

神奈川工科大学

健康生命科学研究所

研究報告

第 16 号

2025 年度

研究推進機構

目次

- ・超高齢化に向けた聴こえフレイル予防に関する研究

上田麻理

- ・白色脂肪細胞をベージュ化へと誘導できる食品素材を見出す

清瀬千佳子

- ・Sema3A をターゲットとしたアルツハイマー病の早期診断法や
予防法の確立に向けた医療基盤研究

山下直也

超高齢化に向けた聴こえフレイル予防に関する研究

情報メディア学科 上田麻理

1. 研究の目的

本研究の目的は、超高齢社会における喫緊の課題である「聴こえフレイル」の予防および認知症対策を、音響工学および情報学的アプローチから推進することである。2020年に医学誌 THE LANCET において報告された通り、難聴は認知症の最大のリスク因子であり、その早期発見と介入は極めて重要である。本研究では、従来の標準的な聴力検査では十分に評価されてこなかった高周波音（VHF: Very High Frequency）領域、特に 10kHz から 24kHz 近傍の帯域に着目する。この領域は加齢に伴い早期に減衰が始まるが、精密な音圧校正手法が確立されていないため、臨床的な活用が遅れている。本年度は、3D プリンタ技術を用いた個別校正手法の確立と、高周波音曝露が聴覚機能に与える影響の解明を主目的とした。

2. 研究の必要性及び従来研究

世界的に認知症高齢者が増加する中、社会保障費の増大や労働人口の低下を防ぐため、難聴の早期発見システムの構築は国力の維持に直結する課題である。しかし、従来の聴覚評価は主に 4 kHz 以下の常用帯域に限定されている。高周波音領域における研究が遅滞している最大の要因は、外耳道の個体差による共鳴の影響が大きく、鼓膜面での正確な音圧提示（音圧校正）が極めて困難である点にある。先行研究ではダミーヘッドや標準的な疑似耳が用いられてきたが、これらは平均的な形状に基づいているため、個人の耳介や外耳道の微細な構造に由来する定在波の影響を排除できない。したがって、個々の被験者に最適化された精密な音響インピーダンス整合と、それに基づく校正手法の確立が必要不可欠である。

3. 期待される効果

本研究により、VHF 領域における精密な聴覚スクリーニング手法が確立されれば、加齢性難聴の極めて初期段階での予兆検知が可能となる。これにより、補聴器の早期装用や聴覚トレーニング等の予防的介入が促進され、健康寿命の延伸に寄与する。また、3D プリンタを活用した個別別カプラ製作技術は、オーディオ工学や騒音評価、さらには医療機器の設計支援など、多岐にわたる分野への応用が期待される。特に、環境中における高周波音曝露の安全基準策定に向けた科学的根拠を提示することで、公衆衛生上の安全ガイドラインの向上に資する効果がある。

4. 研究の経過及び結果・評価

本年度は、高周波音領域の計測精度向上および環境音評価において以下の成果を得た。

3D プリンタによる個別別専用カプラの製作と検証：

被験者の外耳道および耳介形状を 3D スキャンデータに基づき忠実に再現した「個別別専用カプラ」を製作した。このカプラを用いることで、外耳道内の定在波の影響を物理的にシミュレートし、20kHz 近傍までの実耳レスポンス (RECD) の精密測定を実施した。その結果、従来の標準疑似耳と比較して、校正誤差を大幅に低減し、VHF 領域における提示音圧の再現性を $\pm 2\text{dB}$ 以内に制御することに成功した。本成果は、国際会議 IWNT2025 において「Attempted aural evaluation of sound sources with prominent components in the VHF band」として発表した。

高周波音曝露源の調査と聴感影響評価：

環境中に存在する VHF 音源（医療用ギプスカッター、超音波センサー、デジタル機器のスイッチングノイズ等）の物理特性を計測した。特に、医療従事者が日常的に曝露されるギプスカッター音に着目し、その不快感要因を分析した。実験の結果、高周波成分そのものの物理量に加え、視覚的な作業文脈が聴感印象に複合的に影響を及ぼすことを解明した。本成果は、日本感性工学会論文誌への採録が決定（2026/1/5）している。

e スポーツおよびスポーツ環境における音響分析：

高周波成分を含む打撃音や操作音の分析を通じ、パフォーマンス予測や聴覚負荷の評価を行った。プロ野球選手の打球音分析やバレーボール選手の聴覚トレーニングアプリ開発等の成果は、InterNoise 2024 にて計 6 件の発表を行い、高周波音環境の理解を深化させた。

5. 今後の計画

今後は、確 VHF 領域の立した校正手法を応用し、社会実装に向けた以下の活動を推進する。

大規模聴覚相関データベースの構築：

若年層から高齢者までを対象とした大規模な VHF 聴取能力調査を実施する。特に、パーソナルオーディオデバイスの普及による若年層の「隠れ難聴」と VHF 減衰の相関を統計的に分析し、定量的リスク評価モデルを構築する。

ポータブル難聴スクリーニングシステムの開発：

スマートフォンと専用校正済みイヤホンを組み合わせた、簡易型 VHF 聴力検査システムのプロトタイプを開発する。これを厚木市内の高齢者施設等におけるフィールドテストに投入し、早期発見ツールとしての実効性を検証する。

国際標準化への寄与と学術的発信：

得られた計測データに基づき、VHF 領域の音圧曝露に関する安全ガイドラインの策定に向け

た提言を行う。成果は、InterNoise 等の国際会議や日本音響学会にて継続的に発表し、計測手法の標準化に関する論文を海外誌（Applied Sciences 等）へ順次投稿する。

6. 研究成果の発表

代表者上田の第一著者及び責任著者の 2025 年度業績のみ記載,

- ・山之内優斗, 杉山洋介, 三浦貴大, 上田麻理, ギブスカッター音の聴感印象における視覚・文脈情報の複合的影響, 日本感性工学会(2026/1/5 採録決定)

- ・ Mari Ueda, Asahi Kuboya, Kanami Kondo, Masaaki Hiroe, Kentaro Nakamura, Attempted aural evaluation of sound sources with prominent components in the VHF band, IWNT2025, pp1-2.

- ・ Mari Ueda, Katsuhiko Kanamori, Katsumi Takahashi, Shogo Kiryu and Tetsuo

- ・ Tanaka, ACCELERATING ACOUSTICS: A LEARNING PARADIGM WITH PYTHON AND PROMPT ENGINEERING, Proc. of the 22nd International Conference on Cognition and Exploratory Learning in the Digital Age (CELDA 2025), pp.237-243, 2025.11.

- ・ Tetsuo Tanaka and Mari Ueda, QUANTITATIVE EVALUATION OF THE EFFECTS OF READING ALOUD AND SUBVOCALIZATION ON PROGRAM CODE DEBUGGING TASKS, Proc.

of the 22nd International Conference on Cognition and Exploratory Learning in the Digital Age (CELDA 2025), pp.267-274, 2025.11.

- ・ Mari Ueda, Katsuhiko Kanamori, Masaaki Hiroe, Successive surveys of noise sensitivity (WNS-6B) in university students. InterNoise2025.8, pp.1-9

- ・ Mari Ueda, Issues and recent research on VHF sound exposure with consideration for young people's hearing perception, NES2025

白色脂肪細胞をベージュ化へと誘導できる食品素材を見出す

管理栄養学科 清瀬 千佳子

1. 研究の目的

肥満は糖尿病や脂肪肝などの生活習慣病を引き起こすトリガーとなっている。従って、肥満の改善が生活習慣病の予防につながる。肥満とは、単なる過体重であるだけでなく、脂肪量が異常に増加して過体重になる事を示している。そこで、体内にある脂肪量を減らす事が肥満改善として重要になる。脂肪細胞は白色脂肪と褐色脂肪に大別されるが、白色脂肪量が増大する事が問題となっている。本研究では、 δ -トコフェロール摂取と運動を組み合わせ、白色脂肪細胞のベージュ化をより強い相乗効果が現れるのではないかと考えて検討を行った。

2. 研究の必要性及び従来の研究

2012 年、白色脂肪細胞が運動や寒冷刺激などの物理的刺激によって褐色脂肪細胞に似たベージュ脂肪細胞に分化することが報告された (図 1)。

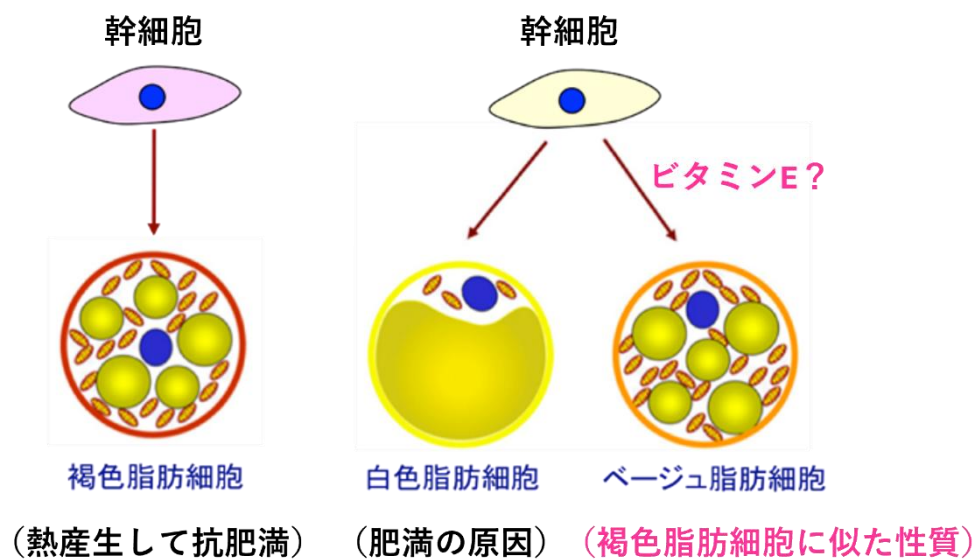


図 1 ベージュ脂肪細胞への分化

そこで、食品成分を摂取する事で、白色脂肪細胞をベージュ化へと誘導できないかと考え、ビタミンE同族体に着目して検討を行った。その結果、 α -ならびに δ -トコフェロールが白色脂肪細胞をベージュ化出来る事を明らかにした(Tanaka-Yachi, R., Kiyose, C. et. al., *J. Oleo Sci.*, 66, 171-179 (2017), Tanaka-Yachi, R., Kiyose, C. et. al., *Biochem, Biophys. Res. Commun.* 506, 53-59 (2018))。白色脂肪細胞のベージュ化には

物理的刺激が友好的であることから、 δ -トコフェロール摂取と運動を組み合わせ、白色脂肪細胞のベージュ化をより強い相乗効果が現れるのではないかと考えて検討を行った。

3. 期待される効果

白色脂肪細胞のベージュ化には物理的刺激が友好的であることから、 δ -トコフェロール摂取と運動を組み合わせ、白色脂肪細胞のベージュ化をより強い相乗効果が現れるのではないかと考えて検討を行った。ベージュ脂肪細胞は褐色脂肪細胞と同じように熱産生を促す機能を持つため、体の中でベージュ脂肪細胞を増やすことができれば、肥満の抑制や生活習慣病のリスク減少につなげることができるのではないかと考えた。

4. 研究の経過及び結果・評価

C57BL/6J マウスを、対照食を摂取する群(C)、対照食摂取で自由運動をさせた群(CE)、対照食に δ -トコフェロールを餌 1kg あたり 1,000mg 添加した群(CD)、 δ -トコフェロールを添加した餌を与えて、自由運動をさせる群(CED)の4群に分けて、8週間飼育をおこなった。飼育終了後、イソフルラン麻酔下にて解剖を行い、血漿ならびに各臓器は分析まで -80°C で保存した。

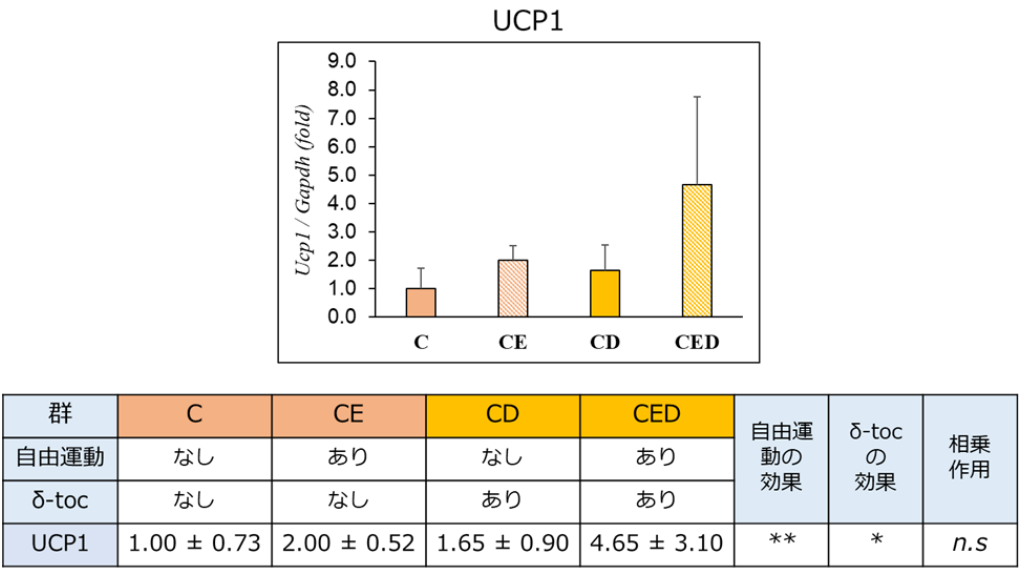


図 2. 睾丸周囲脂肪中の UCP1 遺伝子発現量の比較

図 2 に睾丸周囲脂肪中の UCP1 の遺伝子発現量を示した。自由運動の有無ならびに δ -トコフェロール摂取の有無によって遺伝子発現に有意な差が見られた。しかし、相乗作用は見られなかった。以上の結果より、運動によって、また δ -トコフェロール摂取によって

睪丸周囲脂肪細胞中の UCP1 の遺伝子発現が有意に増加し、2つの因子によってそれぞれベージュ化が誘導されていたことが明らかになった。しかし、2つの因子による相乗効果は見られなかった。

今回、運動は自由運動を選択した事で、マウスの運動量にばらつきがみられた。それが UCP1 の遺伝子発現量へ影響したものと思われる。また、2か月という飼育期間がバラツキにも影響を与えている事が考えられる。以上の結果より、 δ -トコフェロールは脂肪細胞のベージュ化を誘導するという潜在的な能力がある可能性が示唆された。

5. 今後の計画

これまで動物実験の飼育期間を2か月に限定して行ってきたが、今後は短期間（1か月）も行い、2か月飼育のデータと比較したいと考えている。

Sema3A をターゲットとしたアルツハイマー病の 早期診断法や予防法の確立に向けた医療基盤研究

応用化学生物学科 山下 直也

1. 研究の目的

超高齢化社会に突入した本邦において、アルツハイマー病(AD)のような加齢に伴い発症リスクが増大する疾患の克服は喫緊の課題である。我々は、AD 発症の増悪因子である可能性が示唆されているセマフォリン 3A (Sema3A) に着目して研究している。本研究では、ヒトサンプルにおける Sema3A の定量による AD 発症予測技術の確立と、Sema3A を介した AD 増悪シグナルをターゲットとした AD 発症予防技術の基盤を確立することを目的としている。

2. 研究の必要性及び従来の研究

本邦は世界有数の超高齢社会を迎えており、加齢と深く関わるアルツハイマー型認知症(AD)の克服は喫緊の課題である。AD の病理に中心的役割を果たすアミロイド β ($A\beta$) は、アミロイド β 前駆タンパク質 (APP) の切断により産生され、脳内に蓄積して神経障害作用を示す。しかしながら、 $A\beta$ 蓄積の開始と AD 発症との間には十数年のギャップがあり、疾患が発症してからの介入では効果が限定的である。従って、人類が AD を克服するためには、 $A\beta$ 蓄積を引き起こす予兆をとらえ、その改善に努める手法を確立することが必須である。しかし、 $A\beta$ の過剰産生を引き起こす上流機構は依然として不明であり、この解明は早期診断や予防技術を確立するために不可欠である。

我々は、神経発生や脳機能制御に関わる分泌型タンパク質である Sema3A に着目し、この難攻不落な課題に対して独創的かつ挑戦的な研究を展開している。Sema3A は、AD 患者の死後脳解析から、AD 発症を増悪する因子として考えられている (Good et al., 2004)。しかしながら、この報告から 20 年以上が経過しているが、以降の研究は全く進展していない。この原因として、Sema3A を特異的に認識できる抗体が存在せず、生体内の Sema3A 発現を定量できる技術が存在しないこと、そして、Sema3A シグナルを介した AD 発症制御機構が明らかにされていないことが挙げられている。

3. 期待される効果

神経変性疾患の一つである認知症は既に世界の死因第 5 位であり、2030 年には患者数 7,800 万人、医療コスト 400 兆円超に達すると予測される。とりわけ大半を占める AD の克服は人類共通の緊急課題であり、社会に与えるインパクト、波及効果、市場規模の全てが大きいことは明らかである。AD 発症において、 $A\beta$ やリン酸化タウなど主要な原因タン

パク質は同定されているが、発症阻止薬は未だ存在せず、より上流で病態を駆動する因子の特定が切望されている。しかし、認知症の大半を占める孤発性 AD では、APP やその切断酵素等に変異を有する遺伝性 AD と異なり、 $A\beta$ 過剰産生の原因は依然として不明である。これまで、遺伝性 AD の研究から得られた知見に基づき、APP 切断酵素や $A\beta$ を標的とする薬剤開発が進められてきたが、AD 進行を阻止し得る薬剤は未だ開発されていない。その背景には、物忘れなどの自覚症状が現れる段階では既に $A\beta$ 蓄積や脳萎縮が進行しており、この時点からの介入では治療効果が限定的になると考えられる。従って、孤発性 AD 発症の引き金となる多様な要因を明らかにし、それらに応じた予防・治療法を確立することが今後の最重要課題である。この実現には、アカデミアレベルでの精緻かつ先進的な基礎研究が不可欠である。本研究では、今まで手付かずであった Sema3A をターゲットとすることで、AD 克服に向けた全く新しい技術の実現が期待される。

4. 研究の経過及び結果・評価

Sema3A と AD 発症との関連を明らかにするためには、生体 Sema3A 量を測定する技術の確立と、Sema3A シグナルを介した AD 発症の制御機構を明らかにする必要がある。昨年度までに確立した Sema3A ELISA システムにより、ヒト剖検脳における Sema3A を測定できることを明らかにした（研究成果 1）。また、Sema3A シグナル分子と $A\beta$ 前駆タンパク質である APP との相互作用を見出し、見出した相互作用をリアルタイム解析できるアッセイ系を確立するとともに、相互作用抑制薬のスクリーニングを開始した（研究成果 1）。そこで、これらの知見を基盤として、以下の研究を行った。

まず、確立した Sema3A ELISA システムにを用い、AD 剖検脳における Sema3A の発現が、対照とした健常者由来の剖検脳における測定値と比べて有意に減少した。これは、当初の想定とは相反する結果であったが、さらなる解析から、AD 剖検脳では Sema3A が凝集しており、ELISA 用の抗体との結合が妨げられていることが分かった。さらに、血清や脳脊髄液などの生体ヒト試料における測定を進めた結果、血漿を用いることで生体サンプルからも Sema3A を定量できる可能性が示唆された。

一方、Sema3A シグナル分子と APP との相互作用については、昨年度に続き相互作用抑制薬をスクリーニングした。その結果、合計 165 種類のサンプルを用いたスクリーニングから、20 種類のヒットサンプルを得ることに成功した。また、ヒットサンプルが神経細胞に毒性があるかを検討するためのアッセイ系の確立に成功するとともに（研究成果 2）、マウスを用いた薬理効果を検討するためのモデルの確立に着手した。

5. 今後の計画

ELISA 法による Sema3A 測定については、血漿での測定系を確立して複数の健常人由来サンプルでの測定を進めることで、疾患サンプルを用いた測定における基礎データを取得する。また、剖検脳については、AD 剖検脳で認められた凝集 Sema3A の性状を明らかにする。

Sema3A シグナル分子と APP との相互作用については、一次スクリーニングを完了させる。次に、毒性試験などを組み合わせた二次スクリーニングにより候補サンプルの絞り込みを行う。さらに得られたヒットサンプルについては、細胞モデルと動物モデルにより、期待される効果を発揮することを明らかにする。

6. 研究成果の発表

- 1) 山下 直也. Sema3A をターゲットとしたアルツハイマー病の早期診断法や予防法の確立に向けた医療基盤研究成. 健康生命科学研究所 2024 年度研究成果報告書
- 2) 片見 心音、小林 瑞季、古川 涼音、山下 直也. 蛍光標識 Rab ファミリータンパク質を用いた軸索輸送エンドソームの定量比較. 第 48 回日本神経科学大会. 朱鷺メッセ. 2025 年 7 月