

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

W. Maruyama, Y. Akao, M. C. Carrillo, K. Kitani, M. B. H. Youdim, M. Naoi: Neuroprotection by Propargylamines in Parkinson's Disease: Suppression of Apoptosis and Induction of Pro-survival Genes. *Neurotoxicol. Teratol.* In press.

W. Maruyama, T. Takahashi, M. Youdim, M. Naoi: The anti-parkinson drug, rasagiline, prevents apoptotic DNA damage induced by peroxynitrite in human dopaminergic neuroblastoma SH-SY5Y cells. *J. Neural Transm.* in press.

W. Maruyama, T. Ohya-Ito, M. Shamoto-Nagai, T. Osawa, M. Naoi: Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase is translocated into nuclei through Golgi apparatus during apoptosis induced by 6-hydroxydopamine in human dopaminergic SH-SY5Y cells. *Neurosci. Lett.* In press.

T. Yamamoto, W. Maruyama, Y. Kato, H. Yi, M. Shamoto-Nagai, M. Tanaka, Y. Sato, M. Naoi: Selective nitration of mitochondrial complex I by

peroxynitrite: Involvement in mitochondria dysfunction and cell death of dopaminergic SH-SY5Y cells. *J. Neural Transm.* 109:1-13, 2002

T. Uezono, K. Matsubara, W. Maruyama, M. Naoi, K. Shimizu, O. Saito, K. Ogawa, H. Mizukami, N. Hayase, H. Shiono: Norharman, an indoleamine-derived beta-carboline, but not Trp-p-2, a gamma-carboline, induces apoptotic cell death in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *J. Neural Transm.* 108: 943-953, 2001.

B. E. Toth, K. Homicsko, B. Radnai, W. Maruyama, J. E. DeMaria, M. Vecsernyes, M. I. K. Fekete, F. Fülöp, M. Naoi, M. E. Freeman, M. Nagy: Salsolinol is a putative endogenous neuro-intermediate lobe prolactin releasing factor. *J. Neuroendocrinol.* 13: 1-14, 2001.

M. Naoi, W. Maruyama: Future neuroprotection in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders.* 8: 139-145, 2001.

W. Maruyama, Y. Akao, M. B. H. Youdim, B. A. Davis, M. Naoi: Transfection-enforced Bcl-2

overexpression and an anti-Parkinson drug, rasagiline, prevent nuclear accumulation of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase induced by an endogenous dopaminergic neurotoxin, *N*-methyl(*R*)salsolinol. *J. Neurochem.* 78: 727-735, 2001.

W. Maruyama, M.B.H. Youdim, M. Naoi: Antiapoptotic properties of rasagiline, *N*-propargylamine-1(*R*)-aminoindan, and its optical (*S*)-isomer, TV1022. *Ann. New York Acad. Sci.* 939: 320-329, 2001

W. Maruyama, Y. Kato, T. Yamamoto, K. Oh-hashii, Y. Hashizume, M. Naoi: Peroxynitrite induces neuronal cell death in aging and age-associated disorders. *J. Amer. Aging Assoc.* 24: 11-18, 2001

M. Naoi, W. Maruyama, Y. Akao, J. Zhang, H. Parvez: Apoptosis induced by an endogenous neurotoxin, *N*-methyl (*R*) salsolinol, in dopamine neurons. *Toxicology* 153: 123-141, 2001.

K. Oh-hashii, W. Maruyama, K. Isobe: Peroxynitrite induces gadd34, 45 and 153 via p38 MAPK in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Free Rad. Biol. Med.* 30: 213-221, 2001.

W. Maruyama, A. A. Boulton, B. A. Davis, P. Dostert and Makoto Naoi: Enantio-specific induction of apoptosis by an endogenous neurotoxin, *N*-methyl(*R*)salsolinol, in dopaminergic SH-SY5Y cells:

Suppression of apoptosis by *N*-(2-heptyl)-*N*-methylpropargylamine *J. Neural Transm.* 108: 11-24, 2001.

M. Naoi, W. Maruyama: Anti-apoptotic function of (-)deprenyl. Monoamine oxidases, milestones in deprenyl research. 171-182, 2001
K. Magyar and E.S. Vizi (eds) *Medicina* Publisher House, Budapest

丸山和佳子、直井信：パーキンソン病におけるドパミン神経細胞死の機序に関する研究 *Progress in Medicine* 22: 197-201, 2002

丸山和佳子、直井信： 内在性神経毒、*N*-methyl(*R*)salsolinol によるドパミン神経細胞死と propargylamine による細胞死防御の機序に関する研究. *Progress in Medicine* 21: 1937-1942, 2001

丸山和佳子：孤発性パーキンソン病の病因の探索. *日本老年医学会雑誌* 38: 494-497, 2001

丸山和佳子、直井信：パーキンソン病の原因とは何か。ケアスタッフ 医歯薬出版社印刷中

丸山和佳子、直井信：新しい神経保護療法の可能性。最新医学 2, 308-313, 2002 最新医学社

丸山和佳子、直井信：酸化ストレスから見たドパミン神経細胞死の機序。先端医療シリーズ 14：神経・筋疾患 118-122, 2001.

直井信、丸山和佳子：パーキンソン病：その病因と神経細胞の保護。運動障害 The Journal of Movement Disorder and Disability 11 (1) 2001

丸山和佳子、直井信：パーキンソン病の病因：最近の研究から。老年精神医学雑誌 Vol 12, 343-348, 2001.

2. 学会発表

W. Maruyama: Cell death in Parkinson's disease. 10th International Symposium of Therapy for Parkinson's Disease. October 27, 2001 Tokyo, Japan (symposium)

M. Naoi, W. Maruyama, A.A. Boulton, M. B. H. Youdim: Propargylamines as a neuroprotective drugs to treat

Parkinson's disease. 14th International Congress on Parkinson's Disease. July 27-August 1, 2001 Helsinki, Finland

W. Maruyama, M. Naoi, Y. Akao: Mechanism of cell death of dopamine neurons by endogenous neurotoxins and oxidative stress; relevance to Parkinson's disease. 14th International Congress on Parkinson's Disease. July 27-August 1, 2001 Helsinki, Finland.

W. Maruyama, A. A. Boulton, M. B. H. Youdim, M. Naoi : Anti-apoptotic function of propargylamines. The 9th international catecholamine symposium March 31-April 5, 2001, Kyoto Japan (symposium)

M. Naoi, W. Maruyama, Y. Akao: Models of Parkinson's disease. The 9th international catecholamine symposium March 31-April 5 2001, Kyoto Japan (symposium)

W. Maruyama, T. Yamada, Y. Washimi, T. Kachi, N. Yanagisawa, F. Ando, H. Shimokata, M. Naoi: Neutral (R)salsolinol N-methyltransferase as a pathogenic factor of Parkinson's disease The 5th international conference on progress in Alzheimer's and Parkinson's disease. March 31-April 5, 2001, Kyoto, Japan.

T. Takahashi, W. Maruyama, Y. Akao, M. Naoi: Mechanism of induction of apoptosis by endogenous MPTP-like neurotoxin, *N*-methyl(*R*) salsolinol. The 5th international conference on progress in Alzheimer's and Parkinson's disease. March 31-April 5, 2001, Kyoto, Japan

丸山和佳子、社本雅代、赤尾幸博、田中雅嗣、直井信：ミトコンドリアによるドパミン神経細胞死の制御機構。第 74 回日本生化学会 2001 10/25-28 京都

社本雅代、張進、Harm-Jan W. Borgeld、倉田美由紀、丸山和佳子、赤尾幸博、直井信、田中雅嗣：ミトコンドリア病に対する遺伝子治療。第 74 回日本生化学会 2001 10/25-28 京都

直井信、丸山和佳子、社本雅代、赤尾幸博：propargylamine 誘導体による神経保護作用の機構。第 74 回日本生化学会 2001 10/25-28 京都

丸山和佳子、赤尾幸博、直井信：神経変性疾患におけるミトコンドリア依存性細胞死シグナルとその制御機構。第 44 回日本神経化学会 2001 9/26-28 京都

丸山和佳子、直井信、赤尾幸博、磯部健一：propargylamine 化合物、rasagiline によ

る神経保護作用の機序の検討。第 24 回基礎老化学会、2001. 6. 大阪

H 知的財産権の出願、登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

パーキンソン病の危険因子とミトコンドリア蛋白

分担研究者 太田成男 日本医科大学老人病研究所教授

研究要旨；パーキンソン病患者と対照健常人の DLST (dihydrolipoamidesuccinyl transferase) と ALDH2 (アルデヒド脱水素酵素 2) の遺伝子多型頻度を比較すると、それらの多型頻度はアルツハイマー病と健常人の中間にパーキンソン病患者は位置した。トランスフェリンの多型 C2 型の女性が閉眼時の身体の前の揺れ等が、変異をもつ者が有意に強かった。SOD2 (スーパーオキシドジスムターゼ) 遺伝子では、ミトコンドリア移行シグナルのアミノ酸変異を伴う遺伝子多型をもつ女性には脳萎縮、脳室拡大が見られた。

A. 研究目的

パーキンソン病の危険因子候補として、ミトコンドリア機能低下や酸化ストレスが挙げられている。MPTP はパーキンソン病様症状をおこすことが知られており、ミトコンドリアの呼吸鎖複合体 I とクエン酸回路の α -ケトグルタル酸脱水素酵素 (KGDH) の阻害剤となる。また、KGDH 成分の DLST (dihydrolipoamide succinyltransferase) 量がパーキンソン病患者脳では減少している。また、酸化ストレスの指標となる 4-ヒドロキシノネナール (HNE) がパーキンソン病患者脳では蓄積している。私たちは、ALDH2 が HNE を減少させる寄与があることを最近見いだした。そこで、パーキンソン病患者の ALDH2 遺伝子多型と DLST 遺伝子産物を健常人と比較した。ミトコンドリアの活性酸素除去酵素 SOD2 の遺伝子多型と表原型の相関関係を調べた。

B. 研究方法

パーキンソン患者の ALDH2、DLST 遺伝子多型を調べた。DLST 遺伝子では全長の DLST の他にイントロン 7 から転写を開始する遺伝子産物 sDLST が存在する。パーキンソン患者の脳 (大脳皮質) の sDLST mRNA 相対含量を調べた。sDLSTM RNA の定量にはイントロン 7 のプローブとエクソン 8 のプローブで挟み、TaqMan 法で定量した。長寿医療研究センター長期縦断参加者の遺伝子を対象にトランスフェリン遺伝子と SOD 遺伝子多型を調べた。

C. 研究結果

DLST と ALDH2 遺伝子多型を調べ、アルツハイマー病患者と健常人と比較すると、アルツハイマー病患者と健常人のちょうど 中間の値を示した。

パーキンソン病患者の大脳皮質の sDLST mRNA の相対値は健常人のそれよりも有意に低下していた。また、アルツハイマー病患者脳よりも有意に多かった。トランスフェリンの多型 C2 型の女性が閉眼時の身体の前の揺れ等が、変異をもつ者が有意に強くなっていましたが、差はわずかだった。SOD2 (スーパーオキシドジスムターゼ) 遺伝子多型では、ミトコンドリア移行シグナルのアミノ酸変異を伴う遺伝子多型をもつ女性には脳萎縮、脳室拡大が見られた。また、白血球数、血小板数、DHEA? S、PON が高値であった。

D. 考察と結論

いづれの結果もパーキンソン病患者ではアルツハイマー病患者と健常人の中間の値を示した。DLST と ALDH2 遺伝子多型によってパーキンソン病患者でも酸化ストレスが上昇していることが示唆された。

パーキンソン病発症における酸化ストレスの実体を明らかにすることで、パーキンソン病の危険因子を明らかにできるものと思われる。

G. 研究発表

1. 論文発表

Yasukawa, T., Suzuki, T., Ishii, N., Ohta, S.: Wobble modification defect in tRNA disturbs codon-anticodon interaction in a mitochondrial disease. EMBO J. 2001; 20(17):4794-4802.

2. 学会発表

大澤郁朗, 太田成男: ミトコンドリア型アルデヒド脱水素酵素 ALDH2 欠損による細胞死の促進. 第 24 回日本分子生物学会, 2001. 12.

厚生科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）
分担研究報告書

無症候性脳血管障害に関する研究
分担研究者 三木哲郎 愛媛大学老年医学教授

研究要旨 無症候性脳血管障害（無症候性脳梗塞および白質病変）に対する遺伝的要因を MTHFR 遺伝子多型から検討した。NILS-LSA 参加の 1721 名を対象とした。MTHFR 遺伝子多型は、無症候性脳梗塞の頻度と有意に関連し、60 歳以上の集団では、白質障害の程度とも関連した。他の危険因子で補正後も、MTHFR TT 多型は無症候性脳血管障害の独立した危険因子であることが認められた。

A. 研究目的

無症候性脳血管障害は、将来の症候性脳卒中発症や、認知機能障害の発症に対する危険因子として重要である。これまでに、多くの疫学的検討がなされ、年齢と高血圧が二大危険因子であることが明らかにされている。しかし、無症候性脳血管障害に影響を及ぼす遺伝的要因に関しては未だ明らかにはされていない。MTHFR(methylene tetrahydrofolate reductase)は、ホモシステインの代謝に関与する酵素であり、その C677T 変異は、アミノ酸のアラニンからバリンへの変異を伴い、MTHFR 酵素の構造変化を介して、MTHFR 活性低下をきたし、血中のホモシステイン濃度の上昇をきたす。このため MTHFR の TT 型は、心筋梗塞や脳梗塞などの動脈硬化性疾患の危険因子であることが報告されている。長期縦断研究である NILS-LSA 参加の一般住民における無症候性脳血管障害と MTHFR 遺伝子多型の関連性につき検討

した。

B. 研究目的

NILS-LSA 参加者のうち、頭部 MRI と MTHFR 遺伝子多型の評価ができ、脳卒中の既往のない 1721 名を対象とした。無症候性脳血管障害として、頭部 MRI (Toshiba 社製 Visart、1.5 テスラ) により無症候性脳梗塞と白質病変を評価した。無症候性脳梗塞は、さらにラクナ梗塞を区別して分類した。ラクナ梗塞は、T1 強調画像において低信号を示し、かつ T2 強調画像において高信号を示す限局性の直径 3mm から 10mm の病変と定義した。白質病変は、側脳室周囲の深部白質における T2 強調画像の高信号域の異常な広がりから 5 群に分類した。グレード 0：高信号域のないもの、グレード 1：前角のみに小さい三角形の高信号域をみとめるもの、グレード 2：前角および後角にキャップ状の高信号域を認め、側脳室周辺や上部に不連続の高信号域

を認めるもの、グレード3：より広範な一部融合を示す脳室周囲の高信号域を認めるもの、グレード4：側脳室周囲を完全に囲むように高信号域を認めるものと分類した。

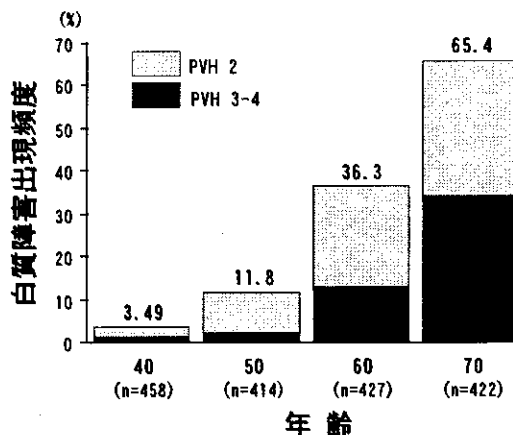
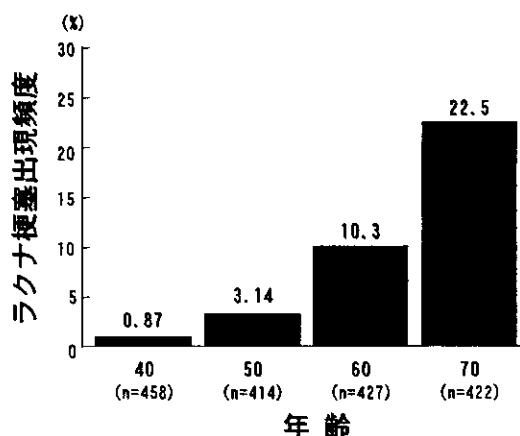
MTHFR の C677T 遺伝子多型は、従来の方法に従い PCR 産物の *HinfI* による RFLP によりタイピングを行った。無症候性脳梗塞に対するその他の危険因子として、年齢、高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙を評価した。統計解析は、SAS を用いて行った。

倫理面への配慮：当研究参加者に対しては、三省合同の倫理指針に基づき、十分なインフォームドコンセントのもと、文書にて同意を得ている。

C. 結果

無症候性脳梗塞の出現率と白質障害の頻度は、加齢とともに増加した(図1)。

図1. 年齢と無症候性脳血管障害出現頻度



無症候性脳梗塞および白質障害の頻度は、60歳代から急激な増加が認められた。全対象者の検討では、MTHFR TT型とC保因者(CC+CT)群間に有意な無症候性脳梗塞($\chi^2=6.71, p=0.01$)およびラクナの出現頻度の差($\chi^2=6.17, p=0.013$)を認めた(表1)。一方、60歳以上の849例の検討では、MTHFR TT型とC保因者(CC+CT)群間において白質障害の頻度($\chi^2=6.20, p=0.045$)にも有意な差を認めた(表2)。

表1. MTHFR 遺伝子多型と無症候性脳血管障害 (全対象例 n=1721)

	CC	CT	TT	CC+CT	TT
SCI (-)	568	729	246	1297	246
SCI (+)	55	81	42	136	42
	$\chi^2=7.23, p=0.027$			$\chi^2=6.71, p=0.010$	
Lacunae (+)	51	68	37	119	37
	$\chi^2=6.21, p=0.045$			$\chi^2=6.17, p=0.013$	
PVH 0-1	455	571	199	1026	199
PVH 2	93	143	51	236	51
PVH 3-4	75	96	38	171	38
	$\chi^2=2.65, p=0.62$			$\chi^2=0.75, p=0.69$	
PVH 2-4	168	239	89	407	89
	$\chi^2=1.84, p=0.40$			$\chi^2=0.73, p=0.39$	

表 2. MTHFR 遺伝子多型と無症候性脳血管障害 (60 歳以上 n=849)

	CC	CT	TT	CC+CT	TT
SCI (-)	256	341	94	600	94
SCI (+)	47	71	35	119	36
	χ ² =8.67, p=0.013			χ ² =9.16, p=0.002	
Lacunae (+)	44	63	32	107	32
	χ ² =8.08, p=0.018			χ ² =8.10, p=0.0044	
PVH 0-1	155	212	51	367	51
PVH 2	78	114	42	192	42
PVH 3-4	71	89	37	160	37
	χ ² =6.69, p=0.153			χ ² =6.20, p=0.045	
PVH 2-4	149	203	79	352	79
	χ ² =6.15, p=0.046			χ ² =6.15, p=0.013	

さらに他の危険因子で補正した後も、MTHFR の TT 多型は、無症候性脳梗塞の有意な危険因子であった(表 3)。60 歳以上の老年者においては、MTHFR TT 多型は白質障害に関しても有意な危険因子であった(表 4)。

表 3. MTHFR TT 多型の無症候性脳血管障害へのリスク (全対象例 n=1721)

	Model I		Model II		Model III	
	Odds	CI	O.R.	CI	O.R.	CI
SCI	1.63	1.12-2.36	1.61	1.11-2.35	1.51	1.02-2.22
	p=0.01		p=0.013		p=0.039	
Lacunae	1.64	1.11-2.43	1.62	1.09-2.41	1.52	1.01-2.29
	p=0.014		p=0.018		p=0.045	
PVH 2-4	1.13	0.86-1.48	1.15	0.87-1.52	1.08	0.81-1.44
	p=0.39		p=0.32		p=0.59	

Model I; 補正なし、Model II; 性、高脂血症、糖尿病、喫煙で補正、
Model III; 性、高血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙で補正

表 4. MTHFR TT 多型の無症候性脳血管障害へのリスク (全対象例 n=1721)

	Model I		Model II		Model III	
	Odds	CI	O.R.	CI	O.R.	CI
SCI	1.93	1.25-2.97	1.82	1.18-2.82	1.72	1.10-2.68
	p=0.0028		p=0.0073		p=0.018	
Lacunae	1.91	1.22-3.00	1.81	1.15-2.86	1.71	1.08-2.73
	p=0.0049		p=0.011		p=0.024	
PVH 2-4	1.62	1.10-2.37	1.63	1.11-2.39	1.58	1.07-2.33
	p=0.013		p=0.013		p=0.02	

Model I; 補正なし、Model II; 性、高脂血症、糖尿病、喫煙で補正、
Model III; 性、高血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙で補正

D. 考察

無症候性脳血管障害は、加齢にともなって頻度が増加し、一般の住民においても比較的よく認められる異常である。その病態意義は、完全には明確ではないが、将来の有症候性脳卒中の危険因子として重要であると考えられている。また無症候性脳梗塞や白質障害は、認知機能障害や脳血流量の低下と関連することも報告されている。これらの事実からは、無症候性脳血管障害は、完全なる無症候ではなく、機能障害を伴った器質的な異常と考えることができる。

加齢が重要な要因であることは、これまで多くの報告があるが、今回の検討でも、無症候性脳血管障害の出現は、年齢との関連が強く認められた。MTHFR の遺伝子多型は、この集団において有意に無症候性脳梗塞と関連していたが、特に 60 歳以上の年齢群においてより強い関連が認められた。特に、TT 群は、脳梗塞の他の要因で補正後も有意な危険因子であることが認められた。

ロジスティック解析では、年齢と MTHFR 遺伝子多型との交互作用は、無症候性脳血管障害とは関連しなかったが(データ示さず)、これは年齢の効果が強すぎるためと考えられる。しかし、高齢者集団において、特に MTHFR 遺伝子の影響が強く出たことは、加齢のプロセスに MTHFR 遺伝子多型がなんらかの影響を及ぼしている可能性が考えられる。

E. 結果

MTHFR 遺伝子多型は、大規模な一般住民集団において、無症候性脳血管障害、白質障害と関連することが示された。無症候性脳血管障害との関連性は、高齢集団でより強く、加齢のプロセスへの何らかの影響が考えられた。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tabara Y, Kohara K, Miki T. Polymorphisms of genes encoding sympathetic nervous system but not renin-angiotensin system as risk factors for orthostatic hypotension. *J Hypertens* (in press).
- 2) Tabara Y, Kohara K, Ohnishi M, Nakura J, Miki T. Gene for cost? *J Am Geriatr Soc* (in press).
- 3) Kohara K, Tabara Y, Yamamoto Y, Igase M, Nakura J, Miki T. Genotype-specific association between circulating soluble cellular adhesion molecules and carotid intima-media thickness in community residents: J-SHIPP study. *Hypertens Res* 2002;25:31-39.
- 4) Tabara Y, Kohara K, Nakura J, Miki T. Risk factor-gene interaction in carotid atherosclerosis: effect of gene polymorphisms of renin-angiotensin system. *J Hum Genet* 2001;46:278-284.

- 5) Kawamoto R, Kohara K, Tabara Y, Miki T, Doi T, Tokunaga H, Konishi I. An association of 5,10-methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphism and the common carotid atherosclerosis. *J Hum Genet* 2001;46:506-510.
- 6) Yamamoto Y, Kohara K, Tabara Y, Miki T. Association between carotid arterial remodeling and plasma level of circulating hepatocyte growth factor. *J Hypertens* 2001;19:1975-1979.

2. 学会発表

- 1) Kohara K, Tabara Y, Yamamoto Y, Ueki S, Yano H, Ohnishi M, Igase M, Nakura J, Miki T. Genotype-specific association between circulating soluble cellular adhesion molecules and carotid intima-media thickness in community dwelling healthy residents in Japan.
- 2) Tabara Y, Kohara K, Uemura K, Yamamoto Y, Igase M, Fujioka Y, Nakura J, Miki T. Association of endothelial NO synthase gene polymorphism with serum UA levels.
- 3) Tabara Y, Kohara K, Ohnishi M, Ueki S, Yano H, Azechi T, Yamamoto Y, Igase M, Nakura J, Miki T. Risk factor-gene interaction in carotid atherosclerosis: effect of genes encoding the renin-angiotensin system.
- 4) Tabara Y, Kohara K, Ohnishi M, Ueki

S. Yano H, Azechi T, Yamamoto Y, Igase M, Nakura J, Miki T. Blood pressure variability over year and gene polymorphism of the renin-angiotensin system in community-dwelling elderly subjects.

- 5) Yamamoto Y, Kohara K, Tabara Y, Ohnishi M, Ueki S, Yano H, Igase M, Nakura J, Miki T. Plasma level of hepatocyte growth factor is associated with carotid intima-media thickness.

以上すべて第 16 回米国高血圧学会において発表(5月15-19日, サンフランシスコ)

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当せず。

動脈硬化・脳血管障害に関連する遺伝子多型の検討—第2報—

分担研究者 中川 正法 鹿児島大学医学部第三内科

研究要旨 日本人における動脈硬化・脳血管障害に関連する遺伝子多型を明らかにする目的で、脳梗塞患者(CVD群)、脳梗塞患者と居住地域を同じくする健常者(健常者群)、長寿医療研究センター長期縦断研究(NILS-LSA)参加者(長寿研群)の遺伝子多型解析を行い、臨床データとの比較検討を行った。CVD群と健常者群の検討では、患者群でMt5178C (p=0.0054, OR 1.86)、MTHFR遺伝子677のTアレル (p=0.0018) およびT/T genotype (p=0.0102)が有意であった。長寿研群では、AGTR1 (A1166C)多型と女性の心機能、高血圧の既往で若干の有意差がみられ、男性では心電図異常との関連が見られた。ecNOS遺伝子I/D多型では、女性ID/DD多型者に脳梗塞やラクナ塞が高率であった。ecNOS遺伝子G894T遺伝子多型では、脳卒中の既往が男性GT/TT多型群で少なくなく、女性の前頭葉萎縮もGT/TT多型群で少なくなっていた。GNB3遺伝子C825T多型は、いずれの所見とも有意な関連は認められなかった。FGB G-455A多型は、女性での心電図変化に少し有意差が見られた以外に明らかな差はみられなかった。今回の検討にて、いくつかの遺伝子多型と日本人における動脈硬化・脳血管障害との関連を示唆する所見が得られた。今後、長期追跡調査を行う中でその有用性をさらに明らかにしていきたい。

研究協力者

有銘 工 鹿児島大学医学部第三内科
大窪隆一 藤元病院神経内科
大勝洋祐 大勝病院神経内科
納 光弘 鹿児島大学医学部第三内科

A. 研究目的

虚血性心疾患、高血圧に関連する種々の遺伝子多型が報告されているが(表1)、人種差もあり動脈硬化に関連した脳血管障害の発症に関与する日本人に優位な遺伝子多型については明らかなものは報告されていない。今年度も昨年に引き続き、日本人における動脈硬化・脳血管障害に関連する遺伝子多型を明らかにする目的で、脳梗塞患者(患者群)、脳梗塞患者と居住地域を同じくする健常者(健常者群)、長寿医療研究センター長期縦断研究(NILS-LSA)参加者(長寿研群)の遺伝子多型解析を行い、臨床データとの比較検討を行った。

B. 研究方法

脳梗塞患者(CVD群)200名、CVD群と居住地域を同じくする健常者(健常者群)200名について、

- 1) Angiotensin converting enzyme(ACE)遺伝子 I/D 多型
- 2) ミトコンドリア DNA(Mt)5178C/A 多型
- 3) MTHFR 遺伝子 C677T 多型(Ala→Val)
- 4) ecNOS 遺伝子 intron 4 (4 repeats:D, 5repeats:I)多型
- 5) prostacyclin 遺伝子のリピート配列多型の検討を行った。

長寿研群 2255名については、

- 1) angiotensin II type I receptor (AGTR1) A1166C 多型
- 2) ecNOS 遺伝子 G894T(Glu298Asp)多型
- 3) ecNOS 遺伝子 intron 4 (D/I)多型
- 4) Fibrinogen β -polypeptide chain (FGB) G-455A 多型
- 5) Guanine nucleotide-binding protein β -3

(GNB3)遺伝子 C825T 多型

の検討を行った。

各遺伝子多型は、対象者より同意を得て採取した末梢血より DNA を抽出し、SNP プレートまたは PCR RFLP にて測定した。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立中部病院における倫理委員会および鹿児島大学医学部倫理委員会での研究実施の承認を受けた上で実施した。対象者全員からインフォームドコンセントを得ている。

表1. 虚血性心疾患, 高血圧, 脳血管障害と遺伝子多型

Guanine nucleotide-binding protein β -3 (GNB3):C825T
Endothelial constitutive nitric oxide synthase (eNOS) :exon7 Glu298Asp, intron 4 (4/5 repeats)
Angiotensin-converting enzyme (ACE): intron 16 I/D
Mitochondrial DNA
Angiotensinogen (AGT)
Angiotensin II type I receptor (AGTR1)
Angiotensin II type II receptor (AGTR2)
α -adducin
Platelet activating factor acetylhydrolase (PAF-AH)
Connexin 37
Cytochrome p450 subfamily XIB polypeptide 2
11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type II (11 β HSD2)
β -1-adrenergic receptor (ADRB1)
β -2-adrenergic receptor (ADRB2)
α -2-adrenergic receptor (ADRA1)
Paraoxonase-1 (PON1)
Superoxide dismutase 2 (SOD2)
Erythropoietin receptor (EPOR)
Aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2)
Fibrinogen A α polypeptidase (FGA)
Glucagons receptor (GCGR)
Paired box gene 2 (PAX2)
Flavin containing monooxygenase 3 (FMO3)
Integrin β -3 (ITGB3)
ATP-binding cassette subfamily C member 7
Fibrillin (FBN1)
Transthyretin (TTR)
Cholesteryl ester transfer protein (CETP)
Apolipoprotein E (APOE)
Cystathionine β -synthetase (CBS)
Fibrinogen β -polypeptide chain (FGB)
Apolipoprotein E (APOE)
Hypertension associated SA (SA) PstI
Glucocorticoid receptor (GCCR)

C. 研究結果

CVD群と健常者群の検討

CVD 群で Mt5178C (p=0.0054, OR 1.86) (表2)、MTHFR 遺伝子 677 の T アレル (p=0.0018) および T/T genotype (p=0.0102) が有意であった (表3)。ecNOS 遺伝子では、4/4repeats は1名のみであり、有意な関連は見られなかった。また、ACE 遺伝子 I/D 多型、prostacyclin 遺伝子のリピード配列多型についても関連は認められなかった。

表2. CVD 群と健常者群における Mt5178C/A 多型の検討

	5178C	5178A	Odds ratio
全例			
CVD群	89*	38	1.86
健常者群	164	130	
男性			
CVD群	54**	21	1.86
健常者群	97	70	
女性			
CVD群	35	17	1.84
健常者群	67	60	

*P=0.0054, **P=0.039

表3. CVD群と健常者群におけるMTHFR遺伝子 C677T多型の検討

Genotype	CC	CT	TT
健常者群	48.6	41.1	10.3
CVD患者群	34.1	45.7	20.1* (%)

* T アレル (p=0.0018)、T/T genotype (p=0.0102)

長寿研群の検討

1) AGTR1 遺伝子 A1166C 多型では、AC/CC 型の女性で心疾患 (p=0.066)、高血圧の既往 (p=0.046) が少なく、また、男性で心電図上の Q 波異常が少なかった (p=0.004)。頭部 MRI 所見など他の所見との関連はなかった。なお、AGTR1 の G2228A と C1424G は全例で多型を認めなかった。

2) ecNOS 遺伝子 I/D 多型では、頭部 MRI にて女性

ID/DD多型者に脳梗塞 ($p=0.021$) やラクナ塞 ($p=0.015$) が有意に認められた。

3) ecNOS遺伝子G894T多型では、Tアレルの頻度が1%以下であったため、GG群とGT+TT群の2群で比較検討を行った。脳卒中の既往が男性GT/TT多型群で少なく($p=0.032$)、また、女性の前頭葉萎縮もGT/TT多型群で少なかった ($p=0.019$)。

4) GNB3遺伝子C825T多型では、有意な関連をしめす所見はなかった。

5) FGB G-455A多型では、GA/AA多型で、男性の血小板促進因子活性 (PAF-ACT) 高値を示し ($p=0.008$)、女性の心電図で虚血性変化が多くみられた ($p=0.053$)。全体では、頭部MRIにて前頭葉萎縮を示す例が多かった ($p=0.031$)。なお、血中フィブリノーゲン濃度には多型による差はなかった。

D. 考察

今回の検討は、CVD群とCVD患者と同じ地域の健常者群およびNILS-LSA参加者についてそれぞれ動脈硬化・脳血管障害に関連することが示唆されている遺伝子多型について検討した。CVD群と健常者群との比較では、Mt5178Cアレル、MTHFR遺伝子 677Tアレルと脳梗塞との関連が疑われた。これらの多型とCVDとの関連をより明らかにするためには、活性酸素の処理能力や血中ホモシスチン値、他の遺伝子多型、脳血管障害指標との関連について検

討する必要がある。NILS-LSA参加者の検討では、AGTRI遺伝子AC/CC型、ecNOS遺伝子ID/DD型、ecNOS遺伝子894GT/TT型、FGB遺伝子-455GA/AA多型といくつかの臨床所見との関連が示唆されたが、今後の縦断的調査の中でその意味づけが明確になっていくものと考えられる。

E. 結論

今回の検討にて、いくつかの遺伝子多型と日本人における動脈硬化・脳血管障害との関連を示唆する所見が得られた。今後、長期追跡調査を行う中でその有用性をさらに明らかにして行く必要がある。

F. 健康危惧情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Ohkubo R, Nakagawa M, Ikeda K, Kodama T, Arimura K, Akiba S, Saito M, Ookatsu Y, Atsuchi Y, Yamano Y, Osame M.
Cerebrovascular disorders and genetic polymorphisms: mitochondrial DNA5178C is predominant in cerebrovascular disorders.
J Neurol Sci (in press)

2. 学会発表 なし

動脈硬化・脳血管障害に関連する遺伝子多型の検討—第2報—

分担研究者 中川 正法 鹿児島大学医学部第三内科

研究要旨 日本人における動脈硬化・脳血管障害に関連する遺伝子多型を明らかにする目的で、脳梗塞患者(CVD群)、脳梗塞患者と居住地域を同じくする健常者(健常者群)、長寿医療研究センター長期縦断研究(NILS-LSA)参加者(長寿研群)の遺伝子多型解析を行い、臨床データとの比較検討を行った。CVD群と健常者群の検討では、患者群でMt5178C (p=0.0054, OR 1.86)、MTHFR遺伝子677のTアレル (p=0.0018) およびT/T genotype (p=0.0102)が有意であった。長寿研群では、AGTR1(A1166C)多型と女性の心機能、高血圧の既往で若干の有意差がみられ、男性では心電図異常との関連が見られた。ecNOS遺伝子I/D多型では、女性ID/DD多型者に脳梗塞やラクナ塞が高率であった。ecNOS遺伝子G894T遺伝子多型では、脳卒中の既往が男性GT/TT多型群で少なく、女性の前頭葉萎縮もGT/TT多型群で少なくなっていた。GNB3遺伝子C825T多型は、いずれの所見とも有意な関連は認められなかった。FGB G-455A多型は、女性での心電図変化に少し有意差が見られた以外に明らかな差はみられなかった。今回の検討にて、いくつかの遺伝子多型と日本人における動脈硬化・脳血管障害との関連を示唆する所見が得られた。今後、長期追跡調査を行う中でその有用性をさらに明らかにしていきたい。

研究協力者

有銘 工 鹿児島大学医学部第三内科
大窪隆一 藤元病院神経内科
大勝洋祐 大勝病院神経内科
納 光弘 鹿児島大学医学部第三内科

A. 研究目的

虚血性心疾患、高血圧に関連する種々の遺伝子多型が報告されているが(表1)、人種差もあり動脈硬化に関連した脳血管障害の発症に関与する日本人に優位な遺伝子多型については明らかなものは報告されていない。今年度も昨年に引き続き、日本人における動脈硬化・脳血管障害に関連する遺伝子多型を明らかにする目的で、脳梗塞患者(患者群)、脳梗塞患者と居住地域を同じくする健常者(健常者群)、長寿医療研究センター長期縦断研究(NILS-LSA)参加者(長寿研群)の遺伝子多型解析を行い、臨床データとの比較検討を行った。

B. 研究方法

脳梗塞患者(CVD群)200名、CVD群と居住地域を同じくする健常者(健常者群)200名について、

- 1) Angiotensin converting enzyme(ACE)遺伝子 I/D 多型
- 2) ミトコンドリア DNA(Mt)5178C/A 多型
- 3) MTHFR 遺伝子 C677T 多型(Ala→Val)
- 4) ecNOS 遺伝子 intron 4 (4 repeats:D, 5repeats:I)多型
- 5) prostacyclin 遺伝子のリピート配列多型の検討を行った。

長寿研群 2255名については、

- 1) angiotensin II type I receptor (AGTR1) A1166C 多型
- 2) ecNOS 遺伝子 G894T(Glu298Asp)多型
- 3) ecNOS 遺伝子 intron 4 (D/I)多型
- 4) Fibrinogen β -polypeptide chain (FGB) G-455A 多型
- 5) Guanine nucleotide-binding protein β -3

(GNB3)遺伝子 C825T 多型の検討を行った。

各遺伝子多型は、対象者より同意を得て採取した末梢血より DNA を抽出し、SNP プレートまたは PCR RFLP にて測定した。
(倫理面への配慮)

本研究は、国立中部病院における倫理委員会および鹿児島大学医学部倫理委員会での研究実施の承認を受けた上で実施した。対象者全員からインフォームドコンセントを得ている。

表1. 虚血性心疾患, 高血圧, 脳血管障害と遺伝子多型

Guanine nucleotide-binding protein β -3 (GNB3):C825T
Endothelial constitutive nitric oxide synthase (eNOS)
: exon7 Glu298Asp, intron 4 (4/5 repeats)
Angiotensin-converting enzyme (ACE): intron 16 I/D
Mitochondrial DNA
Angiotensinogen (AGT)
Angiotensin II type I receptor (AGTR1)
Angiotensin II type II receptor (AGTR2)
α -adducin
Platelet activating factor acetylhydrolase (PAF-AH)
Connexin 37
Cytochrome p450 subfamily XIB polypeptide 2
11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type II (11 β HSD2)
β -1-adrenergic receptor (ADRB1)
β -2-adrenergic receptor (ADRB2)
α -2-adrenergic receptor (ADRA1)
Paraoxonase-1 (PON1)
Superoxide dismutase 2 (SOD2)
Erythropoietin receptor (EPOR)
Aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2)
Fibrinogen A α polypeptidase (FGA)
Glucagons receptor (GCGR)
Paired box gene 2 (PAX2)
Flavin containing monooxygenase 3 (FMO3)
Integrin β -3 (ITGB3)
ATP-binding cassette subfamily C member 7
Fibrillin (FBN1)
Transthyretin (TTR)
Cholesteryl ester transfer protein (CETP)
Apolipoprotein E (APOE)
Cystathionine β -synthetase (CBS)
Fibrinogen β -polypeptide chain (FGB)
Apolipoprotein E (APOE)
Hypertension associated SA (SA) PstI
Glucocorticoid receptor (GCCR)

C. 研究結果

CVD群と健常者群の検討

CVD 群で Mt5178C (p=0.0054, OR 1.86) (表2)、MTHFR 遺伝子 677 の T アレル (p=0.0018) および T/T genotype (p=0.0102) が有意であった (表3)。ecNOS 遺伝子では、4/4repeats は1名のみであり、有意な関連は見られなかった。また、ACE 遺伝子 I/D 多型、prostacyclin 遺伝子のリピート配列多型についても関連は認められなかった。

表2. CVD 群と健常者群における Mt5178C/A 多型の検討

	5178C	5178A	Odds ratio
全例			
CVD群	89*	38	1.86
健常者群	164	130	
男性			
CVD群	54**	21	1.86
健常者群	97	70	
女性			
CVD群	35	17	1.84
健常者群	67	60	

*P=0.0054, **P=0.039

表3. CVD群と健常者群におけるMTHFR遺伝子 C677T多型の検討

Genotype	CC	CT	TT
健常者群	48.6	41.1	10.3
CVD患者群	34.1	45.7	20.1* (%)

* Tアレル (p=0.0018)、T/T genotype (p=0.0102)

長寿研群の検討

1) AGTR1 遺伝子 A1166C 多型では、AC/CC型の女性で心疾患 (p=0.066)、高血圧の既往 (p=0.046) が少なく、また、男性で心電図上のQ波異常が少なかった (p=0.004)。頭部MRI所見など他の所見との関連はなかった。なお、AGTR1のG2228AとC1424Gは

全例で多型を認めなかった。

2) ecNOS遺伝子I/D多型では、頭部MRIにて女性ID/DD多型者に脳梗塞(p=0.021)やラクナ塞(p=0.015)が有意に認められた。

3) ecNOS遺伝子G894T多型では、Tアレルの頻度が1%以下であったため、GG群とGT+TT群の2群で比較検討を行った。脳卒中の既往が男性GT/TT多型群で少なく(p=0.032)、また、女性の前頭葉萎縮もGT/TT多型群で少なかった(p=0.019)。

4) GNB3遺伝子C825T多型では、有意な関連をしめす所見はなかった。

5) FGB G-455A多型では、GA/AA多型で、男性の血小板促進因子活性(PAF-ACT)高値を示し(p=0.008)、女性の心電図で虚血性変化が多くみられた(p=0.053)。全体では、頭部MRIにて前頭葉萎縮を示す例が多かった(p=0.031)。なお、血中フィブリノーゲン濃度には多型による差はなかった。

D. 考察

今回の検討は、CVD群とCVD患者と同じ地域の健常者群およびNILS-LSA参加者についてそれぞれ動脈硬化・脳血管障害に関連することが示唆されている遺伝子多型について検討した。CVD群と健常者群との比較では、Mt5178Cアレル、MTHFR遺伝子677Tアレルと脳梗塞との関連が疑われた。これらの多型とCVDとの関連をより明らかにするためには、活性酸素の処理能力や血中ホモシスチン値、他の

遺伝子多型、脳血管障害指標との関連について検討する必要がある。NILS-LSA参加者の検討では、AGTR1遺伝子AC/CC型、ecNOS遺伝子ID/DD型、ecNOS遺伝子894GT/TT型、FGB遺伝子-455GA/AA多型といくつかの臨床所見との関連が示唆されたが、今後の縦断的調査の中でその意味づけが明確になっていくものと考えられる。

E. 結論

今回の検討にて、いくつかの遺伝子多型と日本人における動脈硬化・脳血管障害との関連を示唆する所見が得られた。今後、長期追跡調査を行う中でその有用性をさらに明らかにして行く必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Ohkubo R, Nakagawa M, Ikeda K, Kodama T, Arimura K, Akiba S, Saito M, Ookatsu Y, Atsuchi Y, Yamano Y, Osame M.
Cerebrovascular disorders and genetic polymorphisms: mitochondrial DNA5178C is predominant in cerebrovascular disorders.
J Neurol Sci (in press)

2. 学会発表 なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に 関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻数	ページ	出版年
Ohkubo R, Nakagawa M, Ikeda K, Kodama T, Arimura K, Akiba S, Saito M, Ookatsu Y, Atsuchi Y, Yamano Y, Osame M.	Cerebrovascular disorders and genetic polymorphisms: mitochondrial DNA5178C is predominant in cerebrovascular disorders	J Neurol Sci		in press	2002
Morovvati S, Nakagawa M, Sato Y, Hamada K, Higuchi I, Osame M.	Phenotypes and mitochondrial DNA substitutions in families with A3243G mutation	Acta Neurologica Scandinavica		in press	2002
Matsuyama W, Nakagawa M, Takashima H, Osame M.	Altered trafficking and adhesion function of MPZ mutations and phenotypes of Charcot-Marie-Tooth disease 1B	Acta Neuropathologica		in press	2002
Okamoto Y, Mitsuyama H, Jonosono M, Hirata K, Arimura K, Osame M, Nakagawa M.	Autosomal dominant palatal myoclonus and spinal cord atrophy	J Neurol Sci	195	71-76	2002
Kodama T, Nakagawa M, Arimura K, Koriyama C, Akiba S, Osame M.	Cross-sectional analysis of neurological findings among healthy elders: Study in a remote island in Kagoshima, Japan	Neuroepidemiol	21:	36-43	2002
Matsuyama W, Nakagawa M, Takashima H, Muranaga F, Sano Y, Osame M.	Molecular Analysis of Hereditary Deficiency of the Third Component of Complement (C3) in two sisters	Intern Med	40:	1254-1258	2001
Ikeda K, Kubota S, Isashiki Y, Eiraku N, Osame M, Nakagawa M.	Machado-Joseph disease with retinal degeneration and dementia.	Acta Neurologica Scandinavica	104	402-405	2001
Matsuyama W, Nakagawa M, Moritoyo T, Takashima H, Umehara F, Hirata K, Suehara M, Osame M.	Phenotypes of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease and altered trafficking of mutant Connexin 32 (GJB1).	J Hum Genet	46	307-313	2001
Nakagawa M, Takashima H, Umehara F, Arimura K, Miyashita F, Takenouchi N, Matsuyama W, Osame M.	Clinical phenotype in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease with an entire deletion of the connexin 32 coding sequence	J Neurol Sci	185:	31-37	2001
Nakagawa M, Matsuzaki T, Suehara M, Kanzato N, Takashima H, Higuchi I, Matsumura T, Goto K, Arahata K, Osame M.	Phenotypic variation in a large Japanese family with Miyoshi myopathy with nonsense mutation in exon 19 of Dysferlin gene.	J Neurol Sci	184:	15-19	2001
T. Yamamoto, W. Maruyama, Y. Kato, H. Yi, M. Shamoto-Nagai, M. Tanaka, Y. Sato, M. Naoi	Selective nitration of mitochondrial complex I by peroxynitrite: Involvement in mitochondria dysfunction and cell death of	J. Neural Transm.	109	1-13	2002

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻数	ページ	出版年
T. Uezono, K. Matsubara, W. Maruyama, M. Naoi, K. Shimizu, O. Saito, K. Ogawa, H. Mizukami, N. Havase, H. Shiono	Norharman, an indoleamine-derived beta-carboline, but not Trp-p-2, a gamma-carboline, induces apoptotic cell death in human neuroblastoma SH-SY5Y cells.	J. Neural Transm.	108	943-953	2001
B. E. Toth, K. Homicsko, B. Radnai, W. Maruyama, J. E. DeMaria, M. Vecsernyes, M. I. K. Fekete, F. Fülöp, M. Naoi, M. E. Freeman, M. Nagy	Salsolinol is a putative endogenous neuro-intermediate lobe prolactin releasing factor.	J. Neuroendocrinol.	13	1-14	2001
M. Naoi, W. Maruyama	Future neuroprotection in Parkinson's disease.	Parkinsonism and Related Disorders.	8	139-145	2001
W. Maruyama, Y. Akao, M. B. H. Youdim, B. A. Davis, M. Naoi	Transfection-enforced Bcl-2 overexpression and an anti-Parkinson drug, rasagiline, prevent nuclear accumulation of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase induced by an endogenous dopaminergic neurotoxin, N-methyl(R)salsolinol.	J. Neurochem.	78	727-735	2001
W. Maruyama, M.B.H. Youdim, M. Naoi	Antiapoptotic properties of rasagiline, N-propargylamine-1(R)-aminoindan, and its optical (S)-isomer, TV1022.	Ann. New York Acad. Sci.	939	320-329	2001
W. Maruyama, Y. Kato, T. Yamamoto, K. Oh-hashii, Y. Hashizume, M. Naoi	Peroxyntirite induces neuronal cell death in aging and age-associated disorders.	J. Amer. Aging Assoc.	24	11-18	2001
K. Oh-hashii, W. Maruyama, K. Isob	Peroxyntirite induces gadd34, 45 and 153 via p38 MAPK in human neuroblastoma SH-SY5Y cells.	Free Rad. Biol. Med.	30	213-221	2001
W. Maruyama, A. A. Boulton, B. A. Davis, P. Dostert and Makoto Naoi	Enantio-specific induction of apoptosis by an endogenous neurotoxin, N-methyl(R)salsolinol, in dopaminergic SH-SY5Y cells: Suppression of apoptosis by N-(2-heptyl)-N-methylpropargylamine	J. Neural Transm.	108	11-24	2001
丸山和佳子、直井信	パーキンソン病におけるドパミン神経細胞死の機序に関する研究	Progress in Medicine	22	197-201	2002
丸山和佳子、直井信	内在性神経毒、N-methyl(R)salsolinolによるドパミン神経細胞死とpropargylamineによる細胞死防御の機序に関する研究	Progress in Medicine	21	1937-1942	2001
直井信、丸山和佳子	パーキンソン病:その病因と神経細胞の保護	運動障害	11(1)	37-43	2001
丸山和佳子、直井信	パーキンソン病の病因:最近の研究から	老年精神医学雑誌	12(4)	343-348	2001

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻数	ページ	出版年
丸山和佳子	孤発性パーキンソン病の病因の探索	日本老年医学会雑誌	38(4)	494-497	2001
Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H	Changes in Serum Lipid Levels During a 10-year Period in a Large Japanese Population: A Cross-sectional and Longitudinal Study.	Atherosclerosis		in press	2002
下方浩史	長寿者になるための生理学的条件	日本老年医学会誌	38	174-176	2001
下方浩史、安藤富士子	高齢者の基準	老年消化器病	13(1)	3-8	2001
安藤富士子、下方浩史	老化の疫学研究	現代医療	34(2)	382-388	2001
Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H	Transforming Growth Factor-beta1 Gene Polymorphism and Bone Mineral Density	JAMA	285	167-168	2001
Kohara K, Tabara Y, Yamamoto Y, Igase M, Nakura J, Miki T	Genotype-specific association between circulating soluble cellular adhesion molecules and carotid intima-media thickness in community residents: J-SHIPP study	Hypertens Res	25	31-39	2002
Tabara Y, Kohara K, Nakura J, Miki T	Risk factor-gene interaction in carotid atherosclerosis: effect of gene polymorphisms of renin-angiotensin system	J Hum Genet	46	278-284	2001
Tabara Y, Kohara K, Miki T	Polymorphisms of genes encoding sympathetic nervous system but not renin-angiotensin system as risk factors for orthostatic hypotension	J Hypertens	20	1-6	2002
Yamamoto Y, Kohara K, Tabara Y, Miki T	Association between carotid arterial remodeling and plasma level of circulating hepatocyte growth factor	J Hypertens	19	1975-1979	2001
Kawamoto R, Kohara K, Tabara Y, Miki T, Doi T, Tokunaga H, Konishi I	An association of 5,10-methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphism and the common carotid atherosclerosis	J Hum Genet	46	506-510	2001
Yasukawa T, Suzuki T, Ishii N, Ohta S, Watanabe K	Wobble modification defect in tRNA disturbs codon-anticodon interaction in a mitochondrial disease	EMBO	20(17)	4794-4802	2001
太田成男	アルツハイマー病の危険因子としてのアルデヒド脱水素酵素2遺伝子	Dementia Japan	15(1)	40-46	2001