

C. 研究結果

対象患者 44名 (男:17名、女:27名)

調査結果

男/女	17/27	合計 44名
-----	-------	--------

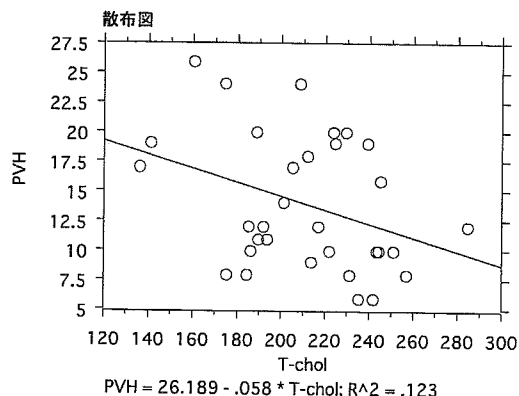
	mean	SD
年齢	78.4	5.3

PVH	12.4	6.5
Fazekas	1.9	1.1

空腹時血糖	108.3	27.4
HbA1c	5.5	1.1
アルブミン	4.0	0.3
総コレステロール	206.7	35.6
血色素量	12.8	1.3
リンパ球数	1720.0	854.0

Barthel Index	90.0	12.6
MMSE	20.9	5.6
GDS	3.4	3.0
意欲の指標	9.5	0.9
老年症候群	2.2	2.9

疾患	患者数
アルツハイマー	36
血管性痴呆	2
脳硬塞	3
脳出血	1
糖尿病	5
高血圧	21
高脂血症	16
虚血性心疾患	2
閉塞性動脈硬化症	2



1) 脳皮質下虚血病変と糖尿病、栄養、免疫能

PVH は総コレステロール値と有意な (P 値: 0.0481) 負の相関を示した

(図 1)。すなわち、総コレステロール値が低いほど虚血は重度であった。

(図 1)

糖尿病または免疫能と脳皮質下虚血病変との相関は有意ではなかった。

D. 考察

糖尿病、栄養、免疫能と脳皮質下虚血病変の関連では、総コレステロール値が低値であるほど、脳皮質下虚血病変が増加する結果であった。総コレステロールを栄養の指標としてとらえると、低栄養が虚血病変を増悪させると解釈できる。一方、コレステロールを動脈硬化促進因子としてとらえると、促進因子が少ないほど虚血が重症化してしまい、矛盾する結果となる。また、栄養のもう一つの指標であるアルブミン値は虚血病変とは明らかな相関が認められなかった。

液性因子の結果を反影する時期、期間は測定時期前後の極めて短時間であるのに対して、脳皮質下虚血病変の形成には遥かに長い時間を要するものと考えられ、両者の相関を検討する際にはこの点を考慮しなければならない。

栄養以外の糖尿病、免疫に関しては、脳皮質下虚血病変とのあいだに有意な相関関係は得られなかった。糖尿病は動脈硬化、虚血の大きな要因となっていることから、さらに症例を増やし調査することが必要であると考えられる。

E. 結論

皮質下の高信号域 (PVH) を Fazekas 原法で分類した脳皮質下虚血病変の重症度と総コレステロール値とは有意な相関を示し、低栄養が脳皮質下虚血病変の要因となりうることが示唆された。症例数を検討し、今後のさらなる調査が必要である。

F. 健康危惧情報

G. 研究発表

文献・学会発表

なし

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

初期痴呆症患者の認知機能と脳白質変化に関する研究  
 分担研究者 武地 一 京都大学大学院医学研究科加齢医学助手

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、その病態を解明することの重要性が示唆されている。今回、3年間の多施設縦断研究の最終年度として、アルツハイマー型痴呆症患者の認知機能検査結果とMRI上の脳白質変化の関連を検討し、アルツハイマー型痴呆症においても脳白質変化と脳血管性因子に因果関係が見られることを示唆する所見を得た。今後、更に研究を進めることで、発症ならびに進行予防に役立つものと思われる。

【研究目的】

昨年度までに軽度から中等度のアルツハイマー型痴呆症を対象に、認知機能障害と行動・心理学的症候や介護負担感の関係の解明ならびに塩酸ドネペジル治療中の縦断的变化についての解析を行ってきたが、この間に症例の蓄積を行い、今年度は認知機能障害と脳白質変化の関連を解析した。ビンスワンガー型の脳血管性痴呆症に限らず、アルツハイマー型痴呆症と診断する患者にも頭部MRI上、脳白質変化を認めることは多く、脳血管性因子との関連が示唆されているが、その解明は不十分であった。今回、私たちはアルツハイマー型痴呆症患者における脳白質変化の意義を明らかにするために頭部MRIを用いた白質変化の半定量、脳血管性因子、認知機能検査結果を比較し検討を行い、アルツハイマー型痴呆症患者における白質変化の意義について考察を行った。

【研究方法】

当科外来受診中の患者68名から本研究の同意文書を用いて承諾をもらい、認知機能検査、頭部MRI撮影、遺伝子多型解析のための採血、老年症候群の聞き取りを行った。そのうち、軽度から中等度のアルツハイマー型痴呆症患者52名（男性25名、女性27名、平均年齢75.2歳、MMSE 22.8 ± 4.1を対象として上記研究目的に相当する解析を行った。頭部MRI上の白質変化はPVHスコア（Junqueの重症度分類：0-40）およびDWMLスコア（de Grootの重症度分類）を評価した。脳血管性因子として高血圧、糖尿病、高脂質血症の有無をみた。認知機能検査はMMSEの他に1分間の単語想起（WF）、時計描画、単語ならびに絵を用いた近時記憶課題、積み木テスト（WAIS-R）、Trail Making Test（TMT）A&Bを行った。抑うつ度はGDSを用いた。

【研究結果】

PVHおよびDWMLは加齢と相関したが、高血圧のある患者に強い傾向はあるもののその差は有意ではなかった。PVHの値はMMSEやGDSとは相関が見られなかったが、認知機能検査のうち、WF（野菜）、積み木テスト、TMTのAおよびBと相関が見られた。DWMLと認知機能検査結果との間には相関は見られなかった。WF（野菜）とTMTBの値は年齢因子を考慮しても有意にPVHと相関した。

【考察】

アルツハイマー型痴呆症患者における白質変化は今回の結果では高血圧との関連は明らかではなかったが、認知機能のうち脳血管性因子と関連が深いとされる実行機能との関連が示され、その成立に血管性要素が関係する可能性が示唆された。

【結論】

アルツハイマー型痴呆症患者において、MRI上の脳白質変化が脳血管性変化との関連を示唆する相関を示したことで、今後、アルツハイマー型痴呆症における脳血管性因子を更に究明していく糸口となった。今回の解析では遺伝子多型の解析結果は含まれていないが、今後、この解析を加えることで、遺伝的素因を踏まえた因果関係の解明や病気の発症・進行予防に寄与できるものと考えられる。

【研究発表】

1、論文発表

- 1) 杉原百合子、山田裕子、武地 一； 一般高齢者のもつアルツハイマー型痴呆症についての知識量と関連要因の検討 日本認知症ケア学会誌 4巻1号 Page 9-16, 2005
- 2) 武地 一、山田裕子、杉原百合子、北 徹； もの忘れ外来通院中のアルツハイマー型痴呆症患者

者における行動・心理学的症候と認知機能障害、介護負担感の関連について 日本老年医学会雑誌  
第43巻2号 印刷中

- 3) Nomura I, Takechi H, Kato N, Kita T. Inhibition of long term potentiation by amyloid beta is mediated in a mechanism independent of NMDA receptor or VDCC in hippocampal CA1 pyramidal neurons. 391, 1-6. 2005
- 4) Arai H, Takechi H, Wada T, Ishine M, Wakatsuki Y, Horiuchi H, Murayama T, Yokode M, Tanaka M, Kita T, Matsubayashi K, and Kume N. Usefulness of measuring serum markers in addition to comprehensive geriatric assessment for cognitive impairment and depressive mood in the elderly. Geriat Gerontol Int, in press
- 5) Sumi E, Takechi H, Wada T, Ishine M, Wakatsuki Y, Murayama T, Yokode M, Tanaka M, Kita T, Matsubayashi K, and Arai H. Comprehensive geriatric assessment for outpatients is important for the detection of functional disabilities and depressive symptoms associated with sensory impairment as well as for the screening of cognitive impairment. Geriat Gerontol Int, in press
- 6) 武地 一; 日本における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 第41巻第2号 153-156 2004
- 7) 山田裕子、武地一; 高齢者のケアに関する社会体制 治療学 38巻7号 803-806, 2004
- 8) 武地 一; センター方式の評価と今後の課題—医療の立場から— 介護支援専門員 7巻5号 39-42, 2005
- 9) 武地 一; 高齢者医療における総合的機能評価(CGA) ファルマシア 41巻10号 937-941, 2005

## 2、学会発表

### 1) 塩酸ドネペジル開始後2年間にわたるアルツハイマー病患者の認知機能の経過

国立淳子, 武地一, 杉原百合子, 西堀智香子, 山田裕子, 北徹  
第47回 日本老年医学会学術集会 (2005.6.15~6.17 東京)

### 2) 外来CGAにおける認知機能, うつ評価における血清マーカーの有用性

荒井秀典, 武地一, 和田泰三, 石根昌幸, 村山敏典, 横出正之, 田中誠, 松林公蔵, 久米典昭, 北徹  
第47回 日本老年医学会学術集会 (2005.6.15~6.17 東京)

### 3) 塩酸ドネペジル長期治療中のアルツハイマー病患者の認知機能経過を予測する因子について

武地一, 国立淳子, 杉原百合子, 西堀智香子, 山田裕子, 北徹  
第47回 日本老年医学会学術集会 (2005.6.15~6.17 東京)

### 4) グループホームケア向上とその普遍化をめざす試み(その3)スタッフの感想から見たケアカンファレンスの意義

西尾幸児, 武地一, 杉原百合子, 澤田泰子, 山田裕子, 西堀智香子, 前田信三郎, 山田和美  
第6回 日本認知症ケア学会 (2005.10.1~10.2 松江)

### 5) グループホームケア向上とその普遍化をめざす試み(その2)ケアカンファレンスにおける検討項目と視点の変化

杉原百合子, 西尾幸児, 武地一, 山田裕子, 国立淳子, 澤田泰子, 山田和美, 前田満雄  
第6回 日本認知症ケア学会 (2005.10.1~10.2 松江)

### 6) グループホームケア向上とその普遍化をめざす試み(その1)事例を通して見たケアカンファレンスの成果

澤田泰子, 山田裕子, 武地一, 杉原百合子, 西尾幸児, 前田信三郎, 前田満雄, 山田和美  
第6回 日本認知症ケア学会 (2005.10.1~10.2 松江)

## 【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

2-5)

白質病変を有する老人病院患者の高齢者総合的機能評価成績と Apo (a)フェノタイプ  
岩本俊彦 (東京医科大学 老年病科 教授)

### 研究要旨

白質病変と老年症候群、機能障害、能力障害、頭部 MRI 所見および Lp(a)、ApoE4 関連項目との関係を明らかにする目的で、老人保健施設に入院中の患者について総合的に検討した。対象は MRI 所見 Fazekas 分類に基づいて白質病変軽度群 (n=20) と高度群 (n=26) の2群に分類した。高度群 (平均年齢 81.5 歳) の特徴は、耐糖能低下、認知症、失語、片麻痺、嚥下障害、尿失禁が多くみられ、ADL 低下例、vitality index 低値例が高頻度に見られた。Lp(a)濃度に有意差はみられなかったが、高度白質病変例では Apo (a)フェノタイプ比で S2+F/S4 比が有意に高く、S1+S2+F/S4 比も高い傾向を示した。以上より、白質病変は Apo (a)フェノタイプ比 S1、S2、F/S4 比に関連し、多彩な症状や老年症候群をきたす。

### A. 研究目的

白質虚血病変の臨床的意義を明らかにすれば、白質病変の進展予防が老年医学領域においてどの程度有用であるかが推測できる。また、白質病変進展の危険因子、誘発因子を明らかにすれば、そのハイリスクグループを抽出し、さらには、予防的な介入も可能となる。このため高齢者の多数例について網羅的な研究が必要となる。本研究はその一環で、老人保健施設に入院中の患者を対象として高齢者総合的機能評価を用いてその臨床像における白質病変の関与や白質病変とその危険因子と目される Apo (a)フェノタイプの分布との関係を検討した。

### B. 研究方法

老人保健施設 (悠遊健康村病院) に入院中の高齢患者のうち、MRI 所見より Fazekas 分類に基づいて白質病変を軽度以下 (PVH(-)群: n=20) と高度 (PVH(+))群: n=26) の2群に分類し、老年医学的評価成績、MRI 所見、Lp(a)、ApoE 関連項目を比較検討した。評価項目には、血管性危険因子の有無、認知症、うつ、めまい、せん妄 (過去1ヶ月以内)、失語、片麻痺、嚥下困難、尿失禁、低栄養、褥そう、転倒、Barthel index、Geriatric depression scale15、vitality index などであった。血管性危険因子として、過去の病歴が明らかでないものもあるため、最近の高血圧、最近の耐糖能低下、最近の高 cholesterol 血症、最近の心房細動が含まれている。MRI 所見では梗塞巣、脳室拡大の有無を評価したが、脳室拡大は bicaudate cerebroventricular index、bifrontal cerebroventricular index を用いて、各々 0.22 以上、0.40 以上で脳室拡大ありとした。なお、すべての患者あるいは家族には本研究

目的、方法を説明し、文書による同意を得た。Lp(a)濃度、Apo (a)フェノタイプ、ApoE フェノタイプは空腹時に採血後、既述の方法で測定した。両群の比較には  $\chi^2$  検定を用い、 $p < 0.05$  を有意差ありとした。

### C. 研究成果

#### 1. PVH(-)群と PVH(+))群の背景因子と MR 所見

対象の平均年齢は PVH(-)群 79.8 歳、PVH(+))群 81.5 歳で両群間に差はなく、性比もみられなかった (表 1)。血管性危険因子では PVH(-)群で耐糖能低下が多くみられたのみで、両群間に差はなかった。MRI 所見では梗塞巣、脳室拡大の頻度が PVH(+))群で有意に多かった。

#### 2. PVH(-)群と PVH(+))群の臨床所見

PVH(+))群で多くみられたのは、認知症、失語、片麻痺、嚥下障害、尿失禁であった (表 2)。また、Barthel index  $\leq 50$  のもの、vitality index  $\leq 7$  のものが有意に多かった。

#### 3. PVH(-)群と PVH(+))群の Lp(a)、ApoE 関連項目

Lp(a)濃度に差はみられなかったが、Apo (a)フェノタイプ比のうち S2+F/S4 比は PVH(+))群で有意に高く、S1+S2+F/S4 比も PVH(+))群で高い傾向を示した (表 3)。ApoE4 の頻度は PVH(+))群の 26.9%にみられたが、両群間に有意差はなかった。

### D. 考察

PVH(-)群と PVH(+))群で比較すれば、PVH(+))群の特徴、すなわち、白質虚血性病変の特徴が浮き彫りにされる。その結果、PVH(-)群で調査時に耐

糖能低下が多くみられたが、これは嚥下障害など他の所見と考えあわせると食餌経口摂取量の問題が関与しているように思われ、身体的障害の結果として把握される。心房細動は両群とも 23~30% の高頻度にみられている。

MR 所見では梗塞巣、脳室拡大の頻度が PVH(+) 群で有意に多く、これは白質病変が梗塞巣と同じ病因・病態を有していること、すなわち、共通の原因で両者が生じている可能性を示唆し、一方、脳室拡大は白質病変や梗塞巣が長期間存在したための結果として解釈することが可能である。また、これらの画像変化の総和が臨床症状の一部に反映されているといえる。

PVH(+) 群で多くみられたのは、認知症、失語、片麻痺、嚥下障害、尿失禁であった。これらは老年症候群に含まれるもので、白質病変、梗塞巣の累加・蓄積によって生じたと考えられる。特に、認知症、尿失禁は PVH(+) 群の約 9 割にみられ、これらは梗塞が多発しない限りはみられる機会は少ないことから、白質病変に起因している可能性が極めて高い。また、嚥下障害も過半数にみられ、白質病変との関連が示唆される。一方、過半数にみられた片麻痺については梗塞巣との関連がより強く、対象が高齢者であり、しかも長期に渡る病巣を加味すれば、廃用症候群の合併などが加わり、Barthel index $\leq$ 50 の頻度が 96.2% に達していることも理解できる。また、vitality index $\leq$ 7 のものが有意に多かった点

も、梗塞巣のみでは到底解釈できるものではなく、これらのすべての事象が意欲の低下へと向かったためと考えられた。

PVH(+) 群で Apo (a) フェノタイプ比のうち S2+F/S4 比が有意に高く、S1+S2+F/S4 比も PVH(+) 群で高い傾向を示した点は、S1+S2+F が Lp(a) 高濃度部分に分布し、S4 が低濃度部分に分布していることと関連しているようにみえる。すなわち、高度白質病変例では、本研究では明らかでなかったが、高 Lp(a) 値と深く関連しているため、高 Lp(a) 血症による循環障害の結果、白質病変が促進されたことを支持するものである。しかし、十分な症例数とはいえ、さらに症例数を増やして PVH(+) 群に特異的な Apo (a) フェノタイプを探索する必要がある。

#### E. 結論

老年症候群の主要な原因として高度の白質虚血性病変があり、これが多方面に渡って生活機能を損ねていた。白質病変の成り立ちには多くの因子が存在するが、本研究では Apo (a) フェノタイプの S2、F 付近が白質病変の進展に関与していることが示された。

#### F. 健康危惧情報

本研究は日常診療範囲内であるため健康被害の問題は発生しない。

## 老年症候群に關与する脳虚血病變の危険因子解明に關する縦断研究（感受性遺伝子解析）

分担研究者 勝谷友宏 大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学講座 講師

**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關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、鳥羽班の班員所属施設において、本研究へのインフォームドコンセントの得られた対象より採血を実施、連結可能匿名化处理後、当施設にて遺伝子多型解析を実施した。さらに、個別研究として高血圧疾患感受性遺伝子解析と詳細な表現型の關連解析を実施し、老年症候群発症予防に結びつく遺伝子多型情報を得た。

### A. 研究目的

脳虚血性病變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。本研究では感受性遺伝子解析を通じて、高血圧や關連合併症の遺伝子多型解析の有効な活用法を検討した。

### B. 研究方法

本年度は、鳥羽班班員施設において遺伝子解析、疫学研究へのインフォームドコンセントの得られた対象者より採血を実施し、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732名について、アンジオテンシン変換酵素遺伝子(ACE)I/D多型をはじめとする14の遺伝子多型をTaqMan PCR法によって決定した。一方、大阪大学医学部附属病院老年・高血圧内科ならびに關連病院受診者を対象として、 $\beta 2$  アドレナリン受容体遺伝子(ADRB2)の Arg16Gly, Gln27Glu 多型、 $\beta 3$  アドレナリン受容体遺伝子(ADRB3)の Trp64Arg 多型、 $\alpha 2$  アドレナリン受容体(ADRA2)の Lys418Asn 多型を検討した。統計学的解析は JMP5.1.1(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

無症候性脳梗塞のリスクとして、食塩感受性、インスリン抵抗性、交換神経活性亢進などが知られ、non-dipper 型血圧日内変動や早朝高血圧との關連も示唆されている。5年間にわたる血圧、体重の変動を詳細に検討した集団において、ADRB2/Gly16 アレル保有者は、体重増加を伴う血圧上昇を示す一方、ADRB2/Gln27、ADRB3/Trp64 アレルは血圧上昇のみと關連を示した<sup>1</sup>。Gly16 アレルは、インスリン抵抗性の増悪や脂肪蓄積、ノルエピネフリン増加とも關連し<sup>2</sup>、減量後のリバウンドも大きいことが示された<sup>3</sup>。また内蔵肥満との關連が指摘されるアディポネクチンの血中濃度減少に、喫煙も影響を及ぼすことが明らかになった<sup>4</sup>。一方、鳥羽班において732人において14の遺伝子多型が決定され、基本的な交絡因子との關連解析において、アポリポ蛋白 E の  $\epsilon 4$  アレル保有者では、有意に高血圧有病率が低く( $p < 0.02$ )、ADRB2/Glu27 アレル保有者は有意に高脂血症が多い( $p < 0.05$ )ことが示された。

### D. 考察

昨年度の内科学会でメタボリックシンドロームの診断基準が発表になり、若年～壮年期の内蔵脂肪蓄積が将来の脳血管障害リスクとなることが示唆されている。本年度研究では、血圧上昇リスクと肥満、交感神経活性亢進に着目し、 $\beta 2$  アドレナリン受容体遺伝子多型の違いが、血圧と肥満の連動を左右することが示された。また、内蔵肥満の基本であるアディポネクチン濃度低下に喫煙も影響すること示され、遺伝子型に応じた生活習慣改善の有効性を示唆する結果となった。また、班全体の共同研究検体では、平均年齢76.7才の高齢者集団においても、以前我々が吹田研究で示した結果と同じく、APOE/ $\epsilon 4$  アレルが高脂血症を増悪させる一方で、高血圧には保護的にはたらくことも示された。本知見は、同アレル保有者では積極的な高脂血症治療に取り組むことで、将来の認知症発症を軽減できる可能性を示すものと言える。

### 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

- Masuo K, Katsuya T, Fu Y, et al. Beta2- and beta3-adrenergic receptor polymorphisms are related to the onset of weight gain and blood pressure elevation over 5 years. *Circulation*. 2005;111(25):3429-3434.
- Masuo K, Katsuya T, Fu Y, et al. Beta2-adrenoceptor polymorphisms relate to insulin resistance and sympathetic overactivity as early markers of metabolic disease in nonobese, normotensive individuals. *Am J Hypertens*. 2005;18(7):1009-1014.
- Masuo K, Katsuya T, Kawaguchi H, et al. Rebound weight gain as associated with high plasma norepinephrine levels that are mediated through polymorphisms in the beta2-adrenoceptor. *Am J Hypertens*. 2005;18(11):1508-1516.
- Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, et al. Association of hypoadiponectinemia with smoking habit in men. *Hypertension*. 2005;45(6):1094-1100.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
特記すべきものなし。

分担研究者 岩本 俊彦 東京医科大学教授

## I. 認知症性高齢者の apoprotein (a) (Apo (a)) フェノタイプ：認知症性疾患および白質病変からの検討

### 研究要旨

脳皮質下白質病変は認知症の発症と関連するが、その成因と apoprotein (a) (Apo (a)) フェノタイプとの関連は明らかでない。そこで、認知症性疾患の種類および MRI でみられる白質病変 (LA) の程度と Apo (a) フェノタイプとの関係を検討した。対象は AD 群 26 例、VaD 群 13 例で、これらの Lp(a) 濃度、Apo (a) フェノタイプ、ApoE フェノタイプを測定し、対照 (N 群 44 例) と比較した。また、MRI 白質病変の重症度は 4 段階 (LA-0 から LA-3) に分類して評価した。MRI 上、AD 群で LA-0 が、VaD 群では LA-3 が多かった。また、ApoE4 保有者は AD 群で 61.5% と多かった (VaD 群 7.7%、N 群 13.6%)。一方、Lp(a) 濃度に群間差はみられなかったが、Apo (a) フェノタイプでは S2 が AD 群で N 群より少なく、S4 が多い傾向を示した。また、LA 重症度別では、LA-3 で高血圧、S1 が多く、S3 が少ない傾向を示した。以上より、AD 群では低 S2/S4 比が、高度白質病変例では高 S1/S3 比が特徴的であった。

### A. 研究目的

Lp(a) はその構造や血中濃度が遺伝的に規定され (遺伝子座位は第 6 染色体上にある)、一生涯の変動は極めて少ないという特徴を持つリポ蛋白である。この Lp(a) は kringle4 と呼ばれるアミノ酸の繰り返し構造を有する Apo (a) が apoB100 を介して LDL と結合しているもので、kringle4 の数が量的規定因子となっている。すなわち、kringle4 が多ければ分子サイズは大きくなり、血中濃度は低くなる。このような特徴を持つリポ蛋白であるが、kringle のアミノ酸配列はプラスミノゲンと高い相同性を持つ一方、kringle4 の数によって 7 種類のフェノタイプ (null、B、F、S1、S2、S3、S4) に分類され、Lp(a) の濃度分布、フェノタイプの頻度には民族差が認められている。

前回の研究で、認知症の発症に Lp(a) が ApoE4 とともに各々関与し、ApoE4 が AD の発症に、Lp(a) が脳深部白質病変の進展や脳梗塞を介して VaD の発症に促進的に働いていることが明らかにされた。さらに、AD 発症と Lp(a) に関しては二重の相反する効果がみられ、深部白質病変が白質虚血とすれば、高 Lp(a) 血症が AD の白質病変進展にも促進的に働く一方、これを差し引いても AD 発症においては AD

の変性過程で抑制的に働いている可能性が示唆された。しかし、この Apo (a) フェノタイプと白質病変や認知症との関連は明らかでない。そこで MRI でみられる白質病変 (LA) の程度および認知症性疾患と Apo (a) フェノタイプとの関係を検討した。

### B. 研究方法

対象は DSM-IV の診断基準に基づいて Alzheimer 型認知症 (AD)、血管性認知症 (VaD) と診断された外来通院例 (AD 群 26 例、VaD 群 13 例) で、対照には年齢を調整した非認知症 (MMSE  $\geq 27$ ) 例 (N 群 44 例) を用いた。すべての患者あるいは家族に本研究目的、方法を説明し、文書による同意を得た。空腹時に採血後、Lp(a) 濃度、Apo (a) フェノタイプ、ApoE フェノタイプを型通りの方法で測定した。全例に MRI を施行し、白質病変は Fazekas、Junque および de Groot の重症度分類に基づいて、最終的には 4 段階 (LA-0、LA-1、LA-2、LA-3) で評価した。

### C. 研究結果

#### 1. 各群の背景因子と MRI 所見

AD 群、VaD 群、N 群の平均年齢は 80~83 歳で、



表1のごとく危険因子では VaD 群で糖尿病、高 cholesterol 血症、喫煙が、有意差はないが、高頻度でみられた。MRI 所見では LA-0 が AD 群で多く、VaD 群で有意に少なかった。一方、LA-3 は梗塞巣の頻度 (92.3%) とともに VaD で 61.5% と有意に多かった。

## 2. 各群の Lp(a)濃度、Apo (a)フェノタイプの分布および ApoE4 の頻度

Lp(a)濃度には各群間で有意差はみられなかった (表2)。Apo (a)フェノタイプの分布では AD 群で S4 が N 群より多く、S2 が少なかった。VaD 群では N 群との間に有意差はみられなかった。また、ApoE4 保有者は AD 群で 62% と有意に多かった (VaD 群 7.7%、N 群 13.6%)。

## 3. LA の重症度と背景因子、Lp(a)、ApoE4

LA-0、LA-1、LA-2、LA-3 を各々 27 例、21 例、14 例、22 例に認めた (表3)。危険因子では LA-3 で高血圧が多くみられたが、糖尿病、高 cholesterol 血症、喫煙の頻度に有意差はみられなかった。LA の重症度別に Lp(a)濃度をみると、LA-2 の Lp(a)濃度が LA-0 より有意に高かった。Apo (a)フェノタイプの頻度では LA-3 で S1 が多い傾向を示し、一方、S3 は少ない傾向を示した。そこで、フェノタイプ比を求めると、LA-3 の S1/S3 比は LA-0 より有意に高く、また、S1+S2+F/S3+S4 比も高い傾向にあった。

## D. 考察

疾患別にみた Lp(a)濃度は対数変換後も各群間で有意差を認めなかったが、Apo (a)フェノタイプの頻度でみると、AD 群で S4 が多く、S2 が少なかった。また、VaD 群では N 群に比べて有意な差はみられなかった。一般に、S2 は Lp(a)濃度の比較的高濃度領域に、S4 は低濃度領域に分布していることから、AD では Lp(a)低濃度と関連して発症する

ことが窺われた。一方、VaD で Lp(a)関連項目に変化がみられなかったのは、VaD が多元的疾患であることと、今回の検討では症例数が少なく、また、不均一な病態を含んでいることが変化のみられなかった理由と考えられる。ApoE4 の頻度については従来からの報告どおり、AD で効率に認められた。

白質病変の重症度と Lp(a)濃度との関連をみると、LA-2、LA-3 で高い傾向を示した。Apo (a)フェノタイプの頻度では高度の白質病変例 (LA-3) で S1 が多い傾向を、S3 が少ない傾向を示した。いくつかのフェノタイプ比のうち、S1/S3 比は LA-3 で LA-0 より有意に高く、また、S1+S2+F/S3+S4 比も LA-3 で LA-0 より高い傾向にあった。一般に、S1 は Lp(a)濃度の高濃度領域に、S3 は比較的低濃度領域に分布しているとされることから、LA-3 は Lp(a)高濃度と関連していることが示唆された。しかしまた、LA-3 では高血圧も多くみられ、これらの複合的な要因が白質病変の進展に寄与していた可能性が考えられた。

したがって、S1 付近の Apo (a)フェノタイプが白質虚血に促進的に影響するものと推測され、さらに症例数を増やして確認する必要がある。

## E. 結論

Apo (a)フェノタイプで S2 付近が AD 発症に抑制的に作用し、S3 付近が高度の白質虚血性病変の進展に促進的に働いていることが示された。

## F. 健康危惧情報

本研究は日常診療範囲内であるため健康被害の問題は発生しない。

3-3)

3-3)

III. 病理組織学的にみたりポ蛋白(a)と脳病変との関係：主幹脳動脈硬化病変および脳実質病変での Apoprotein (a) (Apo (a)) の局在 岩本俊彦 (東京医科大学 老年病科 教授)

### 研究要旨

動脈硬化病変および脳実質病変における Apo (a)の局在を明らかにする目的でヒト脳血管および脳実質を免疫組織化学的に検討した。主幹脳動脈および脳実質のホルマリン固定標本を用いて抗 Apo(a)抗体で、plasminogen との免疫交差性を勘案しながら、動脈硬化巣における Apo(a)の分布を観察したところ、血管内皮細胞に Apo(a)陽性像を認めた。動脈硬化の軽微な部位では Apo(a)陽性像はなかった。吸収試験で human Apo(a)の混入した抗 Apo(a)抗体で Apo(a)陽性像は消退したが、human plasminogen の混入で変化はみられなかった。また、老人斑にも弱いながら Apo(a)陽性像が観察された。以上から、Apo(a)は主幹脳動脈の硬化病変や老人斑に局在しており、脳血管病変や老

## A. 研究目的

白質病変が循環障害で生じることは明白であるが、Lp(a)やその基本構造である Apo (a)がどの部位でどのように関与しているかを明らかにする必要がある。特に、Lp (a)はその構造上の特性から、中心部に LDL が存在すること、Apoprotein B100 と Apo (a)とが SS 結合していること、Apo(a)の一次構造が plasminogen と近似していることが、各々動脈硬化・血栓性疾患に関連している理由として挙げられている。

しかし、免疫組織化学的手法による動脈硬化病変での Apo(a)局在の検討は少なく、また、抗 Apo(a)抗体を用いて脳血管を免疫組織化学的に検討した報告において、その Apo(a)抗体と plasminogen の免疫交差性を否定する所見を明確に提示した報告はない。さらに、脳実質病変、特に老人斑に至っては Apo(a)の局在すら明らかでない。そこで抗 Apo (a)抗体と plasminogen の交差性の基礎的検討を含めて主幹脳動脈硬化病変および脳実質病変での Apo (a)の局在を検討した。

## B. 研究方法

抗 Apo(a)抗体 (mouse および goat ) と抗 plasminogen 抗体の免疫交差性を評価する基礎実験として、Western blot 法を用い、human Apo(a) と human plasminogen を SDS-PAGE 電気泳動にてゲルに展開後、mouse および goat 抗 Apo(a)抗体にて ECL 発色した。

次に、動脈硬化病変の強い脳血栓症剖検例 4 例の主幹脳動脈および AD 脳のホルマリン固定標本を用い、免疫組織化学的に検討した。一次抗体は Western blot 法にて plasminogen との免疫交差性の最も少なかった抗 Apo(a)モノクローナル抗体 (mouse 抗 Apo(a)抗体) を使用し、ABC 法にて DAB 発色した。得られた免疫染色性は、使用一次抗体に human Apo(a) または human plasminogen を混入して染色する吸収試験を行い、免疫染色性の特異性を検証した。

## C. 研究成果

1. mouse および goat 抗 Apo(a)抗体を用いた plasminogen との免疫交差性テスト

Western blot 法にて goat 抗 Apo(a)抗体は human Apo(a) と human plasminogen の両者を認識した。一方、mouse 抗 Apo(a)抗体は human Apo(a) を認識したが、human plasminogen は認識せず、human Apo(a)検出の感度、特異度は高か

った。

2. 脳動脈硬化病変における Apo (a)の局在

動脈硬化巣内の一部に特徴的な Apo(a)陽性像を認めた (図 1)。特に、高度な動脈硬化病変近傍の血管内皮細胞および細胞層下に目立ち、遊走平滑筋細胞と推定される斑状の陽性像も認めた。動脈硬化の軽度な部位では Apo(a)陽性像は認められなかった。吸収試験にて human Apo(a) を混入した抗 Apo(a)抗体では Apo(a)陽性像は消退したが、human plasminogen の混入では変化なかった。抗 plasminogen 抗体の染色性としては血管壁全体に弱陽性の例を認め、血管内に残存している血清成分にも陽性像を認めた。

3. AD 脳における Apo (a)の局在

老人斑のコアにわずかながらの Apo(a)陽性像を認めた (図 2)。

## D. 考察

今回の基礎実験から、mouse 抗 Apo(a)モノクローナル抗体が Apo(a)局在の検討に適していることが判明した。すなわち、Apo(a)と plasminogen の構造上の相同性より推測された免疫交差性は goat 抗 Apo(a)抗体で認められ、Apo(a)のみが保有し plasminogen が保有していないアミノ酸配列はわずかであるが、今回の検討で、Western blot 法および免疫組織化学的吸収試験を行った結果、少なくとも中濃度の抗体使用までは免疫組織化学的には特異的と評価できる抗体を抽出することができた。

その mouse Apo(a)一次抗体を 1000 倍希釈で検討したところ、Apo(a)が主幹脳動脈の硬化性病変に比較的限局して局在しており、これに対して Plasminogen はより広範に生理的に局在している可能性が示された。Apo(a)の血管内皮への集積は、Apo(a)の集積が動脈硬化の結果として生じた可能性も否定できないが、むしろ動脈硬化の進展に関与している可能性が考えられた。また、plasminogen と血管内皮で競合し、血栓形成を促進した可能性もある。

なお、老人斑のコアにわずかながらの Apo(a)陽性像を認めたが、今後は吸収試験を行ない、Apo(a)か plasminogen かを検討した上で考察する必要がある。

## E. 結論

動脈硬化病変および脳実質病変における Apo (a)の局在を免疫組織化学的に検討した結果、Apo(a)は高度の動脈硬化巣に検出され、老人斑にも弱いな

がら Apo(a)陽性像が観察された。Apo(a)が脳動脈硬化病変や老人斑に局在していた所見は、Apo(a)が脳血管病変や老人斑の形成過程に関与していることを窺わせる。

#### F. 健康危惧情報

本研究は病理標本を用いているため健康被害の問題は発生しない。

#### G. 研究発表

1. 岩本俊彦：臨床老年医学：上巻：診断と評価編。ライフ・サイエンス、東京、2005。
2. 岩本俊彦：手足のしびれ。老年病ガイドブック 1 (鳥羽研二編)、メジカルビュー、東京、2005、pp138-145。
3. 岩本俊彦：脳血管性痴呆の診断。老年病ガイドブック 4 (三木哲郎編)、メジカルビュー、東京、2005、pp120-128。
4. 岩本俊彦：老年医学からみた脳病変におけるリポ蛋白(a)の臨床的意義。東医大雑誌 63: 3-8, 2005。
5. 岩本俊彦：痴呆性疾患の診療と介護：「物忘れ外来」の現状と効果。臨床と研究 82: 77-80, 2005。
6. 岩本俊彦、中井利紀、木村明裕、平尾健太郎：高度白質病変例の血小板凝集能とその予後。脈管学 45: 951-957, 2005。
7. 岩本俊彦：総説：維持透析患者の閉塞性動脈硬化症に併発する脳血管障害。クリニカルエンジニアリング別冊：維持透析患者の閉塞性動脈硬化症(阿岸鉄三編)、秀潤社、東京、2005、pp52-61。
8. 岩本俊彦：特集：アルツハイマー病—脳血管性痴呆の診断、治療、予防。日本医師会雑誌 134:1017-1021, 2005。
9. 岩本俊彦：増加する心原性脳塞栓症、その予防と治療。日老医誌 42: 504-507, 2005。
10. 岩本俊彦：痴呆—アルツハイマー型痴呆を中心として：医学と薬学 53:311-321, 2005。
11. 宮路裕子、櫻井博文、黄川田雅之、岩本俊彦：褥瘡治療に関する研究—実験計画法による組み合わせ治療。日老医誌 42: 90-98, 2005。
12. 岩本俊彦、木村明裕、中井利紀：アルツハイマー病の合併症と対策—転倒・嚥下障害。Modern Physician 25:1124-1127, 2005。
13. 岩本俊彦：特集=高齢者診療の話題—多発性脳塞栓症。Medicament News 1847: 1-3, 2005。
14. 岩本俊彦、櫻井博文：もの忘れ外来—診断の進め方と治療・ケア。日本醫事新報 4233:13-19, 2005。
15. Iwamoto T, Fukuda S, Kikawada M, Takasaki M, Imamura T: Prognostic implications of swallowing ability in elderly patients after initial recovery from stroke. Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES 60A: 120-124, 2005.
16. Kikawada M, Iwamoto T, Takasaki M: Aspiration and Infection in the elderly – Epidemiology, Diagnosis and Management. Drugs Aging 22: 115-130, 2005.
17. Shimizu S, Hanyu H, Kanetaka H, Iwamoto T, Koizumi K, Abe K: Differentiation of Dementia with Lewy Bodies from Alzheimer's Disease Using Brain SPECT. Dement Geriatr Cogn Disord 20: 25-30, 2005.
18. Hanyu H, Tanaka Y, Shimizu S, Iwamoto T: Differences in MR features of the substantia innominata between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. J Neurol 252: 482-484, 2005.
19. 岩本俊彦：日本医師会生涯教育講座：心房細動による脳梗塞の治療。東京都医師会雑誌 57: 907-914, 2004。
20. 岩本俊彦：痴呆性高齢者のもつ問題点。Prog Med 24: 2453-2457, 2004。
21. 岩本俊彦：加齢と頸動脈超音波所見。Modern Physician 24: 1721-1723, 2004。
22. 黄川田雅之、渡辺大介、中井利紀、岩本俊彦：人工呼吸器管理を要し、ステロイドの投与が有効であった高齢者重症 Chlamydia pneumoniae 肺炎の1例。日老医誌 41: 552-557, 2004。
23. 岩本俊彦、宇野雅宣：中枢神経系 TIA。総合臨床 53: 394-397, 2004。
24. Kin K, Iwamoto T, Kanaya K and Takasaki M: Platelet aggregation is significantly associated with cardiovascular mortality in elderly patients. Geriatrics and Gerontology International 4: 206-214, 2004。
25. Iwamoto T, Kimura A, Nakai T, Kanaya K and Ishimaru S: Implications of Carotid Arteriomegaly in Patients with Aortic Aneurysm. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis 11: 348-353; 2004。
26. Umahara T, Uchihara T, Tsuchiya K, Nakamura A, Iwamoto T, Ikeda K, Takasaki M: 14-3-3 proteins and zeta isoform containing neurofibrillary tangles in patients with Alzheimer's disease. Acta Neuropathol

- 108: 279-286, 2004.
27. Umahara T, Tsuchiya K, Kiuchi A, Kanaya K, Iwamoto T and Takasaki M: White matter changes in early-onset Alzheimer's disease brains. *Geriatrics and Gerontology International*; 4: 229-233, 2004.
28. Iwamoto T, Watanabe D, Umahara T, Sakurai H, Hanyu H, Kanaya K: Dual inverse effects of lipoprotein(a) on the dementia process in Japanese late-onset Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics*: 4: 64-71, 2004.
29. 岩本俊彦、高崎 優、高沢謙二：加速度脈波からみた Alzheimer 型痴呆と血管性痴呆。日本臨床生理学会雑誌 33: 93-100, 2003.
30. 小山俊一、斉藤裕子、山之内 博、岩本俊彦：高齢者における頭蓋内-脳動脈硬化の時代的推移に関する病理学的研究。日老医誌 40: 267-273, 2003.
31. 岩本俊彦：頸動脈疾患の無侵襲診断：いわゆる carotid family とその頸動脈超音波所見。脈管学 43: 293-296, 2003.
32. Iwamoto T, Koshiibu J, Kikawada M: Bedside swallowing assessments and braion computerized tomography findings in patients with chronic cerebral infarction and their outcomes. *Geriatrics and Gerontology International* 3: 3-11, 2003.
33. Iwamoto T, Miyaji H, Shinozaki K: Changes in carotid atherosclerosis patterns detected by ultrasonography in Japanese elderly patients with aortic aneurysm. *J Atheroscler Thromb* 10: 13-18, 2003.
34. Iwamoto T, Shinozaki K, Kiuchi A: Evaluation of B-mode ultrasonographic images of carotid lesions by computer analysis as compared with visual assessment. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Disease* 12: 59-65, 2003.
35. Iwamoto T, Feng Y, Shinozaki K: Clinical significance of lipoprotein (a) in carotid plaque types and ischemic stroke in the elderly. *Geriatrics Gerontology International* 3: 93-100, 2003.
36. Iwamoto T, Oyama T, Shizuka K, Takasaki M, Chikamori T, Ishimaru S: Asymptomatic myocardial ischemia in relation to carotid artery stenosis among patients with aortic aneurysm. *Int Angiol* 22: 1-6, 2003.
37. Iwamoto T, Kin K, Miyazaki K, Shin K, Takasaki M: Recovery of platelet function after withdrawal of cilostazol administered orally for a long period. *J Atheroscler Thromb* 10: 348-354, 2003.
- H. 知的財産権の出願・登録状況なし。

4)

## MRIにおける皮質下虚血性病変の進展状況の診断プログラムの開発

分担研究者 土屋一洋 杏林大学医学部放射線医学教室助教授

### 研究要旨

老年症候群、特に認知障害の原疾患としての Alzheimer 病 (AD)における海馬傍回の MRI での萎縮性変化を定量するソフトウェアを一連の患者群に応用した。求められた海馬傍回の萎縮を示す Z score は MMSE の数値と相関する傾向をみたが対応のない症例が多かった。これらの患者群で原病として多くを占めると推測される虚血性脳血管障害の評価を目的とした診断プログラムの開発の必要性が示唆された。

#### A. 研究目的

認知障害の診断における脳の形態学的変化の評価に MRI が有力な手段であることは既に広く認められている。脳皮質下の虚血性病変については FLAIR 像や T2 強調像における比較的びまん性の高信号域については Fazekas 分類が広く知られ、さらに PVH スコアあるいは DWMH スコアなどとして老年者の認知機能に深く関連していることも周知である。一方、最近画像の後処理技術が長足の進歩を見せており、CAD (computer-assisted diagnosis)と称される領域も画像診断学のなかで派生している。今年度は虚血性病変の進展状況の CAD プログラムの開発を進める一方でその妥当性の有無を検討した。

#### B. 研究方法

2004 年 12 月から 2005 年 12 月までに杏林大学病院高齢医学科の物忘れ外来を受診し、1.5T 装置での頭部 MRI 検査を行った症例のうち、筆者が開発に参画した Alzheimer 病 (AD)での萎縮性変化の定量ソフトウェア VSRAD (Voxel-Based Specific regional Analysis System for Alzheimer's Disease、早期 AD 診断支援システム、埼玉医大病院核医学診療科松田博史教授総監修)での検討を行った 122 例(男性 79 例、女性 43 例、53-98 歳、平均 77.2 歳)を対象とした。VSRAD で計算される海馬傍回の萎縮 (Z score で表示される)と臨床像 (特に mini mental state examination: MMSE) を対比した。

VSRAD は T1 強調像型の 3 次元の画像データを、あらかじめ得られた正常人のデータベースを基に SPM を用いて標準化し、ボクセル毎の萎縮の程度を

自動的に定量するものである。海馬傍回に関しては関心領域が設定されていてその変化が Z score の数値として表示される。

#### C. 結果

1) MMSE の値での群別評価:

(A) MMSE<10 (平均値 6) : 3 例 平均 Z score=4.13

(B)  $10 \leq \text{MMSE} < 20$  (平均値 15.7) : 39 例 平均 Z score=3.26

(C)  $20 \leq \text{MMSE} \leq 30$  (平均値 24.2) : 80 例 平均 Z score=2.69

(t 検定で A-B では  $p=0.67$ 、B-C は  $p=0.10$ 、A-C では  $p=0.50$  で有意差なし。)

参考 : VSRAD での Z score に関する「目安」の標記

~1: 海馬傍回の萎縮はほとんどみられない

1~2: 海馬傍回の萎縮がやや見られる

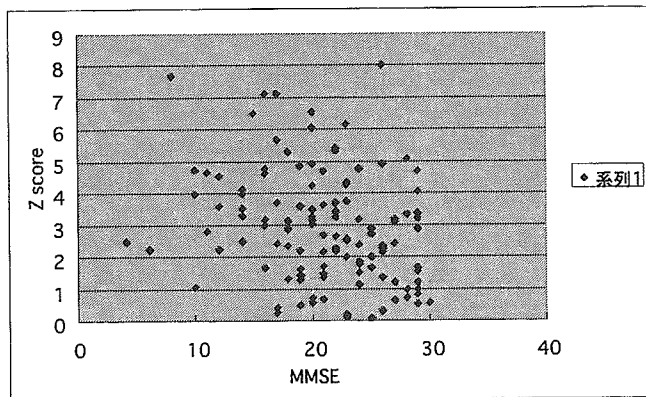
2~3: 海馬傍回の萎縮が明確である

3~: 海馬傍回の萎縮が強い

上記のように MMSE の高値に伴い Z score が低下する傾向はあるが、群間に有意差はみられなかった。

2) 全症例の MMSE と VSRAD の Z score (図)

図に示すように MMSE の値と Z score の間にはかなりのばらつきがあることが明らかとなった。



#### D. 考察

この検討では AD を認知障害の原因と想定し、海馬傍回の萎縮を CAD ソフトウェアの一つである VSRAD で定量評価した。含まれたかなりの数の症例を MMSE での群別に総合的にみると、Z score と MMSE の間には相関する傾向があった。しかし、設定した 3 群間に Z score の有意差はなく、図で示した全症例の対応もばらつきが非常に大きい。このことは対象症例の原疾患のかなり AD 以外のものが含まれていることを示唆する。従前から我が国の認知障害の原因として虚血性脳血管障害が大きな位置を占めることが示されている。これに対し、AD が増加傾向であることも知られているが、今日なお、虚血性脳血管障害が無視できない頻度であることが今回の検討から推測される。

分担研究のテーマである「MRI における皮質下虚血性病変の進展状況の診断プログラムの開発」では MRI の FLAIR 像で鋭敏に捉えられる虚血性変化の T2 延長域の進展状況を容易に半自動的に定量診断する方法の実現を目指している。これはルーチンの撮像で得られている FLAIR 像をベースにしたものを目指しており、虚血性病変を定量評価することが簡便に可能になる見込みである。現在、九州大学医学部保健学科の有村秀孝氏のグループの協力を得て杏林大学の臨床データを元にこのような CAD ソフトの開発を鋭意進めており、近く臨床例に応用が始められる見込みである。これを VSRAD のような AD を対象としたものと組み合わせ、認知障害の鑑別診断、さらには病態に即した治療法の選択に寄与したいと考えている。

#### E. 結論

認知障害の原疾患として虚血性脳血管障害がなおかなりの頻度である可能性があり、その多くを占めると推測される虚血性脳血管障害を容易に定量化で

きる診断プログラムの開発の妥当性が示された。

#### F. 健康危機情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Arimura H, Li Q, Koroigi Y, Hirai T, Katsuragawa S, Yamashita Y, Tsuchiya K, Doi K. Computerized detection of intracranial aneurysms for three-dimensional MR angiography: Feature extraction of small protrusions based on a shape-based difference image technique. *Med Phys* 33: 394-400, 2006.

2. Hirai T, Koroigi Y, Arimura H, Katsuragawa S, Kitajima M, Yamura M, Yamashita Y, Doi K. Intracranial aneurysms at MR angiography: effect of computer-aided diagnosis on radiologists' detection performance. *Radiology* 237:605-610, 2005.

##### 2. 学会発表

1. Arimura H, Li Q, Koroigi Y, Hirai T, Tsuchiya K, Doi K. False-positive reduction in computerized detection of intracranial aneurysms for 3D-MRA based on a shape-based difference image technique: evaluation with different databases. The 91st Scientific assembly and annual meeting of the Radiological Society of North America, November-December, 2005, Chicago, Illinois, USA.

### Ⅲ 研究成果の刊行に関する一覧表

英文原著

主任研究者

鳥羽研二

- 1) Wei Yu, Masahiro Akishita, Hamg Xi, Kumiko Nagai, Noriko Sudoh, Hiroshi Hasegawa, Koichi Kozaki, Kenji Toba. Angiotensin converting enzyme inhibitor attenuates oxidative stress-induced endothelial cell apoptosis via p38 MAP kinase inhibition. *Clinica Chimica Acta*364(2006) ; 328~334, 2006.
- 2) Ryuhei Nakai, Sayaka Takase-Yoden, and Rihito Watanabe. Analysis of the Distribution of Neuropathogenic Retroviral Antigens Following PVC211 or A8-V Infection. *Microbiol. Immunol* ; 49(12) ; 1075~1081, 2005.
- 3) Hidenori Arai, Masahiro Akishita, Shinji Teramoto, Hiroyuki Arai, Katsuyoshi Mizukami, Shigeto Morimoto, and Kenji Toba. Incidence of adverse drug reactions in geriatric units of university hospitals. *Geriatr Gerontol Int* 5 ; 293~297, 2005.
- 4) Masato Eto, Kenji Toba, Masahiro Akishita, Koichi Kozaki, Tokumitsu Watanabe, Seungbum Kim, Masayoshi Hashimoto, Junya Ako, Katsuya Iijima, Noriko Sudoh, Masao Yoshizumi, and Yasuyoshi Ouchi. Impact of Blood Pressure Variability on Cardiovascular Events in Elderly Patients with Hypertension. *Hypertens Res*2005 ; 28:1~7, 2005

分担研究者

森本茂人

- 5) Honda H, Iwabashi J, Kashiwagi T, Imamura Y, Hamad N, Anraku T, Ueda S, Kanda T, Takahashi T, Morimoto S. Outbreak of Human Metapneumovirus Infection in Elderly Inpatients in Japan. *JAGS*. 54:177-180, 2006
- 6) Takahashi T, Fei Yu, Saegusa S, Sumino H, Nakahashi T, Iwai K, Morimoto S, Kurabayashi M, Kanda K. Impaired Expression of Cardiac Adiponectin in Leptin-Deficient Mice With Viral Myocarditis. *Int Heart J*. 47:107-123, 2006
- 7) Takashi T, Fei Yu, Shi-jie Zhu, Moriya J, Sumino H, Morimoto S, Yamaguchi N, Kanda T. Beneficial Effect of Brewers' Yeast Extract on Daily Activity in a Murine Model of Chronic Fatigue Syndrome. *eCAM* 2006. 1-7, 2006
- 8) Arai H, Akishita M, Teramoto S, Arai H, Mizukami K, Morimoto S, Toba K. Incidence of adverse drug reactions in geriatric units of university hospitals. *Geriatr Gerontol Int*. 5:293-297, 2005
- 9) Morimoto S, Takahashi T, Kanda T, Okaishi K, Oguro M, Murai H,

Nishimura Y, Noumura K, Tsuchiya H, Ohashi I, Matsumoto M. Electromagnetic Fields Inhibit Endothelin-1 Production Stimulated by Thrombin in Endothelial Cells. *J Int Med Res.* 33:545-554, 2005

10) Takamoto S, Saeki S, Yabumoto Y, Masaki H, Onishi T, Morimoto S, Matsumoto M, Takahashi T, Kanda T. Spontaneous Fractures of Long Bones Associated with Joint contractures in Bedridden Elderly Inpatients: Clinical Features and Outcome. *J Am Geriat Soc.* 53:1439-1441, 2005

11) Kanda T, Takahashi T, Sumino H, Nakahashi T, Iwai K, Morimoto S, Matsumoto M. Hypoadiponectinemia in Bedridden Female Patients Younger Than 75. *J Am Geriat Soc.* 53:2039-2041, 2005

12) Takahashi T, Shi-jie Zu, Sumino H, Saegusa S, Nakahashi T, Iwai K, Morimoto S, Kanda T. Inhibition of cyclooxygenase-2 enhances myocardial damage in a mouse model of viral myocarditis. *Life Sciences.* 78:195-204, 2005

13) Kanda T, Saegusa S, Takahashi T, Yu Fei, Morimoto S, Nakahashi T, Iwai K, Matsumoto M. Reduced-Energy Diet Improves the Survival of Viral Myocarditis in Obese Mice: Relation to Cardiac Adiponectin Expression. *Circulation Research.* 97:27-28, 2005

14) Nakamura M, Morimoto S, Yang Q, Hisamatsu T, Hanai N, Nakamura Y, Mori I, Kakudo K. Osteoclast-like cells express receptor activity modifying protein 2: application of laser capture microdissection. *J Mol Endocrinol.* 34:257-261, 2005

15) Takahashi T, Saegusa S, Nakahashi T, Iwai K, Morimoto S, Nojima T, Kanda T. Adiponectin, T-cadherin and Tumour Necrosis Factor- $\alpha$  in Damaged Cardiomyocytes from Autopsy Specimens. *J Int Med Res.* 33:236-244, 2005

16) Takahashi T, Saegusa S, Sumino H, Nakahashi T, Iwai K, Morimoto S, Kanda T. Adiponectin Replacement Therapy Attenuates Myocardial Damage in Leptin-deficient Mice with Viral Myocarditis. *J Int Med Res.* 33:207-214, 2005

岩本俊彦

17) Shimizu S, Hanyu H, Sakurai H, Iwamoto T, Takasaki M: Cognitive profiles and response to donepezil treatment in Alzheimer's disease patients. *Geriatr Gerontol Int* 6: 20-24, 2006.

18) Hirao K, Ohnishi T, Matsuda H, Nemoto K, Hirata Y, Yamashita F, Asada T, Iwamoto T: Functional interactions between entorhinal cortex and posterior cingulate cortex at the very early stage of Alzheimer's disease using brain perfusion single-photon emission computed tomography. *Nuclear Medicine Communications* 27: 151-156, 2006.



- 19) Hirao K, Ohnishi T, Hirata Y, Yamashita F, Mori T, Moriguchi Y, Matsuda H, Nemoto K, Imabayashi E, Yamada M, Iwamoto T, Arima K, Asada T: The prediction of rapid conversion to Alzheimer' s disease in mild cognitive impairment using regional cerebral blood flow SPECT. *NeuroImage* 28: 1014-1021, 2005.
- 20) Kikawada M, Watanabe D, Kimura A, Hanyu H, Serizawa H, Iwamoto T: Autoimmune hemolytic anemia in an elderly patient with primary Sjögren' s syndrome. *Internal Medicine* 44: 1312-1315, 2005.
- 21) Hanyu H, Tanaka Y, Shimizu S, Iwamoto T: Differences in MR features of the substantia innominata between dementia with Lewy bodies and Alzheimer' s disease. *J Neurol* 252: 482-484, 2005.
- 21) Shimizu S, Hanyu H, Kanetaka H, Iwamoto T, Koizumi K, Abe K: Differentiation of Dementia with Lewy Bodies from Alzheimer' s Disease Using Brain SPECT. *Dement Geriatr Cogn Disord* 20; 25-30, 2005.
- 22) Kikawada M, Iwamoto T, Takasaki M: Aspiration and Infection in the elderly -Epidemiology, Diagnosis and Management. *Drugs Aging* 22: 115-130, 2005.
- 23) Iwamoto T, Fukuda S, Kikawada M, Takasaki M, Imamura T: Prognostic implications of swallowing ability in elderly patients after initial recovery from stroke. *Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES* 60A: 120-124, 2005.
- 24) Kikawada M, Iwamoto T, Takasaki M: Aspiration and Infection in the elderly - Epidemiology, Diagnosis and Management. *Drugs Aging* 22: 115-130, 2005.
- 25) Shimizu S, Hanyu H, Kanetaka H, Iwamoto T, Koizumi K, Abe K: Differentiation of Dementia with Lewy Bodies from Alzheimer' s Disease Using Brain SPECT. *Dement Geriatr Cogn Disord* 20; 25-30, 2005.
- 26) Hanyu H, Tanaka Y, Shimizu S, Iwamoto T: Differences in MR features of the substantia innominata between dementia with Lewy bodies and Alzheimer' s disease. *J Neurol* 252: 482-484, 2005.

葛谷雅文

- 27) Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H. Effect of smoking habit on age-related changes in serum lipids: A cross-sectional and longitudinal analysis in a large Japanese cohort. *Atherosclerosis*. 2006 Mar;185(1):183-90.
- 28) Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H. Preproghrelin Leu72Met variant

contributes to overweight in middle-aged men of a Japanese large cohort. International Journal of Obesity 2006 in press.

29) Kuzuya M, Masuda Y, Hirakawa Y, Iwata M, Enoki H, Hasegawa J, Cheng XW, Iguchi A. Underutilization of medications for chronic diseases among the oldest of community-dwelling Japanese frail elderly. J Am Geriatr Soc 2006. in press

30) Kuzuya M, Masuda Y, Hirakawa Y, Iwata M, Enoki H, Hasegawa J, Izawa S, Iguchi A. Falls of the elderly are associated with burden of caregivers in Community. Int J Geriatr Psychiatry 2006; 21: 1-6

31) Masuda Y, Noguchi H, Kuzuya M, Inoue A, Hirakawa Y, Iguchi A, Uemura K. Comparison of medical treatments for the dying in a hospice and a geriatric hospital in Japan. J Palliat Med. 2006;9:152-60.

32) Cheng XW, Kuzuya M, Nakamura K, Di Q, Liu Z, Sasaki T, Kanda S, Jin H, Shi GP, Murohara T, Yokota M, Iguchi A. Localization of Cysteine Protease, Cathepsin S, to the Surface of Vascular Smooth Muscle Cells by Association with Integrin  $\alpha_n\beta_3$ . Am J Pathol. 2006;168:685-94.

33) Hirakawa Y, Masuda Y, Uemura K, Kuzuya M, Kimata T, Iguchi A. Age-related Differences in the Delivery of Cardiac Management to Women Versus Men With Acute Myocardial Infarction in Japan. Int Heart J. 2005 Nov;46(6):939-48.

34) Hirakawa Y, Masuda Y, Uemura K, Kuzuya M, Kimata T, Iguchi A. End-of-life care at group homes for patients with dementia in Japan Findings from an analysis of policy-related differences. Arch Gerontol Geriatr, 2006 in press.

35) Cheng XW, Kuzuya M, Nakamura K, Liu Z, Di Q, Hasegawa J, Iwata M, Murohara T, Yokota M, Iguchi A. Mechanisms of the inhibitory effect of epigallocatechin-3-gallate on cultured human vascular smooth muscle cell invasion. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25:1864-1870.

36) Hirakawa Y, Masuda Y, Kimata T, Uemura K, Kuzuya M, Iguchi A. Effects of home massage rehabilitation therapy for the bed-ridden elderly: a pilot trial with a three-month follow-up. Clin Rehabil. 2005;19:20-27.

37) Kuzuya M, Kanda S, Koike T, Suzuki Y, Iguchi A. . Lack of correlation between total lymphocyte count and nutritional status in the elderly. Clin Nutr. 2005;24:427-432.

38) Kuzuya M, Kanda S, Koike T, Suzuki Y, Satake S, Iguchi A: Evaluation of Mini-Nutritional Assessment for Japanese frail elderly. Nutrition 21:498-503, 2005

西永正典

39) Nishinaga M, Takata J, Okumiya K, Matsubayashi K, Ozawa T, Doi Y: High Morning Home Blood Pressure Is Associated with a Loss of Functional Independence in the Community-Dwelling Elderly Aged 75 Years or Older. *Hypertens Res* 2005;28:657-663.

40) Matsuoka O, Otsuka K, Murakami S, Hotta H, Yamanaka G, Kubo Y, Yamanaka T, Shinagawa M, Nunoda S, Nishimura Y, Shibata K, Saitoh H, Nishinaga M, Ishine M, Wada T, Okumiya K, Matsubayashi K, Yano S, Ichihara K, Cornélissen G, Halberg F, Ozawa T: Arterial stiffness independently predicts cardiovascular events in an elderly community Longitudinal Investigation for the Longevity and Aging in Hokkaido County (LILAC) study, *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2005;59: S40-S44.

41) Hotta H, Otsuka K, Murakami S, Yamanaka G, Kubo Y, Matsuoka O, Yamanaka T, Shinagawa M, Nunoda S, Nishimura Y, Shibata K, Saitoh H, Nishinaga M, Ishine M, Wada T, Okumiya K, Matsubayashi K, Yano S, Ichihara K, Cornélissen G, Halberg F: Fractal analysis of heart rate variability and mortality in elderly community-dwelling people Longitudinal Investigation for the Longevity and Aging in Hokkaido County (LILAC) study. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2005;59:S45-S48

42) Yamanaka G, Otsuka K, Hotta H, Murakami S, Kubo Y, Matsuoka O, Takasugi E, Yamanaka T, Shinagawa M, Nunoda S, Nishimura Y, Shibata K, Saitoh H, Nishinaga M, Ishine M, Wada T, Okumiya K, Matsubayashi K, Yano S, Ishizuka S, Ichihara K, Cornélissen G, Halberg F: Depressive mood is independently related to stroke and cardiovascular events in a community. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2005;59: S31-S39

43) Takahashi T, Ishida K, Yamamoto H, Takata J, Nishinaga M, Doi Y, Yamamoto H: Modification of the functional reach test: Analysis of lateral and anterior functional reach in community-dwelling older people. *Arch Gerontol Geriatr.* 2005 Aug 23; [Epub ahead of print]

44) Toba K, Okochi J, Takahashi T, Matsubayashi K, Nishinaga M, Yamada S, Takahashi R, Nishijima R, Kobayashi Y, Machida A, Akishita M, Sasaki H: Development of a portable fall risk index for elderly people living in the community, *Nippon Ronen Igakkai Zasshi.* 2005;42:346-352.

45) Yamasaki F, Furuno T, Sato K, Zhang D, Nishinaga M, Sato T, Doi Y, Sugiura T: Association between arterial stiffness and platelet activation. *J Hum Hypertens.* 2005;19:527-533.

- 46) Takahashi T, Ishida K, Hirose D, Nagano Y, Okumiya K, Nishinaga M, Matsubayashi K, Doi Y, Tani T, Yamamoto H. : Trunk deformity is associated with a reduction in outdoor activities of daily living and life satisfaction in community-dwelling older people. *Osteoporos Int.* 2005;16:273-279.
- 47) Toba K, Okochi J, Takahashi T, Matsubayashi K, Nishinaga M, Yamada S, Takahashi R, Nishijima R, Kobayashi Y, Machida A, Akishita M, Sasaki H. : Development of a portable fall risk index for elderly people living in the community. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi.* 2005 ;42:346-352.
- 48) Okumiya K, Wada T, Ishine M, Fujisawa M, Nishinaga M, Doi Y, Ozawa T, Matsubayashi K. : Associated factors for activities of daily livings in 3 towns in Japan. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi.* 2005 ;42:164-166.
- 49) Nishinaga M, Takata J, Doi Y, Okumiya K, Matsubayashi K, Ozawa T. : Nutritional factors and functional assessment. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi.* 2005 ;42:174-176.

神崎恒一

- 50) Ota H, Tokunaga E, Chang K, Hikasa M, Iijima K, Eto M, Kozaki K, Akishita M, Ouchi Y, Kaneki M. Sirt1 inhibitor, Sirtinol, induces senescence-like growth arrest with attenuated Ras-MAPK signaling in human cancer cells. *Oncogene* 25: 176-85 ,2006
- 51) Yu W, Akishita M, Xi H, Nagai K, Sudoh N, Hasegawa H, Kozaki K, Toba K. Angiotensin converting enzyme inhibitor attenuates oxidative stress-induced endothelial cell apoptosis via p38 MAP kinase inhibition. *Clin Chim Acta.* 364: 328-34 ,2006
- 52) Eto M, Toba K, Akishita M, Kozaki K, Watanabe T, Kim S, Hashimoto M, Ako J, Iijima K, Sudoh N, Yoshizumi M, Ouchi Y. Impact of blood pressure variability on cardiovascular events in elderly patients with hypertension. *Hypertens Res* 28: 1-7 ,2005
- 53) Akishita M, Nagai K, Xi H, Yu W, Sudoh N, Watanabe T, Ohara-Imaizumi M, Nagamatsu S, Kozaki K, Horiuchi M, Toba K. Renin-angiotensin system modulates oxidative stress-induced endothelial cell apoptosis in rats. *Hypertension.* 45: 1188-93 ,2005
- 54) Kojima T, Eto M, Yamaguchi Y, Yamaguchi K, Kozaki K, Akishita M, Ouchi Y, Tako-tsubo left ventricular dysfunction caused by a fall. *J Am Geriatr Soc.* 53: 2233-5 ,2005
- 55) Ohike Y, Kozaki K, Iijima K, Eto M, Kojima T, Ohga E, Santa T, Imai K, Hashimoto M, Yoshizumi M, Ouchi Y. Amelioration of vascular endothelial