A. 研究目的

本邦において寝たきり老人は 100 万人を超え医療経済上も重大な問題となっている。その原因は骨折・脳血管障害・廃用症候群・痴呆であるが、背景には痴呆性疾患・うつ症状・転倒・尿失禁など一連の老年症候群がある。近年MRIが発達し脳の微細な構造が描出可能になり、年齢とともに増大する無症候性脳梗塞や皮質下虚血病変などがこれら老年症候群に関与し得ることが明らかになってきた。無症候性脳梗塞については危険因子として年齢のほかに高血圧・男性・喫煙・飲酒・血漿ホモシステイン、遺伝的危険因子として ACE 遺伝子多型、ホモシステイン代謝酵素 MTHFR などが示されているが、皮質下虚血病変に関しては危険因子となり得る遺伝子多型、酸化ストレスを含め液性因子の解明はほとんどなされていない。本研究ではこの頭部 MRI 上認められる脳皮質下虚血病変が老年症候群のいかなる病態と関与し、その遺伝的・液性危険因子が存在するのかについて多施設で縦断的に研究することを目的としている。

本年度は脳皮質下白質病変と高齢者の様々な病態との関連を横断的に検索し、我々は特に高齢者の睡眠に注目した。

B. 研究方法

宮城県女川町在住の健常高齢者 168 人(男 53 人、女 83 人、平均年齢 69 ± 3 才)に頭部 MRI を施行し、抑うつと認知機能障害がない 136 人を解析対象とした。睡眠障害の項目として①不眠の訴え、②入眠障害の訴え、③早朝覚醒の訴え、④不眠の訴えはないが早朝に眼が覚めてしまう、の 4 項目を調べた

(倫理面への配慮)

本研究は東北大学倫理委員会の承認を経て、被検者の同意を得て行われている。

C. 研究結果

無症候性脳梗塞は 35 名(25 %)に認められ、76 名(54 %)に深部白質病変を、46 名(34 %)に傍側脳室の白質病変を認めた。脳内病変と不眠全般の訴えとは関連がなかったが、年齢・性別で補正しても、傍側脳室の白質病変が存在すると約 2.5 倍(95 %信頼区間 1.10-5.79)、早朝に目が覚めてしまうという結果となった

D. 考察

傍側脳室には神経細胞をつなぐ比較的長い線維が通っており、白質病変の存在は前頭葉機能や視床下部機能に影響を与えることで高齢者の睡眠が変容する可能性が示唆された。

E. 結論

脳皮質下白質病変は高齢者の睡眠に影響を与える。

F. 健康危惧情報

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ohrui T, Matsui T, Yamaya M, Arai H, Sasaki H. ACE inhibitors and incidence of Alzheimer's disease. J. Am. Geriatr. Soc. in press, 2003.

2) Chiba H, Ohrui T, Matsui T, Fukushima T, Sasaki H. Benefits of pneumococcal vaccination for bedridden patients. J Am Geriatr Soc, in press.

3) Maruyama M, Matsui T, Tanji H, Nemoto M, Tomita N, Ootsuki M, Arai H,

Sasaki H. Cerebrospinal fluid tau protein and periventricular white matter lesions in aging, stable and progressive mild cognitive impairment: Implications for two major pathways. Arch Neurol, in press.
4) Kanda A, Matsui T, Ebihara S, Arai H and Sasaki H. Periventricular white matter lesions and sleep alteration in elderly people. J. Am. Geriatr. Soc., 2003, 51: 432-433.
5) Arai H, Matsui T, Maruyama M, Okamura N, Sasaki H. Classification of the dementias. Lancet, 2003, 361: 1227.
6) Ohrui T, Yasuda H, Yamaya M, Matsui T, Sasaki H. Transient relief of asthma symptoms during jaundice: A possible beneficial role of bilirubin. Tohoku J Exp Med., 2003, 199: 193-196.
7) Maruyama M, Arai H, Ootsuki M, Okamura N, Matsui T, Yamazaki T, Kateta T, Sasaki H. Biomarkers in subjects with amnestic mild cognitive impairment. J. Am. Geriatr. Soc 2003; 51: 1671-2..
8) Matsui T, Arai H, Nakajo M, Yoshida Y, Maruyama M, Ebihara S, Sasaki H. Role of chronic sinusitis in cognitive functioning in the elderly. J. Am. Geriatr. Soc 2003; 51: 1818-9.
9)堀川悦夫、中村貴志、佐野幸子、小川敬之、林崎光弘、松井敏史、荒井啓行、佐々木英忠、北村晴朗。Picot's Caregivers' Reward Scale 日本語版作成と職業介護者ポジティブゲイン尺度との比較。東北大学医療技術短期大学部紀要1:27-34、2003。
10)岡村信行、荒井啓行、松井敏史、丸山将浩、丹治治子、石沢興太、佐々木英忠. アルツハイマー病の早期診断には生化学的マーカーが有用か、脳機能画像が有用か。Cognition and Dementia 2:73-77、2003.
11)荒井啓行、根本都、松井敏史、丸山将浩、佐々木英忠. 老年症候群 意識障害・失神。綜合臨床 52: 2086-2091, 2003.
12)丸山将浩、松井敏史、岡村信行、丹治治子、根本都、冨田尚希、荒井啓行. 健忘型認知機能障害とアルツハイマー病。CLINICAL NEUROSCIENCE 21: 2003-2007、2003.
13)松井敏史、荒井啓行、岡村信行、丸山将浩、丹治治子、根本都、冨田尚希、松下幸生、樋口進、樹神学、佐々木英忠. 脳の老化は個体の老化にどう影響するか。老年精神医学雑誌 14: 961-968, 2003.
14)高橋秀徳、松井敏史、安田浩康、佐藤和彦、佐々木英忠. Case Report 非特異的徴候で発症した高齢者の重大な疾患 老齢者の意識障害・認知機能障害と高カルシウム血症。Geriatric Medicine 42 (1): 87-91, 2004.
15)松井敏史、堀川悦夫、根本 都、冨田尚希、丸山将浩、樹神 学、荒井啓行、佐々木英忠. 高齢者外来における重心動揺系の有用性。Geriatric Medicine 42 (2): 183-187, 2004.

2. 学会発表

1)Matsui T, Maruyama M, Nemoto M,

Tomita N, Ebihara S, Arai H, Sasaki H. Role of chronic sinusitis in cognitive functioning in the elderly. 7th Asia/Oceania Resional Congress of Gerontology. Tokyo, Nov24-28, 2003.

2)Maruyama M, Nemoto M, Tomita N, Matsui T, Arai H, Sasaki H. Biomarkers in subjects with amnestic mild cognitive impairment. 7th Asia/Oceania Resional Congress of Gerontology. Tokyo, Nov24-28, 2003.

3)松井敏史、堀川悦男、岡村信行、丸山将浩、石沢興太、千葉大、荒井啓行、佐々木英忠 アルツハイマー病患者における転倒のリスクの検討 第45回日本老年学会学術集会 名古屋 2003年6月18-20。

4)松井敏史 シンポジウム2「老年者医療の治療と進歩」脳・循環器・肺・消化器特別発言。第40回日本臨床生理学会 仙台 2004年10月10-11日。

H. 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

2－1－5)武地 一

研究要旨:高齢者の自立にとって最大課題の一つである痴呆症に関して、近年、早期から診断し支援していくことの重要性が示唆されている。しかし、初期患者の診断方法および予後に影響を与える因子の確立は不十分である。今回、縦断研究の初年度として、初期の痴呆症患者を効率的にスクリーニングする方法を開発し、高い感度・特異度を持つことを確認した。今後、脳の白質変化などの要因と伴に診断および予後との関係を縦断的に観察する予定である。

A. 研究目的

初期痴呆症患者の早期からの効率的な診断ならびに予後に影響をあたえる因子の確立をめざして、認知機能検査、形態画像などの関連とその妥当性を追究する。

B. 研究方法

外来通院中の初期痴呆症患者(約100名を予定)の認知機能、ADL、CT・MRI等の形態画像での白質変化、もの盗られ妄想の有無、抑うつ度などを評価し、初期診断に有用な因子を検討した。

(倫理面への配慮)

研究データの集積ならびに結果の解析に際しては研究対象者の人権擁護に対して十分な配慮を行った。

C. 研究結果

認知機能検査のうち、新規に開発した視覚性連合記憶をみる室内画記憶検査が従来から用いられていた Mini-Mental State Examination や言語性のカテゴリー手がかり付き記憶検査に比較して簡便かつ感度・特異度において高い妥当性を示すことが示された。

D. 考察

室内画記憶検査は2分以内で施行可能で特別な器材を必要としないことから、高齢者の初期の記憶障害をスクリーニン

グするのに有用であることが示された。今回の縦断的研究において研究開始時点での正確な診断は重要であり、今後、脳の白質変化の有無など伴あわせて老年症候群の進展とどのような関連を持つか、経過を観察していくことが重要と考えられる。

E. 結論

初期痴呆症患者の横断的研究により、今後スクリーニングに有用と考えられる認知機能検査を開発した。今後の老年症候群との関連をみる縦断的研究において活用する予定である。

F. 健康危惧情報　なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 武地　一　高齢者総合的機能評価(CGA)の現状と展望　日本老年医学会雑誌　印刷中

2. 学会発表

1) 武地一，和田泰三，松本雅子，南出成子，隈村綾子，清家理，横出正之，松林公蔵，若月芳雄，北徹：高齢者総合的機能評価における評価とチーム連携。第45回　日本老年医学会学術集会(2003.6.18ー6.20　名古屋)

2) 西堀智香子，武地一，杉原百合子，山田裕子：もの忘れ外来における在宅痴呆性患者の家族の訴えに関する検討。第45回　日本老年医学会学術集会(2003.6.18ー6.20　名古屋)

3) 角栄里子，久米典昭，荒井秀典，田中誠，武地一，堀内久徳，若月芳雄，横出正之，北徹，松林公蔵：高齢者初診外来における CGA の意義について。第45回　日本老年医学会学術集会(2003.6.18ー6.20　名古屋)

4) 杉原百合子，武地一，山田裕子：痴呆の予備知識量が不安感その他に及ぼす影響の検討。第45回　日本老年医学会学術集会(2003.6.18ー6.20　名古屋)

H. 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

2－2)施設入所者における脳皮質下虚血病変

2－2－1)森本　茂人

【研究要旨】無呼吸症候群は、若年者において高血圧、心不全など循環器系疾患発症と密接な関係が指摘されているが、寝たきり高齢者における意義は解明されていない。老人病院入院中の寝たきり高齢者 153 例(男 39 例、女 114 例、平均年齢＋SD 83 ＋ 8 歳)における睡眠時無呼吸の臨床的意義につき検討した。睡眠時無呼吸は指先動脈血酸素飽和度計、プレシスモグラフィーにより基準により診断した。高齢者における睡眠時無呼吸の発症頻度は、男女とも 36%と高く、また頭部 CT 検査および MRI 検査における脳室周囲透亮像および胸部大動脈弓石灰化の存在と有意関与を示したものの、ラクナ梗塞、脳萎縮、皮質欠損とは相関を示さなかった。高齢者における睡眠時無呼吸症候群は、頻回の低酸素状態から、脳をはじめとする重要臓器の慢性虚血に関与している可能性が大きく、老年期痴呆、動脈硬化性臓器障害など各種の老年期疾患の発症に対して深い関与を有し、また脳動脈硬化症、老年症候群、易転倒性などと一連の症候群を形成している可能性がある。

A. 研究目的

睡眠時無呼吸症候群は、青壮年者においては昼間の眠気、居眠りなどから社会問題化しているが、これ以外にも高血圧症、青壮年者における睡眠時無呼吸症候群の原因としての気道閉塞が多く、肥満傾向を有する例に多く、高血圧、心不全などの循環器疾患合併率が高く、肺胞低換気等の疾患と密接に関係し、ひいては突然死の原因の一つと考えられているとともに、知的能力障害、性格変化、抑うつ症状や行動異常を合併することもあり、さらに　下顎短径が短い、カプランマイヤーによる生存曲線に
おいて短命である、などの種々の特徴を有し、また鼻ロマスクによる間歇的陽圧呼吸(CPAP)などの治療方法がある程度確立されている。しかし、本邦においても、また海外においても、高齢者における睡眠時無呼吸症候群については、本症候群が多発することは漠然と知られているものの、その背景因子、病態についての詳細研究はほぼ皆無でありその病態意義は解明されていない。一方、高齢者における睡眠時無呼吸症候群の頻度は高いことが漠然と知られているものの、その、実態調査、背景因子、病態についての詳細研究はほぼ皆無であり、高齢者における本症候群の他の循環器疾患あるいは老年期痴呆、老年症候群への関与など、その病態意義は解明されていない。本研究においては高齢者無呼吸症候群の実態調査を行いその頻度を明らかにするとともに、高齢者における本症候群の予後、脳心血管疾患への関与などの病態意義を明らかにし、さらには本症候群の治療法の確立を目指す。

B. 研究方法

1) 対象例

対象例は長期療養型老年病院に入所

中の虚弱あるいは要介護老人153例(男性39例;平均年齢79歳、女性114例;平均年齢82歳)である。これらの例の合併症は、陳旧性脳内出血 26%、陳旧性脳梗塞 42%、虚血性心疾患 7%、高血圧 45%、痴呆 68%、寝たきり状態 67%である。

2) 睡眠時無呼吸の診断

無呼吸の診断は、スクリーニングには24時間指先血液酸素飽和度測定装置、PULSOX-24 を用い、睡眠時血液酸素飽和度<90%、脈拍の上昇により睡眠時の有無を確かめた。睡眠時無呼吸例については終夜睡眠ポリグラフィ(Polysomnography)検査にて、睡眠時無呼吸の種類につき精査した。睡眠時無呼吸の重症度分類は、Guilleminault の分類を用いた。すなわち、正常例(AHI<10 回および最低酸素飽和度≧90%、および最低酸素飽和度 90%未満<5秒)、軽症例(AHI:10-19 回、または最低酸素飽和度:89-85%、または最低酸素飽和度 90%未満:5-19 秒)、中等症例(AHI:20-29 回、または最低酸素飽和度:84-75%、または最低酸素飽和度 90%未満:20-44 秒、または最低酸素飽和度80%未満:1-9秒)、重症例(AHI:30-49回、または最低酸素飽和度:74-60%、または最低酸素飽和度90%未満:45-129秒、または最低酸素飽和度 80%未満:10-49秒)、最重症例(AHI:50 回以上、または最低酸素飽和度:60%未満、または最低酸素飽和度 90%未満:130 秒以上、または最低酸素飽和度 80%未満:50 秒以上)、(ただし AHI:無呼吸低呼吸指数は夜間1時間当たりの、10 秒以上の無呼吸、および 3%以上の酸素飽和度の低下または50%以上の気流低下を示す低呼吸の、合計回数)により分類した。

3) 虚血性脳障害の診断

虚血性脳障害の有無および程度分類は、頭部 CT による、脳室周囲透亮像の程度、脳底動脈穿通枝領域におけるラクナ梗塞の有無および程度、内頸動脈領域における脳血管障害による皮質欠損像の有無につき計測し、それぞれの項目を、無し、軽度、重度の3段階に分類した。

4) 大動脈弓石灰化の診断

胸部正面レントゲン写真における大動脈弓部の動脈石灰化につき、石灰化なし、点状石灰化、線状石灰化、全周性石灰化に分類した。

(倫理面への配慮:本研究に用いる測定法は日常臨床に用いられているものであり、倫理的に何ら問題はない。)

C. 研究結果

1)虚弱高齢者における睡眠時無呼吸の頻度

対象とした長期療養型老年病院に入院中の高齢者における睡眠時無呼吸の頻度は全体例では軽症例以上 55 例(36%)で、男性 39 例中、軽症例 3 例(8%)、中等症例 5 例(13%)、重症例 4 例(10%)、最重症例 2 例(5%)、女性例114中、軽症例20例(18%)、中等症例9例(8%)、重症例6例(5%)、最重症例6例(5%)と、極めて罹患率の高い病態であった。

2)高齢者睡眠時無呼吸への関与因子

虚弱高齢者における睡眠時無呼吸の罹患率に対する年齢の影響は、男性(60

歳代 17%、70 歳代 56%、80 歳代 29%、90 歳代 33%)、女性(60 歳代 43%、70 歳代 34%、80 歳代 39%、90 歳代 38%)ともに認めなかった。さらに、合併症別(陳旧性脳内出血、陳旧性脳梗塞、虚血性心疾患、高血圧、痴呆、寝たきり状態)でも、睡眠時無呼吸の発症に有意差を認めなかった。一方、胸部レントゲン写真状の大動脈弓石灰化の重症度分類とは χ^2 分析にて有意(χ^2=22.5, p<0.001)相関を認め、石灰化が高度な例ほど睡眠時無呼吸の罹患頻度は高率であった。さらに、頭部CT上の脳室周囲透亮像の程度分類とは有意(χ^2=22.5, p<0.001)の相関を認めたものの、ラクナ梗塞、皮質欠損像の程度とは有意差を示さなかった。

3)高齢者無呼吸症候群の類型分類。

これら 55 例のうち 52 例は中枢型無呼吸を示したものの、閉塞型との混合型の存在も認め異なるサブグループが含まれていた。

D. 考察

青壮年者における無呼吸症候群の罹患率は 1ー4%と報告され気道の閉塞型が殆どであるのに比し、我々の予備的検討においては、60 歳以上の虚弱老年者で本症候群の罹患率は漸　増し、36%にも達することから、極めて罹患率の高い病態であり、しかも高齢者においてはむしろ中枢性の要因が大きく、その病態は青壮年者の無呼吸症候群と大きく異なることを見出した。高齢者における睡眠時無呼吸症候群は、頻回の低酸素状態から、脳をはじめとする重要臓器の慢性虚血に関与している可能性が大きく、老年期痴呆、動脈硬化性臓器障害など各種の老年期疾患の発症に対して深い関与を有し、また脳動脈硬化症、老年症候群、易転倒性などと一連の症候群を形成している可能性がある。本病態の背景因子の解析および病態解明は、来るべき高齢社会における各種老年病の制圧につながる重要所見を提供できると考えられ、これら一連の病態・合併症併発機序につき睡眠時無呼吸症候群を中心に病態概念を再編しうる可能性を秘めている。

我々の行った終夜睡眠ポリグラフィ(Polysomnography)検査による予備的調査により、睡眠時無呼吸症候群の発症を認めた高齢者においては、、頭部 MRI 検査における脳室周囲透亮像、胸部レントゲンによる大動脈石灰化と極めて高い相関を見出している。この内、ほぼ全例が中枢性の要因の関与を認めるものの、閉塞型との混合型の存在も認め異なるサブグループが含まれている結果を得ており、現在、臨床背景因子、血圧日内変動などを含め、その病態の詳細を解析するとともに、大規模介入試験の結果より虚血性脳障害の改善効果が示唆されるジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬(高血圧例)、スタチン(高脂血症例)、抗血小板薬投与による睡眠時無呼吸に対する効果につき検討中である。

E. 結論

虚弱高齢者における睡眠時無呼吸は虚血性能病変と密接な関与を有する。

F. 健康危惧情報　なし。

G. 研究発表

1)Nampei A, Hashimoto J, Hayashida K,

Tsuboi H, Shi K, Miyashita H, Yamada T, Matsukawa N, Matsumoto M, Morimoto S, Ogihara T., Ochi T., Yoshikawa H. Matrix extracellular phosphoglycoprotein (MEPE) is highly expressed in osteocytes in human bone. J Bone Min Metab 22(3), in press, 2004.

2)T. Ogihara, S. Morimoto, M. Matsumoto, K. Okaishi, et al Guidelines for treatment of hypertension in the elderly -2002 revised version- Hypertens Res. 26:1-36, 2003.

3)H. Hattori, M. Matsumoto, S. Morimoto, K. Iawi, H. Tsuchiya, E. Miyauchi, M. Takasaki, T. Nakahashi, K. Okaishi, H. Murai, Y. Nishimura, M. Owari, K. Nomura, S. Kato, L. KONG,. Effects of low-dose quetiapine on psychotic symptoms in elderly patients with physical illnesses:Report of eight cases. PSYCHOGERIATRICS 3:39-44, 2003

4)森本茂人、岡石幸也，中橋 毅，岩井邦充，松本正幸.高血圧：エビデンスからみた診療 II．治療 3.高齢者高血圧の治療。日内会誌 92:234-242、2003.

5)岡石幸也，森本茂人、松本正幸。特集：早期高血圧-重要性とその管理治療上の留意点 早期高血圧-血圧管理の必要性と臨床的意義、今月の治療 11:101-104、2003.

6)岩井邦充，森本茂人，松本正幸。老年医学と性差 身体機能の性差 1.循環器系。Geriat.Med. 41:779-782, 2003.

7)松本正幸，岩井邦充，森本茂人。高齢者の主要疾患の診断と治療 虚血性心疾患。Medicina 40:1672-1673, 2003.

8)森本茂人，岡石幸也，中橋 毅，松本正幸。高齢者の大腿骨頚部骨折の防止策。Clinical Calcium 13:52-57, 2003.

9)大黒正志，森本茂人，松本正幸。高齢者と薬 輸液療法。JIM 13:963-967, 2003.

10)中橋 毅，松本正幸，森本茂人。超音波イメージング法。日本臨床 61(増刊):398-403, 2003.

11)中橋 毅，森本茂人，松本正幸。高齢者の代謝異常：脱水。総合臨床 52:2164-2169, 2003.

H．知的財産権の出現、登録状況 なし。

3. 脳皮質下虚血病変の危険因子としての遺伝子多型・液性因子

3－1)勝谷　友宏

研究要旨:高齢者における老年症候群の早期治療・予防は厚生労働行政の重要な課題となる。本研究は、高齢者の老年症候群リスクを高める脳皮質下虚血性病年に着目し、班全体での対象者及び関連する臨床情報の収集を進め、コホート研究として検討するものである。本年度は、高血圧疾患感受性遺伝子解析を縦断的に行い、日本人に特徴的な体質を検討した。その結果、代表的な4つの高血圧感受性遺伝子の食塩感受性リスクアリル頻度が日本人で高いことや、内皮型一酸化窒素合成酵素(eNOS)遺伝子多型が高齢者の収縮期高血圧リスクとなり、認知機能障害を惹起することが判明した。

A. 研究目的

脳虚血性病変や認知機能障害の発症は、高齢者 QOL(quality of life)の著しい低下と社会負担増を招く。老年症候群発症予防のためには、個人の体質にあった個別の施策を勘案することが厚生労働行政において重要と考える。本研究では大迫研究での高血圧感受性遺伝子解析を通じて、遺伝子多型解析の有効な活用法を検討した。

B. 研究方法

対象者として遺伝子解析へのインフォームドコンセントの得られた大迫研究(東北大学臨床薬学との共同研究)参加者ならびに大阪大学医学部附属病院老年・高血圧内科受診者を対象とした。高齢者循環器疾患リスク遺伝子として、アンジオテンシノーゲン遺伝子の T+31C 多型(AGT/T+31C)、αアデュシン遺伝子の Gly460Trp 多型(ADD/Gly460Trp)、アルドステロン合成酵素遺伝子の C-344T 多型(CYP11B2/C-344T)、G蛋白β3サブユニット遺伝子の C825T 多型(GNB3/C825T)の4つを検討した。また内皮機能障害との関連が示唆される内皮型一酸化窒素合成酵素遺伝子の Glu298Asp 多型(eNOS/G894T)の検討も行った。遺伝子型は TaqMan PCR 法を用いて決定し、統計学的解析は JMP4.0(SAS Inc.)を用いて行った。

(倫理面への配慮)3省庁合同のヒトゲノム解析倫理指針に基づき研究計画を大阪大学および東北大学倫理委員会に提出し、承認後、対象者から文書でインフォームドコンセントを受理し、採血を実施した

C. 研究結果

欧米で最もよく検討されている4つの高血圧感受性遺伝子の日本人一般集団における頻度は、AGT/T235 アリルが 81%(白人では 45%)、ADD1/Trp460 アリルが 57%(白人では 15%)、CYP11B2/T-344 アリルが 69%(白人では 50%)、GNB3/T825 アリルが 52%(白人では 25%)と全て有意に($p<0.01$)に高値であった。一方、大迫研究の高齢者(65 才以上)において、eNOS/T894 アリル保有者の収縮期血圧は 138.8mmHg と GG 型

(134.3mmHg)よりも有意(p<0.034)に低く、脈圧(p<0.025)、高血圧罹患(p<0.05)とも有意な関連を示した。さらに、eNOS/T894 アリル保有者の MMSE スコアも有意(p<0.01)に低く、同多型と認知機能低下との関連も示唆された。

D. 考察

今回検討した4つの感受性遺伝子は、いずれも食塩感受性を介して高血圧リスクを高めることが、特に欧米の大規模研究で示されている。大迫研究で non-dipper 型血圧日内変動と AGT/C+31 アリルが関連を示したこと(Am J Hypertens 2002)、また ADD/Trp460 が食塩感受性と関連の深い低レニン性高血圧と相関を示したこと(J Hypertens 2002)、G 蛋白 β 3サブユニットが Na-H ATPase と関連することとも考え合わせると、日本人においてこれら食塩感受性遺伝子リスクアリルが高頻度であることは、老年症候群発症予防のための施策として、あらためて減塩が有効であることを示す結果といえる。一方、内皮機能との関連が深い eNOS/T894 アリル保有が、高齢者の収縮期高血圧、認知機能障害と関連が深いことが示唆され、より早期の酸化ストレス減弱のための手段の構築と、要因となる交絡因子の解明が、今後のコホート研究での検討課題と考えられた。

E. 結論

疾患感受性遺伝子多型を活用が、個人の体質に応じた老年症候群予防に役立つ可能性が示唆された。

G. 研究発表

論文発表

1)Katsuya T. et al., Hypertens Res 26: 521-525, 2003.

2)Katsuya T. et al., Geriat Gerontol Int 3: 150-153, 2003.

H. 知的財産権の出願・登録状況 特記すべきものなし。

3－2)西永 正典

【研究要旨】遺伝的にほとんどその血清濃度が決定され、一生を通じてほとんど変化しない Lp(a)濃度低値の意義を後期高齢者で検討した。1991 年に機能健診を受診した 330 例を対象に、Lp(a)濃度により、Q1, Q2, Q3, Q4 群に分け、10 年間の死亡、動脈硬化性死亡、ADL 維持、認知機能維持検討したところ、後期高齢者でも、Lp(a)低値群では動脈硬化性疾患のよる死亡は少なく、認知機能維持、自立維持が Lp(a)低値群で各種の因子を補正しても多いことから、血清 Lp(a)低値は、後期高齢者にとって動脈硬化性疾患による死亡、および ADL 自立や、認知機能維持に対する生化学的なマーカーであることが示唆された。

A. 研究目的

高リポプロテイン(Lp(a))血症は、脳・心動脈硬化性疾患の独立した危険因子であるが、75 歳以上の後期高齢者健診における意義、あるいは低 Lp(a)血症の高齢者における意義は十分に示されていない。また、Lp(a)は遺伝的にその血清濃度はほとんど決まっており、一生を通

じてほとんど変化しないことも知られている。そこで、今回我々は地域在住の後期高齢者を対象に、低 Lp(a)血症とそれ以外の対象者について予後と機能変化を10 年間の追跡調査から検討した。

B. 研究方法

1991 年に後期(75 歳以上)高齢者健診を受診した 330 例(平均年齢 83±3歳;男 152、女 178)を対象とした。対象者には毎年健康調査が実施され、生死(死亡の場合は死亡原因)、ADL の変化の有無等が確認された。ADL の指標として基本的 ADL(歩行、階段昇降、摂食、更衣、排泄、入浴、整容の 7 項目 21 点満点)、認知機能検査としてミニメンタルテスト(MMSE:30 点満)、神経行動機能検査として、Up and Go テスト、ボタンテストを用いた。血清脂質では Lp(a)以外に血清総コレステロール、HDL コレステロールを測定した。

Lp(a) はその濃度から、Q1 群:<10mg/dl, n=70, Q2 群:10-18mg/dl, n=87, Q3 群:19-37 mg/dl, n=92,Q4:37 mg/dl<, n=81 に分け、死亡、動脈硬化性死亡、生存例(n=223)では,MMS2 点以下に維持している場合を認知機能維持例としてその割合を、ADL 維持は 20 点以上を自立維持と定義し、その割合をおのおのの群と比較した。

(倫理面への配慮)

地域在住高齢者のアンケート、機能健診・採血時におのおのについて、調査の趣旨およびプライバシーの保護を説明し、同意が得られた対象者のみ対象とした。データは集団的に解析し、個人のプライバシー保護に努めた。

C. 研究結果

1) 1991 年時 4 群間には、表 1、2に示すように年齢、性、血圧、MMS、基本的 ADL 得点に差はなかったが、総コレステロール値と脳卒中既往の割合は Lp(a)高値群で高かった(ともに $p<0.05$)。

2) 10 年間の追跡期間中に全死亡(n=107)は 4 群間に差はなかったが、脳卒中および心疾患死と定義した動脈硬化性疾患死亡は、Q4 群で多かった(図 1, $p<0.05$)。

3) 認知機能維持例の割合は Q4 群(37 mg/dl<, n=81)と比べて、Q1 群(<10mg/dl, n=70)では有意に低く(図 2, $p<0.05$)、一方、自立維持は、Q4 群で有意に高く、62%に達した(図 3, $p<0.05$)。

4) 75 歳以上の高齢者が 10 年間生存して、自立を維持する要因は、基本的 ADL、収縮期血圧、総コレステロール、HDL コレステロール、脳卒中の既往、性別で補正すると、Q1(<10mg/dl, n=70)が年齢とともに独立した因子として残った(表 3, Odds 比 2.28, 95%CI: 1.23-4.21, $p=0.0086$)。

D. 考察

血清 Lp(a)は、LDL に特有なアポ B100 を含み LDL(低比重リポ蛋白)に類似しているばかりでなく、その構造の中にアポ(a)を含み、それが線溶系酵素前駆体であるプラスミノーゲンと相同性の高いことが明らかになっている。このため、プラスミノーゲンの作用と競合的に働き、線溶系を抑制することにより、生体内が血栓形成性に傾きやすいと考えられている。

これまでの高齢者を含めた解析では、若・壮年者の集団と比べて、Lp(a)の高濃

度が動脈硬化性疾患の発症や死亡に対する寄与度が小さくなる可能性が指摘されているものの、性差や民族差を指摘する報告もあり、なお、血清 Lp(a)濃度の測定意義については議論の余地がある。特に、血清 Lp(a)の低値については、その優位性を強調した報告はほとんど見当たらない。われわれの検討はこの点に着目し、逆に高齢になるほど Lp(a)低値の優位性が顕著になるのではないかという可能性を示したものである。

E. 結論

血清 Lp (a)値は、後期高齢者健診において動脈硬化性疾患による死亡、および ADL 自立や、認知機能維持と関連し、生化学的な有用なマーカーである。

F. 健康危惧情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1)Yamasaki N, Kitaoka H, Matsumura Y, Furuno T, Nishinaga M, Doi Y: Heart Failure in the Elderly Internal Medicine 42: 383-388, 2003

2)濱田富雄、近森大志郎、西永正典、土居義典:地域在住高齢者の認知・神経行動機能および心機能に対する高血圧の影響:5 年間の縦断的検討. 日老医誌 2003;40:375-380.

3)西永正典:総合機能評価(CGA)と慢性心不全の管理 心臓 35: 359-360, 2003.

2. 学会発表

1) Nishinaga M, et al: The Low Serum Lipoprotein (a) is a Predictor of Successful Aging in the Community-Dwelling Elderly over 75 years old. The 67th Annual Scientific Meeting of Japanese Circulation Society 2003 (Circulation Journal・67:470, 2003)

2) Nishinaga M, et al: High Value of Systolic Home Blood pressure is an Independent Risk Factor for losing Independency in Elderly over 75 years old. The 67th Annual Scientific Meeting of Japanese Circulation Society 2003 (Circulation Journal ・67・158, 2003.)

3) 田辺裕久、西永正典ほか:老人病院における包括的機能評価の検討(続報) 第 45 回老年医学会学術集会 2003.(日老医誌 40・132・2003)

4) 西永正典ほか:75 歳以上の地域在住高齢者の家庭血圧と生活機能障害との関連 第 45 回老年医学会学術集会 2003.(日老医誌 40・133・2003)

5) 西永正典ほか:地域在住高齢者の魚摂取頻度と生活機能障害の関連第 45 回老年医学会学術集会 2003.(日老医誌 40・154・2003)

6) 高田淳、西永正典ほか:高齢者慢性血液透析例の特徴:若・壮年者との比較検討 第 45 回老年医学会学術集会 2003.(日老医誌 40・157・2003)

7) 西永正典ほか:後期高齢者における起床時収縮期血圧高値の意義 第 26 回日本高血圧学会総会 2003 (日本高血圧学会総会 プログラム・抄録集・44・2003)

8) Nishinaga M, et al: High systolic home blood pressure is an independent risk factor losing functional independence in elderly over 75 yrs. The 7th Asia/Oceania Regional Congress of

Gerontology 2003 (GGI・3・143・2003)

H. 知的財産権の出願・登録状況　なし

1. 特許取得　なし

2. 実用新案登録　なし

3. その他

3－3)秋下　雅弘

【研究要旨】脳皮質下虚血病変の一つである脳室周囲白質病変(PVH)と脈波速度(PWV)、液性因子、老年症候群相互の関係について解析検討した。当科物忘れ外来通院患者を対象とした検討では、PVH の重症度は PWV と有意な正相関を示した。また、PWV はTNF-αなど一部の炎症性サイトカイン血中濃度および男性では遊離テストステロン濃度の低下とも関連した。さらに、PWV は認知機能障害の程度とも関連した。また、老人保健施設の男性を対象とした検討では、テストステロン濃度が日常生活活動度、認知機能、意欲と有意な相関を示し、テストステロンの低下が日常生活機能の全般的低下に関係することがわかった。以上から、大血管の壁硬化度やその液性因子が脳皮質下虚血病変の進展と認知機能障害などの老年症候群に関与することが示唆された。

A. 研究目的

認知機能障害の進展に血管因子の重要性が指摘されており、なかでも後期高齢者で高頻度に出現する脳皮質下虚血病変は、痴呆、うつ、歩行障害、転倒、頻尿、嚥下障害などの老年症候群と密接な関連があるとされる。しかし、冠動脈疾患や脳梗塞のような大血管病変と異なり、脳皮質下虚血病変の危険因子や遺伝的素因はほとんど解明されておらず、その点を明らかにし予防や治療に役立てることが本研究の第一義である。

縦断研究を開始するにあたり、今年度はまず研究対象を横断的に調査し、脳皮質下虚血病変と大血管障害、液性因子、老年症候群相互の関係について解析検討した。すなわち、脳皮質下虚血病変の一種である脳室周囲白質病変(periventricular high intensity, PVH)を脳 MRI により評価し、動脈壁硬化度の指標である脈波伝播速度(Pulse Wave Velocity, PWV)、動脈硬化関連血液マーカー、ホルモン濃度、認知機能などの日常生活機能との関連をみた。

B. 研究方法

1. PVH と動脈壁硬化度:杏林大学医学部付属病院高齢医学科物忘れ外来通院中の症例 74 例(男性 22 名、女性 52 名)、年齢 77±8 歳(平均±SD)を対象とした。脳卒中、冠動脈疾患、閉塞性動脈硬化症の既往例は除外し、アルツハイマー型痴呆もしくは軽度認知機能障害と診断された症例である。改訂長谷川式知能評価スケール(HDSR)で 30 点満点中 19±6 点(平均±SD)、Mini-mental state examination 22±5 点(平均±SD)

と認知機能は軽度ー中等度低下を示した。PVH は、脳 MRI の FLAIR 画像から Junqué の重症度分類(PVH スコア、0ー40)および Fazekas 分類(3 段階)にしたがって評価した。PWV は、日本コーリン製 form PWV/ABI を用い、上腕ー下腿間の PWV(baPWV)左右の平均値を解析に用いた。

2. 液性因子と PWV:杏林大学医学部付属病院高齢医学科物忘れ外来通院中の男性患者 27 例、年齢 76±7 歳(平均±SD)を対象とした。脳卒中、冠動脈疾患、閉塞性動脈硬化症の既往例は除外し、アルツハイマー型痴呆もしくは軽度認知機能障害と診断された症例である。認知機能は、HDSR 18±7 点(平均±SD)と軽度～中等度低下を示した。男性ホルモンとして、遊離テストステロン(free-T)、Dehydroepiandrosterone sulfate(DHEAS)、動脈硬化関連マーカーとして高感度 CRP、interleukin(IL)-6、monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1)、tumor necrosis factor(TNF)-αの血中濃度を測定した。

3. PWV と認知機能:杏林大学医学部付属病院高齢医学科物忘れ外来通院中の症例 27 例(男性 12 名、女性 15 名)、年齢 76±7 歳(平均±SD)を対象とした。脳卒中、冠動脈疾患、閉塞性動脈硬化症の既往例は除外し、アルツハイマー型痴呆もしくは軽度認知機能障害と診断された症例である。PWV は、日本コーリン製 form PWV/ABI を用い、上腕ー下腿間の PWV(baPWV)左右の平均値もしくは心臓ー右上腕の PWV(hbPWV)を解析に用いた。高齢者総合機能評価として、HDSR に加えて、基本的 ADL(Barthel Index)、手段的 ADL(Lawton & Brody)、気分(Geriatric Depression Scale, GDS)、意欲(Vitality Index)を評価した。

4. 血中テストステロン濃度と日常生活機能:老人保健施設(まほろばの郷、長野県塩尻市)に通所もしくは入所中の高齢男性 54 名(70-95 歳、平均 82±6 (SD)歳)を対象とした。悪性腫瘍、内分泌疾患、急性疾患、低栄養は除外した。一般血液検査に加え、血中総テストステロン(total-T)、遊離テストステロン濃度(free-T)を測定し、高齢者総合機能評価として基本的 ADL(Barthel Index)、手段的 ADL(Lawton & Brody)、認知機能(HDSR)、気分(GDS)、意欲(Vitality Index)との関係について解析した。

5. 統計解析:各指標間の相関は Pearson の単相関係数により計算した。多因子の解析は重回帰分析により、群間比較は分散分析により行った。$P<0.05$ を有意と判定した。

6. 倫理面への配慮:すべての研究においては杏林大学医の倫理委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

1. PVH と動脈壁硬化度:脳 MRI 上 PVH は症例全体で、PVH スコア 8.1±4.7(平均±SD)、Fazekas 分類では 1.5±0.9(平均±SD)であり、PVH スコアと Fazekas 分類の相関係数は 0.716

(p<0.001)であった。baPWVとの関連については、PVHスコア、Fazekas分類いずれによっても、PVHが重症である方がbaPWVが高値であるという結果であった(図1)。また、PVHスコアは、年齢、収縮期血圧を独立変数とした重回帰分析でもbaPWVの有意な決定因子であった(β=-0.473, p<0.05)。

2. 液性因子とPWV:表1に示したように、単相関ではDHEAS、IL-6、TNF-αがbaPWVと有意に相関した。また、PWVは血圧により直接影響を受けるため、収縮期血圧と各液性因子を独立変数としbaPWVを従属変数とした重回帰分析により検討したところ、free-TとTNF-αが有意なbaPWVの決定因子であった。

3. PWVと認知機能:症例全体の解析では、HDSRはhbPWV(R=-.450, p=0.02)、baPWV(R=-.433, p=0.03)両者との間に有意な負の相関を示したが(図2)、他の高齢者総合機能評価項目はPWVとの間に有意な相関を示さなかった。

hbPWVを従属変数とし、HDSR、年齢、性、平均血圧、降圧薬使用の有無を独立変数とした重回帰分析では、平均血圧(β=.592, p<0.001)に加えてHDSR(β=-.322, p<0.05)も有意なhbPWVの決定因子であった。脳MRI上、広範な白質病変を示した5例と高血圧症例8例を血管因子ありとして除いた18例の解析でも、HDSRはhbPWVと有意に相関し(図2、R=-.615, p<0.01)、多変量解析ではHDSR(β=-.461, p=0.03)および平均血圧(β=.399, p<0.05)がhbPWVの独立した決定因子であった。

4. 血中テストステロン濃度と日常生活機能:total-TおよびfreeーTは、GDS以外の機能評価項目と有意な正相関を示した(表2)。年齢、血清アルブミン、血清総コレステロールを独立変数に加えた重回帰分析でも、free-TはHDSR(β=0.403, p=0.03)およびVitality Index(β=0.407, p=0.02)の有意な決定変数であった。なおこの集団では、total-T、free-Tいずれも、年齢、Body Mass Index、ヘモグロビン、リンパ球数、血清アルブミン、総コレステロールとは相関しなかった。

D. 考察

今回の研究で、PVHは動脈壁硬化度の指標であるPWVと有意に関連し、年齢、血圧による補正後もその関連は同様であった。PWVは原理的に大血管の硬化度を反映するが、本研究では大動脈を含む上腕ー下腿の動脈を測定部位とするPWVを解析に用いた。一方、PVHは脳の細小血管レベルの虚血を反映するが、PVHとPWVが関連したことは、多くの血管障害プロセスが生体内では同時に進行していることを意味する。この点、PWVが超音波で評価した頸動脈内膜・中膜厚および血管内皮機能と相関するという我々の以前のデータとも合致するし、測定部位にかかわらず血管障害に基づく各種臓器機能の低下と関係することを示唆する。実際、本研究ではPWVが認知機能障害と関連していたが、この結果は脳卒中後の明らかな血管性痴呆を含まない集団で得られたものであることに意

義がある。本研究の仮説である「血管因子が老年症候群に関与する」ことをまさに示しているからであるが、アルツハイマー型痴呆の発症・進展において、大血管障害と同様な血管因子がどのように影響するのか、臨床研究だけでなく分子レベルでの研究も必要であろう。PVHおよび他の皮質下虚血病変が、血管因子と痴呆などの老年症候群との関係を説明する可能性は高く、来年度以降明らかにしたい。

本研究ではさらに、液性因子とPWVとの関係を検討した。PWVは、TNF-αなど一部の炎症性サイトカイン血中濃度および男性では遊離テストステロン濃度の低下とも関連した。これまでの報告では、腎透析患者で炎症性サイトカインやCRPの血中濃度がPWVと関連することが知られている。しかし、高齢者、特に認知機能障害を有する70歳以上の高齢者で、PWVがTNF-αやIL-6と関連することは本研究により初めて示された。PWVと炎症性サイトカインとの関連について、年齢補正するとTNF-αのみが有意な関連を示した。年齢はPWVの非常に大きな影響因子であるので、他のサイトカインとPWVとの関連はより大規模な研究により明らかにする必要があろう。

PWVは、単相関ではDHEASと、血圧補正後には遊離テストステロン濃度と負の相関を示し、高齢男性におけるアンドロゲンの低下が血管障害のリスクとなる可能性を示唆する。近年、男性のアンドロゲン欠乏が動脈硬化の進行に関係することを示す報告が相次いでおり、本研究の結果とも一致する。高齢男性のアンドロゲン低下は、動脈硬化以外にも、骨粗鬆症や痴呆、抑うつに関連するとされるが、今回さらに血中テストステロン濃度の低下が虚弱高齢男性の全般的日常生活機能障害と関連することを見出した。これまでに、テストステロン濃度の低下が虚弱高齢男性の移乗、食事に関するADLと関係するという報告、地域在住高齢者で認知機能と関係するという報告があるが、いわゆる総合機能評価の手法による研究は本研究が初めてである。高齢者における日常生活機能の低下には様々な原因があるが、脳虚血病変による痴呆や運動麻痺、失調、冠動脈疾患による心機能低下、閉塞性動脈硬化症による歩行障害など動脈硬化を背景とするものも多い。従って、テストステロン低下と関連した動脈硬化が日常生活機能障害の要因となっている可能性も示唆される。アンドロゲンが動脈硬化や認知機能に影響する機序は明らかでないが、アンドロゲン補充療法やアンドロゲン増加に作用する代替療法によって血管障害や認知機能の改善が期待できることを意味し、今後の研究が待たれる。また、今回はPWVと液性因子との関連をみたが、PVHとサイトカインおよびアンドロゲンとの関係も来年度は検討する必要がある。

E. 結論

大血管の壁硬化度やその液性因子が脳皮質下虚血病変の進展と認知機能障害などの老年症候群に関与することが示

唆された。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kobayashi K, Akishita M, Machida A, Sonohara K, Ohni M, Toba K. Correlation between pulse wave velocity and cognitive function in non-vascular dementia. J Am Geriatr Soc *in press.*

2) Kobayashi K, Akishita M, Yu W, Hashimoto M, Ohni M, Toba K. Interrelationship between non-invasive measurements of atherosclerosis; flow-mediated dilation of brachial artery, carotid intima-media thickness and pulse wave velocity. Atherosclerosis vol173:13~18,2004.

3) Eto M, Toba K, Akishita M, Kozaki K, Watanabe T, Kim S, Hashimoto M, Sudoh N, Yoshizumi M, Ouchi Y. Reduced endothelial vasomotor function and enhanced neointimal formation after vascular injury in a rat model of blood pressure lability. Hypertens Res 26: 991-8, 2003.12.

4) Nakamura T, Akishita M, Kozaki K, Toba K, Orimo H, Ouchi Y. Influence of sex and estrogen on vitamin D-induced arterial calcification in rats. Geriatr Gerontol Int 3:145-149, 2003.

5) Watanabe T, Akishita M, He H, Miyahara Y, Nagano K, Nakaoka T, Yamashita N, Kozaki K, Ouchi Y. 17beta-Estradiol inhibits cardiac fibroblast growth through both subtypes of estrogen receptor. Biochem Biophys Res Commun 311:454-9, 2003.

6) Teramoto S, Kume H, Matsuse T, Ishii T, Miyashita A, Akishita M, Toba K, Ouchi Y. Oxygen administration improves the serum level of nitric oxide metabolites in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Sleep Med 4:403-7, 2003.

7) Watanabe T, Akishita M, Nakaoka T, Kozaki K, Miyahara Y, He H, Ohike Y, Ogita T, Inoue S, Muramatsu M, Yamashita N, Ouchi Y. Estrogen receptor beta mediates the inhibitory effect of estradiol on vascular smooth muscle cell proliferation. Cardiovasc Res 59:734-44, 2003.

8) Akishita M, Yamada S, Nishiya H, Sonohara K, Ohni M, Toba K. Testosterone and comprehensive geriatric assessment in frail elderly men. J Am Geriatr Soc 51:1324-6, 2003.

9) Teramoto S, Kume H, Yamamoto H, Ishii T, Miyashita A, Matsuse T, Akishita M, Toba K, Ouchi Y. Effects of oxygen administration on the circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Intern Med 42:681-5, 2003.

2. 学会発表

1) 秋下雅弘:〔シンポジウム〕生活習慣病に及ぼすテストステロンの影響. 性ホ

ルモンと生活習慣病：基礎と臨床（2003.5.9）．日本内分泌学会総会（横浜）

2）秋下雅弘：〔ミニワークショップ〕高齢者の生活習慣の改善．高齢者の生活習慣病．（2003.9.20）．日本老年医学会関東甲信越地方会（宇都宮）

H．知的財産権の出願・登録状況

該当なし

3－4）横手　幸太郎

【研究要旨】脳皮質下虚血病変の背景因子として重要な動脈硬化症の促進因子であるオステオポンチン（OPN）について①ヒトにおける血中濃度がLDLコレステロール値と逆相関すること、②糖尿病血管平滑筋細胞における発現が内因性ステロール合成経路および低分子量Gタンパク Rho の活性化に依存することを明らかにした。

A．研究目的

脳皮質下虚血病変の原因として重要な動脈硬化症は、加齢、糖尿病、高血圧、高脂血症など種々の要因によって促進される。これまで我々は、オステオポンチン（OPN）という血管壁石灰化に関連する分子の発現が糖尿病患者の血管壁で増強し、またHMGCoA還元酵素阻害剤（スタチン）によって抑制されることを見出している。今回は、①ヒト血中オステオポンチン値に影響を与える代謝パラメーターについて検討し、②糖尿病血管壁における OPN 発現上昇のメカニズムについて検討した。

B．研究方法

①78 名のボランティアについて血清 OPN 値を ELISA 法を用いて測定し、各種代謝パラメーターとの相関を検討した。②培養ラット平滑筋細胞（SMC）を各種条件下で培養し、ノーザンブロット法により OPNmRNA の発現を、ウェスタンブロット法によりタンパク発現を解析した。インヴィトロキナーゼアッセイにより、各種 MAP キナーゼ活性を測定した。

（倫理面への配慮）

血液採取および血清オステオポンチン値測定にあたっては、提供者のインフォームドコンセントを取得した。動物および培養細胞を対象とした実験については、千葉大学医学部の倫理規定に沿って研究を遂行した。

C．研究結果

① 血中 OPN の規定要因について

ヒト血漿中の OPN 濃度は、体格、血圧、血糖、血中インスリン値、クレアチニン値、トリグリセリド値、HDL コレステロール値とは有意な相関を認めなかった。一方、総コレステロール値および LDL コレステロール値とはそれぞれ負の相関（$r = -0.355$, $p = 0.0014$ および $r = -0.301$, $p = 0.0075$）.また、非糖尿病、非高血圧群（$n = 22$）においては OPN 濃度と年齢の間に正の相関を認めた。

② 糖尿病 SMC における OPN 発現増強機序について。

Rho キナーゼ阻害剤である Y-27632 化合物は高濃度ブドウ糖による SMC での OPN の発現上昇を抑制した。SMC に

恒常活性型 Rho 変異体を導入すると、MAP キナーゼ ERK の活性が上昇し、OPNmRNA の発現が上昇した。高濃度ブドウ糖は SMC 内の活性型 Rho が増加させ、ERK の活性化をもたらした。プロテインキナーゼ C およびヘキソサミン経路の特異的阻害剤により高濃度ブドウ糖による Rho の活性化が抑制された。ERK 経路の阻害剤である PD98059 は高濃度ブドウ糖による OPN 発現を抑制した。

D. 考察

動脈硬化促進因子であると共に石灰化抑制にも関わる OPN のヒト血中濃度が LDL コレステロール値と逆相関することは、高コレステロール血症が OPN の発現抑制を通じて、血管石灰化の促進に関わることを示唆する。また、加齢にともなって OPN 濃度が上昇した事実は、加齢とともに増加する血管石灰化への防御機構を物語る可能性がある。

LDL と OPN の負の相関は、細胞内コレステロール代謝の OPN 発現制御への関与を示唆する。さらに今回の培養平滑筋細胞を用いた検討から、高濃度ブドウ糖による OPN の発現上昇機序には低分子量Gタンパク Rho と MAP キナーゼ ERK の活性化が必須であることが明らかになった。Rho は、その活性を維持するために内因性ステロール代謝経路由来のゲラニルゲラニルピロリン酸を必要とする。動脈硬化促進タンパクであり、また糖尿病血管壁において発現が上昇する OPN がステロール合成経路や Rho に依存して産生される事実は、HMGCoA 還元酵素阻害剤(スタチン)や Rho キナーゼ阻害剤によって動脈硬化症を制御できる可能性を示唆している。

E. 結論

動脈硬化促進タンパク OPN は加齢とともに増加し、また糖尿病状態においては Rho および MAP キナーゼの活性化を通じて血管壁における発現が上昇する。この経路の特異的阻害により、加齢に伴なう動脈硬化・脳血管障害の新しい治療法を創出できる可能性がある。

F. 健康危惧情報

特にありません。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Yokote K, Honjo K, Kobayashi K, Fujimoto M, Kawamura H, Mori S, Saito Y. Metabolic improvement and abdominal fat redistribution in Werner syndrome by pioglitazone. J Am Geriat Soc, in press.

2) Kawamura H, Yokote K, Asaumi S, Kobayashi K, Fujimoto M, Maezawa Y, Saito Y, Mori S. High glucose-induced upregulation of osteopontin is mediated via a Rho/Rho Kinase pathway in cultured rat aortic smooth muscle cells. Arteriosc Thromb Vasc Biol 24: 276-281, 2004.

3) Yokote K, Take A, Nakaseko C, Kobayashi K, Fujimoto M, Kawamura H, Maezawa Y, Nishimura M, Mori S, Saito Y. Bone Marrow-derived Vascular Cells in Response to Injury. J Atherosc Thromb 10, 205-210, 2003.

4) Fujimoto M, Maezawa M, Yokote K, Joh K, Kobayashi K, Kawamura H, Nishimura M, Roberts AB, Saito Y, Mori S. Mice lacking Smad3 are protected

against streptozotocin-induced diabetic glomerulopathy. Biochem Biophys Res Commun 305: 1002-1007, 2003.
5) Yokozeki M, Afanador E, Nishi M, Kaneko K, Shimokawa H, Yokote K, Deng C, Tsuchida K, Sugino H, Moriyama K. Smad3 is required for enamel biomineralization. Biochem Biophys Res Commun. 305: 684-690, 2003.
6) Asaumi S, Takemoto M, Yokote K, Ridall AL, Butler WT, Fujimoto M, Kobayashi K, Kawamura H, Take A, Saito Y and Mori S. Identification and characterization of high glucose and glucosamine responsive element in the rat osteopontin promoter. J Diabetes Complications.2003 Jan-Feb;17(1):34-8.
7) 横手幸太郎、本城聡、齋藤康。高血圧を伴う軽症糖尿病として見過ごされていた褐色細胞腫の一例。Geriatric Medicine 42:219-224、2004.
8) 曽根崎桐子,横手幸太郎,斉藤康. 高脂血症.薬局 55 (増刊号): 1223-1230,2004.
9) 横手幸太郎,斉藤康.糖尿病における最大の死因としての心血管障害. 最新医学 59: 7-13, 2004.
10) 横手幸太郎. 高血圧症はどこまで治療すべきか「More means less」仮説はただしいか？.呼吸と循環 51:1129-1136, 2003.
11) 小林一貴,横手幸太郎,斉藤康.診療の実際:合併症を伴う症例:高脂血症.臨床医 29: 1415-1417,2003.
12) 横手幸太郎,斉藤康. 大血管症の分子機構.現代医療 35: 2103-2110,2003.
13) 横手幸太郎.糖尿病血管合併症:発症の分子機構.Medico 34: 313-316,2003.
14) 河村治清,土田弘基,前澤善朗,小林一貴,藤本昌紀,浅海直,横手幸太郎,森聖二郎,齋藤康。日本老年医学会雑誌 40:282-286、2003.
15) 横手幸太郎、齋藤康。高齢者における冠危険因子。杉下靖郎、門間和夫、矢崎義雄、高本眞一編。Annual Review 循環器 2003、中外医学社、東京。65－71、2003。
16) 横手幸太郎、齋藤康。高脂血症。循環器 New Trend シリーズ:虚血性心疾患のリスクファクターと予防戦略。メディカルビュー社、東京。35－45、2003。

2. 学会発表

1)横手幸太郎:ウエルナー症候群に関する国際ワークショップ(米国、ワシントンDC)2003 年5月
2)横手幸太郎:第 63 回米国糖尿病学会(米国ニューオリンズ))2003 年 6 月
3)横手幸太郎:第 13 回国際動脈硬化学会(京都)2003 年 9 月
4)横手幸太郎:第 46 回日本糖尿病学会年次学術集会(富山)2003 年5月
5)横手幸太郎:第5回オステオポンチン研究会 (札幌)2003 年 7 月
6)横手幸太郎:第 35 回日本動脈硬化学会総会(東京)2003 年 9 月
7)横手幸太郎:第 7 回アジアオセアニア老年医学会議(東京)2003 年 11 月

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし