

Fig 1. 1,5-AG 値の四分位群別の平均 Max-IMT 値

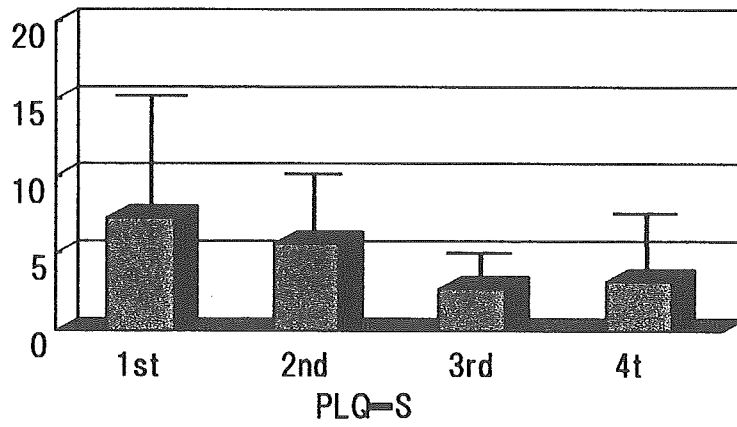


Fig.2 1,5-AG 値の四分位群別の平均 PLQ-S 値

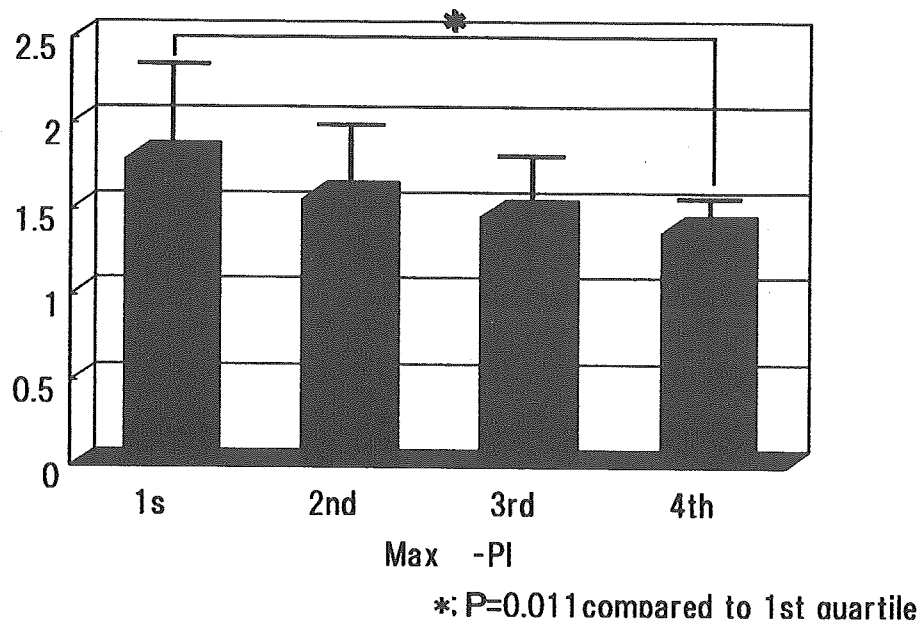


Fig.3 1,5-AG 値の四分位群別の平均 Max-PI 値

高齢糖尿病患者の認知機能低下と死亡との関連

分担研究者 荒木 厚 東京都老人医療センター内分泌科医長
井藤英喜 多摩北部医療センター院長

研究要旨：1997年に登録した高齢糖尿病患者 422例（平均年齢 75歳）を対象に、登録時の MMSE で評価した認知機能と 6年間の追跡期間の死亡との関連について検討を加えた。6年間に 87例（21%）が死亡し、死因の内訳は心血管死亡 22%、突然死 9%、悪性腫瘍死 27%、感染症死 11%、不明 24%であった。MMSE24点以下の認知機能低下群の死亡は認知機能保たれている群と比べて有意に多かった（32% vs 15%）。Cox の比例ハザードモデルを用いた多変量解析の結果、高齢糖尿病患者の認知機能低下は高齢、血清クレアチニン高値、低アルブミン値、ADL とともに独立した死亡の予知因子であった。MMSE24点以下の患者では HbA1c 高値、血清クレアチニン高値、ADL 低下が死亡の独立した予知因子であり、ACE 阻害薬または ARB 薬は死亡の防御因子であった。認知機能低下の高齢糖尿病患者でも、血糖、血圧などの血管障害の危険因子に注意を払う必要がある。

A. 研究目的

糖尿病患者は非糖尿病患者と比較して軽度から中程度の認知機能低下を伴っている^{1,2}。1997年の長寿科学研究の結果では、高齢糖尿病患者では約 25%が MMSE で 24点以下の認知機能低下をきたしていた。この認知機能低下の要因としては、脳梗塞（症候性および無症候性）、加齢、高血糖、低血糖、高血圧などの動脈硬化の他の危険因子、栄養不良（葉酸などのビタミン B 群の不足、ホモシステイン高値）、心理状態の悪化、アルツハイマー型認知症の合併などが報告されている¹⁻⁵が、詳細は不明である。

認知機能低下がある高齢糖尿病患者では、食事療法や薬物療法のコンプライアンスが低下する。

しかし、その予後については報告がほとんどなく、認知機能低下例の死因や死亡の危険因子については不明である。

そこで、高齢糖尿病患者の長期追跡により、認知機能低下が死亡などの予後に与える影響や認知機能低下例の死亡の危険因子に関して検討を加えた。

B. 研究の対象と方法

対象は 1997年に長寿科学研究に登録した東京都老人医療センターに通院の高齢糖尿病患者 422例（平均年齢 75±6歳）である。平均糖尿病罹病期間は 14±9年、BMI は 24.9±3.3kg/m²、HbA1c は 7.7±1.4%、糖尿病治療は食事 15%、経口剤 55%、インスリン 30%である。血清クレア

チニン値が 1.5 mg/dl 以上の腎不全症例は除外した。

認知機能は MMSE で評価し、24 点以下を認知機能低下と定義した。心理機能は PGC モラール、ADL は老研式活動能力指標で評価した。

単変量解析では、認知機能低下の有無と追跡期間における全死亡、心血管死亡、悪性腫瘍死亡、その他の死亡との関連を χ^2 検定で検討した。多変量解析では、年齢、性、血清クレアチニン、血清アルブミン、ADL、モラール、MMSE、および追跡期間の平均 HbA1c、TC、TG、HDL-C、収縮期血圧の 12 変数を用いて Cox 回帰分析を行ない、MMSE24 点以下の認知機能低下と死亡との関連が独立か否かを検討した。さらに、MMSE24 点以下の認知機能低下例に限って、11 因子に加えて、追跡期間中の ACE 阻害薬または ARB 薬の使用という変数を用いて、死亡の危険因子について検討を加えた。

C. 研究結果

1) 高齢糖尿病患者 422 例の 6 年間の追跡調査において、死亡は 87 例 (21%)、生存は 319 例 (76%)、が生存、16 例 (4%) が脱落し、追跡率は 96% であった。死因の内訳は 22% が心血管死、9% が突然死、27% が悪性腫瘍死、11% が感染死、24% が死因不明、7% が事故などのその他の死亡であった。

2) MMSE24 点以下の認知機能低下を有する患者は 6 年間で 31.9% が死亡し、認知機能が 25 点以上の人の死亡割合 (15.1%) と比べて有意に死亡しやすいという結果が得られた ($P < 0.001$)

(図 1)。死因別に検討すると認知機能低下の患者は心血管死だけでなく、突然死、悪性腫瘍死、感染症死も、約 2 ~ 2.5 倍きたしやすかった (図 2)。

3) 年齢、性、血清クレアチニン、血清アルブミン、ADL、モラール、認知機能低下 (MMSE24 点以下)、および追跡期間の平均 HbA1c、TC、TG、HDL-C、収縮期血圧の 12 変数を用いて Cox 回帰分析を行ない、高齢糖尿病患者の死亡の危険因子を解析した。認知機能低下は高齢、腎機能低下 (血清クレアチニン高値)、低アルブミン値、ADL 低下 (老研式活動能力低値) が有意の独立した死亡の危険因子であった (表 1)。また、高コレステロール値、HDL-C 低値があると死亡しやすいことが明らかとなった。性、平均 HbA1c、TG、収縮期血圧、モラールは死亡とは有意な関連を認めなかった。

4) さらに、MMSE24 点以下の患者の死亡の予知因子を多変量解析で検討すると、高血糖 (HbA1c)、ADL 低下、血清クレアチニン高値が死亡の独立した予知因子であった (表 2)。逆に ACE 阻害薬または ARB 薬を服用していると死亡のリスクが 82% 減少することが明らかとなった。

D. 考察

本研究の結果は、高齢糖尿病患者を長期追跡し、認知機能低下が死亡の独立した予知因子であることを示している。認知機能低下を伴った患者では、ADL 低下やうつ状態、または既に血管合併症やその危険因子を伴っていることが多いことから、それらの因子を介して死亡につながっているのかもしれない。しかし、多変量

解析では、ADL、モラール、血清アルブミン、血清クレアチニン、HbA1c、脂質、血圧などの因子を調整しても、認知機能低下は死亡の予知因子であった。

糖尿病患者では認知機能低下があると、心血管死のみならず悪性腫瘍死、感染症死も増えていた。したがって、認知機能低下のために種々の疾患の早期診断が遅れ、かつ厳格なあるいは侵襲を伴う治療を避けてしまうことも、死亡しやすい原因と考えられる。

また、ACE阻害薬またはARB薬は、血圧の因子を調整しても、死亡の防御因子となっていた。このことから、これらの薬剤は降圧以外の作用が死亡を減らすことに関与しているかもしれない。ACE阻害薬またはARB薬には細胞増殖抑制作用があると言われており、血管障害死のみならず癌死を減らすという報告もある⁶。

いずれにせよ、これらの結果は、認知機能低下の患者であっても、死亡という予後の観点から、血糖のコントロールや降圧薬による治療が重要であることを示唆している。しかし、その治療は、家族や社会の支えがあって初めてできるものである。したがって、認知機能低下を合併した高齢糖尿病患者は、血管障害関連因子に対する対策とそれらを支える家族サポート、心理サポートを含む社会サポートの両者が重要であると思われる。

E. 結論

高齢糖尿病患者の長期追跡調査により、認知機能低下が死亡の独立した予知因子であった。MMSE24点以下の患者ではHbA1c高値が死亡の危険因子で、ACE阻

害薬またはARB薬は防御因子であることより、認知機能低下の高齢糖尿病患者でも、血糖コントロール、血圧などの血管障害の危険因子に注意を払う必要がある。

F. 引用文献

1. Araki A, Ito H: Asymptomatic cerebral infarction on brain MR images and cognitive function in elderly diabetic patients. *Geriatrics and Gerontology International* 2: 206-214, 2002.
2. Perlmutter LC, Hakami MK, Hodgson-Harrington C, Ginsberg J, Katz J, Singer DE, Nathan DM. Decreased cognitive function in aging non-insulin-dependent diabetic patients. *Am J Med* 77: 1043-1048, 1984.
3. Elias PK, Elias MF, D'Agostino RB, Cupples LA, Wilson PW, Silbershatz H, Wolf PA. NIDDM and blood pressure as risk factors for poor cognitive performance. The Framingham Study. *Diabetes Care* 20:1388-1395, 1997.
4. Araki A, Ito H, Hosoi T, Orimo H: Plasma homocysteine and cognitive function in elderly patients with diabetes mellitus. *Geriatrics and Gerontology International* 3: 86-92, 2003.
5. Araki A, Ito H: Glucose metabolism, advanced glycation endproducts, and cognition. *Geriatrics and Gerontology International* 4: S108-S110, 2004.
6. Lever AF, Hole DJ, Gillis CR, McCallum IR, McInnes GT, MacKinnon PL, Meredith PA, Murray LS, Reid JL, Robertson JW: Do inhibitors of angiotensin-I-converting enzyme protect against risk of cancer? *Lancet* 18:352:179-184, 1998.

G. 論文発表

1. Araki A, Hosoi T, Orimo H, Ito H: Association of plasma homocysteine with serum interleukin-6 and C-peptide levels in patients with type 2 diabetes. **Metabolism** 54: 809-814, 2005.
2. Nishijima R, Araki A, Ando M, Nemoto T, Ohashi K, Kobayashi Y, Chiba Y, Horiuchi T, Morio K, Sawabe M, Hosoi T. Diabetes mellitus complicated with rapidly progressive glomerulonephritis in an elderly patient. **Internal Medicine** 44: 1078-1083, 2005.
3. Yamada S, Yanagawa T, Sasamoto K, Araki A, Miyao M, Yamanouchi T. Atorvastatin lowers plasma low-density lipoprotein cholesterol and C-reactive protein in Japanese type 2 diabetic patients. **Metabolism** 55:67-71, 2006.
4. 荒木 厚, 井藤英喜: 認知障害を伴った高齢者の場合. **メディカル朝日** 34(8):66-67, 2005.
5. 荒木 厚: 高齢者の身体と検査値の特徴を理解する—内臓各器官の老化と急変. **臨床老年看護** 12: 6-15, 2005.
6. 荒木 厚: 高齢者の QOL を考慮した療養指導のあり方. **日本臨床** 64: 134-139, 2006.
7. 荒木 厚, 大竹登志子: 高齢糖尿病患者への運動療法は? **肥満と糖尿病** 5:2-4, 2006.
8. 荒木 厚: 認知症合併患者の療養のしかたを知る. **糖尿病診療マスター4**: 224-230, 2006.
9. 荒木 厚: 高齢者の QOL 評価. 看護のための最新医学講座 (第2版) 第17巻 老人の医療, 日野原重明、井村裕夫監修, 井藤英喜編集, 中山書店, 東京, 78-83, 2005.
10. 荒木 厚: 更年期・老年期の疾患. **スタンダード栄養・食物シリーズ 13 臨床栄養学各論**, 小松龍史、近藤和雄、脊山洋右、森田寛編, 東京化学同人, 東京, pp. 249-255, 2005.
11. 荒木 厚: 高齢糖尿病患者におけるうつ状態の規定因子. **長寿科学総合研究事業—高齢者糖尿病治療と健康寿命に関するランダム**

化比較研究. 平成 16 年度報告書, 厚生労働省, pp. 113-119, 2005.

12. 荒木 厚、大庭健三、曾根博仁、櫻井孝、梅垣宏行、宮尾益理子、中野忠澄、井藤英喜: 高齢者糖尿病の Metabolic syndrome に対する食事療法、および運動療法の介入効果に関する研究—ベースラインデータでの検討. **公益信託日本動脈硬化予防研究基金平成 16 年度研究報告集**, 公益信託日本動脈硬化予防研究基金, pp106-108, 2005.

H. 学会発表

1. 荒木 厚: (公開市民講座) 高齢化社会と糖尿病. 第 41 回日本糖尿病学会関東甲信越地方会, 筑波, 1 月 29 日, 2005.
2. 荒木 厚、井藤英喜: (シンポジウム) 認知障害を合併した高齢者糖尿病の管理. 第 48 回糖尿病学会年次学術総会, 神戸, 5 月 14 日, 2005.
3. 千葉優子、荒木 厚、上宮文、服部明德、井上潤一郎、堀内敏行、井藤英喜: 高齢糖尿病患者における血清 AGE 高値は心血管死亡の予知因子である. 第 48 回糖尿病学会年次学術総会, 東京, 5 月 14 日, 2005.
4. 荒木 厚、千葉優子、服部明德、堀内敏行、細井孝之、井藤英喜: 高齢糖尿病患者における炭水化物の摂取低下は心血管死亡の予知因子である. 第 46 回日本老年医学会総会, 東京, 6 月 16 日, 2005.
5. 荒木 厚: 高齢者糖尿病患者のインスリン療法とコントロール目標. 第 4 回東京 CDE フォーラム, 東京, 7 月 23 日, 2005.

表1 高齢糖尿病患者の死亡の危険因子

	β	ハザード比 (95%信頼区間)	有意確率
年齢	0.040	1.04 (1.00–1.08)	0.046
MMSE (24点以下)	0.747	2.11 (1.31–3.40)	0.002
血清クレアチニン	1.303	3.68 (1.18–11.46)	0.025
血清アルブミン	-0.931	0.39 (0.18–0.85)	0.018
老研式活動能力指標	-0.100	0.91 (0.84–0.97)	0.006
平均TC	0.007	1.01 (0.999–1.02)	0.087
平均HDL-C	-1.019	0.98 (0.96–1.00)	0.093

高齢、認知機能低下、腎障害、低アルブミン、低ADLの人が死亡しやすい
性、平均HbA1c、TG、収縮期血圧、モラールは死亡と関連しない

**表2 認知機能低下(MMSE 24点以下)合併
の糖尿病患者の死亡の危険因子**

	β	ハザード比 (95%信頼区間)	有意確率
老研式ADL	-0.114	0.89 (0.81–0.98)	0.023
血清クレアチニン	2.000	7.42 (1.20–46.0)	0.031
平均HbA1c	0.384	1.47 (1.09–1.99)	0.013
ACE阻害薬・ARB薬	-1.722	0.18 (0.06–0.51)	0.007

高齢、高血糖、ADL低下例で死亡しやすく、ACE阻害薬またはARB薬
投薬例で死亡が少ない

図1 高齢糖尿病患者の認知機能低下 (MMSE 24点以下)と死亡

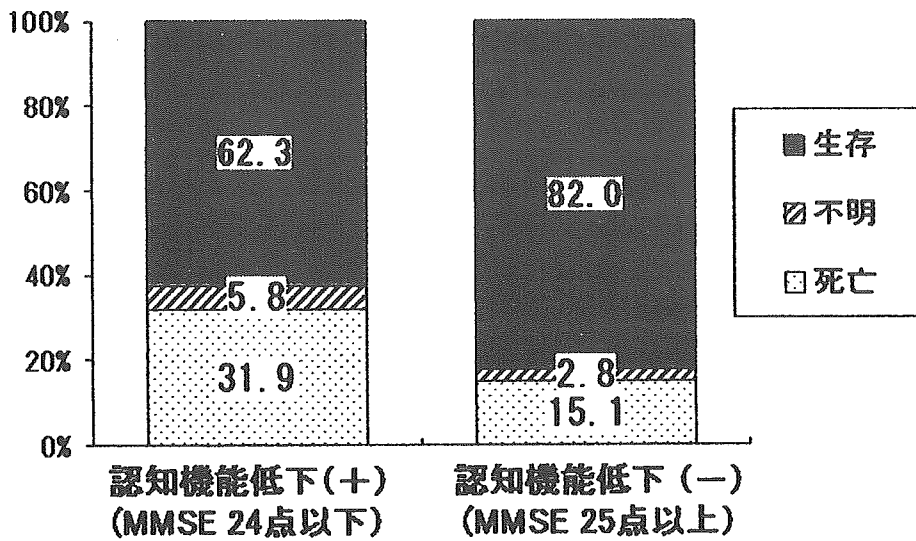
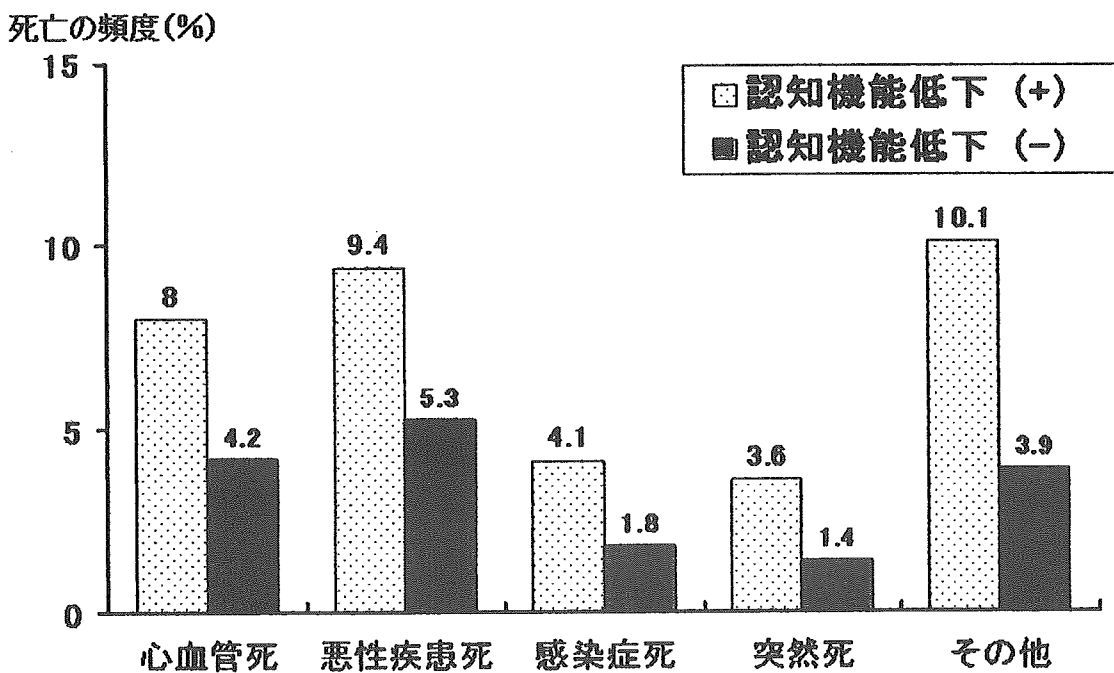


図2 認知機能低下と死亡原因



心血管組織石灰化の分子機序の解明

- HMG-CoA 還元酵素阻害剤（スタチン）の石灰化抑制作用の検討 -

分担研究者 飯島 勝矢（東京大学大学院医学系研究科 加齢医学講座 助手）

研究要旨: 心血管疾患の発症や病態には同組織の石灰化が重要な役割を果たしているが、分子メカニズム及びその制御法に関する研究はほとんど進んでいない。我々は培養系石灰化モデルの一つとして、リン刺激による血管平滑筋細胞の石灰化誘導を用いて、従来言われていた同細胞の骨芽細胞様細胞への形質転換が必須であるだけでなく、細胞のアポトーシスが重要であり、その分子機序として Gas6-Axl survival pathway の抑制が関与しており、スタチンはその経路を復活させアポトーシスを抑えることによって石灰化を抑制することを見出した。心血管組織の石灰化は、循環器疾患の診療を行う上で、極めて重要な病態であるとともに、治療のターゲットとなりうるため、心血管石灰化に対する今後の詳細な解明により、石灰化現象を制御できる治療法の開発へと期待される。

A. 研究目的

高齢者における心血管疾患の発症や病態には、加齢に伴う心血管組織の石灰化が重要な役割を果たしており、特に糖尿病患者においては血管の石灰化が進行しやすいことが知られている。そして、血管石灰化は血管の伸展性低下を引き起こし収縮期高血圧の原因となり、それ自体が心血管イベント発症の危険因子となる。大動脈や筋性動脈を中心とする血管石灰化の存在は粥状動脈硬化の強力な指標であり、その程度は全粥状動脈硬化病変量と直接相関する。実際に臨床においては、腎不全・糖尿病・高齢者などにみられる大動脈や中小動脈の「メンケベルグ型血管中膜石灰化」、冠状動脈や頸動脈の「粥状動脈硬化巣内の石灰化」などが多く認められ、多様な成因と多彩な要因の関与が想定されている。

この心血管組織（血管や弁）石灰化は、その部位に受動的にカルシウム成分が沈着するだけでなく、同部位に骨基質蛋白や骨代謝制御因子が存在することから、骨組織における骨化ときわめて類似の能動的なメカニズムによって制御されているダイナミックな病態であることが想定されている。しかしながら、脂質代謝異

常を中心とした心血管組織石灰化の分子メカニズム及びその制御法に関する研究は、ほとんど進んでないのが現状であり、そのため心血管石灰化に対する根本的な治療は全く存在しない。

以前に「高齢糖尿病患者における血管石灰化に関与する因子」を横断的に探索するために、登録患者の胸部 X 線写真における大動脈石灰化の有無によって 2 群に分け検討したところ、多重ロジスティック回帰解析を行った結果、年齢、拡張期血圧、糖尿病性神経障害、メタボリック・シンドローム（NCEP 分類）の各因子が 5% の有意水準で有意な相関があることを確認した。また、高血圧や糖尿病性腎症などの腎不全患者にも高頻度に認められることから、生活習慣病が石灰化現象に寄与する可能性も強く示唆される。

我々の目的は、心血管組織の石灰化がどのようなメカニズムで起こるのかを培養細胞系および動物モデルを用いて分子生物学的に明らかにし、関連因子の同定と役割の解明により、新たな治療法の開発につなげることである。さらには、スタチン製剤も含めて脂質代謝異常を改善させる薬物により血管石灰化を抑制できるか、そしてその詳細な分子生物学的機序も検討する。

B. 研究方法および結果

血管石灰化の発症機序の一つとして血清リン値 (P) および血清カルシウム (Ca) 値と血清リン値の積 (CaXP) の上昇が重要と考えられている。糖尿病患者には腎機能障害および腎不全による透析症例が多く、それによる高リン血症も (血管石灰化も含めた) 心血管イベントに関係していることが報告されている¹⁾。その事実注目し、我々はすでに培養系におけるリン (Inorganic phosphate: Pi) 刺激によるヒト大動脈平滑筋細胞 (HASMC) の石灰化誘導モデルを確立し、その機序の一つとして Na 依存性リン共輸送体 (Na-dependent Phosphate Cotransporter: NPC) を介した血管平滑筋細胞の骨芽細胞様形質転換が重要であることを確認した。

さらに、HASMC の石灰化現象においてリン刺激によりアポトーシスが濃度依存的に増加し、Caspase 阻害薬 (ZVAD.fmk) により石灰化・アポトーシスともに有意に抑制されたことから、石灰化におけるアポトーシスの関与が示された。さらに、この過程において、アポトーシス調節因子でありビタミン K 依存性分泌タンパクである「Gas6 (growth arrest-specific gene6)」とそのチロシンキナーゼ型受容体である「Axl」の発現及び Gas6 の分泌が減少することも発見した。一方、recombinant human Gas6 (rhGas6) 添加は石灰化・アポトーシスをともに抑制し、Axl の細胞外ドメイン (Axl-ECD) によってその抑制効果がブロックされたことから Axl を介する作用と考えられた (図1)。リン刺激によるこのアポトーシスは PI3K-Akt 依存的であり、さらに同刺激により Bcl2・Bad のリン酸化が低下し、これらの現象も rhGas 6 添加により復元された。

現在、臨床研究における報告では、心血管石灰化に対し高脂血症治療薬である HMG-CoA 還元酵素阻害剤 (スタチン) の作用はまだ議論の余地があるところではあるが、我々はこの培養系石灰化モデルを用いてスタチンの石灰化への作用を検討したところ、アトルバスタチンは石灰化とともにアポトーシスを抑制し、リン刺激で減少された Gas6・Axl の発現、Akt、Bcl2・Bad のリン酸化を回復させることによる効果であることを明

らかにした (図2)。しかしながら、もう一つの機序として確認した NPC 活性に対してスタチンは有意な抑制効果を示さなかった。

さらに、スタチンによる血管石灰化抑制作用を動物モデルにて検討するために、ラットを用いた大動脈石灰化モデルの作成に取り組んだ。雄 Wistar ラット (12週) にアデニン (0.75%) 含有餌を6週間投与することにより著明な腎機能障害 (クレアチニン値: コントロール群 0.28±0.04 vs. アデニン群 3.29±0.10) を誘発でき、最終的に開始8週後の時点で大動脈 (特に上行大動脈~大動脈弓) に著明な石灰化を誘導し得た (図3)。

C. 考察と今後の計画

リン刺激によるヒト血管平滑筋細胞の石灰化には、従来言われていた血管平滑筋細胞の骨芽細胞様細胞への形質転換が必須であるだけでなく、細胞のアポトーシスが重要であり、その分子機序として Gas6-Axl survival pathway の抑制が関与しており、スタチンはその経路を復活させ、アポトーシスを抑えることによって石灰化を抑制することを見出した。

まず、以前から言われており、血管石灰化に重要とされている血管平滑筋細胞の骨芽細胞様細胞への形質転換において、その主要因子の一つに転写因子 cbfa-1 がある²⁾。今後、まず高リン刺激により HASMC において cbfa-1 の発現 (mRNA レベルや蛋白レベル) および EMSA を用いて転写活性の制御について検討が必要と考えられる。また、オステオポンチンやマトリックス Gla 蛋白などの cbfa-1 で制御される骨代謝関連因子の発現についても検討を加え、それらの発現に対してスタチン製剤の作用も検討をする必要がある。

さらに、今回の我々の研究において、もう一つの重要なメカニズムとしての石灰化に先行するアポトーシスに関して、より詳細な機序の解明が今後求められる。Gas6-Axl survival pathway は細胞増殖や接着、遊走など様々な細胞機能を担っている経路であり³⁻⁶⁾、血管平滑筋細胞石灰化におけるその詳細な解明は報告が無い。今後は、Gas6 の発現が高リン刺激によりどのように制御されているのか、また、この経路に対するスタ

チンの保護効果の詳細な機序を細胞内シグナルの点から解明しなければならない。

また、上記のスタチンによる血管石灰化抑制作用に対し動物モデルを用いて確認するために、今回、ラット腎不全モデルにおける大動脈石灰化誘導を確立し得た。今後、このモデルを用いてスタチン投与による影響、また機序の解明のために血管における NPC の発現やアポトーシスの関与などを検討したいと考えている。さらに、cbfa-1 の発現や石灰化部位との局在を組織学的にも検討する。動物実験における血管石灰化の評価は①大動脈における組織中 Ca 濃度測定と②von Kossa 染色にて行っているが、血管機能として摘出大動脈を用いた血管伸展性 (stiffness) を評価することも予定している。スタチンの心血管組織石灰化に対する作用は臨床研究において幾つか報告されており、レトロスペクティブな研究ではスタチン内服により大動脈弁石灰化の進行に抑制効果が見られたが^{7, 8)}、プロスペクティブ研究ではスタチンによる石灰化抑制効果は不十分であり^{9, 10)}、まだ議論の残すところである。そのために、我々が遂行している培養系および動物を用いた血管石灰化モデルにより、スタチンの作用を詳細に検討することは非常に重要である。

我々は上記の基礎研究だけでなく、臨床的検討も平行して進行している。当科外来もしくは入院中の患者を対象とし、側面 X 線による腹部大動脈石灰化と腹部 CT スキャンによる腹部大動脈石灰化のスコアリングや心エコーによる大動脈弁石灰化を評価することにより心血管石灰化の臨床指標を得て、石灰化の程度を規定する因子を探索するために、血管壁硬化の定量 (脈波伝播速度 PWV)、脂質 profile や血管障害マーカーとして高感度 CRP、Adiponectin、PAI-1、Homocysteine、MCP-1、血管石灰化関連マーカーとして可溶性 RANKL と osteoprotegerin の血中濃度など幅広く測定している。横断調査により心血管石灰化と血圧 (特に脈圧) との有意な相関が認められ、今後も経年変化として縦断調査し、石灰化の進行および脳心血管イベントの予測因子を探索する予定にしている。

心血管組織の石灰化は、循環器疾患の診療を行う上で、極めて重要な病態であるとともに、治療のターゲ

ットとなりうる。心血管石灰化を制御することができれば、心血管を“若くしなやかに”保つことが可能となり、石灰化を背景とした循環器疾患の発症・進展を抑制することができると考えられる。本研究では、従来あまり研究の進んでいない心血管組織石灰化の分子メカニズムを新しい視点から明らかにし、今後、それに基づく新たな治療法の開発が期待される。

【参考文献】

- 1) Marcello Tonelli, Frank Sacks, Marc Pfeffer, Zhiwei Gao, Gary Curhan for the Cholesterol And Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Relation Between Serum Phosphate Level and Cardiovascular Event Rate in People With Coronary Disease. *Circulation* 2005; 112: 2627-2633.
- 2) Engelse MA, Neele JM, Bronckers AL, Pannekoek H, de Vries CJ. Vascular calcification: expression patterns of the osteoblast-specific gene core binding factor alpha-1 and the protective factor matrix gla protein in human atherogenesis. *Cardiovasc Res.* 2001;52:281-289.
- 3) Yanagita M, Arai H, Ishii K, Nakano T, Ohashi K, Mizuno K, Varnum B, Fukatsu A, Doi T, Kita T. Gas6 regulates mesangial cell proliferation through Axl in experimental glomerulonephritis. *Am J Pathol.* 2001;158:1423-1432.
- 4) Goruppi S, Ruaro E, Schneider C. Gas6, the ligand of Axl tyrosine kinase receptor, has mitogenic and survival activities for serum starved NIH3T3 fibroblasts. *Oncogene.* 1996;12:471-480.
- 5) Nakano T, Ishimoto Y, Kishino J, Umeda M, Inoue K, Nagata K, Ohashi K, Mizuno K, Arita H. Cell adhesion to phosphatidylserine mediated by a product of growth arrest-specific gene 6. *J Biol Chem.* 1997;272:29411-29414.
- 6) Fridell YW, Villa J Jr, Attar EC, Liu ET. Gas6 induces Axl-mediated chemotaxis of vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem.* 1998;273:7123-7126.
- 7) Shavelle DM, Takasu J, Budoff MJ, Mao S, Zhao

XQ, O'Brien KD. HMG CoA reductase inhibitor (statin) and aortic valve calcium. *Lancet*. 2002;359:1125-1126.

8) Novaro GM, Tiong IY, Pearce GL, Lauer MS, Sprecher DL, Griffin BP. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis. *Circulation*. 2001;104:2205-2209.

9) Callister TQ, Raggi P, Coil B, Lippolis NJ, Russo DJ. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on coronary artery disease as assessed by electron-beam computed tomography. *N Engl J Med*. 1998;339:1972-1978.

10) Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB, Boon NA. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2005;352:2389-2397.

D. 研究発表

1. 論文発表

1) Son BK, Kozaki K, Iijima K, Eto M, Kojima T, Ota H, Senda Y, Maemura K, Nakano T, Akishita M, Ouchi Y. Statin Protects Human Aortic Smooth Muscle Cells from Inorganic Phosphate-induced Calcification by Restoring Gas6-Axl Survival Pathway. (投稿中)

2) 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*. 2006;25(2):176-85.

3) 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*. 2005 ;28(1):1-7.

4) 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

dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome by nasal continuous positive airway pressure—possible involvement of nitric oxide and asymmetric NG, NG-dimethylarginine. *Circ J*. 2005;69(2):221-6.

5) 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*. 2003;3:145-149.

2. 学会発表

1) BoKyung Son, Koichi Kozaki, Katsuya Iijima, Masoto Eto, Taro Kojima, Yuka Senda, Toru Nakano, Yasuyoshi Ouchi. HMG Co-A reductase inhibitors (statins) inhibit vascular smooth muscle cell (VSMC) calcification through upregulation of Gas6-Axl survival pathway. 第69回日本循環器学会総会・学術集会、2005年、横浜

2) 孫輔卿、飯島勝矢:血管石灰化の分子機序—HMG-CoA還元酵素阻害剤の石灰化抑制作用におけるアポトーシスの役割— 関東心血管フォーラム 2005年、軽井沢

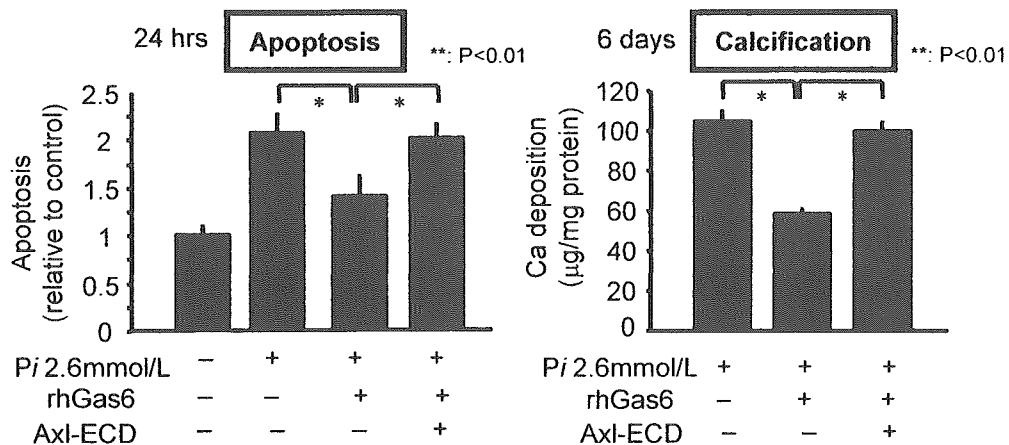
E. 健康危険情報

なし

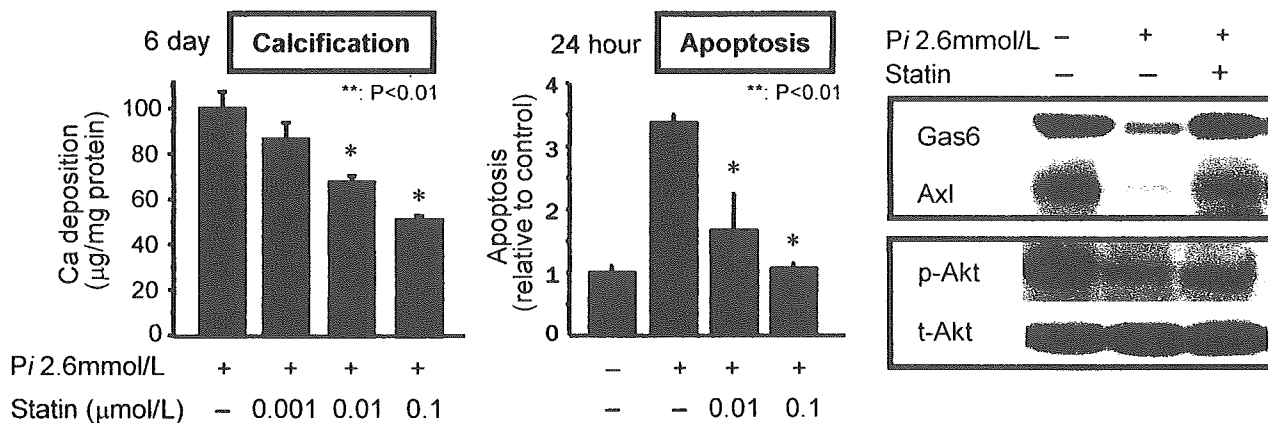
F. 知的財産権の出願、登録状況

なし

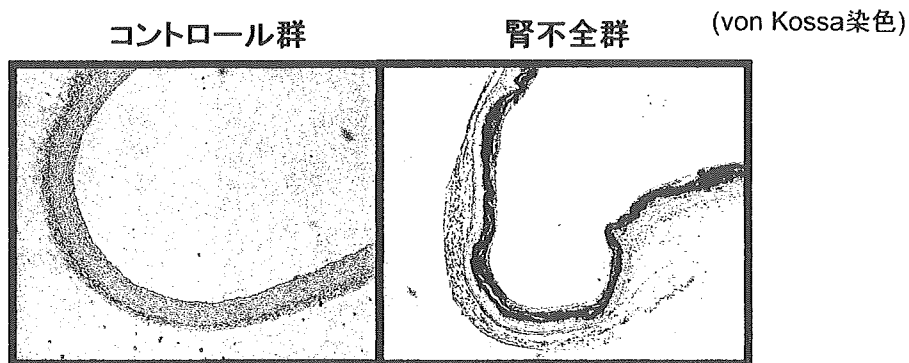
＜図1＞リン(Inorganic phosphate: Pi) 刺激によるHASC石炭化およびアポトーシスに対するGas6/Axl pathwayの関与



＜図2＞アトルバスタチンのGas6/Axl pathwayを介したアポトーシス制御によるHASC石炭化の抑制作用



＜図3＞ラット腎不全モデルにおける大動脈石炭化誘導



Ⅲ.研究成果の刊行に関する一覧表

Ⅲ 研究成果の刊行に関する一覧表

- 1) Ishikawa T, Ito H, Ouchi Y, Ohashi Y, Saito Y, Nakamura H, Orimo H, for the PATE investigators: Increased risk for cardiovascular outcomes and effect of cholesterol-lowering pravastatin therapy in patients with diabetes mellitus in Pravastatin Anti-atherosclerosis Trial in the Elderly (PATE), *Curr Therap Res* 66:48-65, 2005
- 2) 大庭幸治、大橋靖雄: Regression Dilution. *動脈硬化予防*4(1):70-72, 2005
- 3) Sone H, Mizuno S, Yoshimura Y, Yamazaki Y, Katayama S, Saito Y, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Japan Diabetes Complications Study (JDCS) Group. Is the diagnosis of metabolic syndrome useful for predicting cardiovascular disease in Asian diabetic patients? -Analysis from the Japan Diabetes Complications Study-. *Diabetes Care* 28: 1463-1471, 2005.
- 4) Araki S, Haneda M, Sugimoto T, Isono M, Isshiki K, Kashiwagi A, Koya D: Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 54:2983-2987, 2005
- 5) Terashima T, Kojima H, Fujimiya M, Matsumura K, Oi J, Hara M, Kashiwagi A, Kimura H, Yasuda H, Chan L: The fusion of bone-marrow-derived proinsulin-expressing cells with nerve cells underlies diabetic neuropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:12525-12530, 2005.
- 6) Tsuchiya M, Suzuki E, Egawa K, Nishio Y, Maegawa H, Morikawa S, Inubushi T, Kashiwagi A: Abnormal peripheral circulation in type 2 diabetic patients with normal ankle-brachial index associates with coronary atherosclerosis, large artery stiffness, and peripheral vascular resistance. *Diabetes Res Clin Pract* 70:253-262, 2005.
- 7) Guo B, Inoki K, Isono M, Mori H, Kanasaki K, Sugimoto T, Akiba S, Sato T, Yang B, Kikkawa R, Kashiwagi A, Haneda M, Koya D: MAPK/AP-1-dependent regulation of PAI-1 gene expression by TGF-beta in rat mesangial cells. *Kidney Int* 68:972-984, 2005.
- 8) Maeda S, Tsukada S, Kanazawa A, Sekine A, Tsunoda T, Koya D, Maegawa H, Kashiwagi A, Babazono T, Matsuda M, Tanaka Y, Fujioka T, Hirose H, Eguchi T, Ohno Y, Groves CJ, Hattersley AT, Hitman GA, Walker M, Kaku K, Iwamoto Y, Kawamori R, Kikkawa R, Kamatani N, McCarthy MI, Nakamura Y: Genetic variations in the gene encoding TFAP2B are associated with type 2 diabetes mellitus. *J Hum Genet* 50:283-292, 2005
- 9) Kanazawa A, Kawamura Y, Sekine A, Iida A, Tsunoda T, Kashiwagi A, Tanaka Y, Babazono T, Matsuda M, Kawai K, Iizumi T, Fujioka T, Imanishi M, Kaku K, Iwamoto Y, Kawamori R, Kikkawa R, Nakamura Y, Maeda S: Single nucleotide polymorphisms in the gene encoding Kruppel-like factor 7 are associated with type 2 diabetes. *Diabetologia* 48:1315-1322, 2005

- 10) Shimazaki A, Kawamura Y, Kanazawa A, Sekine A, Saito S, Tsunoda T, Koya D, Babazono T, Tanaka Y, Matsuda M, Kawai K, Iizumi T, Imanishi M, Shinosaki T, Yanagimoto T, Ikeda M, Omachi S, Kashiwagi A, Kaku K, Iwamoto Y, Kawamori R, Kikkawa R, Nakajima M, Nakamura Y, Maeda S: Genetic variations in the gene encoding ELMO1 are associated with susceptibility to diabetic nephropathy. *Diabetes* 54:1171-1178, 2005
- 11) Shibuya K, Kanasaki K, Isono M, Sato H, Omata M, Sugimoto T, Araki S, Isshiki K, Kashiwagi A, Haneda M, Koya D: N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline prevents renal insufficiency and mesangial matrix expansion in diabetic db/db mice. *Diabetes* 54:838-845, 2005.
- 12) Chin M, Isono M, Isshiki K, Araki S, Sugimoto T, Sato H, Haneda M, Kashiwagi A, Koya D: Estrogen and Raloxifene, a selective estrogen receptor modulator, ameliorate renal damage in db/db Mice. *Am J Pathol* 166:1629-1636, 2005
- 13) Kodama K, Nishio Y, Sekine O, Sato Y, Egawa K, Maegawa H, Kashiwagi A: Bidirectional regulation of monocyte chemoattractant protein-1 gene at distinct sites of its promoter by nitric oxide in vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 289:C582-590, 2005
- 14) Shinozaki K, Nishio Y, Yoshida Y, Koya D, Ayajiki K, Masada M, Kashiwagi A, Okamura T: Supplement of tetrahydrobiopterin by a gene transfer of GTP cyclohydrolase I cDNA improves vascular dysfunction in insulin-resistant rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 46:505-512, 2005.
- 15) Sone H, Mizuno S, Yamada N. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 352:1925-7, 2005.
- 16) Sone H, Tanaka S, Ishibashi S, Yamasaki Y, Oikawa S, Ito H, Saito Y, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Japan Diabetes Complications Study (JDACS) Group. The new worldwide definition of metabolic syndrome is not a better diagnostic predictor of cardiovascular disease in Japanese diabetic patients than the existing definitions. Additional analysis from the Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 29: 145-147, 2006
- 17) 曾根博仁: 特集「糖尿病診療の Quality of care を向上させたい」日本人の血糖コントロールの現状、糖尿病診療マスター 4: 21-25, 2006.
- 18) 曾根博仁, 山田信博: 日本人の糖尿病治療の前向き研究、内科 97: 16-21, 2006
- 19) 曾根博仁: 特集最新の高脂血症治療とエビデンス。高脂血症治療による糖尿病の発症ならびに動脈硬化合併症への効果、最新医学 60: 2410-2420, 2005.
- 20) 曾根博仁, 山田信博: 特集虚血性心疾患 2006。メタボリックシンドロームと虚血性心疾患、成人病と生活習慣病 35: 1104-1111, 2005.
- 21) Harada N, Maniwa Y, Yoshimura M, Nagata M, Hamada H, Yokono K, Okita Y. E1B-deleted adenovirus replicates in p53-deficient lung cancer cells due to the absence of apoptosis. *Oncol Rep*. 2005 Nov;14(5):1155-63.
- 22) Danawati CW, Nagata M, Moriyama H, Hara K, Yasuda H, Nakayama M, Kotani R, Yamada K, Sakata M, Kurohara M, Wiyono P, Asdie H, Sakaue M, Taniguchi H,

- Yokono K. A possible association of Pro12Ala polymorphism in peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 gene with obesity in native Javanese in Indonesia. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005 Sep-Oct;21(5):465-9.
- 23) Adeli-Rankouhi S, Umegaki H, Zhu W, Suzuki Y, Kurotani S, Ieda S, Iguchi A: The entorhinal cortex regulates blood glucose level in response to microinjection of neostigmine into the hippocampus. *Neuroendocrinol Lett.* 26; 225-230, 2005
- 24) Thanos PK, Rivera SN, Weaver K, Grandy DK, Rubinstein M, Umegaki H, Wang GJ, Hitzemann R, Volkow ND: Dopamine D2R DNA transfer in dopamine D2 receptor-deficient mice: Effects on ethanol drinking. *Life Sciences* 77: 130-139, 2005
- 25) Fujishiro H, Umegaki H, Suzuki Y, Oohara-Kurotani S, Yamaguchi Y, Iguchi A: Dopamine D₂ receptor has a role in memory function. Implications for dopamine-acetylcholine interaction in the ventral hippocampus. *Psychopharmacology* 16; 1-9, 2005
- 26) Onishi J, Suzuki Y, Umegaki H, Nakamura A, Endo H, Iguchi A: Influence of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) and environment of care on caregivers' burden. *Arch Gerontol Geriatr.* 41(2):159-68, 2005
- 27) Fujishiro H, Umegaki H, Isojima D, Akatsu H, Iguchi A, Kosaka K: Depletion of cholinergic neurons in nucleus of the medial septum and the vertical limb of the diagonal band in dementia with Lewy bodies. *Acta Neuropathol.* 19; 1-6, 2006
- 28) 三浦久幸、金山由美子、志村ゆず、水野裕、遠藤英俊: 認知症の予防・治療 新しい時代への序章 アルツハイマー病の代替療法 音楽療法、回想法、その他 *Current Therapy* 24:47-50, 2006
- 29) 三浦久幸、佐竹昭介、藤澤道子、紙谷博子、遠藤英俊: 高齢者糖尿病管理のための総合的機能評価 *日本臨床* 64:106-111, 2005
- 30) 三浦久幸、金山由美子、茂木七香、遠藤英俊: 軽症認知症高齢者に対する音楽療法の効果と意義—生活自立度、認知機能、介護負担度、脳画像への影響について— *日本音楽療法学会誌* 5(1):48-57, 2005
- 31) 有園陽子、三浦久幸、遠藤英俊、藤田千絵: 高齢者に対するナラティブ・ベイスト・メディエーションの実践—軽度認知機能障害(MCI)と診断された女性の事例を通して考える *臨床心理学* 5(6):827-837, 2005
- 32) 藤澤道子、三浦久幸: アルツハイマー病の危険因子と予防の可能性 生活習慣(運動、睡眠、嗜好品等)の観点から *Modern Physician* 25(9):1077-1079, 2005
- 33) 遠藤英俊、三浦久幸、佐竹昭介、小沢律恵、今井真理: 特集 臨床に活かす補完・代替医療: 高齢者への代替医療 *臨床看護* 31:302-304, 2005
- 34) 渡辺智之、福田博美、宮尾克、水野裕、小長谷陽子、柴山漠人、志村ゆず、三浦久幸、遠藤英俊: 痴呆性高齢者に対する音楽療法に関するシステマティックレビュー *愛知教育大学研究報告* 54:57-61, 2005

- 35)岡村菊夫、鷺見幸彦、遠藤英俊、徳田治彦、志賀幸夫、三浦久幸、野尻佳克「水分を多く摂取することで、脳梗塞や心筋梗塞を予防できるか？」システムティックレビュー 日本老年医学会雑誌 42(5):557-563、2005
- 36)Nomura H., Hayashi H., Hayashi T. Endo H., Miura H., Satake S., Iguchi A.:Bowel incontinence is related to improvement in basic activities of daily living in residents of long-term health care facilities for the elderly in Japan. *Geriatrics and Gerontology International* 5:48-52,2005
- 37)Magata U, Oba K, Inuzuka Y, Nakano H. Aging per se does not influence postprandial glucose levels in type 2 diabetes. *Geriatrics and Gerontology International* 5: 146-151,2005
- 38)大庭建三、中野博司:糖尿病 診断と治療—最近の進歩—;治療—最近の動向—非インシュリン療法、*Cefiro* 2: 44-49,2005
- 39)中野博司、山下直子、大庭建三:慢性疾患患者の生活指導と高齢者総合的機能評価. *Geriatr Med* 43: 577-581,2005
- 40)鈴木達也、猪狩吉雅、大庭建三:糖尿病性細小血管症—基礎・臨床のアップデート—、各論Ⅱ. 糖尿病性腎症 検査マーカーとその意義. N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ(NAG). *日本臨床* 63(増刊号6):352-357,2005
- 41)大庭建三:高齢者糖尿病の治療. *日老医誌* 42:512-515,2005
- 42)渡邊健太郎、鈴木達也、中野博司、大庭建三:ハイリスク高齢者におけるアテローム血栓性脳梗塞およびラクナ梗塞と頸動脈超音波所見との関連—。 *日老医誌* 42: 684-690,2005
- 43)山下直子、犬塚有紀、野呂瀬準、吉松寛臣、山田宰弘、鈴木達也、中野博司、大庭建三:糖尿病患者の血糖値の変動に関する検討—年代別・治療法別の検討—。 *Geriatr Med* 43: 979-985,2005
- 44)Oba K, Suzuki K, Ouchi M, Matsumura N, Suzuki T, Nakano H. Repeated episodes of paralytic ileus in an elderly diabetic patients treated with voglibose. *J Am Geriatr Soc* 54: 182-183,2006
- 45)猪狩吉雅、中野博司、大庭建三:我が国における高齢者糖尿病の疫学. *日本臨床* 64:12-18, 2006
- 46)Watanabe K, Suzuki T, Nakano H, Oba K.:The usefulness of carotid parameters measured by ultrasonography as a marker of atherothrombotic infarction and lacunar infarction in high risk elderly people. *Geriatrics and Gerontology International* (in press).
- 47)Araki A, Murotani Y, Kamimiya F, Ito H: Low well-being is an independent predictor for stroke in elderly patients with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 52: 205-210, 2004.
- 48)Araki A, Nakano T, Oba K, Ito C, Mori S, Ishibashi S, Umeda F, Abe R, Kojima H, Kikkawa R, Kawamori R, Ito H: Low well-being, cognitive impairment and visual impairment were associated with functional disabilities in elderly Japanese patients with diabetes mellitus. *Geriatrics and Gerontology International* 4: 27-36, 2004.
- 49)Araki A, Ito H: Glucose metabolism, advanced glycation endproducts, and cognition. *Geriatrics*

- and Gerontology International 4: S108–S110, 2004.
- 50)Takahashi M, Araki A, Ito H. Development of a new method for simple dietary education in elderly patients with diabetes mellitus. Geriatrics and Gerontology International 4: 111–119, 2004.
- 51)Yanagawa T, Araki A, Sasamoto K, Shirabe S, Yamanouchi T. Effect of antidiabetic medications on microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. Metabolism 53: 353–357, 2004.
- 52)Miyasaka K, Ichikawa M, Momose K, Araki A, Kobayashi M, Ichimaru Y, Funakoshi A. Physiological and pathological age-associated changes in diurnal rhythm of energy expenditure in rats. Arch Gerontol Geriatr 39: 83–91, 2004.
- 53)荒木 厚: 高齢糖尿病患者のインスリン治療. 日本老年医学会雑誌 41:157–160, 2004.
- 54)荒木 厚: 高齢者糖尿病 CGA 外来. Geriatric Medicine 42:167–171, 2004.
- 55)荒木 厚, 折茂肇: 糖尿病性腎症. 老年病診療 Q&A 41:1149–1151, 2004.
- 56)荒木 厚, 折茂肇: 糖尿病性神経症. 老年病診療 Q&A 41:1158–1161, 2004.
- 57)荒木 厚, 折茂肇: 老年期糖尿病昏睡. 老年病診療 Q&A 41:1149–1151, 2004.
- 58)荒木 厚: 高齢者の身体と検査値の特徴を理解する—内臓各器官の老化と急変. 臨床老年看護 12:6–15, 2005.
- 59)Araki A, Hosoi T, Orimo H, Ito H: Association of plasma homocysteine with serum interleukin-6 and C-peptide levels in patients with type 2 diabetes. Metabolism 54: 809–814, 2005.
- 60)Nishijima R, Araki A, Ando M, Nemoto T, Ohashi K, Kobayashi Y, Chiba Y, Horiuchi T, Morio K, Sawabe M, Hosoi T. Diabetes mellitus complicated with rapidly progressive glomerulonephritis in an elderly patient. Internal Medicine 44: 1078–1083, 2005.
- 61)荒木 厚: 高齢者の身体と検査値の特徴を理解する—内臓各器官の老化と急変. 臨床老年看護 12:6–15, 2005.
- 62)荒木 厚, 井藤英喜: 糖尿病学会 TOPICS: 認知障害を伴った高齢者の場合. メディカル朝日 34(8):66–67, 2005.
- 63)Yamada S, Yanagawa T, Sasamoto K, Araki A, Miyao M, Yamanouchi T. Atorvastatin lowers plasma low-density lipoprotein cholesterol and C-reactive protein in Japanese type 2 diabetic patients. Metabolism 55:67–71, 2006.
- 64)荒木 厚: 高齢者の QOL を考慮した療養指導のあり方. 日本臨床 64: 134–139, 2006.
- 65)荒木 厚, 大竹登志子: 高齢糖尿病患者への運動療法は? 肥満と糖尿病 5:2–4, 2006.
- 66)荒木 厚: 認知症合併患者の療養のしかたを知る. 糖尿病診療マスター 4: 224–230, 2006.
- 67)Son BK, Kozaki K, Iijima K, Eto M, Kojima T, Ota H, Senda Y, Maemura K, Nakano T, Akishita M, Ouchi Y. Statin Protects Human Aortic Smooth Muscle Cells from Inorganic Phosphate-induced Calcification by Restoring Gas6-Axl Survival Pathway. (投稿中)
- 68)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(2):176-85,2006
- 69) 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):1-7,2005
- 70) 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 dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome by nasal continuous positive airway pressure--possible involvement of nitric oxide and asymmetric NG, NG-dimethylarginine. *Circ J*. 69(2):221-6,2005