

## 8 研究における倫理上の配慮

### (1) 対象となる個人の人権の擁護のための配慮（プライバシー、苦痛・危険性）

剖検脳が対象であり、IDは消失させるので、人権的問題は起こり得ない。

### (2) 対象者の同意を得る方法（対象者本人、対象者以外の者の同意を要する場合）

老人医療センター剖検承諾書の範囲内である。

### (3) 研究により生じる対象者への不利益及び危険性と研究上の利益の予測

IDが抹消されているので不利益は生じないし、剖検脳を用いるで安全性の問題は生じない

## 9 その他

老人医療センター倫理委員会の承認済みである。

## 実施計画書

老化の進行と共に様々な蛋白質に非酵素的な異性化が生じ、D-アミノ酸含有蛋白質が生成することが明らかになりつつある。特にストレスにさらされやすく、寿命の長い細胞が組織を形成している脳では、アミロイドβ蛋白質やタウ蛋白質などについて著しく異性化が起きていることが知られている。それらは、高次構造が変化し、さらに自己凝集して本来の機能を失い、細胞毒性を持つことが *in vitro* において確認されたことから、疾病の新たな発症機構として注目されている。しかしながら、実際の組織では、もっと多くの蛋白質が異性化していると考えられる。従って、我々はこうした異性化蛋白質に対する防御機構としての分解酵素、特に D-アスパラギン酸含有蛋白質に特異的な分解酵素を発見し、これまでにその酵素的性質等を検討してきた。本研究では、正常脳と疾患脳、特に AD 脳との間で、本酵素の活性・発現量の変化と異性化蛋白質の生成・蓄積量について、その相関を調査し、あらたな異性化蛋白質の発見や加齢との関係について研究するものである。

試料としては、Braak stage 4 以上の症例の AD 脳と正常脳の各部位（前頭・側頭・頭頂・後頭葉）の凍結保存試料を用いて、各々の組織抽出液を調製し、DAEP 酵素活性を求める。酵素活性測定法としては、カルボキシ末端で分解されると蛍光物質を遊離する合成基質：Suc-D-Asp-MCA を用いて、その分解活性を指標とする。また、各組織に含まれる異性化蛋白質の定量を行う。まず、活性測定に用いた組織抽出液から遊離の D-アミノ酸を分離するために、TCA 沈殿法を行う。その後、この異性化蛋白質を含む沈殿を 6N-HCl に懸濁し、100℃に保温しながら加水分解する。それを 2 次元薄層クロマトグラフィーによって各アミノ酸に分離した後、異性化が指摘されているアスパラギン酸、セリン、グルタミン酸などについて HPLC-キラルカラムによる光学分割定量法により、その生成量を同定する。以上の結果によって、これまで不明であった各脳組織における異性化蛋白質の生成量とその分解酵素の活性の相関、また、異性化蛋白質と分解酵素の分布が明らかになり、関連疾患に対する治療法や早期診断法の開発が期待できる。

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表（書籍の刊行は無し）

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
Hayakawa, M.	Muscle-specific exonic splicing silencer for exon exclusion in human ATP synthase gamma subunit pre-mRNA.	J. Biol. Chem.	277	6974-6984	2002
Satoh, M.	Differential sublocalization of the dynamin-related protein OPA1 isoforms in mitochondria.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	300	482-493	2002
Tamada, H.	cDNA cloning and characterization of Drb1, a new member of RRM-type neural RNA-binding protein.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	297	96-104	2002
Kagawa, Y.	Single nucleotide poly-morphism of thrifty genes for energy metabolism: evolutionary origins and prospects for intervention to prevent obesity-related diseases.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	295	207-222	2002
Yamazaki, S.	Isoliquiritigenin suppresses pulmonary metastasis of mouse renal cell carcinoma. Cancer Lett.	Cancer Lett.	183	23-30	2002
Sakai, R.	Construction of human corneal endothelial cDNA library and identification of novel active genes.	Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.	43	1749-56	2002
香川靖雄	テロメラーゼの病態生理	SELECTED ARTICLES 2002		55-64	2002
香川靖雄	生活習慣病の予防における栄養と遺伝子	総合健診	29 (3)	31-35	2002
香川靖雄	人種の差・ミトコンドリア・生活習慣病	細胞工学	21 (1)	106-114	2002
香川靖雄	“健康寿命”と生活習慣病 Part1 新しい健康の医療概念	ザ・クインテッセンス	22 (3)	43-46	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
香川靖雄	食事と栄養 その1 高血圧と無機質	老年病予防		35	2002
香川靖雄	食事と栄養 その3 健康は1つの健康食品や薬物では守れない	動脈硬化予防		75	2002
香川靖雄	『ミトコンドリアとミトコンドリア病』、序文：基礎医学から-クローン生物、遺伝子治療の時代を迎えて-	日本臨床増刊号	60 (4)	1-3	2002
香川靖雄	新ガイドラインの考え方 医師の立場から 特集 管理栄養士国家試験新ガイドライン-その概要と栄養士への期待	臨床栄養	101 (6)	213- 220	2002
香川靖雄	生活習慣のはなし (1) 医師は長生きか	最新医学	57 (5)	102- 104	2002
香川靖雄	生活習慣病のはなし (2) 生涯傷病期間の短縮	最新医学	57 (6)	106- 108	2002
香川靖雄	生活習慣病のはなし (3) 人命は地球より重い、鴻毛より軽い	最新医学	57 (7)	118- 120	2002
香川靖雄	生活習慣のはなし(4)喫煙と悪習慣症候群	最新医学	57 (8)	110- 112	2002
香川靖雄	生活習慣のはなし(5)食事・生活習慣の科学的根拠	最新医学	57 (9)	108- 110	2002
香川靖雄	生活習慣のはなし(6)飢餓の歴史と未来の危機管理	最新医学	57 (10)	106- 108	2002
香川靖雄	生活習慣のはなし(7)行動変容が糖尿病予防に最も有効	最新医学	57 (11)	101- 102	2002
香川靖雄	生活習慣のはなし(8)安全でない健康食品	最新医学	57 (12)	100- 102	2002
香川靖雄	生活習慣のはなし(9)百寿者の生活習慣と遺伝子	最新医学	58 (1)	122- 124	2003
香川靖雄	生活習慣のはなし(10)肥満と生活習慣	最新医学	58 (2)	100- 102	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
香川靖雄	生活習慣病(前編)-遺伝子から病態まで- 序論 生活習慣病-遺伝子、病態、予防、 臨床-	最新医学	3月 増刊 号	7-9	2002
香川靖雄	生活習慣病(前編)-遺伝子から病態まで- 栄養:アジア人の SNP と生活習慣病	最新医学	3月 増刊 号	48-55	2002
上西一弘	フラクトオリゴ糖の配合が麦芽飲料中カ ルシウムの吸収に及ぼす影響と長期飲用 時の安全性に関する検討	栄養学	60 (1)	11-18	2002
香川靖雄	高齢化社会と生活習慣病	公孫樹	8	5-6	2003
柳沢佳子	FABP2、MTP、SCAP 遺伝子の一塩基多型は ジアシルグリセロールの作用に影響する	第56回日本 栄養・食糧学 会大会講演要 旨集		307	2002
平岡真実	葉酸栄養状態と葉酸代謝関連酵素の多型 について	第56回日本 栄養・食糧学 会大会講演要 旨集		211	2002
佐藤史	ミトコンドリア DNA 総塩基配列決定法に よる糖尿病遺伝子の解析	第56回日本 栄養・食糧学 会大会講演要 旨集		147	2002
木野内忠稔	老化にともなう D-アスパラギン酸含有蛋 白質の増加とその分解酵素について	酵素工学研究 会講演会講演 要旨集		31-34	2002
木野内忠稔	哺乳類の D-アスパラギン酸含有蛋白質分 解酵素とその阻害剤について	第75回日本 生化学会大会 発表抄録集	74 (8)	1038	2002