

Fig 1. 前腕動脈内皮依存性血管拡張度と末梢血NOx濃度との関係

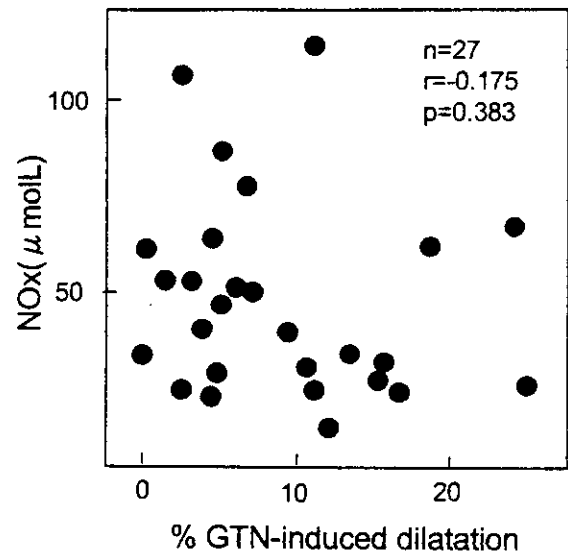


Fig 2. ニトログセリン負荷後の内皮非依存性血管拡張度と末梢血NOx濃度との関係

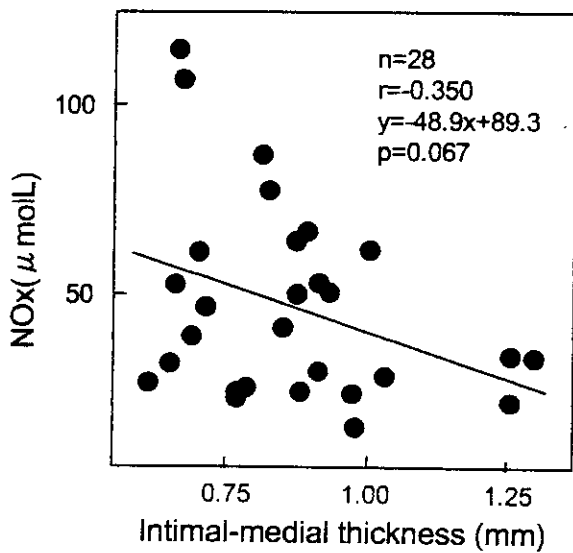


Fig 3. 総頸動脈内膜中膜複合体厚 (IMT) と末梢血NOx濃度との関係

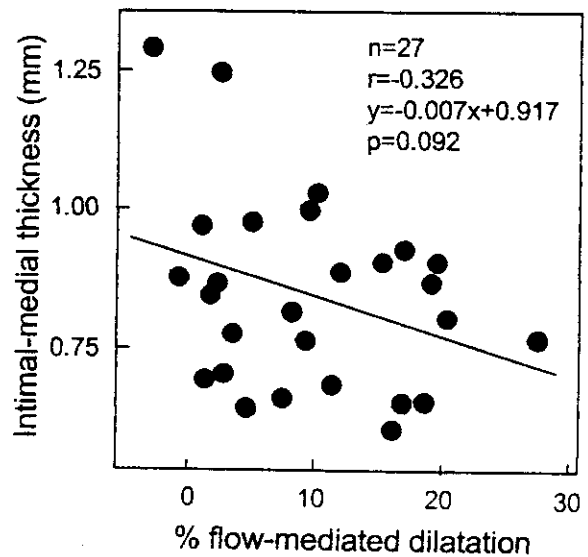


Fig 4. 前腕動脈内皮依存性血管拡張度とIMTの関係

高齢糖尿病患者の糖化反応最終産物（AGE）と認知機能低下との関連についての研究

分担研究者 荒木 厚 東京都老人医療センター内分泌科医長

研究要旨：高齢糖尿病の認知機能低下要因を調べるために、外来通院中の高齢糖尿病患者 336 例（平均年齢 74 歳）を対象に、血中 AGE 濃度を測定し、認知機能との関連について検討した。血中 AGE は、カルボキシメチルリジンを EIA 法で測定した。認知機能は MMSE、WAIS-R の符号、Benton、Stroop テストなどで評価した。糖尿病患者の血清 AGE 濃度は高齢、長期罹病期間、高血糖である程、高値を示した。血清 AGE 濃度は WAIS-R の符号や Stroop テストの結果と有意の関連を示し、AGE 濃度が高いほど、注意集中力、知的処理速度が低下した。AGE 濃度は脳 MR 上の脳梗塞とは関連を認めなかった。糖尿病患者の血清 AGE 高値は、脳梗塞の存在とは独立に、注意集中力などの認知機能低下と関連を示した。

A. 研究目的

高齢糖尿病患者の認知機能は非糖尿病患者と比べて低下するという報告がある¹⁾。われわれは、これまで、高齢糖尿病患者の認知機能の低下要因として、加齢、高血糖、無症候性を含めた脳梗塞の合併などが重要であることを明らかにしてきた²⁾。また、頻回の重症の低血糖も糖尿病患者の認知機能低下させることが報告されている³⁾。

一方、糖尿病患者では、蛋白のアミノ酸とブドウ糖が反応する糖化反応が生体内で起こり、最終的にカルボキシメチルリジンやペントシジンなどの糖化反応最終産物（AGE）が組織に蓄積する。AGE は R A G E

などの受容体と反応し、サイトカインや成長因子などの生理活性物質を産生し、酸化ストレスの亢進をもたらす。したがって、AGE の産生は老化や糖尿病の合併症の成因として注目されている。

最近、AGE はアルツハイマー病の成因でも重要な役割を示すのではないかと考えられている。AGE は、アルツハイマー病の脳、とくに老人斑や神経原性変化の部位に蓄積する⁴⁾。また、AGE は、*in vitro* の成績では、直接、または RAGE との反応後により、酸化ストレスを介して神経細胞毒性や β アミロイド凝集作用があることが報告されている⁵⁾。

これまで、ヒトの血液中の

AGE と認知機能との関連については報告がほとんどない。そこで、高齢者糖尿病の認知機能低下要因を調べる目的で、高齢糖尿病患者を対象に血中 AGE 濃度を測定し、認知機能との関連について検討した。

B. 研究の対象と方法

対象は外来通院中の高齢糖尿病患者 336 例で、平均年齢 74 ± 6 歳（男 125 例、女 216 例）、罹病年数 14 ± 8 年である。治療法は食事療法 101 例、経口血糖経口剤 181 例、インスリン治療 54 例である。腎不全患者（血清クレアチニン濃度 1.5 mg/dl 以上）は除外した。血清 AGE 濃度は EIA 法で主として AGE の一つであるカルボキシメチルリジンとクロス反応する物質を測定した。

認知機能は、ミニメンタルテスト (MMSE)、WAIS-R (符号、数字逆唱、類似、絵画配列)、Benton の視覚記銘検査の正解数と誤謬数、Stroop テストを用いて、多面的に評価した。WAIS-R の符号は、注意集中力や複雑な精神運動技能、Stroop テストは注意集中力や知的処理速度、Benton の視覚記銘検査は学習、記憶力、WAIS-R の類似は概念化（抽象能力）、絵画配列は問題解決能力をみる検査であると言われている。

脳梗塞は、脳 MR 上の T2 強調画像で高信号、かつ T1 強調画像で低信号の 3 mm 以上局所性病変と定義した。

AGE と他の因子との関連は ANOVA または Spearman の相関を用いて検討した。

（倫理面での配慮）

AGE を含む血液検査や認知機能の検査に関しては、患者に研究の趣旨の十分な説明を行い、同意書を取得後に行った。尚、本研究に関しては、当施設における倫理委員会の許可も得られている。

C. 研究結果

1) 糖尿病患者の血清 AGE 濃度は年齢、罹病期間と有意の関連を示し、高齢、長期罹病期間であるほど高値を示した。

2) HbA1c が 7.0% 未満、7.0～7.9%、8.0% 以上の 3 群に分けて検討すると、AGE 濃度 (1 mU/ml) は 2.99 ± 1.19 、 3.22 ± 1.12 、 3.40 ± 0.95 と血糖コントロールが不良であるほど、有意に増加した ($P = 0.01$, ANOVA)。

3) 血清 AGE 濃度は認知機能の WAIS-R の符号 ($r = -0.15$, $P < 0.05$)、Stroop テスト ($r = 0.18$, $P < 0.05$)、MMSE ($r = -0.10$, $P < 0.10$) の結果と有意または有意傾向の関連を示した。符号や Stroop テストの結果を 3 段階に分けて検討した結果を図 1 に示す。

即ち、AGE 濃度が高いほど、注意集中力や知的処理速度が低下した。しかし、AGE は他の認知機能である数字逆唱、類似、絵画配列、Benton 視覚記銘検査の結果とは関連を認めなかった。

一方、血糖コントロールの指標である HbA1c と認知機能との相関は、Benton の視覚記銘 ($r = -0.14$, $P < 0.05$) と WAIS-R の符号 ($r = -0.17$, $P < 0.05$) と有意または有意傾向を示したが、Stroop テスト ($r = 0.09$, n.s.)、MMSE ($r = -0.03$, n.s.) とは有

意の関連を示さず、血中 AGE 濃度とは異なった相関パターンを示した。

4) 血清 AGE 濃度は脳 MR で診断した脳梗塞の有無やその数とも関連を認めなかった。

5) 血清 AGE 高値と符号で示される認知機能低下（注意集中力低下）との関連は、重回帰分析により HbA1c の影響を調整しても有意であった。

D. 考察

高齢糖尿病患者の血中 AGE のカルボキシメチルリジンを測定し、高齢であるほど、罹病期間が長期であるほど、血糖コントロールが不良であるほど、高値を示した。このことは、この血中 AGE が長期間の（代謝回転が遅い）蛋白の糖化反応を反映している指標の一つであることを支持する結果である。HbA1c は 2 ヶ月間の血糖コントロールの指標であるのに対し、AGE は数年間の血糖コントロールの指標になるかもしれない。

血中 AGE の増加は糖尿病患者の認知機能低下、とくに符号や Stroop テストにみられるような注意集中力や知的処理能力の低下と関連を示した。しかし、視覚記憶力や、抽象化、問題解決、計算などの認知機能とは関連を認めなかった。さらに、この対象の糖尿病患者には明らかな痴呆患者は含まれていない。したがって、この糖尿病患者の AGE 増加は、痴呆というよりも、軽度の認知機能低下 (mild cognitive impairment) につながるということが考えられる。この高齢糖尿病患者の注意集

中力低下は、軽度であっても、血糖降下剤薬の自己管理など影響を及ぼす可能性があるもので、臨床上注意を要するものと思われる。

血中 AGE 濃度の増加は、脳血管障害（脳梗塞）を介して、認知機能低下と関連しているのかもしれない。しかし、脳 MR で診断した脳梗塞の合併例と非合併例の比較では、AGE 濃度は有意の差を認めなかった。また、脳梗塞の数と AGE の濃度との関連も見られなかった。したがって、AGE と認知機能低下との関連は、血管合併症の症候性、または無症候性脳梗塞では説明できないようである。

また、以前報告したように高血糖は認知機能低下と関連することから、AGE の認知機能低下も単に、この血糖と認知機能との関係を反映している可能性がある。しかし、AGE と種々の認知機能との関連のパターンは、HbA1c と認知機能との関連のパターンと異なることや重回帰分析で HbA1c を調整しても、血中 AGE と WAIS-R の符号で示される注意集中力低下とが関連することより、AGE と認知機能低下との関連は、血糖コントロールとは独立したものであると思われる。

E. 結論

高齢糖尿病患者の血清 AGE 高値は、脳梗塞の存在とは独立に、注意集中力などの認知機能低下と関連を示した。高齢糖尿病患者における AGE 蓄積が動脈硬化の合併症とは独立に中枢神経に影響を及ぼす可能性が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Weiss MF, Erhard P, Kader-Attia FA, Wu YC, Deoreo PB, Araki A, Glomb MA, Monnier VM: Mechanisms for the formation of glycoxidation products in end-stage renal disease. *Kidney International* 57:2571-2585, 2000.
- 2) 荒木 厚、風間広仁、井上潤一郎、服部明德、堀内敏行、細井孝行、折茂肇、井藤英喜: 高齢糖尿病患者の血漿ホモシステイン濃度と無症候性脳梗塞、症候性脳梗塞、および虚血性心疾患. *Diabetic Macroangiopathy* 9:46-52, 2000.
- 3) 荒木厚、室谷ゆかり、井藤英喜: 高齢者のQOL評価法. *内科* 87:229-234, 2001.
- 4) 森洋子、関口富士子、加藤三枝、山口終子、荒木 厚: 糖尿病教育クリティカルパス - 自己効力感の向上をめざした高齢者の糖尿病教育入院を試みて -. *Geriatric Medicine* 38:2000-2003, 2000.
- 5) 荒木 厚: 高齢者の糖尿病-QOL の視点から 別冊総合ケア: 「健康寿命」と生活の質, 亀山正邦監修、琵琶湖長寿科学シンポジウム実行委員会編、医歯薬出版、30-34, 2001.

2. 学会発表

- 1) 荒木 厚、室谷ゆかり、風間広仁、堀内敏行、井上順一郎、服部明德、井藤英喜: 高齢糖尿病患者の認知機能低下要因について - 無症候性脳梗塞と血糖コントロールの影響. 第43回糖尿病学会年次学術総会, 名古屋, 5月, 2000
- 2) 室谷ゆかり、荒木 厚、風間広仁、井上潤一郎、堀内敏行、服部明德、井藤英喜: 高齢糖尿病患者における well-being の低下要因について - 5年間の縦断調査による検討. 第43回糖尿病学会年次学術総会, 名古屋, 5月, 2000.
- 3) 荒木 厚、藤掛不二子、室谷ゆかり、風間広仁、井上潤一郎、堀内敏行、服部明德、細井孝之、井藤英喜、折茂肇: 高齢糖尿病患者の認知機能低下は無症候性脳梗塞と

高血糖と関連する. 第42回日本老年医学会総会, 仙台, 6月, 2000.

- 4) 室谷ゆかり、荒木 厚、風間広仁、井上潤一郎、堀内敏行、服部明德、細井孝之、井藤英喜、折茂肇: 高齢糖尿病患者における well-being に及ぼす心理的、社会的要因について - 5年間の縦断調査による検討. 第42回日本老年医学会総会, 仙台, 6月, 2000
- 5) 高橋光子、荒木 厚、井藤英喜: 高齢糖尿病患者における簡易栄養食事指導の試み. 第42回日本老年医学会総会, 仙台, 6月, 2000.
- 6) 森洋子、山口終子、関口富士子、加藤三枝、長崎礼乃、荒木 厚: 自己効力感の向上をめざした高齢者における糖尿病教育のクリティカルパス入院の試み. 第42回日本老年医学会総会, 仙台, 6月, 2000.
- 7) 荒木 厚: ホモシステインと血管障害. 第6回東京血管代謝研究会, 東京, 6月23日, 2000.
- 8) 荒木 厚: 高齢者糖尿病の治療 - 医師の立場から. 第15回奥州糖尿病教育担当者セミナー, 秋田, 7月, 2000.
- 9) 荒木 厚: 高齢糖尿病患者の治療 - 視覚障害の場合. 第4回高齢者糖尿病治療研究会, 東京, 10月, 2000.
- 10) 荒木 厚、室谷ゆかり、藤掛不二子、井藤英喜: 糖尿病患者における血中AGE濃度と認知機能との関連について. 第10回メイラード研究会, 長良川, 10月, 2000.

高齢者軽症糖尿病の長期予後に関する研究

分担研究者 阿古 潤哉 東京大学医学部老年病科助手

研究要旨 高齢者軽症糖尿病の長期予後予測における血流依存性血管拡張反応 (FMD) の意義について検討した。60 歳以上の患者全体で見ると、FMD の低下 (<3.5%) は脳心血管疾患の発症と関連していた。また、60 歳以上の糖尿病患者 (HbA1c6.0 以上 10.0 未満) では、FMD の低下 (<3.5%) が脳心血管疾患の発症と関連している傾向が見られた。高齢者糖尿病患者の予後を考える上で血流依存性血管拡張反応を考慮することは有用であることが示唆された。

A. 研究目的

糖尿病の治療目的は、微小血管障害の予防とともに冠動脈疾患や脳血管障害などの動脈硬化性疾患の発症を予防することにある。動脈硬化の定量的評価法を加味すれば個別の患者の動脈硬化性疾患の発症リスクをより鋭敏に予知できる可能性がある。このことは、動脈硬化性疾患の発症頻度が多い高齢者において特に重要であると思われる。

血管内皮機能の低下は動脈硬化の初期変化として重要な所見である。血管内皮機能の低下は超音波装置を用いた血流依存性血管拡張反応 (Flow-mediated dilatation; FMD) により非侵襲的に検出可能である。我々は、糖尿病をはじめ高血圧、高脂血症、肥満などの動脈硬化リスクの重積によりで FMD が低下すること、FMD が頸動脈肥厚など他の動脈硬化検査法と相関すること、中高齢者における FMD の低下が動脈硬化性疾患の発症と関連す

ることなどをすでに報告してきた。FMD は高齢者の糖尿病患者における動脈硬化性疾患の発症リスクと関連することが考えられる。

以上の点を背景として、高齢者糖尿病患者における FMD の低下が動脈硬化性疾患の発症と関連するかどうかを検討することを目的とした。

B. 研究方法

東京大学医学部附属病院外来通院中および入院中に動脈硬化評価目的に FMD を検査された 60 歳以上の症例 121 名を対象とした。各症例の臨床背景は FMD 検査時に調査した。FMD 検査は、超音波装置 (東芝、SSA-270A) と 7.5-MHz 末梢血管用プローブを用いて、従来報告している方法により一人の検者が行った。安静時の右上腕動脈 (肘より 3-5 cm 上部) 血管径、および 5 分間の駆血解除後の反応性充血時血管径を測定し、血管径の増加率を %FMD と

して表した。

各症例における経過中の脳心血管イベントの発生は、カルテ閲覧および通院中断症例では電話による聞き取りにより調査した。脳心血管イベントは、冠動脈疾患（心筋梗塞、狭心症）、心不全、脳血管障害、末梢血管障害の新規発症および心突然死とした。電話による聞き取りでイベントの発生が疑われた場合、受診医療機関から正確な情報を得た。フォローアップ期間は、平均 42.6 ± 18.3 月（mean \pm SD）であった。

これまでの我々の中高齢者における研究結果から、%FMD 3.5 未満が脳心血管イベント発症リスクとなることが判明しているため、今回も %FMD 3.5 と %FMD <3.5 の2群に分けて検討した。

C. 研究結果

1) 高齢者全体における FMD と脳心血管イベントの発生

60 歳以上の症例（121 名）を %FMD 3.5 の群（66 名）と %FMD <3.5 の群（55 名）に分けた。両群間に年齢、性、高脂血症、脳心血管疾患の既往など背景因子には有意差はなかった。脳心血管イベントは、%FMD 3.5 の群では 8 例であったのに対し、%FMD <3.5 の群では 18 例にみられた。生存分析では %FMD <3.5 の群で有意にイベント発生が多かった（Logrank 検定 $p < 0.001$ ）。

2) 高齢者軽症糖尿病における FMD と脳心血管イベントの発生

HbA1c 6.0 以上 10.0 未満の 60 歳以上の軽度糖尿病症例（49 名）を %FMD 3.5 の群（27 名）と %FMD <3.5 の群（22 名）に

分けた。両群間に年齢（ 67.9 ± 6.5 対 68.1 ± 6.5 , mean \pm SD）、性、合併症の頻度、HbA1c などの背景因子には有意差はなかった。脳心血管イベントは、%FMD

3.5 の群では 4 例であったのに対し、%FMD <3.5 の群では 6 例にみられた。生存分析では %FMD <3.5 の群で、有意差はつかなかったものの、イベント発生が増加する傾向を認めた（Logrank 検定 $p = 0.053$ ）。（図 1）

D. 考察

今回の研究により、高齢者全体でみると FMD の低下（<3.5%）が脳心血管疾患の発症リスクとなることが判明した。高齢者軽症糖尿病に限定した場合も、FMD の低下（<3.5%）が脳心血管疾患の発症リスクとなる傾向が見られた。いかなる患者が脳心血管イベントの高リスク患者であるかを簡便に層別化する方法として、FMD は有用である可能性がある。今後も症例を増やして更なる有意差を検討する必要があると考えられる。

今回の予後調査において、平均約 3.5 年間のフォローアップ期間中に、FMD 低下群の多数例に脳心血管イベントの発生を認めた。これは対象症例の多くが何らかの合併症を有し、しかも半数以上が脳心血管疾患の既往を有する、つまり高リスク症例であることによると思われる。今後は一次予防の検討、合併症のない高齢者軽症糖尿病での検討などが必要である。

FMD 低下の基準を 3.5% 未満としたのは、中高齢者全体における検査値の分布で 25 パーセンタイル、75 パーセンタイルがそれぞれ 3.5%、7.0%であったこと、FMD 3.5%

未満の群が中高齢者では脳心血管疾患の発症リスクが高かったことによる。今回同様の基準により発症リスクとの関係が示されたわけであるが、高齢者糖尿病患者における高リスクの判定を FMD 3.5%未満とすることが妥当であるか否かは今後の検討を要する。また、FMD 検査は各施設の検査値にも隔たりを認めており、臨床検査として一般化するには現時点では問題が残されているといえる。動脈硬化度を非侵襲的に計測する方法は他にもいくつか存在し、超音波による頸動脈肥厚、脈波速度、超高速 CT による冠動脈石灰化評価などが挙げられる。非侵襲的かつ簡便な動脈硬化度の測定方法が開発されれば、さらに一般臨床の場で適用しやすい「動脈硬化度を加味した高齢者糖尿病の管理基準」が作成できると考えられる。今後もわれわれは FMD の検査法の改良などの検討を行ってゆく予定である。

E. 結論

血流依存性血管拡張反応の低下は、高齢患者において脳心血管疾患の発症と関連していた。軽症糖尿病患者の予後を考える上で血流依存性血管拡張反応を考慮することは有用であることが示唆された。

F. 健康危険情報

特記すべき事項無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hashimoto M, Kozaki K, Eto M, Akishita M, Ako J, Iijima K, Kim S, Toba K, Yoshizumi M, Ouchi Y.

Association of coronary risk factors and endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery. *Hypertens Res.* 23:233-8, 2000

- 2) Sudoh N, Toba K, Akishita M, Ako J, Hashimoto M, Iijima K, Kim S, Liang YQ, Ohike Y, Watanabe T, Yamazaki I, Yoshizumi M, Eto M, Ouchi Y. Estrogen Prevents Oxidative Stress-Induced Endothelial Cell Apoptosis in Rats. *Circulation.* 103: 724-729, 2001

2. 学会発表

- 1) Ako J, Yoshizumi M, Ouchi Y: Cell density determines cell cycle arrest and apoptosis in vascular smooth muscle cells. 12th International Symposium on Atherosclerosis, Stockholm, 2000.6.25-29
- 2) Liang YQ, Kim S, Akishita M, Yoshizumi M, Hashimoto M, Ako J, Iijima K, Ohike Y, Watanabe T, Sudoh N, Toba K, Ouchi Y: Estrogen Attenuates Ovariectomy-Induced Body Weight Gain Through Estrogen Receptors in the Central Nervous System. 73rd Scientific Sessions of American Heart Association, New Orleans, 2000, 11.12-15
- 3) 橋本正良, 吉栖正雄, 秋下雅弘, 金承範, 阿古潤哉, 飯島勝矢, 渡辺徳光, 大池裕美子, 須藤紀子, 江頭正人, 他: 上腕動脈における血流依存性血管

拡張能とその後の心血管イベントとの関連. 第 64 回日本循環器学会学術集会、大阪、2000.4.1-3

H. 知的所有権の所有状況

1. 特許取得

なし

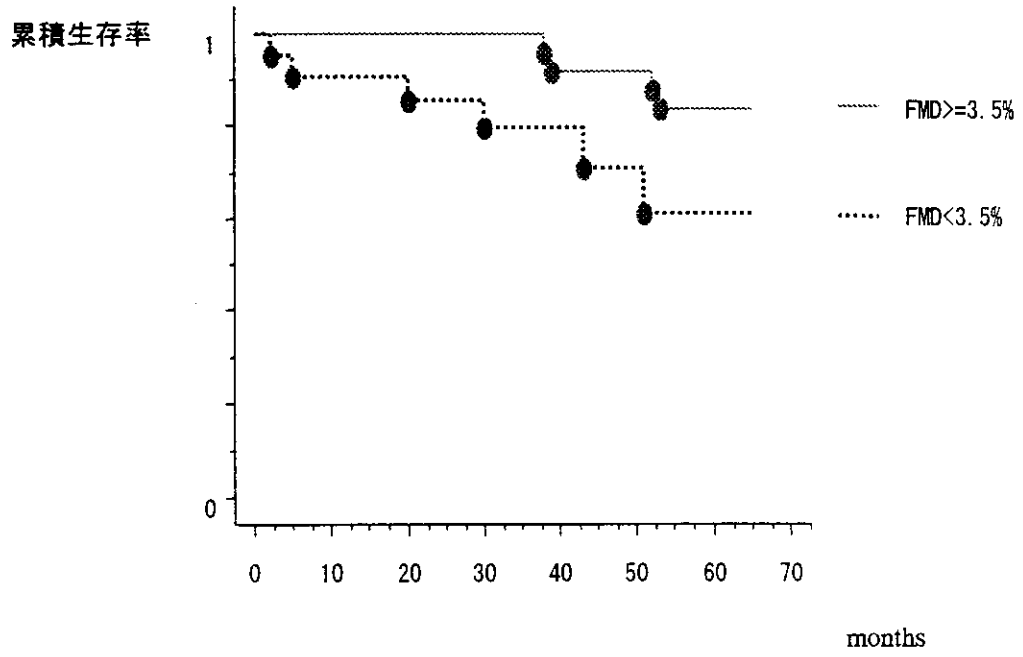
2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

图 1



Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

1. 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
横野浩一	増加する高齢者糖尿病の管理にむけて	糖尿病	41	779-780	1998
横野浩一	糖尿病	日本老年医学会 雑誌	35	665-668	1998
横野浩一	高齢者糖尿病	日本老年医学会 雑誌	36	857-860	1999
櫻井孝、遠藤英俊、 横野浩一	高齢者糖尿病の理解	訪問看護と介護	4	3-9	1999
櫻井孝、楊波、高田 俊宏、横野浩一	シナプスにおける糖エネルギー代謝の 可塑的变化と神経細胞死	日本老年医学会 雑誌	37	962-965	2000
Sakurai T, Akiyama H, Oka T, Sikita K, Yokono K, Goto T	Serum lipids status in patients with diabetic uremia on 10 years of maintenance hemodialysis	Kidney Int	56	216-218	1999
Yamane K, Yokono K, Okada Y	Anaerobic glycolysis is crucial for the maintenance of neural activity in guinea pig hippocampal slices.	J Neurosci Methods	103	163-171	2000
Li X, Yokono K, Okada Y	Phosphofructokinase, a glycolytic regulatory enzyme has a crucial role for maintenance of synaptic activity in guinea pig hippocampal slices.	Neurosci Lett	294	81-84	2000
Takata T, Sakurai T, Yang B, Yokono K, Okada Y	Effect of lactate on the synaptic potential, energy metabolism calcium homeostasis and extracellular glutamate concentration in the dentate gyrus of hippocampus from guinea pig.	Neuroscience (in press)			2001
Oba K, Igari Y, Matsumura N et al	Effect of control of blood glucose on urinary excretion of N-acetyl- β -D- glucosaminidase in elderly type 2 diabetes mellitus.	J Nippon Med Sch	67(2):	143-145	2000
Oba K, Igari Y, Takai E et al	Age-related changes in postprandial plasma glucose in type 2 diabetes.	J Nippon Med Sch	67(4)	284-286	2000
大庭建三	高齢者糖尿病の病態と治療; 診断と経口 血糖降下薬療法の実際	東京都医師会雑 誌	53	966-972	2000
Weiss MF, Erhard P, Kader-Attia FA, Wu YC, Deoreo PB, Araki A et al	Mechanisms for the formation of glycooxidation products in end-stage renal disease.	Kidney Int	57	2571-2585	2000

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
荒木厚、風間広仁、井上潤一郎 他	高齢糖尿病患者の血漿ホモシステイン濃度と無症候性脳梗塞、症候性脳梗塞、および虚血性心疾患	Diabetic Macroangiopathy	9	46-52	2000
荒木厚、室谷ゆかり、井藤英喜	高齢者の QOL 評価法	内科	87	229-234	2001
森洋子、関口富士子、荒木厚 他	糖尿病教育クリティカルパス・自己効力感の向上をめざした高齢者の糖尿病教育入院を試みて	Geriatric Medicine	38	2000-2003	2000
Hidaka H, Terada M, Kikkawa R et al	Evaluation of a new care system provided to diabetic patients in the outpatient clinic.	Intern Med	39	783-787	2000
Suzuki E, Kashiwagi A, Kikkawa R et al	Usefulness of waveform analysis of popliteal artery in type II diabetic patients using gated magnetic resonance 2D-cine-PC imaging and 31P spectroscopy.	Diabetologia	43	1031-1038	2000
Yasuda H, Hirai A, Kikkawa R et al	Effect of aldose reductase inhibitor on cutaneous nerve fiber length in diabetic patients.	Diabetes Care	23	705	2000
Maeno Y, Kashiwagi A, Kikkawa R et al	Related articles IDL can stimulate atherogenic gene expression in cultured human vascular endothelial cells.	Diabetes Res Clin Pract	48	127-138	2000
Osuga J-I, Ishibashi S, Yamada N et al	Targeted disruption of hormone-sensitive lipase results in male sterility and adipocyte hypertrophy, but not in obesity.	Proc Natl Acad Sci USA	97(2)	787-792	2000
Abe H, Yamada N, Ishibashi S et al	Chronic inhibitory effect of insulin on plasma lipid concentrations in rats with transplanted pancreas.	Transplantation.	69(10)	2038-2042	2000
Yagyu H, Kitamine T, Yamada N et al	Absence of ACAT-1 attenuates atherosclerosis but causes dry eye and cutaneous xanthomatosis in mice with congenital hyperlipidemia.	J Biol Chem.	275(28)	21324-21330	2000

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Amemiya-Kudo M, Shimano H, Yamada N et al	Promoter analysis of the mouse sterol regulatory element-binding protein-1c gene.	J Biol Chem	275(40)	31078-31085	2000
Hasty AH, Shimano H, Yamada N et al	Sterol regulatory element-binding protein-1 is regulated by glucose at the transcriptional level.	J Biol Chem	275(40)	31069-31077	2000
Ohashi K, Ishibashi S, Yamada N et al	Novel mutations in the microsomal triglyceride transfer protein gene causing abetalipoproteinemia	J Lipid Res	41(8)	1199-1204	2000
Gotoda T,Iizuka Y, Yamada N	Complex connection between CD36 and atherosclerosis,lipid metabolism,and insulin resistance syndromes.	Current Atherosclerosis Reports	2	453-454	2000
Umegaki H, Ikari H, Nakahata H et al	Low plasma epinephrine in elderly female subjects of dementia of Alzheimer's type.	Brain Res	858	67-70	2000
Ogawa O, Umegaki H, Ishiwata K et al	In vivo imaging of adenovirus-mediated over-expression of dopamine D2 receptors in rat striatum by positron emission tomography.	Neuroreport	11(4)	743-748	2000
Umegaki H, Ikari H, Nakahata H et al	Plasma cortisol levels in elderly female subjects with Alzheimer's disease: a cross-sectional and longitudinal study.	Brain Res	881(2)	241-243	2000
Ogawa O, Umegaki H, Sumi D et al	Inhibition of inducible nitric oxide synthase gene expression by indomethacin or ibuprofen in β -amyloid protein-stimulated J774 cells	Eur J Pharmacol	408(2)	137-141	2000
Umegaki H, Tamaya N, Shinkai T et al	The metabolism of plasma glucose and catecholamines in Alzheimer's disease.	Exp Gerontol	35(9-10)	1373-1382	2000
葛谷雅文,遠藤英俊,梅垣 宏行 他	高齢者服薬コンプライアンスに影響を及ぼす諸因子に関する研究.	日老医誌	37	363-370	2000

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
山本さやか、梅垣宏行、鈴木裕介 他	要介護認定と高齢者総合機能評価との関連についての検討	日老医誌	37	754-755	2000
Hashimoto M, Kozaki K, Ako J et al	Association of coronary risk factors and endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery.	Hypertens Res.	23	233-238	2000
Sudoh N, Toba K, Ako J et al	Estrogen prevents oxidative stress-induced endothelial cell apoptosis in rats.	Circulation	103	724-729	2001
Hattori A, Uemura K, Miura H et al	Gender-related difference in relationship between insulin resistance and serum leptin level in Japanese type 2 diabetic and non-diabetic subjects	Endocrine Journal	47(5)	615-621	2000
三浦久幸	老年医学の動向	日本看護医療学会雑誌	2(2)	62-64	2000
三浦久幸、遠藤英俊	高齢者糖尿病と痴呆	老年医学	38(7)	946-950	2000
遠藤英俊、三浦久幸、谷向知 他	21世紀における在宅医療・在宅介護	老年医学	39(1)	21-24	2001
遠藤英俊、小川修、三浦久幸 他	高齢者糖尿病と介護保険	老年医学	38(7)	1001-1004	2000
三浦久幸、遠藤英俊、井口昭久	レプチン	現代医学	47(3)	375-380	2000
遠藤英俊、三浦久幸	ケアマネジメント	Modern Physician	20(5)	553-557	2000
H. Kondo, Y Yonezawa, H Ito	Inhibitory effects of human serum on human skin fibroblast migration : migration-inhibitory activity and substances in serum, and its age-related changes	In Vitro Cell Dev Biol	36	256-261	2000

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
H. Ito	Progress in clinical practice of type 2 diabetes mellitus	Asian Mrd J	43	493-496	2000
T. Horiuchi, T. Onouchi, M Takahashi, H Ito, H Orimo	Effect of Soy protein on bone metabolism in postmenopausal Japanese women	Osteoporosis International	11	721-724	2000
T. Arai, C Kurashima, M Utsuyama, M Sawabe, H Ito	Measurement of anti-thyroglobulin and anti-thyroid peroxidase antibodies using highly sensitive radioimmunoassay : an effective method for detecting	Endocrine J	47	575-582	2000

2. 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
H.Ueda, H.Taniguchi And K.Yokono	Questionnaire study of sexual dysfunction in urban diabetic men	M.Shichiri, S.H.Shinn and N.Hotta	Diabetes Mellitus:Recent Advances for the 21 Century	Elsevier Science B.V.	Netherlands	2000	355-358
遠藤英俊、三浦久幸 他	当施設における高齢者包括医療病棟での痴呆患者への対応	武田雅俊	知っておきたい痴呆患者の診断・治療・介護と社会の対応	真興交易(株)医書出版部	東京	2000	118-126