問題(サルコペニア)だけでなく、認知機能障害などの精神・心理的問題、独居などの社会的問題を含む。フレイルの臨床診断ツールは、いくつかあるが(身体的フレイルを評価である Friedらによる CHS 基準、multimorbidity をカバーしている Rockwoodらによる Frailty Index、そして エドモントンフレイルスケール EFS などの身体、認知、社会性を評価する総合診断ツール)、フレイルの代謝基盤を理解するうえで、バイオマーカーも重要である。フレイルのバイオマーカーでは、低アルブミンや炎症性指数などの報告はあるが、代謝基盤は謎が多い。

メタボロミクスは LC-MS などにより低分子であるメタボライトを検出し、統計学的手法により解析する新しい科学的手法の1つである。メタボロミクスは疾患の病態生理の解明や、診断マーカーやバイオマーカーの探索の為に利用されている。血液メタボライトは、遺伝、エピジェネティクス、恒常性維持機構や疾患状態のほかに、生理的反応や、ライフスタイル、栄養摂取など環境因子からも影響を受ける。よって、メタボライトプロファイルの解析は、フレイルの病態解明やバイオマーカー探索にも有力と思われる。当研究室では全血において非標的かつ包括的な分析を行うメタボローム解析技術を確立した。全血メタボロームの有用性はいくつかある。赤血球優位なメタボライトも計測可能となる点、細胞成分メタボライトの安定性を確保しやすい点などである。この方法を用いて、14 個の新規ヒト老化マーカー<sup>1)</sup>や、44 個のヒト飢餓マーカー<sup>2)</sup>を報告した。

### 2. 研究の目的

本計画では、上記の全血メタボローム技術を駆使し、新規のフレイル・サルコペニアや認知症マーカーを同定し、その臨床応用を目指すことを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### フレイル・サルコペニアマーカー探索について

19 人の高齢者(平均年齢 84.2 ± 6.9 歳)を対象とした。参加者をフレイル、認知機能、運動機能、サルコペニア診断にて評価した。それぞれエドモントンフレイルスケール(EFS)、MoCA-J、Timed Up & Go Test(TUG)、サルコペニア診断(Asian Working Group for Sarcopenia; AWGS)、電気インピーダンス法 SMI(Skeletal Muscle Index)計測を利用した。沖縄科学技術大学 OIST の柳田充弘教授の LC-MS を用い、我々の樹立した網羅的全血メタボローム法で解析した。変化するメタボライトを統計学的(Pearson による相関、T 検定、PCA)にて評価した。同一の患者群で、フレイル診断とサルコペニア診断を同時に行い、それぞれメタボローム解析が可能となるよう配慮した(図 1)。

#### 認知症マーカー探索について

16 人の高齢者(8 人は AD、8 人はコントロール)を対象とした。一般採血含め専門医の臨床診断の上で、認知機能検査、画像診断を行った。メタボローム解析は、上記と同じ方法を行った。

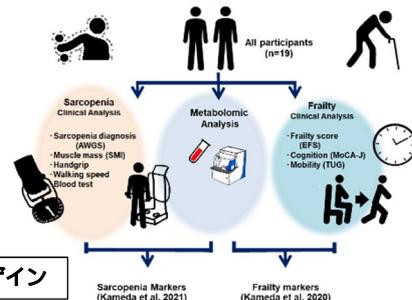


図 1 研究デザイン

### 4. 研究成果

#### フレイルメタボライトマーカーの同定

対象とする 19 人の患者群(フレイル 9 例、非フレイル 10 例)の中では、EFS(フレイル診断)と MoCA-J(認知機能)、TUG(歩行機能)はそれぞれ有意に相関していることを確認した(図 2)。非フレイル群と比較し、フレイル群では、臨床的に歩行機能や認知機能などの生理的機能が有意差を持って低下していた。これら対象者の網羅的血液メタボローム解析を行い、EFS、MoCA-J、TUG に関して、それぞれ統計解析を行った。結果、合計 22 個のフレイル関連マーカー(15 個のフレイルマーカー、6 個の認知能マーカー、10 個の移動能マーカー)を同定した<sup>3)</sup>。

まず、15 個のフレイルマーカーには、7 個の抗酸化関連メタボライト(acetyl-carnosine, ergothioneine (ET), S-methyl-ergothioneine (S-methyl-ET), trimethyl-histidine, ophthalmic acid (OA), 2-ketobutyrate, urate)と 3 個の抗酸化関連アミノ酸(methionine, proline, tryptophan)を含む(図 3)。Acetyl-carnosine は carnosine がアセチル化された物質で、Carnosine はジペプチドであり抗酸化作用を持つと言われている。Trimethyl-histidine や S-methyl-ET は ET 合成に関わるとされるメタボライ

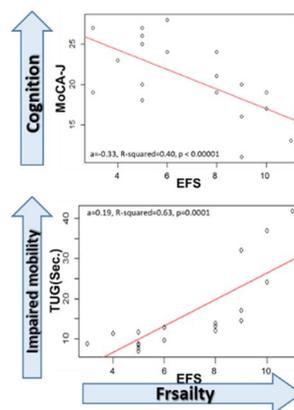


図 2 臨床パラメーター



、5群(A-E)に分類される。グループAの7代謝産物(キノリン酸、キヌレニン、およびインドキシル硫酸を含む)は増加しており、中枢神経系(CNS)の神経毒として作用する可能性を示唆した。残りの26化合物(グループB-E)は減少していた。グループBの6代謝産物は、通常、健常者の赤血球(RBC)に富み、すべてトリメチル化アンモニウム部分を含む。これらの代謝産物には、エルゴチオネインおよび構造的に関連する化合物が含まれる。強力な抗酸化物質であるエルゴチオネインは、軽度認知障害や虚弱症などの様々な認知関連障害において有意に減少する。グループC化合物は、いくつかの酸化還元剤(NADP<sup>+</sup>、グルタチオン、ATP、パントテン酸塩、S-アデノシルメチオニン、およびグルコン酸塩)を含み、通常、RBCに豊富に存在する。グループD(12個のメタボライト)は、アミノ酸、グリセロホスホコリン、ドデカノイルカルニチン、2-ヒドロキシ酪酸などの血漿化合物を含み、脳保護効果が想定されており、そのうちの7個は、認知症マーカーとして以前に同定されている。

## 考察

我々の全血メタボローム技術は、既存の知見と比較し、いくつかの新規性・可能性を提示した。

第1に、15個のフレイルマーカーの中、10個の抗酸化関連メタボライトの低下を認めた。つまりフレイルでは、広範囲な系において抗酸化物質が低下している可能性を示唆している。また、これらのフレイルマーカーと老化メタボライトは一部重複しており(acetyl-carnosine, OA, 1,5-anhydroglucitol(1,5-AG), isoleucine, leucine)、老化とフレイルにおける共通の代謝系が存在する可能性を示唆している。かつて、ハルマンは老化の酸化ストレス仮説を提唱した。フレイルは「高齢期に生理的予備能が低下することでストレスに対する脆弱性が亢進し、生活機能障害、要介護状態、死亡などの転帰に陥りやすい状態」と定義されるが、そのストレス原因は生体の抗酸化物質の低下が、ストレスへの脆弱性に反映されている可能性がある。最近の縦断研究の知見でも抗酸化物質のフレイルへの関与が示唆されており、見解が一致している<sup>6)</sup>。

第2に、フレイルでは主に抗酸化系のメタボライトの低下が重たる代謝的特徴であったが、サルコペニアはフレイルマーカーとは異なり、ミトコンドリア系のマーカーの低下が代謝的な特徴であった。このことは、フレイルとサルコペニアが異なる代謝的背景にあることを示唆していた。フレイルとサルコペニアは定義が異なるものの、臨床的には両者は重複する部分も多く、代謝的背景はこれまで不明確であった。しかしながら、フレイルとサルコペニアの代謝において、明確な差を示唆できたことは病因を解明するために重要であると考えられる。PCA解析の結果も合わせて考えると、メタボライトマーカーの、フレイルとサルコペニアへの関与は大きく異なると推察された。

第3に、腎機能とサルコペニアの関係は、腎機能不全でサルコペニアが悪化することからその関連が予想されたが、代謝的には逆でサルコペニアではむしろ腎臓への負荷が減少することが示唆された。筋肉の代謝自体が腎臓への日常的な負荷になっている、あるいは、サルコペニアではむしろ腎機能の負荷は軽減するという新たな病態理解につながる可能性がある。

最後に、フレイルマーカーに関し、国内外の知見と比較して検討した<sup>3)</sup>。最近のフレイルに関する6つのメタボライトマーカー探索研究が報告されている。しかしながら、これらの報告は異なる研究デザインに基づいており、統一した結論がない状態であった(表1)。

Report	抗酸化	アミノ酸	カルニチン	プリン代謝	尿素回路・腎機能	クエン酸回路	糖類	グルクロン酸
Adachi Y. et al.(2018)		(↑) グルタミン酸 (↓) チロシン、ヒスチジン、イソロイシン ロイシン、リジン、メチオニン フェニルアラニン、スレオニン トリプトファン、バリン						
Pujos-Guillot E.et al. (2019)		(↑) グルタミン酸、スレオニン	(↑) C5 カルニチン				(↓) マンノース	
Marron M. et al (2019)		(↑) トリプトファン、ロイシン メチオニン、チロシン ヒスチジン、アスパラギン	(↑) C4 カルニチン	(↑) 尿酸	(↑) クレアチニン ジメチルアルギニン	(↑) フマル酸 マロン酸		(↑) グルクロン酸
Rattray N. et al. (2019)	(↓) γ-トコトリエノール	(↑) Dトリプトファン	(↓) 6つの長鎖 カルニチン	(↓) ウリジン	(↑) アルギニン	(↑) クエン酸	(↑) D-グルコース (↓) ミオイノシトール	
Livshits G. et al. (2018)		(↑) グルタミン酸、プロリン	(↑) C4 カルニチン	(↑) 尿酸、ウリジン			(↑) マンノース	
Fazelzadeh P. et al. (2016)	(↓) カルノシン	(↓) ヒスチジン、セリン、グリシン チロシン、トリプトファン メチオニン、グルタミン酸	(↓) C0, C3, C5, C8 カルニチン			(↓) クエン酸		
Kameda M. et al (2020)	(↓) アセチルカルノシン オフサルミン酸 エルゴチオネイン	(↓) ロイシン、イソロイシン トリプトファン、メチオニン プロリン	(↓) C5 カルニチン	(↓) 尿酸				(↓) UDP- グルクロン酸

表1 フレイルメタボライトマーカーの国内外の知見のまとめ

	実験サイズ	サンプル	フレイル診断	年齢	ボディマス指数 (フレイル群)	絶食条件	測定機器
Adachi Y. et al. 2018	N=59	血漿	CSHA-CFS	平均 83.0 歳	↓	一晩絶食	LC-MS
Pujos-Guillot E. et al. 2019	N = 60	血清	CHS (Prefrail)	平均 71.3歳	→	N.D.	LC-MS
Marron M. et al. 2019	N = 287	血漿	SAVE (Modified CHS)	70-79歳	→	8時間以上	LC-MS
Ratray N. et al. 2019	N = 1,191	血清	Rockwood	56-84歳 (平均67.7歳)	N.D.	N.D.	LC-MS GC-MS
Livshits G. et al. 2018	N >2,000	血漿	Rockwood	23- 85歳 (平均 60.5歳)	N.D.	6時間以上	LC-MS
Fazelzadeh P. et al. 2016	N=107	筋肉	CHS	平均 74.0歳	↑	N.D.	LC-MS GC-MS NMR
Kameda M. et al 2020	N=19	全血	EFS	74-96歳 (平均 84.2歳 )	→	12時間以上	LC-MS

表2 フレイルメタボライト研究デザインの違い

これらフレイルマーカーの論文の条件を比較してみると、Pujos-Guillot E, Marron Mらの論文は、認知機能評価が診断基準に入っていないFriedらによるCHSでフレイル診断がなされており、他の論文は認知機能や社会機能、医療評価などを含むRockwoodらによるFrailty Indexを使用していた(表2)。また対象がフレイルではなくプレフレイルを対象にしている論文も存在した。Adachiらの論文では重度寝たきりのフレイルが対象に含まれていた。以上の様に、同じフレイルを対象としていても、その詳細は、サルコペニック・フレイルや寝たきりまで含んでおり、患者群に隔たりがあった。実際に同じフレイルという集団でも、BMIなどの臨床パラメーターが地域や集団において増減することを認めた(表2)。一部の研究では、50歳代の患者も含まれていた。このように、研究により患者背景が異なると考える。

次に、メタボライトの計測については、これらの研究では、筋肉、血清、血漿などがサンプルとして利用されていた。後述するように、細胞成分の有無がメタボロームの結果に差異を生じた可能性がある。またメタボライトの測定機器もLC-MSとGC-MSが併用されている場合もあり、計測機器の特性により計測しやすいメタボライトが存在することがメタボロームの差異に影響したと考えられる。また、メタボライトの測定値は、食事摂取やサンプル準備方法にも大きく影響を受けるのはよく知られているが、これらの研究では、絶食の条件や凍結保存処理のプロトコルに差異が認められた。このような解析方法の違いが、メタボローム測定結果にも影響すると考えられる。メタボローム研究においては実験サイズ以外に、患者プロフィールや実験プロトコルなども重要と思われる所以である。

今後本研究を基盤として、疾病診断・予防・治療などの臨床応用が重要と思われる。

#### 参考文献)

- 1) Chaleckis R, Murakami I, Takada J, Kondoh H, Yanagida M. Individual variability in human blood metabolites identifies age-related differences. Proc Natl Acad Sci U S A 2016, 113, 4252-4259
- 2) Teruya T, Chaleckis R, Takada J, Yanagida M, Kondoh H. Diverse metabolic reactions activated during 58-hr fasting are revealed by non-targeted metabolomic analysis of human blood. Sci Rep 2019, 9, 854
- 3) Kameda M, Teruya T, Yanagida M, Kondoh H. Frailty markers comprise blood metabolites involved in antioxidation, cognition, and mobility. Proc Natl Acad Sci U S A 2020, 117, 9483-9489
- 4) Kameda M, Teruya T, Yanagida M, Kondoh H. Reduced uremic metabolites are prominent feature of sarcopenia, distinct from antioxidative markers for frailty. Aging 2021 13(17):20915-20934.
- 5) Teruya T, Chen YJ, Kondoh H, Fukuji Y, Yanagida M. Whole blood metabolomics of dementia patients reveal classes of disease linked metabolites. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2021 118 (37) e2022857118
- 6) Kameda M, Teruya T, Yanagida M, Kondoh H. Reply to Pan et al.: Whole blood metabolome analysis combined with comprehensive frailty assessment. Proc. Natl. Acad. Sci. USA Jan 5, 2021 118;(1) e2016640118

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 22件／うち国際共著 12件／うちオープンアクセス 19件）

1. 著者名 Takaaki Murakami, Nobuya Inagaki, Hiroshi Kondoh.	4. 巻 13
2. 論文標題 Cellular Senescence in Diabetes Mellitus: Distinct Senotherapeutic Strategies for Adipose Tissue and Pancreatic Cells.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Endocrinology	6. 最初と最後の頁 869414
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fendo.2022.869414	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 該当する
1. 著者名 Zhao Y, Mir C, Garcia-Mayea Y, Paciucci R, Kondoh H, and LLeonart ME	4. 巻 S1044
2. 論文標題 RNA-binding proteins: underestimated contributors in tumorigenesis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Seminars in Cancer Biology	6. 最初と最後の頁 20-7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.semcancer.2022.01.010.	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 該当する
1. 著者名 Hiroshi Kondoh and Eiji Hara.	4. 巻 34
2. 論文標題 Targeting p21 for diabetes: Another choice of senotherapy.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell metabolism	6. 最初と最後の頁 5-7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.cmet.2021.12.008	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 該当する
1. 著者名 Hiroshi Kondoh, Takayuki Teruya, Yung-Ju Chen, Yasuhide Fukuji, Mitsuhiro Yanagida.	4. 巻 119
2. 論文標題 Reply to Zheng et al.: Clinical metabolomics: Detailed analysis by nontargeted method is complementary to large-scale studies.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Proc. Natl. Acad. Sci. USA	6. 最初と最後の頁 e2120693119
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1073/pnas.2120693119	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 該当する

1. 著者名 Hiroshi Kondoh, Takayuki Teruya, Masahiro Kameda, and Mitsuhiro Yanagida.	4. 巻 10
2. 論文標題 Decline of ergothioneine in frailty and cognition impairment.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 FEBS Letters	6. 最初と最後の頁 14299
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.14299.	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 該当する

1. 著者名 R Itoyama, N Yasuda, F Kitamura, T Yasuda, L Bu, X Hu, T Uchihara, K Arima, A Yonemura, K Miyake, Y Okamoto, T Akiyama, K Yamashita, Y Nakao, T Yusa, Y Kitano, T Higashi, T Miyata, K Imai, H Hayashi, Y Yamashita, T Mikawa, H Kondoh, H Baba and T Ishimoto.	4. 巻 21
2. 論文標題 Metabolic Shift from Aerobic Glycolysis through 3-PG Accumulation and PHGDH Induction Promotes Tumor Growth in Pancreatic Cancer.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer letter	6. 最初と最後の頁 454-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.canlet.2021.09.007.	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 該当する

1. 著者名 Masahiro Kameda, Takayuki Teruya, Mitsuhiro Yanagida, and Hiroshi Kondoh.	4. 巻 13
2. 論文標題 Reduced uremic metabolites are prominent feature of sarcopenia, distinct from antioxidative markers for frailty.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Aging	6. 最初と最後の頁 20915-34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/aging.203498.	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 該当する

1. 著者名 Takayuki Teruya, Yung-Ju Chen, Hiroshi Kondoh, Yasuhide Fukuji, Mitsuhiro Yanagida.	4. 巻 118
2. 論文標題 Whole blood metabolomics of dementia patients reveal classes of disease linked metabolites.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proc. Natl. Acad. Sci. USA	6. 最初と最後の頁 e2022857118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2022857118	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 該当する

1. 著者名 Takumi Mikawa, Eri Shibata, Midori Shimada, Ken Ito, Tomiko Ito, Hiroaki Kanda, Keiyo Takubo, Atsuyoshi Shimada, Matilde E Lleonart, Nobuya Inagaki, Masayuki Yokode, and Hiroshi Kondoh.	4. 巻 16
2. 論文標題 Characterization of genetically modified mice for phosphoglycerate mutase, a vitally-essential enzyme in glycolysis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0250856
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0250856	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 該当する

1. 著者名 亀田雅博、近藤祥司	4. 巻 58
2. 論文標題 「フレイルのバイオマーカー研究の展望」	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本老年医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 p333-40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 近藤祥司	4. 巻 279
2. 論文標題 「老化制御機構の新展開；慢性炎症除去やセノリシス」	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 医歯薬出版・週刊『医学のあゆみ』	6. 最初と最後の頁 p352-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 亀田雅博、近藤祥司	4. 巻 79
2. 論文標題 「フレイルの進行状態を反映する血液メタボライト」	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 「バイオサイエンスとインダストリー-B&I」誌	6. 最初と最後の頁 28-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Masahiro Kameda, Takayuki Teruya, Mitsuhiro Yanagida, and Hiroshi Kondoh.	4. 巻 117
2. 論文標題 Frailty markers comprise blood metabolites involved in antioxidation, cognition, and mobility.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PNAS	6. 最初と最後の頁 9483-9489
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1920795117.	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 Takumi Mikawa, Eri Shibata, Midori Shimada, Ken Ito, Tomiko Ito, Hiroaki Kanda, Keiyo Takubo, Matilde E Lleonart, Nobuya Inagaki, Masayuki Yokode, and Hiroshi Kondoh	4. 巻 23
2. 論文標題 Phosphoglycerate mutase cooperates with Chk1 kinase to regulate glycolysis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 101306
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2020.101306.	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 該当する

1. 著者名 Koji Toriyama, Makoto Kuwahara, Hiroshi Kondoh, Takumi Mikawa, Nobuaki Takemori, Amane Konishi, Toshihiro Yorozuya, Takeshi Yamada, Tomoyoshi Soga, Atsushi, Shiraiishi and Masakatsu Yamashita.	4. 巻 3
2. 論文標題 T cell-specific deletion of Pgam1 reveals a critical role for glycolysis in T cell responses.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Communications Biology.	6. 最初と最後の頁 394
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-020-01122-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 Hiroshi Kondoh, Takayuki Teruya, and Mitsuhiro Yanagida.	4. 巻 10
2. 論文標題 Metabolomics of human fasting: New insights about old questions.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Open Biology	6. 最初と最後の頁 200176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1098/rsob.200176	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 Jose Alvarez-Meythaler, Yoelsis Garcia-Mayea, Cristina Mir, Hiroshi Kondoh, Matilde E. LLeonart	4. 巻 10
2. 論文標題 Autophagy Takes Center Stage as a Possible Cancer Hallmark.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	6. 最初と最後の頁 1-23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2020.586069	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 該当する

1. 著者名 Masahiro Kameda, Takumi Mikawa, Masayuki Yokode, Nobuya Inagaki and Hiroshi Kondoh	4. 巻 21
2. 論文標題 Senescence research from historical theory to future clinical application	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Geriatr Gerontol Int.	6. 最初と最後の頁 125-130
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.14121	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 Masahiro Kameda, Takayuki Teruya, Mitsuhiro Yanagida, and Hiroshi Kondoh.	4. 巻 118
2. 論文標題 Reply to Pan et al.: Whole blood metabolome analysis combined with comprehensive frailty assessment.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proc. Natl. Acad. Sci. USA	6. 最初と最後の頁 e2016640118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2016640118	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 Hiroshi Kondoh, Masahiro Kameda, and Mitsuhiro Yanagida.	4. 巻 22
2. 論文標題 Whole Blood Metabolomics in Aging Research.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Sci.	6. 最初と最後の頁 175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22010175	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 Masahiro Kameda, Rie Shibata, and Hiroshi Kondoh.	4. 巻 33
2. 論文標題 Efficient and rapid assessment of multiple aspects of frailty using the Kyoto Frailty Scale, developed from the Edmonton Frail Scale.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Physical Therapy Science	6. 最初と最後の頁 267-273.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1589/jpts.33.267	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 Hiroshi Kondoh, Josep Castellvi, Matilde E. LLeonart.	4. 巻 10
2. 論文標題 Editorial: How do metabolism, angiogenesis, and hypoxia modulate resistance?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2021.671222	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 該当する

〔学会発表〕 計19件 (うち招待講演 12件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 近藤祥司
2. 発表標題 Whole blood metabolome for frailty and sarcopenia
3. 学会等名 10th international Singapore Lipid Symposium (iSLS10) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 近藤祥司
2. 発表標題 サルコペニア・フレイルの血液メタボローム
3. 学会等名 老化と代謝セミナー (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 近藤祥司
2. 発表標題 フレイル診療で繋ぐ地域連携
3. 学会等名 高齢者医療の地域連携を考える会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 近藤祥司
2. 発表標題 地域で高齢者のフレイル予防をすすめる
3. 学会等名 左京南日常生活圏域(5学区合同)地域ケア会議（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 近藤祥司
2. 発表標題 老化関連メタボライトや解糖系代謝機構の探索
3. 学会等名 日本動脈硬化学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近藤祥司
2. 発表標題 フレイルと血液メタボローム
3. 学会等名 抗加齢医学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近藤祥司
2. 発表標題 Identification of the metabolites and glycolytic regulation involved in ageing and its relevant diseases
3. 学会等名 RENKEI Researcher Online Workshop Exploring Japan-UK Research Collaborations in Health (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近藤祥司
2. 発表標題 老化・加齢性疾患に関連するメタボライトや解糖系代謝機構の解明
3. 学会等名 老年医学会・基礎老化学会合同シンポ (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 亀田雅博、近藤祥司
2. 発表標題 簡易版京都フレイルスケールKFSの開発
3. 学会等名 日本老年医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 亀田雅博、近藤祥司
2. 発表標題 全血を含む血液網羅的メタボロミクスによる、老化に関連するメタボローム研究：老化、絶食からフレイル研究に至る知見より
3. 学会等名 日本老年医学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近藤祥司
2. 発表標題 網羅的全血メタボロームによる老化研究
3. 学会等名 第43回日本基礎老化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 近藤祥司
2. 発表標題 網羅的全血メタボローム解析による新規フレイルマーカーの発見
3. 学会等名 日本老年医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 近藤祥司
2. 発表標題 PGAM の「非酵素機能」によるワールブルグ解糖系新規制御機構
3. 学会等名 日本抗加齢医学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 近藤祥司
2. 発表標題 解糖系酵素PGAMモデルマウスの解析
3. 学会等名 日本抗加齢医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 近藤祥司
2. 発表標題 ヒト血液メタボローム解析による老化研究
3. 学会等名 日本抗加齢医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 近藤祥司
2. 発表標題 簡易版京都フレイルスクリーニングスケール「KFS」の有用性
3. 学会等名 日本老年医学会近畿地方会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 近藤祥司
2. 発表標題 網羅的全血メタボローム解析による新規フレイルマーカーの発見
3. 学会等名 日本老年医学会近畿地方会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 近藤祥司
2. 発表標題 老化や加齢性疾患関連メタボライトと解糖系代謝機構の同定
3. 学会等名 日本分子生物学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 近藤祥司
2. 発表標題 老化・加齢性疾患に関連するメタボライトや解糖系代謝機構の解明
3. 学会等名 先端モデル動物支援プラットフォーム成果発表会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 Blood metabolic markers for frail elderly patients	発明者 柳田充弘、近藤祥司、亀田雅博、照屋貴之	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-182716	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

近藤祥司 老化と代謝研究室 <a href="http://www.anti-aging.jpn.com/">http://www.anti-aging.jpn.com/</a>
----------------------------------------------------------------------------------------------

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
---------	---------