

老化における Anisocytosis の生物学的意義と運動器疾患の予後に関する研究
(23-8)

主任研究者 酒井 義人 国立長寿医療研究センター 整形外科 (部長)

研究要旨

高齢者の運動器疾患診療においては、変性運動器のいわゆる reversibility については明確な evidence はなく、experience based medicine による治療方針の決定が主流を占める。整形外科では老化の概念を導入した臨床及び基礎研究を推進してきており、治療成績に直結する老化的病態生理に着目して研究を行ってきた。その過程で、臨床的見地から高齢者の anisocytosis、すなわち血球大小不同が貧血や血液疾患に非依存的に高齢者の ADL に関連していることを見出し、骨粗鬆症性椎体骨折後の歩行能力と関連すること、高齢者の慢性腰痛罹患との関連などについての研究成果を論文として報告してきた。加齢に伴い赤血球の容積に不同が生じることは RDW (red cell distribution width) として臨床的に評価可能であり、炎症による赤血球の産生や循環内半減期の変化を反映するため、近年さまざまな急性期疾患・慢性疾患の予後因子として注目されている。RDW は赤血球量の不均一性を反映する指標である。従来、貧血の鑑別診断に用いられてきたが、近年心血管疾患、静脈血栓塞栓症、癌、糖尿病、市中肺炎、慢性閉塞性肺疾患、肝・腎不全や、その他の急性・慢性疾患においてその上昇が見られることが報告されており、種々の疾患の短期および長期の予後に関する重要な情報と考えられる。さらに栄養状態を反映することから RDW 値が一般集団における死亡の独立した危険因子であるとみなされている。RDW 値の上昇が危険因子であるのか、それとも生物学的及び代謝的不均衡の随伴現象であるのかはまだ明確ではない。RDW の高値は、赤血球のホメオスタシスの重大な調節を反映しており、赤血球の造血障害と赤血球の生存異常の双方を含み、テロメア長の短縮、酸化ストレス、炎症、栄養不良、脂質異常などの様々な基礎代謝異常に起因していると考えられている。一方病態としては、慢性炎症や酸化ストレスが病態基盤としてあることから、老化との関連として同じく慢性炎症を基盤とするサルコペニアやメタボリック症候群、また近年では関節リウマチや人工関節置換術後の治療成績との関連報告がなされ、将来的な老化関連マーカーとして注目される血液学的因子である。しかし anisocytosis の詳細な病態解明はなされておらず、高齢者の運動器的 ADL における医学的考察は限定的である。本研究では anisocytosis の非可逆性に着目し、老化を基盤とした高齢者の運動器障害において治療法選択の一助となりうるバイオマーカー的な役割の可能性についての医学的見解を臨床及び基礎研究に求める。研究初

年度においては、整形外科による運動器疾患に関する縦断的臨床研究、運動器疾患研究部による各運動器疾患モデルを用いた動物実験、血液内科およびバイオバンクによるヒト RDW に関するゲノムワイド関連解析を行った。臨床研究においては高齢者慢性腰痛の難治性において RDW が関与している可能性を見出した。動物実験では虚弱と RDW の関連及びその遺伝学的背景が認められた。GWAS では1万例を超える Asian Screening Array (ASA) データの抽出を行い現在解析中である。

主任研究者

酒井 義人 国立長寿医療研究センター 整形外科 (部長)

分担研究者

渡邊 研 国立長寿医療研究センター 運動器疾患研究部 (部長)

勝見 章 国立長寿医療研究センター 血液内科部バイオリソース管理部 (部長)

A. 研究目的

臨床研究においては、整形外科において高齢者運動器疾患データベースが構築されている利点を生かし、当センターで取り扱う変形性脊椎症や関節症をはじめ、慢性疼痛疾患や神経障害性疾患、骨粗鬆症性脆弱骨折などの治療経過を RDW の推移とともに縦断的に解析する。基礎研究においては、ヒトゲノムワイド関連解析 (GWAS) やマウスの系統的表現型解析から得られる数百に上る関連・原因遺伝子群には、むしろ赤芽球分化との関与が知られていないものの方が多い。一方で、多くの表現型において遺伝的関与は加齢とともに低下するにも関わらず、RDW の遺伝的関与は 60 歳以上で高いことが報告されており、高齢者においてはその意味が増していると想定される。また、マウスの遺伝子欠損による表現型の系統的解析では、RDW が減少する表現型も 60 以上の遺伝子のノックアウトマウスで見出されており、老化や炎症への RDW 表現型の感受性に関与することも示唆される。一方、PDW (platelet distribution width) も慢性炎症との関連が報告されている。そのため血小板を加味することにより生物学的意義の精緻に繋がる可能性がある。これまでにマウスにおける運動器疾患モデルでの RDW や PDW の血球パラメータの検討例はなく、疾患の進行、程度、治癒の過程でのこれらの検討と、老化や炎症に関与する経路を見出すことで生物学的意義を明らかにすることが目的である。またヒト検体を用いたゲノム研究も病態解明には必須であり、バイオバンク保存の全ゲノムとジェノタイプングアレイデータを利用した GWAS を行い、高 RDW における統計的に有意な遺伝子多型を網羅的に検索する。これにより RDW 高値に関わる感受性領域の同定を行うとともに、パスウェイ解析等により機能的候補遺伝子の抽出も行う。

本研究の目的は、加齢に伴う anisocytosis が高齢者の運動機能の回復閾値を表現する可能性を探求するものであり、最終的には RDW がいかなる臨床的条件のもとその閾値としての効力を発揮するか多変量解析を行うものである。そのための基盤研究として、RDW の生物学的意義、特に

老化や炎症に関与する遺伝子、パスウェイ解析、老化動物モデルおよび運動器疾患モデルにおける anisocytosis の解析、ヒト血液を用いたゲノムワイド関連解析が重要となる。国立長寿医療研究センターにおける病院、ジェロサイエンス研究センター、メディカルゲノムセンターの連携による共同研究で anisocytosis の病態解明と高齢者疾患治療への応用を目指す基盤研究とする。本研究の目的は、加齢に伴う anisocytosis が高齢者の運動機能の回復閾値を表現する可能性を探求するものであり、最終的には RDW がいかなる臨床的条件のもとその閾値としての効力を発揮するか多変量解析を行うものである。そのための基盤研究として、RDW の生物学的意義、特に老化や炎症に関与する遺伝子、パスウェイ解析、老化動物モデルおよび運動器疾患モデルにおける anisocytosis の解析、ヒト血液を用いたゲノムワイド関連解析が重要となる。国立長寿医療研究センターにおける病院、ジェロサイエンス研究センター、メディカルゲノムセンターの連携による共同研究で anisocytosis の病態解明と高齢者疾患治療への応用を目指す基盤研究とする。

B. 研究方法

各研究課題に対して倫理・利益相反委員会の承認を得たのち研究を開始する。

① 運動器疾患における anisocytosis に関する縦断研究 (酒井)

2019年1月から2021年12月までに、同意を得てJ-BINCに参加した65歳以上の3ヶ月以上持続する、visual analogue scale (VAS)が4以上の慢性腰痛患者363例のうち、1年間の縦断評価が可能であった361例(平均78.4±6.2歳、男141例、女220例)を対象として、慢性疼痛治療により腰痛VASが3以下に改善した改善群と、しなかった非改善群につき臨床所見を比較した。体組成評価を全身二重エネルギー吸収法(DXA)により腰椎骨密度、上下肢骨格筋量、脂肪量、四肢筋量を身長²で除した骨格筋指数(skeletal muscle mass index; SMI) (kg/m²)、体脂肪率を算出した。体幹筋量はMRI T2横断像のL1/2およびL4/5高位の両側腰部多裂筋と脊柱起立筋の和で評価した。脊椎立位側面X線像での矢状面アライメントを腰椎前弯角(lumbar lordosis; LL)、仙骨傾斜角(sacral slope; SS)、胸椎後弯角(thoracic kyphosis; TK)、sagittal vertical axis(SVA)、骨盤傾斜角(pelvic tilt; PT)、pelvic incidenceとLLの差(PI-LL)で評価し、腰椎前後屈側面像で腰椎可動域(L-ROM)を評価した。終板変性はMRI T1およびT2でModic変化を評価し、腰椎すべりはMyerding I°以上をすべりありとした。またRDWを含む血液生化学所見に加え、ビタミンD(25 OHD)の評価をCLIA法で行った。2群比較でp<0.05と有意差を認めたものを説明変数としたロジスティック回帰分析を行った。

② RDWのマーカーとしての生物学的意義の検討 (渡邊)

1) 運動器疾患モデルの作出

1-1 卵巣摘出モデル

エストロゲン欠乏性の骨粗鬆症を誘導する閉経後骨粗鬆症のモデルとして使用した。8週齢のC57BL/6N系統のメスマウスに対し麻酔下で両側の卵巣を摘出(n=6)、対照群(n=6)は開腹

縫合のみとした。術後、1週間毎に採血し血算を行った。

1-2 膝関節 MIA 注入モデル

モノヨード酢酸 (monoiodo acetate, MIA) を膝関節に注入し関節軟骨変性を誘導する変形性関節症モデルとして使用した。8週齢の *C57BL/6N* 系統のオスマウスに対し麻酔下で膝関節腔に MIA (20 mg/mL) を 10 μ L 注入(n=5)、対照群(n=5)には PBS を同量注入した。術後、1週間毎に採血し血算を行った。

1-3 加齢育成 (エイジングファーム) マウス

NCGG エイジングファームから加齢マウス (33 週齢) を得て血算および骨髓細胞の解析を行った。

2) マウス血算

マウス尾部もしくは頬部より EDTA 採血を行い、多項目自動血液計測装置 (POCH、シスメックス社) により解析を行った。

3) 骨髓赤血球系の解析

マウス大腿骨・脛骨の骨髓細胞を採取し、マウス表面抗原抗体 Ter-119 および CD71 を用いて、FACS 解析を行った。また、Ter-119 標識 MACS ビーズを用いて MACS により赤芽球系細胞の単離を行い、Q-PCR を行った。

③ ヒトRDWに関するゲノムワイド関連解析 (勝見)

1. GWAS による高 RDW 感受性領域の同定: 当センターバイオバンクに保存されている Asian Screening Array(ASA)データ 11,138 例を利用して GWAS を行い、RDW high の集団と RDW low の対照集団の間で統計的に有意な頻度差を示す遺伝子多型を網羅的に検索し、RDW 高値に関わる感受性領域の同定を行う。
2. 候補バリエントの抽出: 同定された感受性領域において最も強い関連を示したバリエント (リードバリエント) と連鎖不均衡 (linkage disequilibrium, LD) にあるバリエントを確認する。これに加えて対象領域における Bayesian Fine-mapping により原因変異である事後確率の高いバリエントを抽出する。
3. 候補バリエントの注釈・解釈: RDW 高値に関わる候補バリエント毎に非同義変異の関連を統合する gene-based test を行い、候補遺伝子を同定する。
4. 同定した感受性領域の総合的解釈: GWAS の結果を用いたパスウェイ解析、タンパク質の相互作用、論文データベース、データベースによるノックアウトマウスの表現型等の情報により候補遺伝子についてスコアリングを行い、RDW 高値を来す機能的候補遺伝子を抽出する。

(倫理面への配慮)

患者を対象にした調査、臨床研究であり、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する

倫理指針」と「臨床研究法」を遵守して行う。臨床データの収集においては患者への口頭説明とホームページ上での同意撤回の機会（オプトアウト）を提供する。令和5年3月に国立長寿医療研究センター倫理・利益相反委員会の承認を得た。（「高齢者運動器疾患における血液学的老化の評価」No.1688）（酒井）

マウスモデル実験の実施においては、国立研究開発法人国立長寿医療研究センターの動物実験指針等に則り、動物愛護上の配慮に留意し、動物実験倫理委員会の承認を得て行った。

（渡邊）

ゲノムワイド関連解析に関する研究では、「ヘルシンキ宣言」、「臨床研究に関する倫理指針」「疫学研究に関する倫理指針」並びに「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守するとともに、文書によるインフォームド・コンセントの取得および倫理委員会における承認を得て実施した。（勝見）

分析においては、参加者のデータをすべて集団的に解析し個々のデータの提示は行わず、個人のプライバシーの保護に努める。データはインターネットに接続しないコンピュータまたは記憶媒体に保存する。

C. 研究結果

慢性腰痛治療により、疼痛 VAS は平均 6.2 ± 1.9 から 4.4 ± 2.4 まで有意な改善を示した。（ $p < 0.0001$, $95\%CI = 1.57 - 2.09$ ）361 例のうち 1 年以内に $VAS < 3$ となった改善群は 152 例（42.1%）であり、非改善群 209 例（57.9%）と比較して年齢、性別、身長、体重に有意差は認めなかったが、非改善群では有意に罹病期間が長く、治療前の VAS が高値であり、腰痛に対する薬物投与の割合が多く認められた。また非改善群では、腰椎高密度が有意に低値であり、RDW が有意に高値であった。 $p < 0.05$ であった因子のうち、効果量（Cohen's d ）が最も高かったものは治療前の VAS、次いで RDW であった。改善群と非改善群の間で有意差を認めたものは L4/5 高位の体幹筋断面積のみであり、脊椎矢状面アライメントの計測値は両群間で有意差を認めなかった。改善群、非改善群の比較で $p < 0.05$ であった因子に年齢、性別を加えて説明変数としたロジスティック回帰分析では、罹病期間、VAS、RDW、L4/5 高位の体幹筋断面積が有意な因子であった。（酒井）

RDW の生物学的意義に関する動物実験では、卵巣摘出マウスでは、体重の増加が認められ、白血球数の増加が観察されたが、一過的な MCV の上昇は見られたものの、骨量減少と持続して変化を認めるものは無かった。モノヨード酢酸による変形性関節症誘導モデルにおいても、一過的な変化は認められたが、疾患進行で持続的に差異が RDW、MCV 含めて観察されなかった。加齢マウスでの検討では、健常マウスにおいては加齢に伴う RDW の増加は認められなかった。NCGG エイジングファームの加齢マウスにおいて、健常群と外観や歩行等に異常が認められる群とに分けたところ、体重はやや減少傾向ではあるものの顕著な差は認めなかったが、異常群では RDW の増加が認められた。そこで、骨髄の赤芽球系細胞に

ついて FACS によりソーティングし、遺伝子発現を検討したところ、*Arf*, *p16*, *Cdkn1a* の老化関連遺伝子の発現亢進、また SASP の代表的な *Cxcl1* の発現が RDW の増加した異常群で認められた。一方、ヒトのゲノムワイド関連解析の関連遺伝子のうち、ミスセンス変異 (多型) を持つ遺伝子群およびマウスの表現型コンソーシアムにおいて RDW に異常が認められる変異遺伝子群を比較して、ヒト-マウスに共通する RDW 関連遺伝子を探索したところ、*PPP1R15A* のみが抽出された。そこで、骨髄赤芽球系細胞での遺伝子発現を解析したところ、異常群で顕著な発現亢進を認めた。また、*PPP1R15A* の機能として ER ストレス応答が知られているが、そのパスウェイにある遺伝子群の発現変化も同時に認められた。(渡邊)

GWAS による高 RDW 感受性領域の同定では、研究開始に先立ち「RDW に関するゲノムワイド関連解析」研究計画を当センター倫理・利益相反委員会にて承認された (No.1737)。さらに当センターバイオバンクに保存されている Asian Screening Array(ASA)データ 11,138 件の血算データ (WBC、RBC、Hb、Ht、PLT、RDW-CV、RDW-SD、PDW、MCV、MPV) を抽出した。先行文献から $RDW-CV \geq 15.0\%$ を high RDW 群、 $RDW-CV < 15\%$ を low RDW 群とし、二集団を同定した。(勝見)

D. 考察と結論

Anisocytosis の病態として、老化に伴う慢性炎症と酸化ストレスの関与が知られており、不可逆的な細胞老化の誘導因子であることから、高 RDW が単なる急性炎症のバイオマーカーとは異なり、感染症などの急性炎症には影響されず大きな変動を認めない不可逆的要素が大きいことから、老化の指標として妥当性は合理的と考えられている。高齢者の慢性腰痛では CRP 上昇を伴わない RDW 高値を呈することが報告されており、慢性腰痛における難治性に関する臨床研究結果は改善の余地のある体幹筋の増強に取り組むことで慢性腰痛の難治性を回避できる可能性を示すとともに、不可逆的な老化の病態の一端を赤血球の老化として垣間見ている可能性が指摘できる。

その一方で、RDW の増加は心疾患の病態や予後などとの関係も報告されている。動物実験で検討した運動器疾患モデルでは RDW との関連は認められず、加齢を伴わない骨量減少や関節軟骨変性といった病態との関連は見出すことは出来なかった。加齢個体で健常と外見上異常を認めるマウスの比較においては虚弱なマウスにおいて RDW が増加しており、骨髄赤芽球系細胞では老化遺伝子の上昇が認められ、赤血球系の直接的な老化が示唆された。さらにその老化においてはヒト-マウスに共通して RDW の表現型と関連する *Ppp1r15a* の遺伝子発現亢進が認められた。本遺伝子が老化や炎症などの状態と RDW の増加を仲介する可能性が考えられた。未だ加齢マウスでの検討は数が少なく、さらなる検討が必要と考えられるが、阻害剤などを用いた検討も含めて次年度以降に解析を進める予定である。今後展開として、運動器疾患における RDW 事態の縦断的推移と治療赤石との関連調査、動物実験では各種阻害剤を用いた RDW の推移、GWAS では交絡因子の共変量を回帰モデル

に組み込むことにより関連解析結果のバイアス補正を行い、統計的に有意な頻度差を示す遺伝子多型を網羅的に検索する。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoshihito Sakai, Tsuyoshi Watanabe, Norimitsu Wakao, Hiroki Matsui, Naoaki Osada, Reina Kaneko, Ken Watanabe. Skeletal muscle and fat mass reflect chronic pain in older adult. *Gerontol Geriatr Med.* 9:1-7, 2023.
- 2) Norimitsu Wakao, Yoshihito Sakai, Naoaki Osada, Takaya Sugiura, Hiroki Iida, Yuto Ozawa, Atsuhiko Hirasawa. Analysis of dynamic factors and spinal sagittal alignment in patients with thoracic spondylotic myelopathy. *Spine Surg Relat Res.* 7(2);149-154, 2023.
- 3) Sadayuki Ito, Yoshihito Sakai, Kei Ando, Hiroaki Nakashima, Masaaki Machino, Naoki Segi, Hiroyuki Tomita, Hiroyuki Koshimizu, Tetsuro Hida, Kenyu Ito, Atsushi Harada, Shiro Imagama. Association between postoperative neck pain and intraoperative transcranial motor-evoked potential waveforms of the trapezius muscles in patients with cervical myelopathy who underwent cervical laminoplasty. *Asian Spine J.* 17(2); 330-337, 2023.
- 4) Sadayuki Ito, Yoshihito Sakai, Kei Ando, Hiroaki Nakashima, Masaaki Machino, Naoki Segi, Hiroyuki Tomita, Hiroyuki Koshimizu, Tetsuro Hida, Kenyu Ito, Atsushi Harada, Shiro Imagama. Neck pain after cervical laminoplasty is associated with postoperative atrophy of the trapezius muscle. *Nagoya J Med Sci.* 2023 Feb;85(1):103-112.
- 5) Norimitsu Wakao, Yoshihito Sakai, Tsuyoshi Watanabe, Naoaki Osada, Takaya Sugiura, Hiroki Iida, Yuto Ozawa, Kenta Murotani. Spinal pseudoarthrosis following osteoporotic vertebral fracture: prevalence, risk factors, and influence on patients' activities of daily living 1 year after injury. *Arch Osteoporos.* 18(1); 45, 2023.
- 6) Keitaro Kawai, Yoshiji Kato, Tadashi Ito, Kazunori Yamazaki, Jo Fukuhara, Yoshihito Sakai, Yoshifumi Morita. Biological responses to local vibratory stimulation for the lower legs and lower back and criterion values based on sweep frequencies of healthy individuals: An observational study. *Healthcare.* 11: 2243, 2023.
- 7) Tadashi Ito, Yoshihito Sakai, Keitaro Kawai, Kazunori Yamazaki, Hideshi Sugiura, Yoshifumi Morita. Proprioceptive reliance on trunk muscles for maintaining postural stability decreases in older patients with sagittal imbalance. *Gait Posture.* 105;1-5, 2023.
- 8) Tadashi Ito, Hideshi Sugiura, Sho Narahara, Kentaro Natsume, Daiki Takahashi, Koji Noritake, Kazunori Yamazaki, Yoshihito Sakai, Nobuhiko Ochi. Relationship between low back pain and

physical function in children: A cross-sectional study. PLOS ONE 18(11):e0293408, 2023.

- 9) 酒井義人 渡邊 剛 若尾典充 松井寛樹 長田直祥 杉浦喬也 渡邊 研. 高齢者の慢性腰痛における難治性に関わる因子の検討. J Spine Res. 14; 884-890, 2023.
- 1 0) 酒井義人 若尾典充 松井寛樹 渡邊 剛 長田直祥 渡邊 研. 腰部脊柱管狭窄症における黄色靭帯肥厚とインスリン抵抗性. J Spine Res. 14; 1184-1191, 2023.
- 1 1) Nakagawa N, Ishiyama K, Usuki K, Takada S, Tomikawa T, Handa H, Katsuoka Y, Hirano D, Sezaki N, Sumi M, Fujisawa S, Taniguchi Y, Mugitani A, Yoshimura T, Ohtsuka E, Takase K, Suehiro Y, Ota S, Kajiguchi T, Maeda T, Yamamoto M, Ohtake S, Katsumi A, Kiyoi H, Matsumura I, Miyazaki Y. Outcomes of transplant-eligible patients with myelodysplastic syndrome with excess blasts registered in an observational study: The JALSG-CS11-MDS-SCT. Ann Hematol. 2024 Jan;103(1):307-320.
- 1 2) Omura T, Katsumi A, Kawashima S, Naya M, Tokuda H. Prolonged COVID-19 Infection in a Patient with Complete Remission from Follicular Lymphoma with Hyperosmolar Hyperglycemic Syndrome. Geriatrics (Basel). 2023 Nov 12;8(6):110. doi: 10.3390/geriatrics8060110. PMID: 37987470; PMCID: PMC10660512.
- 1 3) Usuki K, Ohtake S, Honda S, Matsuda M, Wakita A, Nawa Y, Takase K, Maeda A, Sezaki N, Yokoyama H, Takada S, Hirano D, Tomikawa T, Sumi M, Yano S, Handa H, Ota S, Fujita H, Fujimaki K, Mugitani A, Kojima K, Kajiguchi T, Fujimoto K, Asou N, Usui N, Ishikawa Y, Katsumi A, Matsumura I, Kiyoi H, Miyazaki Y. Real-world data of AML in Japan: results of JALSG clinical observational study-11 (JALSG-CS-11). Int J Hematol. 2024 Jan;119(1):24-38. doi: 10.1007/s12185-023-03677-w. Epub 2023 Nov 28. PMID: 38015362.
- 1 4) Usuki K, Ohtake S, Honda S, Matsuda M, Wakita A, Nawa Y, Takase K, Maeda A, Sezaki N, Yokoyama H, Takada S, Hirano D, Tomikawa T, Sumi M, Yano S, Handa H, Ota S, Fujita H, Fujimaki K, Mugitani A, Kojima K, Kajiguchi T, Fujimoto K, Asou N, Usui N, Ishikawa Y, Katsumi A, Matsumura I, Miyazaki Y, Kiyoi H. Real-world data of MDS and CMML in Japan: results of JALSG clinical observational study-11(JALSG-CS-11). Int J Hematol. 2024 Feb;119(2):130-145. doi: 10.1007/s12185-023-03686-9. Epub 2023 Dec 13. PMID: 38091231.
- 1 5) Notoh H, Yamasaki S, Suzuki N, Suzuki A, Okamoto S, Kanematsu T, Suzuki N, Katsumi A, Kojima T, Matsushita T, Tamura S. Basement membrane extract potentiates the endochondral ossification phenotype of bone marrow-derived mesenchymal stem cell-based cartilage organoids. Biochem Biophys Res Commun. 2024 Mar 15;701:149583. doi: 10.1016/j.bbrc.2024.149583. Epub 2024 Jan 30. PMID:38330731.
- 1 6) Suzuki A, Suzuki N, Kanematsu T, Okamoto S, Suzuki N, Tamura S, Kikuchi R, Katsumi A, Kojima T, Matsushita T. Variability in combinations of APTT reagent and substrate plasma for a one-stage clotting assay to measure factor VIII products. Int J Lab Hematol. 2024 Mar

1. doi: 10.1111/ijlh.14258. Epub ahead of print. PMID: 38426662.

- 1 7) 勝見 章 高齢者の貧血. *medicina* 2023 Aug;60(9):1423-1428.
- 1 8) 勝見 章 がん関連心機能障害 (CTRCD) の最近の動向. *日本血栓止血学会誌* 2023 34(5)566-571.

2. 学会発表

- 1) 酒井義人 若尾典充 松井寛樹 長田直祥 渡邊 研. 高齢者慢性腰痛の予後に関わる因子の検討. 第 52 回日本脊椎脊髄病学会 2023.4.13-15. 札幌
- 2) 酒井義人 渡邊 剛 若尾典充 松井寛樹 長田直祥 金子怜奈. 高齢者慢性腰痛における骨格筋減少. 第 96 回日本整形外科学会学術総会 2023.5.10-14. 横浜
- 3) 酒井義人 渡邊 剛. 固有感覚を応用した高齢者腰痛治療. 第 60 回日本リハビリテーション医学会 2023.6.29.-7.1. 福岡.
- 4) 酒井義人 渡邊 剛 松井寛樹. Anisocytosis と骨密度、骨格筋量、姿勢異常の関連. 第 25 回日本骨粗鬆症学会 2023.9.30. 名古屋
- 5) 酒井義人 固有感覚機能診断の腰痛への応用 (招待講演). 第 50 回日本臨床バイオメカニクス学会 2023. 11. 11. 姫路
- 6) 酒井義人 渡邊 剛 若尾典充 松井寛樹 長田直祥. 骨格筋と腰痛 (招待講演). 第 31 回日本腰痛学会 2023. 12. 2. 徳島
- 7) 酒井義人 加齢と老化ー高齢者はなぜ歩けなくなるのか?ー (招待講演) 第 44 回 臨床歩行分析学会 2024.3.2. 名古屋
- 8) 高浸透圧性高血糖症候群で発症し COVID-19 遷延感染を呈した完全寛解中の濾胞性リンパ腫の 1 例. 岡崎洋樹, 大村卓也, 川嶋修司, 南谷昌弘, 小原史也, 勝見 章, 徳田治彦 第 252 回日本内科学会東海地方会 2024 年 2 月 18 日、岐阜
- 9) 地域在住中高年者における貧血と全死亡リスクとの関連. 勝見 章、丹下智香子、藤井志保、小原史也、伊藤美由紀、下方浩史、西田裕紀子、大塚 礼. 第 85 回日本血液学会学術集会 2023 年 10 月 15 日、東京
- 1 0) 高齢造血管腫瘍患者に対するがんリハビリテーションプログラムの実行可能性の検証中間報告 小原史也、勝見 章、橋本 駿、平沢勇夢、伊藤美由紀、大沢愛子、尾崎健一、伊藤直樹、市川美春、川村皓生、高橋智子、木ノ下智康、加賀谷齊、近藤和泉. NCGG 第 8 回サマーリサーチセミナー 2023 年 8 月 24 日 大府
- 1 1) 学術推進(SPC)シンポジウム : Cancer therapy-related cardiovascular toxicity (CTR-CVT) (口演) 勝見 章 第 45 回日本血栓止血学会学術集会 2023 年 6 月 15 日、北九州

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし