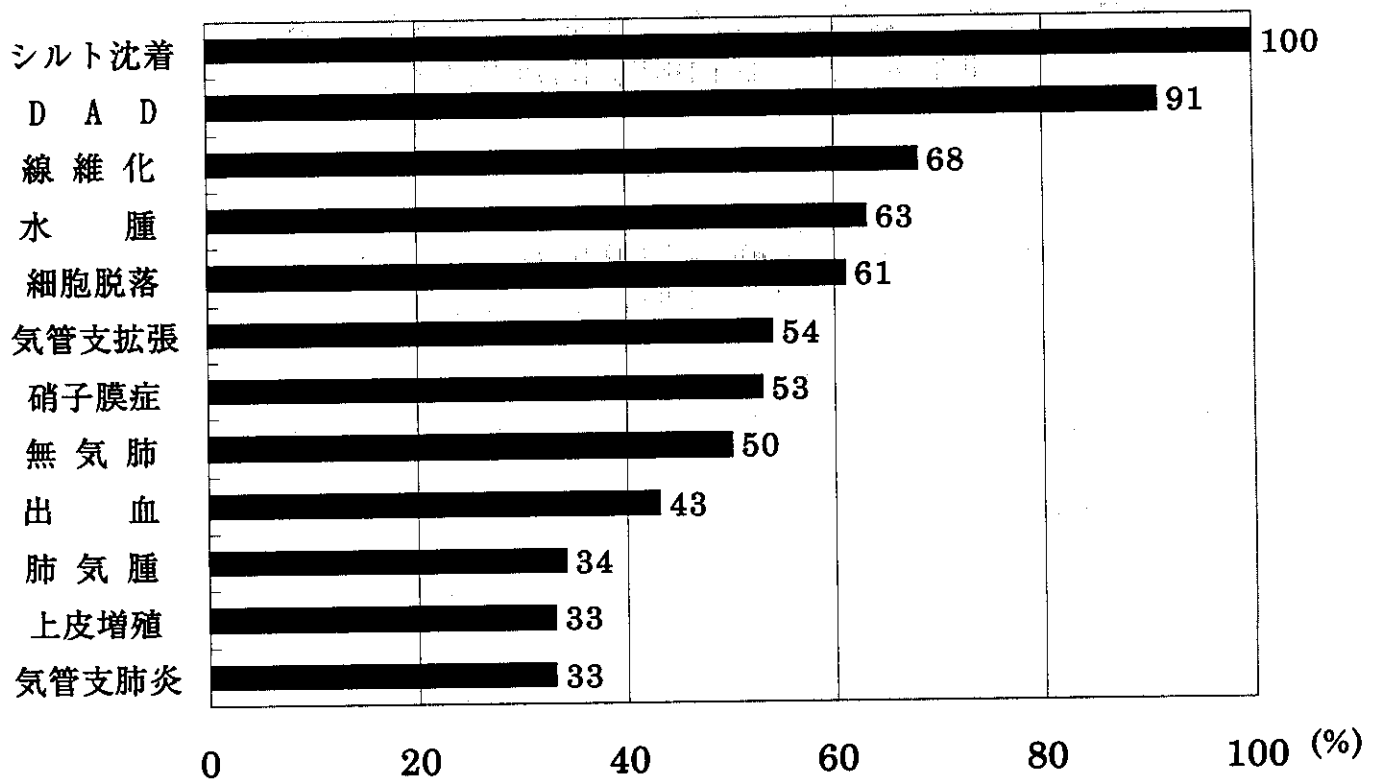


- 1) 沖縄県環境保健部：沖縄県における成人病死亡の疫学調査。平成7年3月。1995.
  - 2) 環境庁大気保全局大気規制課：一般環境，大気測定局測定結果報告，平成5年度1994.
  - 3) 森本信男、砂川一郎、都城秋穂：鉱物学、p546~559, 岩波書店, 東京, 1975.
  - 4) 沖縄県環境保健部：沖縄県におけるがん死亡の疫学分布—主要死因の標準化死亡比と訂正死亡率（昭和48~59年）—, 沖縄県, 1986.
  - 5) 石川清司、中本尊、仲地厚、外6名：沖縄県における肺がん検診~その現状と問題点~、国立沖縄病因医学雑誌 17, 47~53, 1996.
  - 6) 翁長謙良、宜保清一：日本の特殊土壌—沖縄の特殊土壌（マージ、ジャーガル）, 農業土木学雑誌 52(6), 49-56, 1984
  - 7) 翁長謙良、吉永安俊、渡嘉敷義浩：国頭マージ地帯の土壌浸食と防災、農業土木学雑誌 62, 307~314, 1994.
  - 8) 加藤祐三：奄美沖縄岩石鉱物図鑑, p76, 新星図書出版, 那覇, 1985.
  - 9) Chiyotani, K, Saito, K., Okubo, T., Takahashi K.: Lung cancer risk among pneumoconiosis patients in Japan, with special reference of silicotics. IARC scientific publications/ International Agency for Research on Cancer. 97, 95~104, 1990.
  - 10) 伊藤悦男, 嘉陽清美, 新垣有正, 森岡孝満, 宮城恵利子, 大城吉秀, 沖縄の特殊土壌中のシルト岩粉末による実験塵肺症の試作, 琉球医学会誌, 16,(4), 185 - 187, 1997.
  - 11) Brody, A.R., Roe, M.S.: Deposition pattern of inorganic particles at the alveolar level in the lungs of rats and mice. Am. Rev. Respir. Dis. 128:724-729, 1983.
  - 12) Lippman, M., Schlesinger, R.B.: Interspecies comparisons of particle deposition and mucociliary clearance in the tracheo bronchial airways. J Toxicol Environ Health 13:441-469, 1984.
  - 13) Buechner H.A., Ansari A.: Acute silico-proteinosis. Dis. Chest 55:274-284, 1969.
  - 14) Green F.H.Y., Yoshida K., Fick G., Paul J., Hugh A., Green W.F.: Characterization of airborne mineral dusts associated with farming activities in rural Alberta, Canada. Int. Arch. Occup. Environ. Health 62, 423~430, 1990.
  - 15) Gassner, M. Spubler, Th.: Warum sterben Bauern Häufiger an Lungenkrankheiten? Scheizerische Med. Wochenschr. 125, 667~675, 1995.
- G. 研究発表
1. 論文発表
    - ① 伊藤悦男, 嘉陽清美, 新垣有正, 森岡孝満, 宮城恵利子, 大城吉秀, 沖縄の特殊土壌中のシルト岩粉末による実験塵肺症の試作, 琉球医学会誌, 16,(4), 185 - 187, 1997.

## 2. 学会発表

- ① Etsuo Ito, Kiyomi Kayo, Yusei Arakaki, Experimental studies of the lung lesions caused by aspiration of the powder of the siltstone of Okinawa, 第 84 回日本病理学会総会, 1995
- ② 伊藤悦男, 嘉陽清美, 新垣有正, 森岡孝満, 宮城恵利子, 沖縄のシルト岩 (siltstone) 粉末による塵肺症の実験的研究, 第 85 回日本病理学会総会, 1996
- ③ 伊藤悦男, 嘉陽清美, 新垣有正, 森岡孝満, 宇根三矢, 范浩, 宮城恵利子, 沖縄の剖検例における慢性肺疾患と土壌 (シルト岩) 粒子の沈着との関係の解析, 第 86 回日本病理学会総会, 1997
- ④ 伊藤悦男, 嘉陽清美, 新垣有正, 森岡孝満, 宇根三矢, 范浩, 宮城恵利子, 沖縄住民による土壌粒子 (シルト岩粒子) の吸引と慢性肺疾患の発生に関する研究, 第 87 回日本病理学会総会, 1998

# 沖縄の剖検例100例における肺組織所見



## 沖縄の剖検例24例の肺所見

番号	年齢	性	臨床診断	シルト岩粒子沈着度	肺組織病変	肺内シルト岩重量mg/肺g	左肺(g)	右肺(g)	胸水(ml)		レスピレーター
									②	③	
95-06	66	M	細菌性肺炎	3	DAD・線維化・結核	38.6	1060	1060	+	+	10日
95-15	62	M	心筋梗塞	3	DAD・線維化	26.2	450	510	(-)	(-)	(-)
95-16	56	M	肺癌	3	癌転移・肺炎	91.1	560	1190	3000	20	16日
95-18	75	F	狭心症	3	DAD・肺炎	43.9	170	230	300	+	3日
95-19	73	M	膵臓癌	3	DAD・線維化	18.8	460	270	(-)	(-)	
95-23	76	F	肝癌	3	DAD	33.1	220	270	(-)	(-)	
95-25	42	M	肝癌	2	DAD	-	310	410	(-)	(-)	
95-32	73	M	肝癌	2	癌転移・肺炎	10.5	930	870	(-)	(-)	
95-44	38	F	ATL	1	DAD・カリニ肺炎	-	420	340	400	500	
95-45	74	M	心筋梗塞	3	DAD	25	530	720	(-)	(-)	(-)
95-47	88	M	肝癌	5	DAD・線維化・上皮化生肥大	25.4	210	240	500	700	(-)
95-48	60	M	大動脈瘤	2	DAD・間質性肺炎・上皮肥大	39.2	750	980	(-)	(-)	4ヶ月
95-49	39	F	肉腫	1	DAD・気管支拡張	24.1	290	540	(-)	(-)	(-)
95-51	77	M	肺癌	3.5	DAD・癌転移	77.9	660	450	300	(-)	1日
95-58	63	M	胆肝癌	2	DAD・線維化	44.5	340	270	(-)	(-)	(-)
95-60	37	F	大腸癌	1	DAD・気管支拡張	17.3	410	400	700	200	(-)
95-61	68	F	敗血症	4	DAD・間質性肺炎・上皮肥大	19.4	370	780	700	100	3日
95-63	46	M	肺炎	3	DAD・間質性肺炎・上皮肥大	134.6	1200	1190	200	(-)	30日
96-07	84	M	胃癌	2	DAD・線維化	52.9	500	520	(-)	500	(-)
96-08	69	M	腎盂癌	3	DAD・間質性肺炎	34.1	300	360	1100	600	
96-10	55	M	口底癌	3	DAD・癌転移	87.8	380	410	1100	1200	
96-15	66	M	大動脈瘤	3	DAD・気管支肺炎	48.2	600	490	(-)	(-)	
96-16	67	M	脳梗塞	1	気管支拡張	27.9	400	540	(-)	(-)	
96-26	78	M	肺線維症	4	DAD・線維化	53	650	710	+	+	経過1日

# アテローム硬化病変における高血圧・高コレステロール血症に対する組織学的反応の差異

石井 壽晴 (東邦大学医学部第二病理学教授)

- 1) 動脈硬化病変の進行は、加齢に伴う内膜の肥厚、内膜病変の進行を基礎に、各危険因子によって、また内膜変化の段階によってさまざまな形で修飾されていた。
- 2) 若年期での高血圧による動脈硬化病変の進行の特徴は、内膜の早期からの肥厚であり、一方、高コレステロール血症の特徴は泡沫細胞の増加にあった。そして動脈硬化の進行のなかで、preatheroma の出現は非可逆性で進行性の段階にはいったことを意味すると考えられ、血圧の上昇はこのポイントへの到達を早めるのに対し、高コレステロール血症は、このポイントの到達後に、進行性動脈硬化病変の進展を促す傾向がみられた。
- 3) アテローム硬化の自然史に対する危険因子の修飾様式を理解することは、動脈硬化の発生機序を探求するうえでも、予防医学上の戦略からも重要と思われる。

## A. 研究目的

高血圧と高コレステロール血症が、動脈硬化病変の形成に係わる最大の危険因子であることは、剖検動脈の観察所見からも示されている(1)。しかし、これらの2大危険因子のどちらかが加わるかで、組織学的にみた動脈硬化病変の進展様式に違いがあるのかという問題は意外に検討されていない。この解明には、ヒトの動脈硬化の進行過程が長期間にわたるため、小児期から老年期におよぶ広範な年齢層を対象として、動脈の組織学的所見と生前の危険因子を対比する必要がある。本稿では、ヒトの動脈硬化病変形成の自然史に高血圧、高脂血症などの危険因子がどのような組織学的修飾をすのか 東京の剖検例(2)と米国の法医解剖例の観察結果を中心に考察する。

## B. 研究方法

### I. 東京の剖検例での検討

東京都内の病院で収集された0歳から97歳の男性573例の病理解剖例の大動脈を用いた(3)。各動脈は5定点で左半周を切り出し、これらの標本のなかで内膜の最肥厚部を鏡検観察した。評価項目は、内膜肥厚度を計測したあと、American Heart Associationの診断基準(4, 5)を参考に内膜病変を分類し、泡沫細胞数などの組織学的成分を5段階で半定量的に評価した。内膜病変の分類法は、内膜の本来の成分のみで構成され、泡沫細胞、細胞外脂質の認められない normal intima、泡沫細胞の出現を認める fatty streak、内膜中に細胞外脂質のプール状の蓄積をみる preatheroma、脂質と壊死物質が混合したエオシン好性の粥状物質のみられる atheroma の4種類に分けた。preatheroma については、一部の材料で oil-red O 染色標本も作製し、これら HE 標本状の無構造の部分が細胞外脂質であることを確認した。なお、危険因子については、初回入院時の未治療段階で連

続測定した血圧値・血清総コレステロール値の平均をもって各例の代表値とした。対象例の危険因子群別の検討では、収縮期血圧値 140 mmHg, 血清総コレステロール値 200 mg/dl を境界に、ノンリスク群、高コレステロール血症群、高血圧群、ダブルリスク群の 4 グループに分けて解析した。

## II. 米国法医例(PDAY)での検討

われわれは、これまでの東京の剖検例で観察された若年期における特徴が、人種・地域の異なった対象でも観察されるものか検討するため、米国 PDAY(Pathobiological Determinant of Atherosclerosis in Youth)の対象例について検討を行った。PDAYは、15~34歳の若年例を対象として、アメリカの多施設からの法医解剖例を収集したプロジェクトである(6)。このうち、基本的な危険因子の情報が得られ、組織観察用の切り出しが行われた男性 151 例を対象として、東京の剖検例と同様の方法で組織学的観察を行った。観察部位は、胸部、腹部1ヵ所ずつの大動脈と左冠動脈前下行枝の3定点とした。

各危険因子の情報は(7)、血圧については、腎細動脈の内膜肥厚度と動脈径の比率から予測した平均血圧値(8)によって、高血圧、

正常血圧者を分類し、これと残血中より測定された血清総コレステロール値から、東京の剖検例と同様に、4つの危険因子群に分けて検討した。さらに、HDL-C、血中 thiocyanate レベルでみた喫煙の有無、Glycohemoglobin 値の検討も行った。

## C. 研究結果

### 1) 東京の全年齢層における内膜病変、内膜肥厚度の加齢変化と危険因子

10歳ごとの年齢階層別の各内膜病変の出現頻度を各危険因子群に分けて検討した(図1)。この検討では、例数の少ない高血圧群の若年層とダブルリスク群は除外した。高血圧群では、40歳代ですでに他の2群に比べて preatheroma 病変が有意に増加しており、それ以降の年齢でもノンリスク群に比べて内膜病変は進行していた。また、10歳代と20歳代では、fatty streak の出現率が、ノンリスク群よりも高コレステロール血症群で有意に高率であった。一方、高コレステロール血症群では、50歳代以降から、preatheroma 以上の進行性病変がノンリスク群に比べて多く出現するようになった。

内膜肥厚度の加齢変化は、高血圧群では、

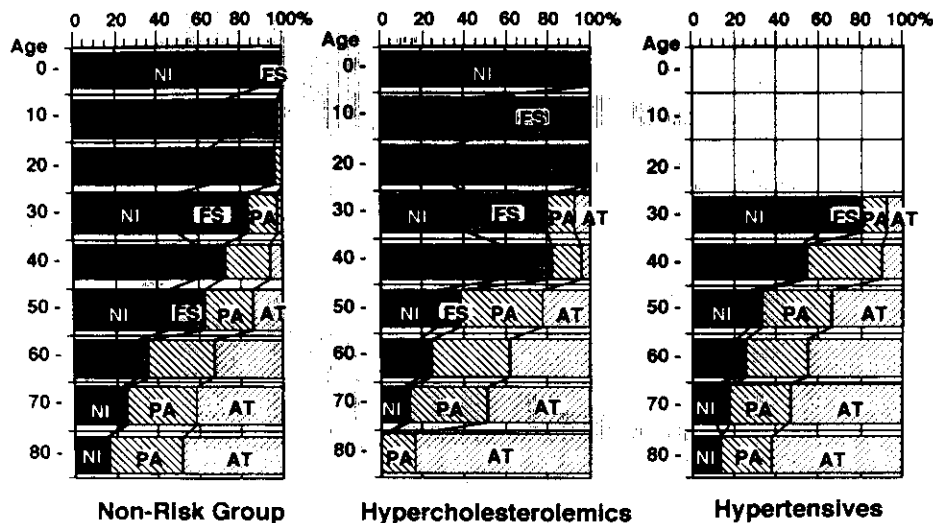


図 1

40歳代ですでに他の危険因子群よりも内膜肥厚が高度であり、高コレステロール血症群では50歳代以降に、ノンリスク群に比べて内膜肥厚が増大していた。すなわち、進行性病変の出現と内膜肥厚度の増加に関する危険因子の修飾様式は一致しており、実際、内膜病変の進行と内膜肥厚度との間には相関がみられた。そこで、内膜肥厚の増加を内膜病変進行の指標として用いた。

## 2) 東京における年齢階層別にみた内膜肥厚度と危険因子の関係

内膜肥厚度に対する危険因子の影響が年齢階層によって異なるのか検討した。まず、20歳ごとの年齢階層のなかで、収縮期血圧値と血清総コレステロール値の tertile をとり、内膜肥厚度との関係をみた(図2)。収縮期血圧値と血清総コレステロール値の tertile をとり、内膜肥厚度との関係をみた。収縮期血圧値と内膜肥厚度の関係では、すべての年齢層にわたって両者間に相関が認められたのに対して、コレステロール値と内膜肥厚度との相関は、60-79歳の年齢階層以降に明らかになっていた。

一方、同様の検討を年齢階層ではなく、内膜病変別に行うと、血圧値の上昇はnormal-intimaとfatty streakをあわせた初期変化群、preatheromaとatheromaをあわせた進行性病変の両方で、内膜肥厚を促進するのに対して、コレステロール値は進行性病変でのみ内膜肥厚度の増加に関与していた。

以上より、これら二つの危険因子の動脈硬化の進行におよぼす影響の大きさは、内膜病変の進行段階によって異なる可能性が示唆された。血圧は、すべての年齢層にわたって、どの内膜病変レベルでも内膜肥厚を促進するのに対して、コレステロール値は、中年後期以降、進行性病変の段階以降に、その影響が明確になると考えられた。

## 3) 東京の全年齢層における泡沫細胞数と危険因子

内膜中に出現する泡沫細胞数と危険因子との関係では、高コレステロール血症群において、ノンリスク群、高血圧群に比べて、泡沫細胞数の増加がみられた。この傾向は、すべての観察部位を対象としたもの、内膜病変が初期変化群のものに限った場合、そして進行

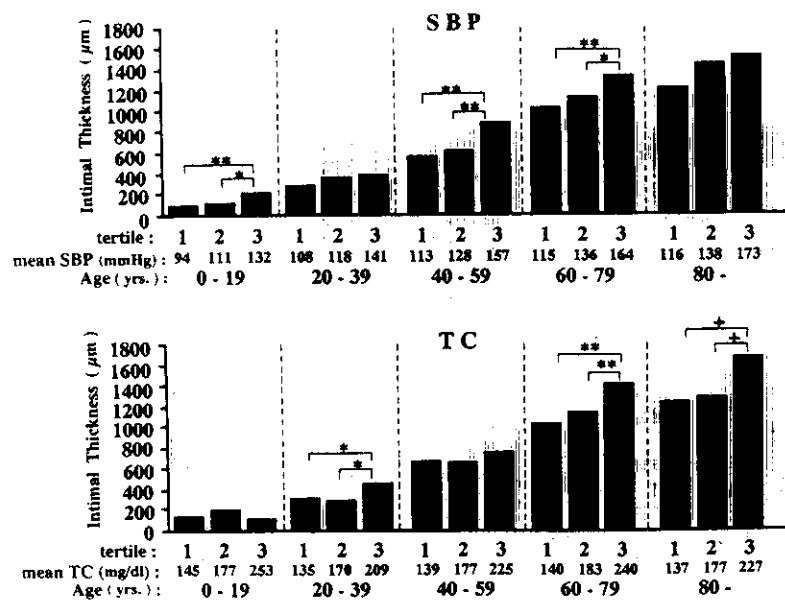


図2

性病変群でみたもの、いずれでも認められた。すなわち、高コレステロール血症群では、どの内膜病変レベルにおいても泡沫細胞が増加していると考えられた。

#### 4) 米国若年者における内膜病変の出現頻度と危険因子

対象例を10歳ごとの年齢階層に分け、各階層での危険因子群別にみた内膜病変の出現率をみると、大動脈では、fatty streakが、高コレステロール血症群でノンリスク群、高血圧群に比べて有意に多くみられた。ダブルリスク群ではfatty streakがさらに多くなっていた。一方、左冠動脈は、観察部位が1カ所と大動脈よりも観察対象数が少ないためか、有意差は認められなかった。

#### 5) 米国若年者における内膜肥厚度と危険因子

内膜肥厚度を、高血圧群と正常血圧群、高コレステロール血症群と正常コレステロール値群、喫煙者と非喫煙者との間で、年齢と他の危険因子をマッチさせた症例群で比較した。高血圧例は、大動脈でも冠動脈でも、対照群よりも有意に内膜肥厚が高度であったが、他の二つの危険因子については有意差はみられず、冠動脈で喫煙群の内膜肥厚が高度な傾向がみられるのみであった。

#### 6) 米国若年者における泡沫細胞数と危険因子の関係

内膜中の泡沫細胞数は、東京の剖検例と同様、大動脈において、高コレステロール血症群の泡沫細胞数が、ノンリスク群、高血圧群に比べて有意に多かった。冠動脈でも同様の傾向だが、有意差はみられなかった。なお、低HDL-コレステロール血症群では、正常値群よりも泡沫細胞の出現頻度が大動脈において有意に多かった。

### D. 考 察

本研究では、東京でのヒト剖検例、および

米国の若年法医解剖例の観察結果から、アテローム硬化病変の自然史と危険因子との関係を検討した。高血圧群では、若年期から老年期に至るまで、どの段階でも内膜肥厚とそれに伴う内膜病変の進行を促進し、ノンリスク群の変化が年齢の低い方向へシフトする形になると考えられる。一方、高コレステロール血症群は、若年期の内膜変化から進行性病変に至るまで、泡沫細胞の増加が他の2群に比べて特徴的であり、preatheroma以上の進行性病変の出現を早める傾向はみられず、これらの病変が急増し始める中年後期以降の段階になって、その影響力が明らかになった。

中年期以降の血清コレステロール値レベルの影響力の増大は、中年期における血清脂質レベルが、その後の動脈硬化性疾患の発症率や病変の発生を特に左右するという、Whitehallなどのコホート研究(9)、IAPなどの地理病理学的研究結果(10)と一致した所見といえる。また、fatty streakはpreatheroma以上の進行性病変の前駆病変として位置づけられるが(11)、一方で、マクロファージ由来の泡沫細胞は、内膜中の過剰脂質を血流中へ排出するのに貢献するとされており(12)、高コレステロール血症群でのfatty streakの増加がpreatheromaの増加に直結しない理由と考えられる。しかし、ひとたびpreatheromaへ移行した場合、内膜病変が進行性の段階にはいったことを意味する可能性がある。このことは、preatheromaに相当するintermediate lesionの段階で、内膜中の脂質成分が、病変の退縮の困難な脂質組成に変化するとした1980年代までに報告された内膜中の脂質組成に関する研究結果からも支持される(13)。

以上から、preatheromaの出現は、アテローム硬化病変の成立においてkey eventであることが示唆され、この段階へ至るまでの過程では、高血圧、高コレステロール血症の2大危険因子は異なった形の修飾を考えると考

られる。

## E. 結 論

アテローム硬化の自然史に対する危険因子の修飾様式を理解することは、動脈硬化の発生機序を探求するうえでも、予防医学上の戦略からも重要と思われる。

## 文 献

- 1) 本間聡起、石井壽晴：動脈硬化と危険因子、剖検例からの検討、循環器科、29：106-116, 1991.
- 2) Homma S, Ishii T, Tsugane S, and Hirose N : Different effects of hypertension and hypercholesterolemia on the natural history of aortic atherosclerosis by the stage of intimal lesions. *Atherosclerosis*, 125 : 85-95, 1997
- 3) Ishii T, Hosoda Y, Tsugane S, Murai T, Guzman MA, Strong JP, and Solberg LA : Natural history of aortic and coronary atherosclerosis in Tokyo. *Modern Pathology*. I : 205-211, 1988
- 4) Stary HC, Chandler B, Glagov S, Guyton JR, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD, and Wissler RW : A definition of the intima of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the committee on vascular lesions of the council on atherosclerosis. American Heart Association. *Arterioscler Thromb*, 14 : 840-856, 1994
- 5) Stary HC, Chandler B, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, and Wissler RW : A definition of the intima of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the committee on vascular lesions of the council on atherosclerosis. American Heart Association. *Circulation*, 92 : 1355-1374, 1995
- 6) Wissler RW : USA Multicenter Study of the Pathobiology of Atherosclerosis in Youth. *Ann NY Acad Sci*, 623 : 26-39, 1991
- 7) McGill Jr HC, McMahan CA, Malcom GT, Oalman MC, and Strong JP : Effects of serum lipoproteins and smoking on atherosclerosis in young men and women. The PDAY Research Group. *Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth. Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 17 : 95-106, 1997
- 8) McGill Jr HC, Strong JP, Tracy RE, McMahan CA, and Oalman MC : Relation of a postmortem renal index of hypertension to atherosclerosis in youth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 15 : 2222-2228, 1995
- 9) Shipley MJ, Pocock SJ, and Marmot MG : Does plasma cholesterol concentration predict mortality from coronary heart disease in elderly people ? 18 years follow-up in Whitehall Study. *Br Med J*, 303 : 89-92, 1991
- 10) Tejada C, Strong JP, Montenegro MR, Restrepo C, and Solberg LA : Distribution of coronary and aortic atherosclerosis by geographic location, race and sex. *Lab Invest*, 18 : 509-526, 1968
- 11) Ishii T, Malcom GT, Osaka T, Masuda S, Asuwa N, Guzman MA, Shimada K, and Strong JP : Variations with age and serum cholesterol level in the topographic distribution of macroscopic aortic atherosclerotic lesion as assessed by image analysis method. *Modern Pathol*, 3 : 713-719, 1990
- 12) Faggiotto A, Ross R, and Harker L : Studies of hypercholesterolemia in the nonhuman primates, I. Changes that lead to fatty streak formation. *Arteriosclerosis*, 4 : 323-340, 1984
- 13) Small DM, Bond MG, Waugh D, Prack M, and Sawyer JK : Physicochemical and histological changes in the arterial wall of nonhuman primates during progression and regression of atherosclerosis. *J Clin Invest*, 73 : 1590-1605, 1984



## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- ① Ishii T, Asuwa N, Masuda S, Ishikawa Y:  
The effects of a myocardial bridge on  
coronary atherosclerosis and ischaemia.  
J Pathol 185:4-9, 1998
- ② Ishikawa Y, Akasaka Y, Ishii T, et al:  
Distribution and synthesis of apolipoprotein  
J in the atherosclerotic aorta. Arterioscler  
Thromb Vasc Biol 18:665-672, 1998
- ③ Akasaka Y, Ishikawa Y, Kato S, Ishii T  
et al: Induction of Fas-mediated  
apoptosis in human renal epithelial cell  
line by interferon-gamma: Involvement of  
Fas-mediated apoptosis in acute renal  
rejection. Mod Pathol 11:1107-1114, 1998
- ④ Hattori S, Kiguchi H, Ishii T et al:  
Moyamoya disease with concurrent von  
Recklinghausen's disease and cerebral  
arteriovenous malformation Pathol Res  
Pract 194:363-369, 1998
- ⑤ 赤坂喜清、石川由起雄、犬塚潔、足羽紀  
子、木口英子、石井壽晴：隆起性及び扁  
平癥痕におけるアポトーシス関連抗原の  
発現：Connective Tissue, 30:29-35, 1998.
- ⑥ 本間聡起、石井壽晴、広瀬信義：アテロ  
ーム硬化の自然史と危険因子.動脈硬化  
26:167-172, 1998
- ⑦ 石川由起雄、足羽紀子、伊藤金次、石井  
壽晴ら：螺旋型膠原線維とmatrix  
metalloproteinases 動脈硬化26:179-183,  
1998

# 沖縄における長寿背景要因に関する研究 - とくに血液生化学的危険因子の面からの検討 -

渡辺 務 (愛知医科大学第三内科学客員教授)

長寿の背景要因を解明するために、血液生化学的危険因子を測定し、愛知県百寿者と沖縄県百寿者を比較検討した。過酸化脂質は愛知で高く沖縄で低かったが、食習慣の差によるものと考えた。その他は両県で大差なく、DHEA、DHEASは低く、ホモシステインは高く、長寿要因としての関与は考えられなかった。血清脂質はいずれも低値であり、長寿要因の一つと考えられた。

キーワード：DHEA、過酸化脂質、ホモシステイン、血清脂質、百寿者、沖縄県

## A. 研究目的

天寿を迎えるまで健やかな長寿を全うすることは高齢社会の最も望ましい姿であり、それ故に、健やかな長寿を達成するための要因の解明が急務となっている。

我々は、際立った長寿県である沖縄の長寿者と本土の長寿者の実態を比較解析することにより、長寿の背景要因を探るために、昨年は循環器系機能面について心電図を用いて愛知県の長寿者と沖縄県の長寿者を比較検討し報告した。

今回は、老化や動脈硬化と関係が深いと考えられている血液生化学的諸因子について、愛知県長寿者と沖縄県長寿者とを比較検討することを目的をして、最近、老化の生化学的指標としての有用性が注目されている副腎アンドロゲンのデヒドロエピアンドロステロン、動脈硬化の進展因子とされる過酸化脂質とホモシステイン、および血清脂質について検討した。

## B. 研究方法

### 1. 愛知県における研究

愛知県の高齢者を、100歳以上（百寿群）と100歳未満（対照群）の2群に分け、前者

は家庭訪問先において、後者は住民健診会場において、食事条件を問わず、採血した血液を愛知医大に持ち帰り、可及的速やかに血清を分離し、 $-80^{\circ}$  に冷凍保存した血清について以下に述べる項目をSRLに依頼して測定した。

DHEAS（デヒドロエピアンドロステロンサルフェート）：RIA固相法、過酸化脂質：TBA法（八木法）、ホモシステイン：HPLC法、TC（総コレステロール）：酵素法、TG（中性脂肪）：GPO-DAOS法、HDLc（HDLコレステロール）：デキストラン硫酸、タングステン酸Na、Mg沈澱、Lp(a)（リポ蛋白a）：ラテックス凝集比濁法。

対象とした百寿者は平成4年～5年に愛知県に在住する在宅百寿者195名に対するアンケート調査で同意が得られた40名（男性6名、女性34名）平均年齢 $101.8 \pm 1.3$ 歳（100～106歳）であり、対照群とした健常高齢者は愛知県長久手町の住民健診において同意が得られた100歳未満の、循環器疾患の既往や現病歴のないもの89名（男性29名、女性60名）平均年齢 $75.9 \pm 5.4$ 歳（67～94歳）である。

### 2. 沖縄県における調査

分担研究者の所属施設である琉球大学医学

部附属病院地域医療部の医療チームが行っている沖縄県在住の百寿者の居住地訪問による医学的、社会学的研究において逐次報告された成績<sup>1)~4)</sup>を用いた。

## C. 研究結果

### 1. デヒドロエピアンドロステロンサルフェート (DHEAS), デヒドロエピアンドロステロン(DHEA)

副腎皮質からは、コルチゾールなどの糖質コルチコイド、アルドステロンなどの鉱質コルチコイド、およびDHEAS,DHEAなどの副腎アンドロゲンが分泌されている。したがってDHEA,DHEASはコルチゾールと同様に副腎機能のよい指標になるが、DHEA,DHEASはまた加齢とともに直線的な漸減を示し、老化の生化学的指標にもなると考えられている。

DHEAはDHEASの0.1~1%ときわめて微量であり、かつ両者は正相関することが知られており、またDHEASは血中半減期が長いいため著明な日内変動は認められず、比較的安定した値を示すので、本研究ではDHEASを用いた。

結果は表1のごとくで、男性では百寿群1060±938ng/ml, 対照群1100±398, 女性では百寿群473±315, 対照群589±334で、男女とも百寿群が低かったが、百寿者でのばらつきが大きいため有意ではなかった。しかし、男女合わせた全体でみると百寿群は有意な低値を示した。

性差をみると、百寿群、対照群とも女性は男性の約半分であり、両群合わせた全体では、男性1093±510ng/ml, 女性547±330ng/mlと女性が有意に低値を示した (P<0.001)。

沖縄県の成績<sup>2)</sup>ではDHEAで測定されているので愛知県の成績と直接比較することはできないが、男女とも百寿群は在宅70歳老人(対照群)に比し有意に低かった。しかし性差は明らかではなかった。

### 2. 過酸化脂質 (LPO)

LPOは粥状動脈硬化の進展に重要な役割を演じており、動脈硬化の促進因子と考えられている。

表2にみられるごとく、我々の成績では、男性は百寿群6.55±2.29nmol/ml, 対照群6.59±1.87と有意差はなかったが、女性では百寿群7.49±2.25,対照群6.29±1.50とむしろ百寿群が有意に高値を示した。

沖縄県の成績<sup>2)</sup>では、男性が百寿群1.49±0.51nmol/ml, 70歳代老人が3.15±0.70, 女性がそれぞれ1.72±1.28,3.56±0.81と、いずれも百寿群の方が有意に低く、男女合わせた全体でも愛知県とは逆に百寿群の方が有意に低値を示した。

### 3. ホモシステイン(HCY)

最近、HCYと動脈硬化の密接な関係を示す証拠がいくつか報告され、HCYはコレステロールと同様に重要な独立した心臓血管病の危険因子と見なされるようになった。

我々の成績は、表3に示すごとく、男性では百寿群13.12±3.32nmol/ml, 対照群14.41±5.77と有意差は認められなかったが、女性では百寿群15.22±5.13, 対照群10.74±3.64とむしろ百寿群が有意に高く、男女合わせた全体でも百寿群の方が有意に高かった。

沖縄県の成績<sup>2)</sup>も愛知県と同様に、男性では両群間に有意差はなかったが、女性および男女合わせた全体では百寿群の方が居宅70歳老人群に比し有意に高かった。

### 4. 血清脂質

高脂血症が動脈硬化の有力な危険因子であることは周知の事実である。我々の成績では血清脂質のいずれの項目においても男女間に有意差は認められなかったため、男女合わせた全体で百寿群と対照群を比較したが、結果は表4に示す通りで、百寿群はTC177.7±35.2mg/dl, TG95.8±53.8mg/dl, HDLC46.5±13.8mg/dlと、対照群のそれぞれ204.7±35.5,140.1±74.7,55.2±14.2に比し、いずれも有意に低値を示した。

沖縄県の成績<sup>9)</sup>でも、TC, TG, HDLCのいずれも百寿群は健常高齢対照群（70歳以上90歳未満）に比し低値を示した。有意差はTCに認められたのみであったが、TGも女性においては百寿群 $109.6 \pm 48.8$ mg/dl, 対照群 $141.5 \pm 85.4$ mg/dlと百寿群が有意に低かった。またHDLCも別の報告<sup>2)</sup>においては男性で百寿群（11例） $43 \pm 4$ mg/dl, 70歳老人群（13例） $61 \pm 3$ mg/dl, 女性で百寿者（28例） $49 \pm 2$ mg/dl, 対照群（31例） $63 \pm 1$ mg/dlと男女とも有意に低値であった。

Lp(a)は愛知県の成績で百寿群 $16.2 \pm 14.8$ mg/dl, 対照群 $16.2 \pm 14.9$ mg/dlと有意差は認められなかった。

#### 5. DHEAS, 過酸化脂質(LPO), ホモシステイン(HCY)の年齢との相関

DHEAS, LPO, HCYについて加齢変化の有無をみるために年齢との相関を調べた。各項目と年齢との相関係数は表5のごとくで、DHEASでは有意の相関はみられなかったが、LPOとHCYは女性と男女合わせた全体で有意の正相関が認められた。

#### 6. DHEAS, LPO, HCYの相互間およびアルブミン

BUN, TC, HDLCとの相関

表6に示すごとく、相互間ではLPOとHCYの間に男性のみで逆相関が認められた。DHEASはアルブミンおよびTCとの間に有意の正相関が、LPOはアルブミンおよびHDLCとの間に有意の逆相関、BUNとの間に有意の正相関が、HCYはアルブミン、TC, HDLCとの間に有意の逆相関、BUNとの間に有意の正相関が認められた。

#### 7. 生存例と死亡例の比較

追跡調査により平成8年12月31日現在での生存、死亡を確認し、生存群と死亡群に分けて各項目につき比較した。生存群18名、死亡群22名とほぼ同数であった。DHEAS, LPO, HCYのいずれも両群間に有意差は認められなかった。

## D. 考 察

DHEAS, DHEAはそれぞれ99%, 90%が副腎由来であり、残りは性腺由来とされるが、その血中濃度は興味深いライフパターンを示す。すなわち、胎児期に非常に高い血清レベルを示すDHEA, DHEASは生後数日の間にほとんど0に低下するが、6~8歳の間に副腎機能が亢進し始め、思春期にむけて急激に上昇し、20歳頃にピークに達する。以後は毎年2%ずつ直線的に減少し、40歳で半減、80歳までに25歳時の15%、90歳までに5%になり、死亡直前にはほとんど0になる<sup>9)</sup>という。男女ともこの変動パターンは同じであるが、全般に女性は男性より低値であり性差を示す<sup>9)</sup>。また、とくに85歳以上の高齢者を対象にした研究<sup>7)</sup>では、男性は加齢とともに漸減したが、女性では年齢との相関は認められなかった。以上のような変動パターンからDHEA, DHEASは老化の生化学的指標になると考えられている。

今回の我々の成績ではDHEASは年齢との相関は認められず、男女合わせた全体で百寿群は高齢対照群より有意に低値であり、沖縄県のDHEAについての成績でも百寿者の方が男女とも有意に低かった。以上の結果から、老化度を示すとされる副腎アンドロゲンが百寿者では保たれているということとはできず、加齢変化の延長線上にあるものと思われる。

LPOは動脈硬化の促進因子となることが知られているが、生体は十分な抗酸化機構をもっているため、安易にLPOが生じたり蓄積したりすることはないといわれる。沖縄県の成績では百寿者が高齢対照群に比してLPOが有意に低く、このことが百寿者の健康長寿の一因をなしていると推測しているが、我々の成績では百寿群の方が有意に高かった。我々の測定値は沖縄県の測定値に比して異常に高く、長期冷凍保存の影響を否定し得ないが、食習慣の違いによる沖縄県と愛知県の差であるのかも知れない。

HCPは冠, 末梢, 脳動脈の動脈硬化性疾患の危険因子となりうる事が明らかになってきている<sup>9)</sup>。百寿者はこのような動脈硬化性疾患を避けて生き延びてきたと考えられるので, HCYは低いと予想されたが, 案に相違して, 我々の成績でも沖縄の成績でも百寿者の方が高齢対照群よりも有意に高値を示した。HCYは男性が女性に比して高く<sup>9)</sup>、男女とも加齢とともに増加する<sup>10)</sup>が, 男性では中年期から, 女性では老年期から上昇するといわれる。我々の成績でもHCYは年齢と有意の相関を示した。したがってHCYに関しては百寿者は加齢変化の延長線上にあるものと思われる。

血清脂質も動脈硬化の重要な危険因子であるので, 百寿者の血清脂質の検討もきわめて重要である。我々の成績では百寿者は高齢対照群に比してTC, TG, HDLCのいずれも有意に低値を示した。沖縄の成績でも百寿者の方がいずれも低かったが, TCのみが有意であった。TC, TGが低いことは長寿の要因の一つになっていると思われる。また, 動脈硬化性疾患の独立した危険因子とされるLP(a)は我々の成績では有意差はなかった。

百寿者について追跡調査により生存群と死亡群に分けて調べた結果ではDHEAS, LPO, HCYのいずれも両群間に有意差はなかったもので, 長寿の要因としての関与はうすいと考えられるが, DHEASが1000ng/ml以上の4例はいずれも生存しており, これらの百寿者こそが"Supernormal person"ではないかと思われ, 更なる追跡が望まれる。

## E. 結 論

百寿者の血液生化学的危険因子を調べた結果, DHEAS, DHEAは愛知県, 沖縄県ともに低く, HCYは両県ともに高かった。LPOは両県で異なり, 愛知県では高く, 沖縄県では低かった。血清脂質に関してはTC, TG, HDLCのいずれも低値を示した。

## F. 引用文献

- 1) 鈴木 信: 日本の百寿者, 中山書店, 東京: 202-208, 1997.
- 2) 鈴木 信: 日本の百寿者, 中山書店, 東京: 110-119, 1997.
- 3) 鈴木 信, Bradley Willcox, 瑞慶覧涼子: 沖縄県百寿者の血漿総ホモシステイン値と種目別ADLとの相関に関する研究, 長寿科学総合研究平成9年度研究報告, Vol.5:269-273, 1998.
- 4) 秋坂真史, 安次富郁哉ら: 超高齢者の動脈硬化に関する医生物学的研究 - 百寿者における大動脈脈波速度と動脈硬化指数 - 日老医誌, 30:467-473, 1993.
- 5) W.Regelson & C.Colman: The Superhormone promise, Simon & Schuster, New York, 3 9-101, 1996
- 6) 岡部泰二郎, 名和田新: デヒドロエピアンドロステロン(DHEA), デヒドロエピアンドロステロンサルフェート(DHEA-S), 日本臨床, 53:460-463, 1995(増刊号中巻)
- 7) E.G.Birkenhager-Gillesse, J.Derksen, & A.M.Lagaar: Dehydroepiandrosterone sulphate(DHEAS) in the oldest old, aged 85 and over, Ann NY Acad Sci, 719:543-552, 1994.
- 8) G.N.Welch & J.Loscalzo: Homocysteine and atherothrombosis, N Engl J Med, 338 :15:1042-1050, 1998
- 9) A.Araki & Y.Sako: Determination of free and total homocysteine in human plasma by high-performance liquid chromatography. J Chromatogr, 422:43-52, 1987.
- 10) 佐古伊康, 荒木 厚ほか: 老年者の食事療法, 日老医誌, 25:231-237, 1988.

表1 DHEAS

		DHEAS (ng/ml)		
		百寿群	対照群	
愛知	男	1060.0 ± 938.2 (6)	1100.1 ± 398.4 (29)	NS
	女	473.3 ± 314.6 (34)	588.8 ± 334.2 (60)	NS
	全体	561.2 ± 491.5 (40)	755.4 ± 428.3 (89)	*

		DHEA (ng/ml)		
		百寿群	対照群	
沖縄	男	0.76 ± 0.34 (15)	2.59 ± 0.93 (29)	*
	女	0.62 ± 0.26 (19)	3.03 ± 1.33 (25)	*

NS: not significant. \*p<0.05

表2 過酸化脂質 (nmol/ml)

		百寿群	対象群	
愛知	男	6.55 ± 2.29 (6)	6.59 ± 1.87 (29)	NS
	女	7.49 ± 2.25 (33)	6.29 ± 1.50 (60)	**
	全体	7.34 ± 2.25 (39)	6.39 ± 1.63 (89)	*
沖縄	男	1.49 ± 0.51 (30)	3.15 ± 0.70 (11)	***
	女	1.72 ± 1.28 (109)	3.56 ± 0.81 (18)	***
	全体	1.67 ± 1.16 (139)	3.40 ± 0.79 (29)	***

NS: not significant, \* P<0.05, \*\* P<0.01, \*\*\* P<0.001

表3 ホモシステイン (nmol/ml)

		百寿群	対照群	
愛知	男	13.12 ± 3.32 (6)	14.41 ± 5.77 (29)	NS
	女	15.22 ± 5.13 (32)	10.74 ± 3.64 (60)	***
	全体	14.89 ± 4.92 (38)	11.94 ± 4.74 (89)	**
沖縄	男	15.8 ± 4.7 (15)	14.2 ± 2.3 (20)	NS
	女	16.0 ± 5.6 (55)	12.5 ± 4.6 (17)	*
	全体	15.9 ± 5.4 (70)	13.4 ± 3.6 (37)	**

NS: not significant, \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001

表4 血清脂質

	百寿群	対照群	
TC (mg/dl)			
愛知	177.69 ± 35.16 (32)	204.69 ± 35.53 (89)	***
沖縄	166.2 ± 33.3 (40)	207.6 ± 36.0 (92)	***
TG (mg/dl)			
愛知	95.75 ± 53.80 (32)	140.08 ± 74.74 (89)	***
沖縄	108.3 ± 46.8 (40)	129.1 ± 73.7 (92)	NS
HDL C (mg/dl)			
愛知	46.47 ± 13.75 (32)	55.22 ± 14.22 (89)	**
沖縄	49.8 ± 10.6 (40)	52.1 ± 11.2 (92)	NS
Lp(a) (mg/dl)			
愛知	16.22 ± 14.83 (32)	16.20 ± 14.85 (89)	NS

NS: not significant, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001

表5 年齢との相関係数

	全体	男性	女性
DHEA-S (ng/ml)	-0.17 N.S.	-0.01 N.S.	-0.17 N.S.
過酸化脂質 (nmol/ml)	0.20*	-0.03 N.S.	0.27**
ホモシステイン (nmol/ml)	0.34***	-0.01 N.S.	0.50***

N.S.: not significant, \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001

表6 DHEAS・過酸化脂質・ホモシステインと各項目との相関係数

	DHEAS			過酸化脂質			ホモシステイン		
	全体	男	女	全体	男	女	全体	男	女
・DHEAS									
過酸化脂質									
ホモシステイン					*				
アルブミン	* 0.23		* 0.27			*	** -0.24		*** -0.38
BUN				* 0.22	* 0.40				* 0.27
TC			* 0.27		* 0.40				* -0.22
HDLc				*** -0.31		** -0.31			* -0.22

\* P<0.05 \*\* P<0.01 \*\*\* P<0.001

表7 生存例と死亡例の比較

	生存群	死亡群	
男	6	0	
女	12	22	
全体	18	22	
DHEAS (ng/ml)	693.6 ± 691.0	452.9 ± 186.4	NS
過酸化脂質 (nmol/ml)	7.24 ± 2.36	7.42 ± 2.21	NS
ホモシステイン (nmol/ml)	13.23 ± 5.35	16.23 ± 4.20	NS

NS: not significant



# 沖縄地方および東海地方の脳組織における advanced glycation end productおよび その受容体RAGEの発現と加齢との 関連についての検討

道勇 学 (名古屋大学医学部神経内科学講師)  
出井 里佳, 若井 正一, 武田 章敬, 祖父江 元 (名古屋大学医学部神経内科学)  
伊藤 悦男 (琉球大学医学部病理学第一)  
宮田 敏男 (東海大学総合医学研究所)

advanced glycation end products (AGE) の一つである carboxymethyllysine (CML), およびAGEの受容体であるRAGEに対する抗体を独自に作製し、東海地方脳、アルツハイマー病(AD)脳、沖縄地方脳におけるCML,RAGEの局在を免疫組織化学的に検討した。加齢に伴って神経細胞内のCML,RAGE沈着は増加していた。AD脳においては、神経細胞内沈着に加え神経細胞外沈着が増加していた。脳のCML,RAGEに関して沖縄、東海両地域間に相違はなかった。

キーワード：Advanced glycation end products, RAGE, 東海, 沖縄, 免疫組織化学

## A. 研究目的

Advanced glycation end products(AGE)は、糖とタンパクとの非酵素的反応によりSchiff基を形成し、Amadori産物を経て、長期間における縮合、脱水、断片化の末に形成される非可逆性物質であり、現在までにcarboxymethyl-lysine (CML), pentosidine, pyrraline, crosslineなど多量の構造の存在が知られている。AGEは、monocyte からTNF, IL-1, IL-6などのサイトカインの放出を促すこと、酸化ストレスなど様々な環境要因によりその産生が増加することが知られている<sup>(1,2)</sup>。こうして、AGEsは加齢、糖尿病、尿毒症、血管損傷透析に伴うアミロイドーシスなど様々な病的状態で組織に沈着すると考えられている<sup>(3,4)</sup>。

中枢神経系におけるAGEは、老人斑との関連で注目を集めるようになった。すなわちア

ルツハイマー病 (AD) 剖検脳において老人斑が抗AGEs抗体によって陽性に染色され<sup>(5)</sup>、さらにin vitroの研究でAGEがβ蛋白の凝集を促進し老人斑の形成に関与しているのではないかの報告された<sup>(6,7)</sup>。さらに、AGEのレセプターであるRAGEが特異的にβ蛋白と結合することが近年明らかにされるに及び<sup>(8)</sup>、アルツハイマー病の神経細胞死におけるRAGEの関与が考えられてきている。

一方、ADにおけるもう一つの病理学的なhallmarkであるneurofibrillary tangle(NFT)とAGEとの関連については、NFTの主要構成成分であるtau蛋白がNFTにおいてはAGE化されていると報告されている<sup>(9)</sup>。

これらの一連の報告はAGE, RAGEが中枢神経の変性に大きく関与していることを示唆している。しかし、現在までのところヒト脳

における加齢および病的状態におけるAGE, RAGEの役割を系統的に研究した報告は見られず、とくに神経細胞変性とAGE, RAGEとの関連についての知見は乏しいのが現状である。

沖縄地方は全国的にみて長寿であることが知られている。長寿を来す要因は複雑で多様であると推定されるが、その一つとしてin vivoにおけるAGE, RAGEの生成と組織沈着の違いが関わっている可能性が考えられる。中枢神経系においてこの仮説が成り立ちうるか否かを検討する目的で、沖縄地方と東海地方との脳組織における、AGE, RAGEの加齢に伴う発現について、免疫組織化学的に比較検討した。

## B. 研究方法

臨床病理学的に脳に器質的疾患を有さない剖検脳24例（沖縄地方脳11例、東海地方脳13例）を用いた。剖検時平均年齢は、沖縄地方脳50.9+19.2歳(12歳-78歳)、東海地方脳60.7+25.2歳(17歳-82歳)であった。剖検時年齢によって、若年群と老齢群とに2分した。また上記とは別に、東海地方で得られた7例のAD剖検脳も用いた。

以下の手順によりpolyclonal抗CML抗体を作製した。まずAGEにて修飾したkeyhole limpet hemocyanine (KLH)にてrabbitを免疫した。得られた血清からaffinity gel protein A agaroseを用いてIgGを精製した。次にimmobilized AGE-modified BSAを用いてCNBr-activated Sepharose 4B columnに吸着させることで更なる精製を行った。こうして得られたpolyclonal抗AGE抗体は、western blottingにて、Amadori-BSA, pentosidine-BSAともに認識せず、CML-BSAのみ認識した。このことから我々が作製した抗体は主としてCMLに対する抗体であることが判明した。また市販のmonoclonal抗CML抗体も用いた。

polyclonal抗RAGE抗体の作成は、ヒトRAGE蛋白のアミノ酸配列を基にペプチドを合成し、RAGEに対するpolyclonal抗体を作成し、rabbitを免疫した。得られた血清からIgGを精製した。こうして得られた抗体は、western blottingにてrecombinant RAGE蛋白を特異的に認識した。

剖検脳は全て10%ホルマリンにて固定し、パラフィン包埋し、3mmの厚さにて薄切した。切片は0.3%H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>にて30minインキュベートし、human serumにてブロックした後、上記の抗体を一次抗体として室温にて1hrインキュベートした。その後ABC法(ABC staining kit, Vectastain, Burlingham, USA)により免疫組織化学的に染色し、DABにて発色した。光顕下にて海馬CA4領域を観察し、単位面積当たりの、染色陽性神経細胞とneuropilの染色陽性物質とをカウントした。

## C. 研究結果

### 1、東海地方剖検脳

神経細胞質内にCML, RAGEの沈着を認めた。この細胞質内沈着を示す神経細胞の比率は、若年群と比較して老齢群において有意に高かった。老齢群とAD群との比較では、有意な差を認めなかった。細胞質内沈着に加えて、細胞質外にもCML, RAGEの沈着を認めた。この細胞質外沈着物質は、若年群と比べて老齢群において有意に多かった。更に、老齢群に比べてAD群において有意に多かった。

### 2、沖縄地方剖検脳

東海地方剖検脳と同様の結果であった。すなわち、CML, RAGEの細胞質内沈着を示す神経細胞の比率は、若年群と比較して老齢群において有意に高かった。また、CML, RAGEの細胞質外沈着物質は、若年群と比べて老齢群において有意に多かった。

## D. 考 察

2種類のタイプのCML, RAGE沈着が免疫

組織化学的に確認された<sup>(10, 11)</sup>。一つは神経細胞質内の沈着であり、もう一つは神経細胞外の沈着である。前者の沈着は老化に伴って増加していた。この結果は、CML, RAGEの生成および沈着が脳の加齢と密接に関連していることを示している。

一方、CML, RAGEの神経細胞外沈着はADにおいて特徴的に増加していた。この事実は、ADは単なる正常加齢の延長ではなくて、明らかな病的過程を伴っていることを示唆している。AGEの蓄積は加齢とともに酸化的ストレスを始めとする様々な環境因子により影響を受けることが知られている。従って脳のAGE, RAGEを検討することは加齢に影響を与えるこれらの要因の指標になると考えられる。

沖縄が長寿県であることはよく知られているが、本研究において、沖縄、東海両地域間に、老化に伴うCML, RAGEの沈着に大きな相違を見なかった。今後さらに検討を要するが、沖縄の長寿の要因は脳のCMLの沈着の相違に帰することができないと考えられる。しかし、AGEには多種の存在があり、各々によってin vivoでの発現に相違があることが知られている。従って、pentosidine, pyrrolidineなどのAGEにおいては、CMLと異なり、東海地方脳と沖縄地方脳との間に相違がある可能性は否定できない。今後はCML以外のAGEについても同様な検討を要すると考えられる。

## E. 結 論

加齢に伴って脳組織のCML, RAGE沈着は促進される。脳のCML, RAGEに関して沖縄、東海両地域間に相違はない。

## F. 引用文献

1) Iida Y et. al. b2-microglobulin modified with advanced glycation end products induces interleukin-6 from human macrophages: role in the pathogenesis of hemodialysis-

- associated amyloidosis. *Biochem Biophys Res Comm* 201: 1235-1241, 1994.
- 2) Miyata T et. al. Monocyte/macrophage response to b2-microglobulin modified with the advanced glycation end products. *Kidney Int* 49: 538-550, 1996
- 3) Miyata T et. al. b2-microglobulin modified with advanced glycation end products is a major component of hemodialysis-associated amyloidosis. *J Clin Invest* 92: 1243-1252, 1993.
- 4) Miyata T, et. al. Identification of pentosidine as a native structure for advanced glycation end products in b2-microglobulin-containing amyloid fibrils in patients with dialysis related amyloidosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 2353-2358, 1996.
- 5) Smith MA et. al. Advanced Maillard reaction end products are associated with Alzheimer disease pathology. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 5710-5714, 1994.
- 6) Vitek MP et. al. Advanced glycation end products contribute to amyloidosis in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 4766-4770, 1994.
- 7) Ledesma MD et. al. b-protein from Alzheimer's disease patient is glycosylated at its tubulin-binding domain. *J Neurochem* 65: 1658-1664, 1995.
- 8) Yan SD et. al. RAGE and amyloid- $\beta$  peptide neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Nature* 382: 685-691, 1996.
- 9) Yan SD et. al. Glycosylated tau protein in Alzheimer's disease: a mechanism for induction of oxidant stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 7787-7791, 1994.
- 10) Takeda A et. al. Immunohistochemical study of advanced glycation end products in aging and Alzheimer's disease brain. *Neurosci Lett* 221: 17-20, 1996.
- 11) Horie K et. al. Immunohistochemical localization of advanced glycation end products, pentosidine, and carboxymethyllysine in lipofuscin pigments of Alzheimer's disease and aged neurons. *Biochem Biophys Res Comm* 236: 327-332, 1997.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- (1) Takeda A et al: Immunohistochemical study of advanced glycation end products in aging and Alzheimer's disease brain. *Neurosci. Lett.* 221:17-20, 1996
- (2) Horie K et. al. Immunohistochemical localization of advanced glycation end products, pentosidine, and carboxymethyllysine in lipofuscin pigments of Alzheimer's disease and aged neurons. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 236:327-332, 1997
- (3) Takeda A et. al. Advanced glycation end products colocalized with astrocytes and microglial cells in Alzheimer's disease brain. *Acta Neuropathol* 95: 555-558, 1998
- (4) 武田章敬、永松正明、祖父江元：Advanced glycation end products (AGEs) -脳神経系における意義 *CLINICAL NEUROSCIENCE* 15 (10):108, 1997
- (5) Niwa, H et al. Accelerated formation of N-(carboxymethyl)Lysine, an advanced glycation end product, by glyoxal and 3-deoxyglucosone in cultured rat sensory neurons. *Biochem and Biophys Res Comm* 248: 93-97, 1998

### 2. 学会発表

- (6) 武田章敬、安田武司、若井正一、水野桂子、祖父江元、米山榮、出口晃 浜口均、川村陽一、渡辺正樹：アルツハイマー型老年痴呆および加齢に伴う advanced glycation end products (AGEs) の脳組織における出現についての検討 第39回日本老年医学会学術集会, 東京, 1997. 6 日本老年医学会雑誌 34: 681, 1997
- (7) 武田章敬、安田武司、若井正一、水野桂子、李攻、祖父江元、米山榮、渡辺正樹、橋詰良夫：アルツハイマー型老年痴呆および加齢に伴う advanced glycation end products (AGEs) の脳組織における出現についての検討 第38回日本神経学会総会, 横浜, 1997. 5
- (8) 平成8年度厚生省長寿医療委託研究「痴呆症の病因に関する総合的研究」班  
研究分担者：祖父江元  
共同研究者：武田章敬、安田武司、若井正

アルツハイマー型老年痴呆および加齢脳における advanced glycation end products (AGEs) の出現についての検討, 大府, 1997. 2

- (9) 若井正一、武田章敬、祖父江元、宮田敏男  
アルツハイマー病(AD)脳における advanced glycation end products(AGE)とその受容体(RAGE)の局在についての検討  
第39回日本神経学会総会 京都, 1998, 5
- (10) 若井正一、武田章敬、祖父江元、宮田敏男  
アルツハイマー病(AD)脳における advanced glycation end products(AGE)とその受容体(RAGE)の局在についての検討  
第40回日本老年医学会総会 福岡, 1998, 6