

BIOMEDICAL GERONTOLOGY

基礎老化研究

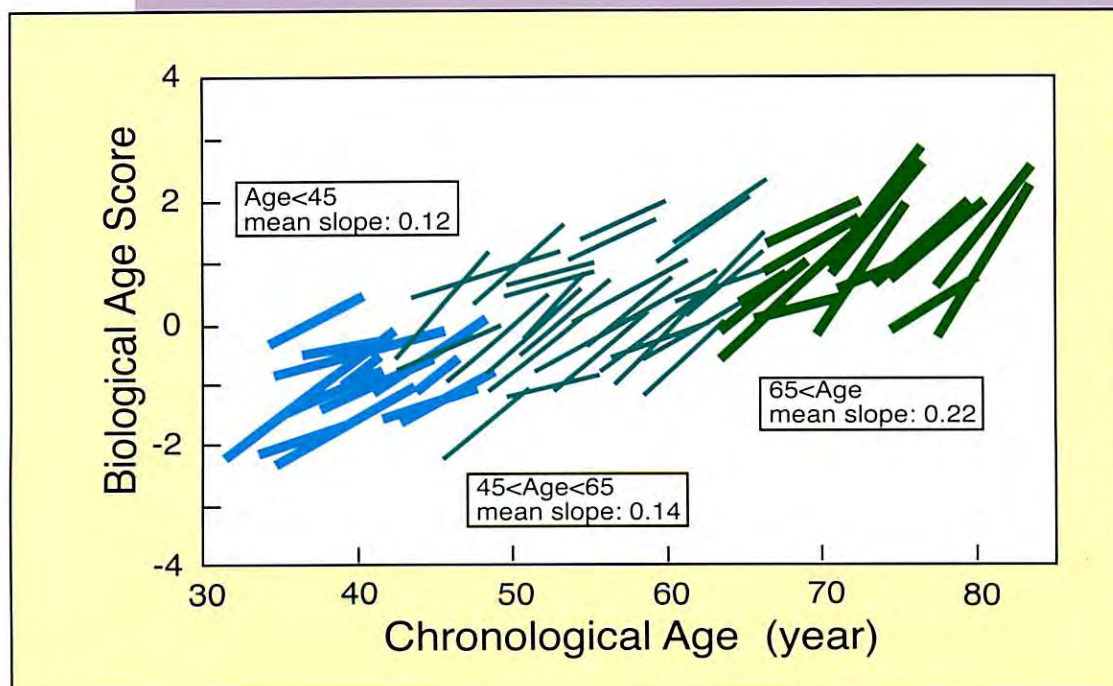
第25回日本基礎老化学会シンポジウム

第7回アジア・オセアニア国際老年学会議
サテライトシンポジウム

プログラム・抄録

- 総説
- 老化は測れるか? —ヒトの生物学的年齢の推定—
中村榮太郎
 - テロメア再訪 —染色体インテグリティとストレス、老化の接点—
松浦 彰
 - アルツハイマー病のワクチン療法
原 英夫

- 学会報告 ● UK-Japan Conference
Horizons in Aging and Health - New Targets for Therapies- 磯部健一
- 附 ● 基礎老化学会サーキュラー 第62号



基礎老化研究

27巻 第3号 (2003年11月)

日本基礎老化学会会誌

- 編集委員会委員長 : 神田健郎 東京都老人総合研究所 運動・自律機能相関研究グループ
〒173-0015 板橋区栄町35-2
- 編集委員会幹事 : 白澤卓二 東京都老人総合研究所 分子老化研究グループ
〒173-0015 板橋区栄町35-2
- 編集委員会委員 : 樋口京一 信州大学 医学部附属加齢適応センター 脈管病態分野
〒390-8621 松本市旭3-1-1
- 三井洋司 筑波大学先端学際領域研究センター
〒305-8577 つくば市天王台1-1-1
- 磯部健一 長寿医療研究センター 老化機構研究部
〒474-8522 愛知県大府市森岡町源吾63-3
- 下川 功 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 医療科学専攻 病体解析制御学
〒305-8566 長崎市坂本1-12-4
- 戸田年総 東京都老人総合研究所 プロテオーム共同研究グループ
〒173-0015 板橋区栄町35-2
-

BIOMEDICAL GERONTOLOGY

Vol. 27 No. 3, 2003

Official Journal of The Japan Society for Biomedical Gerontology

- Editor-in-Chief : Kenro Kanda, Motor and Autonomic Nervous System Integration Reserarch Group,
Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, 35-2 Sakaecho, Itabashi-ku, Tokyo 173-0015, JAPAN
- Managing Editor : Takuji Shirasawa, Molecular Gerontology Research Group, Tokyo Metropolitan Institute
of Gerontology, 35-2 Sakaecho, Itabashi-ku, Tokyo 173-0015, JAPAN
- Editors : Keiichi Higuchi, Department of Aging Angiology, Research Center on Aging and
Adaptation, Shinshu University School of Medicine, 3-1-1 Asahi, Matsumoto, Nagano
390-8621, JAPAN
- Youji Mitsui, TARA Center, University of Tsukuba, Tennodai 1-1-1, Tsukuba, Ibaraki 305-8577, JAPAN
- Ken-ichi Isobe, Deptment of Basic Gerontology, National Institute for Longevity
Sciences, 36-3 Gengo, Morioka-cho, Obu, Aichi, 474-8522, JAPAN
- Isao Shimokawa, Department of Pathology & Gerontology, Nagasaki University
Graduate School of Biomedical Sciences, 1-12-4 Sakamoto, Nagasaki City 852-8523, Japan
- Toshifusa Toda, Proteomics Collaboration Research Group, Tokyo Metropolitan
Institute of Gerontology, 35-2 Sakaecho, Itabashi-ku, Tokyo 173-0015, JAPAN

この雑誌について（投稿される方へ）

「基礎老化研究」(Biomedical Gerontology) は、日本基礎老化学会の会誌で、年4回：2月、5月、8月、11月（但し、当面は年3回）発行される。内容は本学会員及び編集委員会より依頼を受けた者からの巻頭言、総説（老化理論を含む）、研究報告、トピックス、学会報告、随筆、書評、その他で構成される。但し、2号（5月）には年次大会のプログラムと発表抄録が、3号（11月）には基礎老化学会シンポジウムの抄録も掲載される。本誌は会員に無料で配布されるほか、希望に応じて頒価（現在は2,000円）で販売される。

1. 依頼・投稿による総説を含み全ての原稿の採用については、編集委員会で決定する。総説及び研究報告については、編集委員または編集委員会で依頼した審査委員（評議委員）による査読を行う。
2. 著者による校正は、総説、研究報告、トピックスについてのみ1回行う。その際の追加、変更は認めない。
3. 本誌に掲載された記事の著作権は、日本基礎老化学会に帰属する。但し、自分の著作を使用する場合には、本学会に断り無く自由に使用できる。
4. 目次、総説と研究報告の要旨、およびトピックスはインターネットのホームページに掲載される。発行後2年経過した総説、研究報告は公開される。
5. 総説、研究報告、トピックスの著者には、別刷り30部を無料で進呈する。30部以上希望の場合は有料（実費）となるので、投稿・原稿提出時にその旨連絡すること。
6. 原稿の執筆に際しては、本誌の執筆要領に従うこと。

執筆要領

原稿は全てワードプロセッサを使用する（原稿はコンピュータファイルとハードコピーで提出する）。1) 第1頁には、原稿の表題、著者名、所属機関、所在地を和文、英文で、また、電話番号、FAX番号、E-mailアドレスを記載する。著者が複数の場合は、連絡先の著者を明記する。2) 第2頁にも初めに、表題、氏名を書き、その後に本文を書く。3) 本文に節を設ける場合、1.、2.、3.、・・・を付けて節を示す。以下の項目は1)、2)、3)・・・、a)、b)、c)・・・とする。原稿のハードコピーはA4用紙を用い、横書きにプリントする。また、イタリック体、ギリシャ文字、記号が正しく出力されていることに注意する。同時に提出するコンピュータファイルは、テキストファイルまたはMSワードファイルで（欧語・数字は半角を用いる）、フロッピーディスク、MOディスク、CDディスクに記録したものとする。図・表および写真は、PICT形式またはJPEG形式に圧縮したもの（使用ソフトを明記する）およびプリントアウトしたものを提出する。雑誌への印刷は白黒またはグレースケールで行う。カラー希望の場合は著者の負担とする。図表の挿入部位はプリントアウトしたものの欄外に示す。尚、本誌1ページは約1,600字に相当する。図の大きさを考慮して、全体の長さを調節すること。原稿（コンピュータファイル）はE-mailに添付して送付することができる。コンピュータファイルについては、印刷所あるいは編集委員会で対応できない場合は、著者に協力を求めることがある。

1. 巻頭言（展望） 刷り上がり1頁に収まるようにする。本文の長さは1,500字以内（タイトルと氏名を除く）。
2. 総説 一つのテーマについて、専門的知識に基づき、関連する多くの研究論文を総括、解説、評価した、所謂ミニレビュー。和文。
 - 1) 本文の長さ：図、表も含めて刷り上がりで6ページ（9,600字）程度を基本とする。
 - 2) 題名：40字以内とし、内容を的確に表したもので、且つ、読者の興味を引くよう工夫する。
 - 3) 要約およびキーワード：要約およびキーワード（5個以内の英語）を必ず付す。要約は日本語（400字以内）、およびその英訳（200 words 以内）とする。
 - 4) 用語：本文中の用語はなるべく日本語にする。但し、欧語の方が一般的なもの、解りやすい場合は欧語でよい。外国の人名は原語、地名はカタカナで表記する。
専門用語：それぞれの専門分野の用語集に従う。動植物の学名、遺伝子名などでイタリック体で印刷されるべきものについては、原稿に下線をつけるなどして区別する。
略語：初出箇所にフルタームの後に括弧で括った略語を記入する。可能なら日本語を入れる。
文体：「である」調とする。
数字・単位：数字はアラビア数字とし、単位は国際単位系を用いる。
- 5) 引用・参考文献：引用文献は論文中に引用した順に番号をつけて表示する。本文中では該当する位置に [] で括って表示する。1つの事柄に複数の論文を引用する場合には [1, 5, 7] または [2-6] のように記述する。著者名を引用する場合で3名以上の連名の時は、それ以下を”ら”を用いて省略する。末尾文献リストは引用した順とし、記載は以下の通りとする。未発表論文、私信は末尾文献リストには加えず、本文中の該当する位置に [] で括って表示する。

1. Sun J and Tower J. FLP recombinase-mediated induction of Cu/Zn-superoxide dismutase transgene expression can extend the life span of adult *Drosophila melanogaster* flies. *Mol Cell Biol* 19:216-228, 1999.
2. Roth GS, Ingram DK and Cutler RG Primate models for dietary restriction research. In:*Biological Effects of Dietary Restriction*, edited by Fishbein L. Berlin: Wiley, 1991, p. 193-204.
3. 仲村賢一、下村一泉山七生貴、田久保海蒼 ヒト組織の加齢に伴うテロメア短縮。基礎老化研究 24:72-76, 2000。
- 6) 図、表、写真：そのまま印刷できるものに限る（手書きのものは受け付けない）。文献から引用する場合は、引用を明記すると共に、引用の許可が必要な場合には、著者の責任で許可を取っておくこと（許可証のコピーを原稿と共に提出すること）。白黒またはグレースケールが原則。
- 7) 図、写真にはタイトルと説明文を付ける。
3. 研究報告 現在進行中または最近行った自身の研究の紹介。長さその他は総説に準じる。
4. トピックス 最近の話題性のある研究（または雑誌記事）の紹介。長さは刷り上がり4頁以内（1,600 - 6,400字）。その他は総説に準じる。但し、要旨は不要である。
5. 学会報告、海外便り 国内外の学術集会の紹介記事。長さは1,600字以内。留学などで滞在しているまたは過去に滞在していた研究室、訪問した研究施設の見聞の紹介記事。
6. 書評 最近出版された書籍の紹介。1,600字以内。
7. 随筆 長さは刷り上がり2頁（3,200字）以内。
8. その他
9. 原稿の送付およびその他の問い合わせは、下記宛に。
編集委員会委員長：神田健郎 (kandak@tmig.or.jp)
または、編集幹事：白澤卓二 (sirasawa@tmig.or.jp)

目次

巻頭言：「役に立つ」基礎老化学研究	丸山直記	100
第25回日本基礎老化学会シンポジウム		
Program		101
Abstract		103-107
総説：老化は測れるか？		
—ヒトの生物学的年齢の推定—	中村榮太郎	108-115
総説：テロメア再訪—染色体インテリティとストレス、老化の接点		
	松浦 彰	116-121
総説：アルツハイマー病のワクチン療法		
	原 英夫	122-127
学会報告：UK-Japan Conference		
Horizons Aging and Health - New Targets for Therapies 参加記		
	磯部 健一	128-129
附：基礎老化学会サーキュラー 第62号		

BIOMEDICAL GERONTOLOGY Vol. 27 No. 3 2003

CONTENTS

<PREFACE>	Naoki MARUYAMA	100
<REVIEW> Is aging measurable?		
-Human biological age determination	Eitaro NAKAMURA	108-115
<REVIEW> Telomere revisited: intersection of chromosome integrity, stress and aging		
	Akira MATSUMYRA	116-121
<REVIEW> Vaccine therapy for Alzheimer's disease	Hideo HARA	122-127
<REPORT> UK-Japan Conference		
Horizons in Aging and Health - New Targets for Therapies-		
	Ken-ichi ISOBE	128-129

表紙：詳しい説明は「老化は測れるか？—ヒトの生物学的年齢の推定—」(P108-115)にある。

【巻頭言】

「役に立つ」基礎老化学研究

丸山 直記

本年9月にケンブリッジにおいて開催された第10回国際基礎老化学会に出席した。今回は Dr. Aubrey de Grey が盛りだくさんのプログラムを準備してくれ、静かなケンブリッジの街、そしてタイムスリップしたようなクイーンズカレッジのキャンパス内で学会に集中することができた。しかし私自身は正直なところ多少の違和感を覚えた。それは主催者の好みが反映されたためと思うが、いわゆる「細胞老化」を分子生物学的に解析している発表が圧倒的に多く、いわゆる「個体老化」研究が相対的にあまりにも少なかったのである。もとより「細胞老化」や「個体老化」という分類は決して絶対的なものでもなく、分類できるとしてもお互いに刺激あつての進歩が期待されるべきである。私がいわゆる「個体老化」に興味があるための違和感かと思われる。しかし日本基礎老化学会の構成員の方がより多様な実験動物を扱ったり、例えばケンブリッジの学会では会うことのできなかつた電気生理学の研究者がいたりする間口の広さに心地良さを感じていることも私の個人的な違和感を増大したのではないかと思う。私自身はバランスの良さに当学会の特徴があると考えており、多様な課題を統合した高度な日本製の老化研究が出現することを期待している。

最近、公的研究機関や大学にかかわらずあらゆるとこ

ろで「役に立つ」研究が求められ、時に寒々しくさえ感ずることがある。科学と技術の用語上の差違を認識していない方々に「基礎的」などという用語はディレクタントの響きさえあるように言われたこともある。「役に立つ」とはどのようなことだろうか？ 人類の知識の地平を広げることのみが目的で何がいけないのであろうか？ 基礎老化学研究者が持つ違和感も当然続きそうである。

このような状況に置かれている多くの基礎老化研究者にとって「役に立つ」ことに結びつけやすいテーマの一つに抗老化研究がある。最近、各種の広告や街のあちこちで「抗老化」を目にすることが多くなった。時にあつと驚くマッドサイエンス（あるいはブードゥーサイエンスか）的な表現もある。世人の願いに比較して十分に成長していない領域なのであろうか、抗老化研究が持つ課題はまだ多く存在する。例えば老化遅延なのかあるいは回春が目標なのかはお国柄によってもずいぶん異なるし、臓器移植による若返りに伴う倫理的問題も未だに手つかずの状態である。少なくとも基礎老化学研究者が抗老化研究で貢献すべきことはその理論的背景の裏付けであると思っている。「細胞老化」あるいは「個体老化」に偏することなくバランスのとれた間口の広い当学会が最終的に「役に立つ」研究に貢献することを願っている。

第25回日本基礎老化学会シンポジウム・プログラム
(第7回アジア・オセアニア国際老年会議・サテライトシンポジウム)

日 時：平成15年11月22日(土曜日)

会 場：(財)国際文化会館

〒106-0032 東京都港区六本木5-11-16

電話 03-3470-4611

<http://www.i-house.or.jp/>

テーマ：抗老化のための理論的背景

プログラム

座長：石井直明(東海大学医学部)

10:00-10:30 丸山直記(東京都老人総合研究所)：開会の挨拶及び Aspects on anti-aging science

10:30-11:10 大澤俊彦(名古屋大学)：Potential benefits of anti-oxidative food factors as anti-aging agents

座長：井藤英喜(東京都多摩老人医療センター)

11:10-12:20 George Roth (NIA/Gero Tech Inc., Baltimore)：Development of caloric restriction mimetics as a potential anti-aging intervention for humans

12:20-13:30 昼食

座長：鈴木捷三(東京都老人総合研究所)

13:30-14:10 浦野四郎(東京芝浦工業大学)：Do antioxidants play a role of an anti-aging ?

14:10-14:50 Byung Pal Yu (University of Texas Health Science Center, San Antonio)：Anti-aging effects of dietary Aloe

14:50-15:05 休憩

座長：細川昌則(愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所)

15:05-15:35 今澤俊之(埼玉医科大学、川越医療センター)：Activation of regenerative capacity to repair aged organs.

15:35-15:40 後藤佐多良(東邦大学)：閉会の挨拶

世話人

丸山直記(東京都老人総合研究所・加齢臓器障害研究グループ)

新海 正(東京都老人総合研究所・老化レドックス制御研究グループ)

〒173-0015 東京都板橋区栄町 35-2

TEL 03-3964-3241 内線 3032

maruyama@center.tmig.or.jp

会場へのアクセス

◎新橋駅北口より

麻布台経由渋谷行きバス（渋谷 88）にて六本木五丁目下車 徒歩 5 分

◎渋谷より

麻布台経由新橋駅北口行バス（渋谷 88）

いずれも六本木五丁目下車 徒歩 5 分

◎地下鉄日比谷線 六本木駅（出口 3）徒歩 10 分

◎地下鉄南北線 麻布十番駅（出口 4）徒歩 7 分

◎地下鉄大江戸線 麻布十番駅（出口 7）徒歩 5 分

賛助（順不同）：（株）エスアールエル、キッコーマン（株）、滝内医院、東京分子医学研究所、長澤クリニック、日水製薬株式会社、（株）メジカルビュー社、三菱ウェルファーマ株式会社、岩井化学薬品株式会社

Abstract

Aspects on anti-aging science

Naoki Maruyama

Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, Tokyo

Anti-aging, this term is interpreted by the various people having various opposing opinions. Some confusions have evoked in public. We gerontologists now have to face to this important issue.

There are some points in dispute.

- 1) Slowing the senescence or rejuvenation?
- 2) Commercialism on supplements without evidence
- 3) Seeking for the most feasible way of anti-aging
- 4) Transferring experimental facts to human application
- 5) Understanding the biological aging process applicable for common individuals or overcoming diseases?

The author believes that our most important role for anti-aging medicine is scientific elucidation of aging mechanisms to be utilized for successful aging. However, we are required to have continuous arguments on these issues carefully.

Potential benefits of anti-oxidative food factors as anti-aging agents

Toshihiko Ohsawa

Nagoya University, Nagoya, Japan

Oxidative stress may cause free radical chain reactions to produce deleterious modifications in membranes, proteins, enzymes and DNAs. Age-related diseases such as cancer, atherosclerosis and diabetes are supposed to be correlated with oxidative stress although the detailed mechanisms are still unclear. Our research group is now developing novel ELISA methods for detection and quantification of oxidative damages by application of monoclonal and polyclonal antibodies, which are specific to oxidatively modified DNA bases such as 8-OH-deoxyguanosine and lipid peroxidation products including lipidhydroperoxides, malondialdehyde, 4-hydroxynonenal and acrolein etc. By monitoring these oxidatively damaged products as biomarkers, we have been involved in screening many different types of dietary antioxidants, from our hypothesis that endogenous plant antioxidants must play an important role for antioxidative defense systems.

Recently, we found strong antioxidative lignans in sesame seeds; in particular, sesaminol glucosides (SG), and we decided to evaluate antiatherogenic activity by feeding SG to Watanabe Heritable Hyperlipidemia (WHHL) rabbits. The percentage area of aorta covered with plaque in the SG-treated rabbits was reduced compared to the control, and it was shown that lipid peroxide was decreased significantly and also significant increase in the activity of glutathione peroxidase and glutathione *S*-transferase in tissues including liver and aorta. In the course of our investigation to find novel type of antioxidative substances in the plant materials, we focused on curcumin, main yellow pigments of *Curcuma longa* (turmeric). Curcumin has been used widely in the treatment of sprain and inflammation in indigenous medicine, and we found that curcumin inhibits mammary tumors induced by γ -irradiation. Recently, we found that curcumin can be metabolized to a strong lipid-soluble antioxidant, tetrahydrocurcumin (THC) during absorption from the intestines, and THC may be involved in the physiological and pharmacological properties of curcumin. Recently, we tried many biological activities of THC using a wide variety of evaluation systems. Recently, we found that THC has an anti-aging activity using C57BL/J6 mice by collaboration with Dr. K. Kitani and Detailed antioxidative mechanism of THC will be discussed.

Development of Caloric Restriction (CR) Mimetics as a Potential Anti-aging Intervention for Humans

George S.Roth, Donald K. Ingram, and Mark A. Lane

Natl.Inst. on Aging, Baltimore, U.S.A.

If the dozen major causes of death in developed countries were eliminated today, the gain in mean lifespan would only be about sixteen years. Moreover, since the quality of life in those extra years is equally, if not more, important than the quantity, it will be necessary to attack both the diseases/disabilities of aging and the underlying mechanisms.

For many years, our own research focus has been on dietary CR, the ONLY intervention conclusively shown to slow aging and maintain health and vitality. CR studies have spanned the evolutionary scale of experimental animal models from invertebrates to primates. Most recently, optimistic researchers have extrapolated from this work to include the possibility of CR benefits for humans. In theory, at least, there is much to be said for lowering the risk of diabetes, cardiovascular disease, and cancers, all of which can be reduced by CR. However, in practical terms, it would be very difficult for most people to adopt the thirty to forty percent reduction in caloric intake necessary for optimal health and life prolongation effects in animals. For this reason, we introduced the concept of CR mimetics in 1998. These agents, which include potential pharmaceuticals, nutraceuticals, and other dietary supplements, exert many of the same beneficial effects as CR, but WITHOUT limiting food consumption.....in essence, "having one's cake and eating it too." The race to develop CR mimetics for human use has recently become extremely competitive, with many academic, government, and industrial laboratories now actively pursuing this quest. The history and current status of the field will be critically reviewed and prospects for the future realistically assessed.

Do antioxidants play a role of an anti-aging?

Shiro Urano

Shibaura Institute of Technology, Tokyo, Japan

Aging process can be divided into two categories, that is, the physiological aging and the pathological aging. A property in the physiological aging is known to be progressive and irreversible change through a long time. The pathological aging occurs on the way of the physiological aging process due to an appearance of several degenerative diseases such as arteriosclerosis, cancer, diabetes, and so on, so that these disorders accelerate all aging system with an increasing rate. In such a case, if the disorder is cured by a medical treatment, the accelerated rate of aging will grow late, so that the pathological aging may be reversible in a sense.

Among several theories which have been proposed to explain the mechanism of aging, the theory, based on free radicals, that the aging process may be caused by free radical reactions and the formation of peroxidized substances which give rise to the age-related deterioration of physiological functions has been extensively supported by many reports. Reactive oxygen species (ROS) generated under the chronic oxidative stress during aging may attack many organs, leading to several disorders derived from oxidative injuries. Hence, ROS may induce the pathological aging, resulting in a shortened longevity. The most widely accepted physiological function of antioxidants is recognized to be an elimination of ROS in living tissues. Consequently, it can be considered that antioxidants may delay the pathological aging rather than the normal aging. In fact, although many antioxidants prolong a half life span of the population, those can not elongate the specific maximum life span programmed by genes. On the basis of this consideration, antioxidants may act as an agent for an anti-pathological aging due to the role of a prophylactic factor of the degenerative disease.

Anti-Aging Effects of Dietary Aloe: Suppression of Oxidative Stress and Disease

Byung Pal Yu

Department of Physiology, University of Texas Health Science Center, San Antonio, Texas, U.S.A.

Aloe has long been used for medical purpose. Reports credit aloe with alleviation of the symptoms of several nutritionally modifiable diseases such as heart ailments, cancer, diabetes, chronic inflammation and gastrointestinal disorders. Aloe has also widely been used as a prophylaxis for skin disorders and wound healing, and for an excellent skin care ingredient.

Recent revelation of aloe for the anti-oxidative potency provided the cellular and molecular bases for the putative therapeutic efficacy. The suppression of the cellular damage caused by reactive free radicals, and the enhancement of the defenses against oxidative stress have been proposed as likely mechanisms for those beneficial actions of aloe. However, up-to now, basic data on the efficacy of long-term dietary intake of aloe were not documented in the literature.

Our current study was one of the first research endeavors to characterize the effects of a life-long consumption of aloe utilizing well-defined healthy specific pathogen- free (SPF) Fischer 344 male rats. The rats were housed in a SPF barrier facility where they were housed individually in plastic cages, and the SPF status was maintained throughout their life. The rats were fed a semi- synthetic lab diet that was supplemented with three different aloe preparations as described below. Group A (control, fed the lab chow only): Group B fed the lab chow supplemented with 1%(per weight basis) freeze-dried aloe gel filet: Group C was fed the lab chow with 1% charcoal-treated freeze-dried gel filet: and Group D was given the chow containing charcoal-treated whole leaf in the drinking water (0.02% per weight basis).

In our study, we attempted to assess the extent of the protective action of dietary aloe against oxidative damage by assaying peroxidized serum lipids, and phospholipid hydroperoxides in the liver and the brain. In addition, two major defense enzymes; superoxide dismutase (SOD) and catalase were measured. To obtain evidence for the putative protective action of aloe on the cardiovascular system through the cholesterol-lowering efficacy, cholesterol content of the liver and the brain was determined. To document the safety of dietary aloe ingestion as to whether or not a life-long intake of aloe has any adverse impacts on these rats, an extensive histopathologic examination was carried out on all major organs.

Our results clearly show that the long-term aloe consumption did not cause any adverse effects in these animals as evidenced by food intake, growth rate, and microscopic tissue analyses. The anti-oxidative actions of aloe were exhibited in the reduction of lipid peroxidation in all tissues examined, and the enhancement of SOD and catalase activities in the liver and the brain was noted. For cholesterol-lowering action of aloe, our data showed the reduction (about 30%) of hepatic and brain cholesterol. Furthermore, the pathological analysis throughout the life of the rats found no evidence of any abnormal morphologic alterations in tissues for aloe-fed animals. It was documented that aloe as a disease deterrent, three major life-shortening diseases, chronic nephropathy, leukemia, and atrial thrombosis were all effectively suppressed in aloe-ingested rats.

The significance of the present study is that our work was most systematic investigation on aloe supplementation with various preparations in the experimental animal. Our data clearly documented whether charcoal filtered or not, aloe elicited beneficial effects without accompanying adverse histopathological changes. Data on the anti-oxidative efficacy of aloe was remarkably well exhibited: suppressing lipid destruction, while boosting the activities of SOD and catalase, which is a best defense strategy against oxidative stress. Based on these and other available data, we propose that aloe supplementation exerts beneficial protective effects against the age-related oxidative stress and the degenerative pathological process.

It is hoped that the current data on long-term dietary aloe will provide the physiological and nutritional bases for future research on other dietary supplements, thus leading to the delineation of the molecular mechanisms.

Activation of regenerative capacity to repair aged organs

Toshiyuki Imasawa

Saitama Medical Center, Saitama Medical School, Saitama, Japan

During aging process the degeneration of cells and loss of regenerative capacity are enhanced. Consequently, dysregulation of cellular homeostasis introduces the gradual decline of organ functions.

Previously, loss of regenerative capacity could be accounted for by genetically determined telomere shortening and/or apoptosis in senescent state. While recent reports suggest the alternative mechanism as decrement of the ability of organ replacement by progenitor cells or resident stem cells.

Stem cells enable the body to replace injured cells. They are responsible for the continuous renewal of organs and for regenerative capacity. Some animals have a remarkable capacity to regenerate damaged organs or tissues. This capacity exists in humans as well, but not prominently. In addition, there is a large numbers of evidence indicating that the concept of organ-specific stem cells could be extended to include populations of pluripotential stem cells

Those are able to contribute to the renewal of quite different lineages, even in tissues from a separate germ layer. These facts make us to consider the possibility of replacement therapy using stem cells for aged and damaged tissues.

Indeed, gene manipulations against telomere shortening or cyclin-dependent kinase inhibitors do provide us the insight into important biological factors determining the longevity in model systems. However, gene manipulations applicable for laboratory animals have various practical restrictions in humans. In contrast, the potential of cell replacement therapy to reverse some of adverse effects of ageing appears to be more practical.

In aged organs, damaged or senescent cells may not to be deleted because of abnormal matrix component surrounding these. Therefore, at the first step of cell replacement therapy, the senescent tissues should be taken off to prepare the space where new tissues are regenerated. There are several subjects to be solved. Selecting the source of stem cells is also critical. It is must be elucidated how committed stem cells are recruited to appropriate site to be regenerated. Additionally, it is necessary to investigate the elements involved in this regeneration. While so many problems are now remained, researches of cell replacement therapy pioneer the way to regain missing organ functions with aging.

【総説】

老化は測れるか？

—ヒトの生物学的年齢の推定—

中村 榮太郎

京都大学大学院人間・環境学研究科 認知・行動科学講座

要約

抗老化を目的とした介入研究の効果を判定するためには、老化の指標としての生物学的年齢の発展が必要不可欠である。しかし未だ、標準化された老化の尺度は工夫されていない。この論文は、老化の指標としての生物学的年齢の発展の歴史を概説すると共に、その推定方法の持つ問題点を明らかにする。Costa & McCrae が指摘するように、現在迄に発表された生物学的年齢の推定式は、いずれも妥当性および信頼性を欠くと考えられる。問題解決のためには、縦断的データに基づいて次の3点、①老化のバイオマーカーの選択の基準、②1次的老化因子の存在の確認、③重回帰モデルに代わる統計モデルの開発、の検討が必要である。そこで、最近発表された関連論文がこれらの3つの問題点をどの程度明らかにし、新たな生物学的年齢の推定法を考案してきたかについて検証した。

Key Words: aging, biological age, biomarker, statistical model

1. はじめに

近年、早期老化現象を予防する目的で、カロリー制限や適度の運動の実施、薬物(抗酸化物質やホルモン剤等)の投与など、個体への生理的処方が老化過程にどのような影響を与えるのかを検討される場合が多くなってきた。齧歯類の小動物の場合、その効果は寿命への影響力を見ることによって判定される。しかし、霊長類や人間のように寿命の長い生物においては、寿命を、その効果の判定基準にすることは難しい。なぜならば対象とする個体を死ぬまで追跡調査することは困難であるからである。そこで、その効果を判定するために寿命に代わる尺度、すなわち、老化の度合いを定量的にあらわす客観的な指標、いわゆる生物学的年齢の開発が必要となってきた^{1,2,3)}。しかし未だ、標準化された老化の尺度が工夫されていないため、それらの介入が本当に早期老化現象を予防するうえで効果があったのかどうかを評価することが困難な状態にある。

2. 「老化の測定」の基本的論理

老化は直接測ることはできない。老化は、提供される定義に基づいて、また定義を支持するために使われた変数に基づいて推論されるところの仮説的な概念である⁴⁾。従って、老化を測定しようとする場合、次のような仮説が

必要となる。本来、ヒトの老化は眼に見えないものであつて、観察できるのは、老化が関与して体に現れる老化現象である。この老化現象を観察することによって、背景にある老化を推定しようとする。これが老化の測定の基本的論理である。そのためには、老化をどのように定義し、どのような測定モデルをたて、どのような変数を、いわゆるバイオマーカー用いて、推定することが最善かについて検討が必要である。現在、個人の老化の程度を測るために、生物学的年齢が用いられる場合が多い。生物の暦年齢は老化の程度をかなり良く反映するが、個体によって著しい差が存在する。そこで暦年齢に代わる別の客観的指標、いわゆる生物学的年齢によって老化を測ろうとする試みがなされてきた。

3. 老化の定義

老化の定義は非常に多岐にわたる。BirenとCunningham⁵⁾は、老化は生物が持つ自己調節能力であると定義している。そして、自己調節能力は、生物的、行動的、社会的の3水準からなり、老化はこれら3水準の各々において定義と測定が可能になると指摘している。生物学的レベルでの老化は、彼らによって「死の高い確率と関係する病弱さの増大」と定義された。ここでは、生物学的老化(Biological Aging)にのみ着目して論を進める。

生物学的老化の定義はComfort⁶⁾、Shock⁷⁾、Strehler⁸⁾を始め、多くの研究者によってなされてきた。それらを要約すると“成熟期以降、加齢に伴い個体の機能が次第に失われ、生命力が減少する過程”と定義することができる。

連絡先：〒606-8501 京都市左京区吉田二本松
Tel: 075-753-6734. Fax: 075-753-6734
Email: nakamura@life.h.kyoto-u.ac.jp

4. 生物学的年齢の発展の歴史

生物学的年齢は数種の生物学的指標、いわゆる老化のバイオマーカーを総合し、個人の老化の程度を年齢を尺度として評価できるように工夫されたものである。以下に生物学的年齢の発展の歴史について概説する。

最初に個人の生物学的年齢を推定しようとした試みは Benjamin⁹⁾の研究に伺うことが出来る。生物学的年齢を推定するために、個人の“生物学的活力”の程度をを暦年齢との差をもって評価することを試みた。両親及び祖父母の死亡年齢、個人の生活様式、身体的・精神的能力について20項目からなる問診表を作り、各項目について被験者の暦年齢と比較し“若い”か“老けている”かを評価し、暦年齢に5~10歳の範囲で加減する方法を用いた。しかし、具体的に生物学的年齢を求める段階で客観性を欠いた。生物学的年齢の予測式を作った最初の研究者は Murray¹⁰⁾である。彼は形態学的、感覚および生理的機能検査値から選ばれた5項目(視力、聴力、収縮期血圧、暗順応、握力)に重回帰方程式を適用して生物学的年齢を予測した。わが国でも形態学的ないし臓器機能の検査項目をスコアに換算して老化度を推定しようとした試みが、千田(1960)¹¹⁾、日野原(1965)¹²⁾らによってなされた。これらの研究は生物学的年齢の推定に関する研究の先駆けと見なされる。

Hollingsworth¹³⁾らは、原子爆弾の放射線の人体への影響、特に老化との関係を検討するため、広島と長崎の被爆者約2万名を対象として行われた種々の調査結果から、老化と関係のある生理的変数9項目(皮膚の弾力性、収縮期血圧、肺活量、握力、光点減選択反応時間、振動覚閾値、視力、聴力、血清コレステロール)を選び出した。そして被験者437名を抽出し、彼らの暦年齢を基準変量に、9項目の形態学的および生理機能検査値を予測変量に取り重回帰分析を用いて生理的年齢の推定式を作成した。放射線を大量被曝した被験者の生理的年齢は、期待に反し、彼らの暦年齢よりも顕著に高く(老化が進行している)ならなかった。この研究が報告されてから、多くの老化研究者によってこの方法論、いわゆる重回帰モデルを用いて、生物学的年齢の推定が行われるようになった。1970年代に入るとボストンの退役軍人局の老化研究班から、高齢退役軍人の老化度を判定するために生理的年齢が求められ、それをを用いて継続的ヘルスケアと老化の関連が報告されるようになった^{14,15)}。Dirken¹⁶⁾とMcFarlandら¹⁷⁾は機能的年齢(Functinal Age)の語を使用して、職業能力および身体的残存能力を測定評価するための組テストを考案した。また古川ら¹⁸⁾は幾つかの患者集団の老化の割合と寿命を予測するという立場から生物学的年齢の測定を試みた。田中ら¹⁹⁾は皮膚の形態的变化と体力から加齢現象を評価するために生物学的年齢の推定式を作成した。Suominen²⁰⁾は、生理的年齢を用いて定期的に運動を行う者とそうでない者の老化の進行状態を比較した。その結果、運動実施者の老化はそうでない者より遅いという事実を明らかにした。更に、Hofeckerら²¹⁾は生物学的年齢の指数を構成する同様な努力をラットについても行った。更に、先のソビエト連

邦においても、Dubinaら²²⁾は60歳から100歳までの超高齢者グループを対象に生物学的年齢を用いて彼らの老化度を評価した。同様な研究は Voitenko と Tokar²³⁾によっても行われてた。1980年代前半までに発表された生物学的年齢の大半は、重回帰モデルを採用したものであった。

しかし、米国立老化研究所の Costa & McCrae^{24,25)}らは、この重回帰モデルを用いた生物学的年齢の推定は、理論的に、また統計的に見て問題があるということを指摘した。この方法の理論的問題点は、もし予測変数を用いて暦年齢を完全に推定($r=1.0$)することが出来ると、推定値は生物学的年齢でなく暦年齢そのものになる点にある。また、各種の器官及び系統の老化のパターンは異なり、一様に変化しない。にもかかわらず多数の生理的パラメータを一つの式にまとめることに問題があると指摘した。更に、これらの問題点は単なる統計モデルの欠点によって引き起こされたものではなくて横断的観察を重視したことによると指摘している。すなわち、横断的データ解析法は、年齢グループの差を明らかにし、加齢変化の傾向を把握することは可能とするが、個人の老化率まで明らかにすることはできない。また、Masoro²⁶⁾は、この方法による老化の測定は考え方としては優れているが、妥当性に問題がある。すなわち、加齢に纏わる病気の出現や潜在的寿命の予測を可能としないところに問題があることを指摘した。

Dean & Morgan²⁷⁾は、Costa & McCraeの生物学的年齢の概念と推定方法に対する批判に対して猛烈に反論した。しかし、重回帰モデルに代わる新しい推定方法の提案がなされなかったために、単なる反論に終わった。彼らの指摘後、老化の指標としての生物学的年齢の推定に関する研究は行き詰まり、散発的な研究報告はあるが、さらなる発展は見られなくなった。

Costa & McCrae と Masoro によって指摘された問題点を解決し、妥当性および信頼性のある生物学的年齢の推定式の開発を目指すためには、横断的データでなく縦断的データに基づいて次の3点、①老化のバイオマーカーの選択の基準、②1次の老化因子の存在の確認、③重回帰モデルに代わる統計モデルの開発、の検討が必要と考えられる。

5. 老化のバイオマーカーの選択の基準

これまでの研究では、一体どのようなバイオマーカーが使用されてきたのであろうか。

1994年に Balin²⁸⁾が編集した「Practical Handbook of Human Biologic Age Determination」の本は、「老化の測定」を扱った世界で最初の書物である。この本は、29章から成っており、最初の3章は目的および発展の歴史が、次の4章~6章は老人病や健康に関する危険因子の評価が記載されており、残りの23章が実際に老化の測定を扱った章となっている。この本から、個人の老化の程度を測るために非常に沢山のバイオマーカーが工夫され、実際に使用されてきたことを知る事が出来る。しかし、これらの用いられたバイオマーカーの妥当性や信頼性に

ついて具体的に検討した研究は非常に少ない。

では、バイオマーカーを選択する時、一般的にどのような基準が採用されているのであろうか。Reff & Schneider²⁹⁾ は、1981年に米国立老化研究所(NIA)の後援の基に開催された「老化のバイオマーカー」に関する会議の報告書を翌年公表した。この報告書では、バイオマーカーの選択の基準として次の4項目が提案された。①テストや検査は非侵襲的であること。②再現性があること、しかも生理的年齢を良く反映すること、③相対的に短期間で有意な変化が見受けられること。④健康の維持と病気の予防に役立つ基準となること。この「老化のバイオマーカー」の1981年の会議は、1986年に再度NIAの後援の基に行われ、その成果がBaker & Sprott³⁰⁾らによって続けられた。彼らによって提案されたバイオマーカーの基準を要約すると、次の7項目があげられる。

- 1) 非侵襲的であること。
- 2) 高い再現性をもつこと。
- 3) 相対的に短期間で有意な変化を見つけることが出来ること。
- 4) 健康の維持と病気の予防に効果的な基準になること。
- 5) 老齢期まで予測が可能になるパラメータを反映すること。
- 6) 老化や代謝に関する基本的な生物学的過程を反映すること。
- 7) 横断的データの比較においても高い再現性を現すこと。

しかし、これらの基準は比較的短命な種、例えばマウスやラットを想定して考えられた基準である。NIAのIngramと中村らは、上記の基準の他に、長命な種、例えば霊長類や人間にも適用が可能なバイオマーカーの基準を設けるために、アカゲ猿の縦断的の老化研究の成果を参考にして、バイオマーカーとしての妥当性と信頼性を統計的立場から検討し、次の4つの基準を更に加えることを提案した³¹⁻³³⁾。

- 1) 年齢との間に有意な相関が見られること。
 - 2) 年齢との間に見られる有意な縦断的变化が横断的な相関とも一致すること。
 - 3) 縦断的研究で、個人の測定値の変動が比較的少ないこと。
 - 4) 加齢変化の割合が種間の寿命の差を反映すること。
- 次に示す4つの図は上記の説明を図示したものである。

図1は、或る1つのパラメータにおける横断的变化が必ずしも縦断的变化に一致しないことを示す例である。上段の(A)は横断的变化が必ずしも縦断的变化に一致しない例を、下段の(B)は横断的变化が縦断的变化に一致する例を示す。図2は、個人の縦断的測定値の安定状態を示す。上段の(A)は個人の測定値が不安定な状態を、下段の(B)は個人の測定値が安定した状態を示す。当然、老化のバイオマーカーとしては、横断的变化と縦断的变化にかなりの類似が見られ、かつ個人の測定値を縦断的に追跡した時変動が少ないことが望まれる。更に、もし老化のバイオマーカーが老化の率を正しく反映するなら

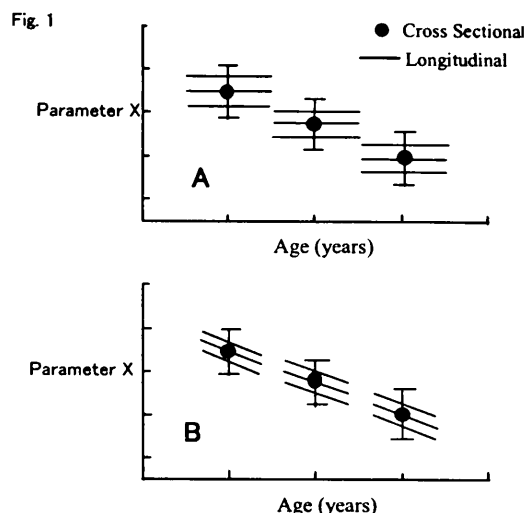


Fig. 1. Representation of cross-sectional and longitudinal studies (Ingram, D.K. et al., Exp. Gerontol. 36:1025-1034, 2001)

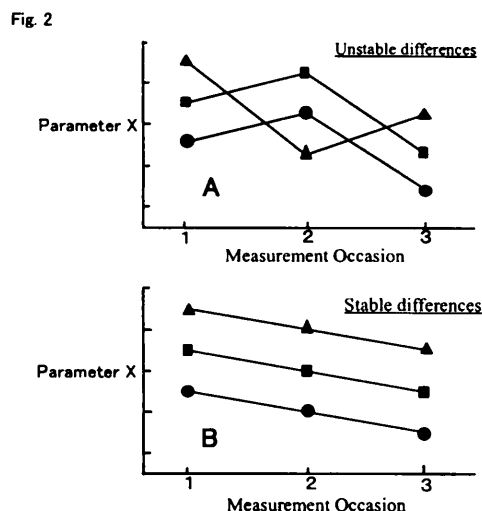


Fig. 2. Representation of the stability of individual differences. (Ingram, D.K. et al., Exp. Gerontol. 36:1025-1034, 2001)

ば、異なった動物種の間に見られる変化の率は動物の寿命に或る程度比例すべきと考えられる。それ故に、或る種の老化のバイオマーカーに関する加齢変化の率の種間の比較は、このバイオマーカーの内容的妥当性(content validity)を評価するための1つの方法を表す。例えば、チンパンジーの老化の或る候補的バイオマーカーの老化率はヒトのその2倍に、またアカゲザルの老化率は、ヒトのその約3倍となる。なぜならば、ヒトの最大寿命は約120歳、チンパンジーは約60歳、アカゲザルは約40歳だからである。図3はこの戦略の理想的な例で、内容的妥当性を評価するため動物種間で或る種の老化のバイオマーカーの加齢変化の率と最大寿命の関係をプロットし、回帰直線を求めた結果を示す。米国立老化研究所のLaneら³⁴⁾は、老化の候補的バイオマーカーの1つとして副腎皮質から分泌されるホルモン、すなわちデヒドロエピアンドロステロンサルフェート(DHEA-S)について目をつけ、アカゲザルとヒトについてデータを集め、両種の加齢変化をプロットし、回帰直線

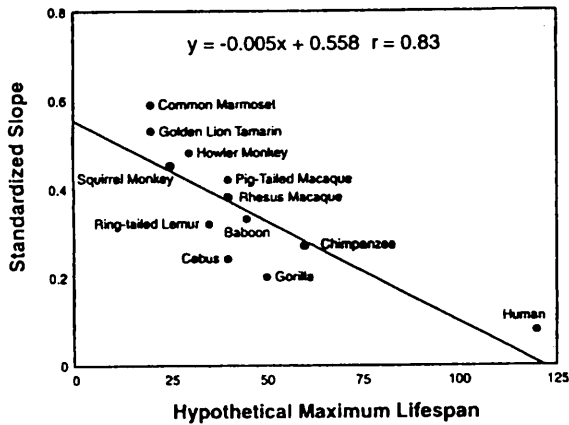


Fig 3. Representation of the Regression of species maximum lifespan onto slope of age-related change in a candidate biomarker of aging to evaluate validity.

(Ingram, D.K. et al., Exp Gerontol. 36:1025-1034,2001)

を求め勾配を比較検討した。その結果、ヒトの回帰直線の勾配は約 -8、アカゲザルの回帰直線の勾配は約 -15

で、2倍となった。雌の場合、この値は約2.3倍となった。アカゲザルの老化率はヒトよりも約倍速いことが分かったが、必ずしも3倍にはならなかった。Shortら³⁵⁾とBowdenら³⁶⁾は、ブタオザル(Macaca nemestrina)を対象として、横断的と縦断的データ解析法を生理機能データに適用し、老化の候補的バイオマーカーを見つけることを試みた。しかし、ヒトのデータとの比較はなされなかった。

6. ヒトの老化のバイオマーカーの選択

前述の老化のバイオマーカーの基準をヒトのデータに適用して研究は、現在のところ非常に少ない。中村と宮尾³⁷⁾は、1992年から7年間定期的に人間ドックを受診した健康男性86名の生理的諸機能の検査項目に前述の老化のバイオマーカーの基準を適用し、バイオマーカーの選択を試みた。表1は25項目の生理的検査値の①横断的データ解析法、②縦断的データ解析法、③個人差の信頼度の分析、から得た相関係数の要約を示す。横断的データ解析法は、各個人別に7年間の各検査値と暦

Table 1. Summary of Correlation Coefficients for 86 Healthy Adult Men.

Variable	Cross-sectional analysis N=86	Longitudinal analysis N=86	Stability analysis N=86
1 FVC	-0.602**	-0.478**	0.927**
2 FEV1	-0.747**	-0.596**	0.928**
3 SBP	0.395**	0.580**	0.807**
4 DBP	0.179	0.405**	0.797**
5 WBC	-0.069	-0.115	0.747**
6 RBC	-0.344**	-0.367**	0.869**
7 Hemoglobin	-0.232*	-0.229*	0.832**
8 Hematocrit	-0.277**	-0.435**	0.815**
9 TPRO	-0.176	0.019	0.650**
10 Albumin	-0.485**	-0.310**	0.817**
11 Globulin	0.152	0.112	0.657**
12 A/G Ratio	-0.261*	-0.222*	0.685**
13 TBILI	0.011	-0.040	0.640**
14 ALK	0.183	-0.333**	0.872**
15 GOT	0.130	0.101	0.597**
16 GPT	-0.080	-0.037	0.697**
17 LDH	0.214	-0.245*	0.775**
18 BUN	0.404**	0.251*	0.703**
19 Creatine	0.296*	0.180	0.845**
20 Uric acid	-0.179	0.009	0.822**
21 Calcium	-0.229*	-0.173	0.680**
22 Total chol.	0.208	-0.165	0.644**
23 Triglyceride	-0.141	0.003	0.685**
24 HDL-C	0.168	0.179	0.841**
25 Blood glucose	0.173	0.129	0.849**

Notes: Correlation coefficients were obtained from cross-sectional, longitudinal, and Stability analyses. FVC=forced vital capacity; FEV1=forced expiratory in 1 second; SBP And DBP=systolic and diastolic blood pressure; WBC and RBC=white and red blood cell (count); TPRO=total protein; A/G=albumin to globulin; TBILI=total bilirubin; ALK=alkaline phosphatase; GOT=glutamate oxaloacetate transaminase; GPT=glutamic pyruvic transaminase; LDH=lactic dehydrogenase; BUN= blood urea nitrogen; HDL-C=high-density lipoprotein cholesterol.

*p<0.05, **p<0.01

(Nakamura, E. and Miyao, K., J. Gerontol. Biol. Sci., 58A:B196-B204, 2003)

年齢の平均値を算出し、そのデータを基に全被験者 86 名の各検査値と暦年齢の相関係数を求めたものである。縦断的データ解析法は、各個人別に 7 年間のデータを基に各検査値と暦年齢の相関係数を算出し、求められた 86 名の相関係数の平均値を各検査値別に求めたものである。①と②の両分析で得た相関係数は標準化偏回帰係数として求められているので、各変数の暦年齢に対するスロープを意味する。個人差の信頼度の分析は、各検査値別に 86 名のデータを用いて隣接する 2 つの年度、たとえば 92' と 93'、93' と 94'、——、96' と 97' の相関係数を算出し、得られた 6 つの相関係数の平均値を求めたものである。①と②の分析で統計的に有意な相関を示す変数を選び出すと、次の 9 変数、FVC, FEV₁, SBP, RBC, Hemoglobin, Hematocrit, Albumin, A/G ratio, BUN, が該当した。これらの 9 変数の 7 年間の個人差の信頼度を示す相関係数はいずれも統計的に有意な相関を示した。また、選ばれた 9 変数は、ヒトの肺機能、血圧調整力、血液組成、蛋白代謝、腎機能を代表し、健康や生命維持と関係をもつと考えられる。これらの結果から、選ばれた 9 変数は、老化のバイオマーカーの基準を満たすと考えられた。

7. 1 次的老化因子(Primary Aging Factor)は存在するか?

生物学的年齢は 1 次的老化因子の存在を仮定して一般的な老化の指標として提案されたものである。従って、先ず最初に種々の生理機能を統御する 1 次的老化(Primary Aging)が存在するかどうかについて検討することが必要である。Busse³⁸⁾ は、老化の結果は累積的であ

るが、操作的目的のために、生物学的年齢の変化を 1 次のおよび 2 次的過程にわけた。そして、1 次的老化は生物に固有のものであり遺伝的要因によって決定される変化、2 次的老化は環境における敵対的な要因、特に外傷や病気によってもたらされる変化であると説明している。しかし、具体的に 1 次的老化因子の存在を確認した研究は見あたらない。中村と宮尾³⁷⁾ は、先に選び出された 9 項目の老化のバイオマーカーから計算された共分散行列に 1 次のおよび 2 次的老化因子が存在するかどうかを確かめるために、共分散構造分析を適用して高次の因子分析を行った。図 4 はその結果を示す。この図から明らかのように、9 つのバイオマーカーは、①肺機能因子、②血液組成因子、③蛋白代謝因子の 3 つの因子に、更にそれらを統御する一般因子から構成されていることが分かる。これらの結果は、生物学的年齢の変化は 1 次のおよび 2 次的老化過程の複雑な時間に依存する産物であるということを示唆する。

8. 主成分分析によるヒトの生物学的年齢のスコアの推定

Costa & McCrae が指摘するように生物学的年齢を推定するためには重回帰モデルは統計モデルとして妥当性を欠く。中村³⁹⁾ らは、重回帰モデルに代わる統計モデルとして主成分分析で求め得た第一主成分を用いることを提案した。主成分分析の目的は“いくつかの要因を総合化する”点にある。その考え方は“説明変量を線形に結合して合成変量を作る。その時、この合成変量の分散が最大になるように説明変量の係数を定める”点に基づく。第一主成分は抽出された主成分の中で最大の固有値

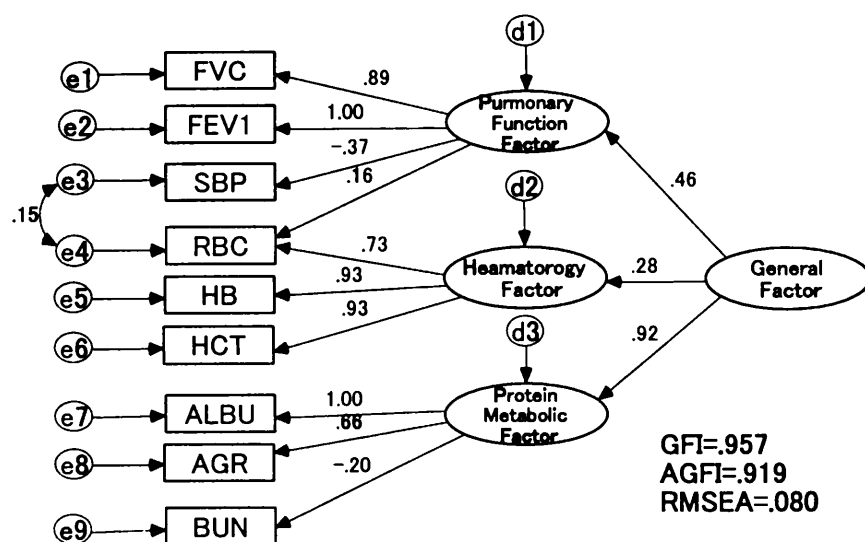


Figure 4. Linear structure relation approach to confirmatory factor analysis in testing first- and second-order factor models for the 9 candidate biomarkers of aging.

FVC= forced expiratory vital capacity; FEV₁=forced expiratory in 1 second; SBP=systolic blood Pressure; RBC=red blood cell; HB=hemoglobin; HCT=hematocrit; ALBU= albumin;AGR =ratio of albumin to globulin; BUN=blood urea nitrogen.

GFI=goodness-of-fit index; AGFI=adjusted GFI; RMSEA=root mean square error of approximation (Nakamura, E. and Miyao, K., J. Gerontol. Biol. Sci., 58A:B196-B204, 2003)

(分散)を示し、かつ各変数と最も高い因子負荷量(相関)を持つように抽出される。従って、選ばれたバイオマーカーの総合指数を求めるためには、第一主成分の使用が、現在考えられる最適な指数化の方法と考えられる。

表2は、9つの候補的バイオマーカーから、更に精選された5項目(SBP, FEV₁, Hematocrit, Albumin, BUN)のデータに主成分分析を適用した結果を示す。固有値

Table 2. Principal Component Analysis of Five Candidate Biomarkers

Variable	First principal component	F1 score coefficient
SBP	0.543	0.294
FEV ₁	-0.767	-0.414
Hematocrit	-0.524	-0.283
Albumin	-0.681	-0.369
BUN	0.478	0.259
Eigenvalue	1.851	
% Total variance	37.02	

1.0以上の主成分として第一主成分のみが抽出された。第一主成分は全分散の37%を説明し、かつ全ての変数と有意で高い因子負荷量(相関)を示した。個人の生物学的年齢スコア(BAS)の具体的な計算方法は、各バイオマーカーの検査値を標準得点(Zスコア)に換算し、この表に示す因子得点の係数(F1 score coefficient)をそれに乘じ、そして5項目の和をとることによって求められる。ここでは、計算の便利を図るために、祖データから直接代入可能な計算式を求め、示した。

$$BAS = 0.021X_1 - 0.663X_2 - 0.105X_3 - 1.593X_4 + 0.077X_5 + 9.1$$

但し、X₁:収縮期血圧値(SBP, mm Hg)、X₂:肺活量1秒量(FEV₁, l)、X₃:ヘマトクリット値(Hematocrit, %)、X₄:アルブミン(Albumin, g/dl)、X₅:尿素窒素(BUN, mg/dl)。

図5は、全ての被験者(86名)の7年間のデータを基に計算したBASを、横軸に年齢を取ったグラフ上にプロッ

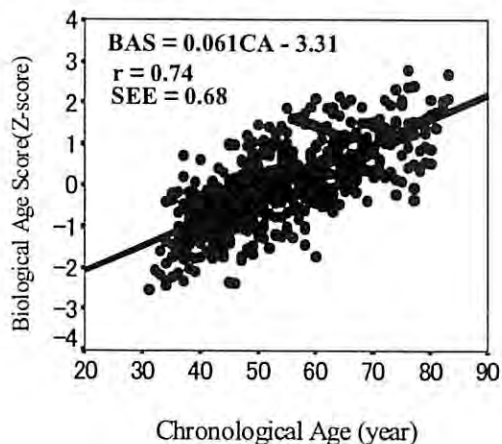


Fig. 5. Relationship between biological age score (BAS) and chronological age (CA) estimated from longitudinal data of 86 adult men.

トした結果である。個人のBASは回帰直線をはさみ上下に比較的に均一に分布している。このグラフ上では、回帰直線はこの集団の平均値を、回帰直線から上の方向にいくほど生物学的年齢は高く(老化の進行が速い)、下の方向にいくほど生物学的年齢は低く(老化の進行が遅い)なる。

9. 個人間の老化の率の比較

図6は、同一個人について7年間追跡調査された縦断的データを基にBASを計算し、横軸に年齢を取って個人毎にプロットした結果を示す。但し、この図では、煩雑さを避けるため個人の7年間のBASはプロットせず、年齢に対する回帰直線のみをプロットした。この図から明らかかなように、全ての個人は加齢と共に老化が進行していることがわかる。しかし、老化の進行の程度は個人で異なり、早い人、遅い人がいる。対象者を45歳以下、46-64歳、65歳以上の3つの集団に分け、老化の率(スロープ)を計算すると、45歳以下では0.119、46-64歳では0.138、65歳以上では0.218となり、高齢者では、壮年者のほぼ2倍老化の進行が早いことがわかる。現在までに、生物学的年齢の推定を試みた研究は数多くある。しかし何れの研究も横断的データを使用しているために、或る年齢での1点の推定値しか計算していない。そのため、真の老化率を計算した研究はほとんど見あたらない。縦断的データに基づき老化率を計算してこそ、始めて個人の老化の程度を測定したといえる。

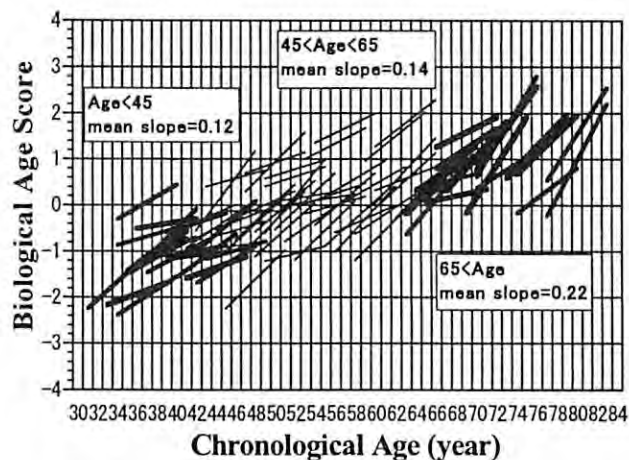


Fig. 6. Longitudinal changes in biological age score (BAS) among 86 adult men based on 7 years longitudinal data. In this figure, individual estimates of BAS were eliminated to avoid a very complex configuration. Only the regression lines for BAS with age were plotted.

10. 結語

Costa & McCrae が指摘するように、現在迄に発表された生物学的年齢の推定式は、いずれも妥当性および信頼性を欠く。問題解決のためには、縦断的データに基づいて次の3点、①老化のバイオマーカーの選択の基準、②1次の老化因子の存在の確認、③重回帰モデルに代わる統計モデルの開発、の検討が必要である。そこで、

最近発表された関連論文がこれらの3つの問題点をどの程度明らかにし、新たな生物学的年齢の推定法を考案してきたかについて検証した。残念ながら、現在迄のところ標準化されたヒトの生物学的年齢の推定法は発表されていない。新たな方法の探索の糸口として、我々は主成分モデルによる生物学的年齢の推定法を提案した。この方法によって推定された生物学的年齢のスコアは個人の老化率を評価するうえで役立つと考えられる。

引用文献

- Ingram DK, Nakamura E, Smucny D, Roth GS and Lane MA. Strategy for identifying biomarkers of aging in long-lived species. *Exp Gerontol* 36:1025-1034, 2001.
- McClearn GE. Markers of Aging. In: *Encyclopedia of Gerontology*, Vol.2, edited by Birren JE. San Diego: Academic Press, 1996, p.97-105.
- Sprott RL. Biomarkers of Aging. *J Gerontol* 54A: B464-B465, 1999.
- Ingram DK. Toward the behavioral assessment of biological aging in the laboratory mouse: Concepts, terminology, and objectives. *Exp Aging Res* 9:225-238, 1983.
- Birren JE and Cunningham WR. Research on the psychology of aging: Principles, concepts and theory. In: *Handbook of the psychology of aging*, edited by Birren JE & Schaie W. New York: Van Nostrand Reinhold, 1985, p.3-34.
- Comfort A. Test-battery to measure ageing-rate in man. *Lancet* 27:1411-1415, 1969.
- Shock NW. Physiological aspects of aging in man. *Ann Rev Physiol* 23:97-121, 1961.
- Strehler BL. *Time, Cells, and Aging*. 2nd Ed., New York, Academic Press, 1977, p.5-30.
- Benjamin H. Biologic versus chronologic age. *J Gerontol* 2:217-227, 1947.
- Murray IM. Assessment of physiologic age by combination of several criteria — vision, hearing, blood pressure and muscle force. *J Gerontol* 7:120-127, 1951.
- 千田信行. 人間ドックより見た生理学的年齢測定法. *老年病 (Suppl)* 6:89, 1960.
- 日野原重明. 生理的年齢の測定の資料 — 老化度の測定 —. *日本老年医学雑誌* 2:116-118, 1965.
- Hollingsworth JW, Hashizume A and Jablon S. Correlations between tests of aging in Hiroshima subjects — An attempt to define “physiologic age”. *Yale J Biol Med* 38:11-26, 1965.
- Damon A. Predicting age from body measurements and observations. *Aging Hum Dev* 3:169-173, 1972.
- Bell B. Significance of functional age for interdisciplinary and longitudinal research in aging. *Aging Hum Dev* 3:145-147, 1972.
- Dirken JM. *Functional Age of Industrial Workers*. Groningen, Netherlands, Walter-Noordhoff Publishing, 1972.
- McFarland RA. The need for functional age measurement in industrial psychology. *Ind Gerontol* 19:1-19, 1973.
- Furukawa T, Inoue M, Kajiji F, Inada H, Takasugi S, Fukui S, Takeda H and Abe H. Assessment of biological age by multiple regression analysis. *J Gerontol* 30:422-434, 1975.
- 田中平三、植田豊、庄司博延、林正幸、伊達ちぐさ、馬場昭美、山下英年、吉川賢太郎、岡崎邦夫、大和田国夫. 皮膚の形態的变化と体力からみた加齢現象の総合指標とその経年変化. *日本公衛誌* 4:178-188, 1981.
- Suominen H. Effects of Physical Training in Middle-aged and Elderly People. In: *Studies in Sport, Physical Education and Health*, edited by Komi PV. Jyväskylä, Finland, University of Jyväskylä Library, 1978.
- Hofecker G, Skalicky M, Kment A and Niedermuller H. Models of the biological age of the Rat. I. A factor models of age parameters. *Mech Ageing Dev* 14:345-359, 1980.
- Dubina TL, Mints A.Ya and Zhuk EV. Biological age and its estimation. III. Introduction of a correction to the multiple regression model of biological age and assessment of biological age in cross-sectional and longitudinal studies. *Exp Gerontol* 19:133-143, 1984.
- Voitenko VP and Tokar AV. The assessment of biological age and sex differences of human aging. *Exp Aging Res* 9:239-244, 1983.
- Costa PT and McCrae RR. *Functional age: a conceptual and empirical critique*. NIH Pub. No.80-969. Washington, DC: US Government Printing Office, 1980.
- Costa PT and McCrae RR. Concepts of functional or biological age: A critical view. In: *Principles of Geriatric Medicine*, edited by Andres R, Bierman FI and Hazzard WR. New York: McGraw-Hill, 1985, p.30-37.
- Masoro EJ. Physiological system markers of aging. *Exp Gerontol* 23:391-394, 1988.
- Dean W and Morgan RF. In defense of the concept of biological aging measurement — current status. *Arch Gerontol Geriatr* 7:191-210, 1988.
- Balin AK. *Practical Handbook of Human Biologic Age Determination*, edited by Balin AK. Boca Raton: CRC Press, 1994.
- Reff ME and Schneider EL. *Biological markers of aging*. NIH Pub. No.82-2221. Washinton, DC: US Government Printing Office, 1982.
- Baker GT and Sprott RL. Biomarkers of aging. *Exp Gerontol* 23:223-239, 1988.
- Ingram DK, Nakamura E, Smucny D, Roth GS and Lane MA. Strategy for identifying biomarkers of aging in long-lived species. *Exp Gerontol* 36:1025-1034, 2001.
- Nakamura E, Lane MA, Roth GS, Cutler RG and Ingram DK. Evaluating measures of hematology and

- blood chemistry in male rhesus monkeys as biomarkers of aging. *Exp Gerontol* 29:151-177, 1994.
33. Nakamura E, Lane MA, Roth GS and Ingram DK. A strategy for identifying biomarkers of aging: Further evaluation of hematology and blood chemistry data from a calorie restriction study in rhesus monkeys. *Exp Gerontol* 33:421-443, 1998.
34. Lane MA, Ingram DK, Ball SS and Roth GS. Dehydroepiandrosteron sulfate: a biomarker of primate aging slowed by calorie restriction. *J Clin Endocrinol Metab* 82:2093-2096, 1997.
35. Short R, Williams DD and Bowden DM. Cross-sectional evaluation of potential biomarkers of aging in pigtailed macaques: effects of age, sex, and diet. *J Gerontol* 42:644-654, 1987.
36. Bowden DM, Short R and Williams DD. Constructing an instrument to measure the rate of aging in female pigtailed macaques (*Macaca nemestrina*). *J Gerontol* 45:B59-B66, 1990.
37. Nakamura E and Miyao K. Further evaluation of the basic nature of the human biological aging process based on a factor analysis of age-related physiological variables. *J Gerontol A Biol Sci* 58:196-204, 2003.
38. Busse EW and Blazer DG. The theories and processes of aging. In: *Handbook of Geriatric Psychiatry*, edited by Busse EW and Blazer DG, New York: Van Nostrand Reinhold, 1980, p3-27.
39. Nakamura E, Miyao K and Ozeki T. Assessment of biological age by principal component analysis. *Mech Ageing Dev* 46:1-18, 1988.

Is Aging Measurable? —Human Biological Age Determination.

Eitaro Nakamura

Department of Behavior Science
Graduate School of Human and Environmental Studies
Kyoto University
Sakyo-ku, Kyoto 606-8501, Japan

Summary

Recently, anti-aging interventions such as calorie restriction, drug treatment and exercise regimens have increased. However, a standardized method for examining the effectiveness of those interventions, such as a biological age measurement system, has not yet been established. The development of reliable and valid biological age measurement systems are essential for these purposes. This review examined the conceptual and measurement problems concerning its development. A considered analysis reveals that the validation of them as biological age measurement systems is difficult. There are three basic problems: (1) the process for identifying biomarkers of aging; (2) the existence of a primary aging factor; and (3) statistical model for calculating a biological age. The way of being solved about these problems is also examined.

Key Words: aging, biological age, biomarker, statistical model

【総説】

テロメア再訪 — 染色体インテグリティとストレス、老化の接点

松浦 彰

国立長寿医療研究センター・老年病研究部

要約

replicative senescence が個体・組織レベルの老化にどの程度寄与しているかについては未だ不明である。一方、最近テロメアの機能異常と疾病との関連が明らかになりつつある。本総説ではゲノムに対するストレスの作用点としてのテロメアに再注目し、染色体インテグリティと疾病、老化との関係、早期老化症原因タンパク質の関与について議論する。

Key words: telomere, replicative senescence, oxidative stress, chromosome integrity, ataxia telangiectasia.

1. はじめに

モデル生物を用いた研究により、老化の分子機構に関する解析が急速に進展し、key regulator を遺伝学的、薬理的に制御することにより寿命の人為的制御が可能であることが示されつつある。酵母、線虫からおそらくほ乳類まで、エネルギー代謝と酸化ストレスが寿命を決定する普遍的かつ重要なファクターであることは間違い無さそうだが、その一方で酸化ストレスの細胞内の主要な標的が何であるか、については未だコンセンサスが得られていない。ただし、単一の遺伝的変異により早期に老化の諸症状を呈する早期老化症の原因遺伝子の多くが DNA の修復に直接・間接的に関わる因子であることから、老化様表現型の少なくとも一部には染色体上の傷の修復異常が関与している可能性が考えられている。

本稿では、染色体の必須機能要素であるテロメア、および早期老化症関連因子 ATM に注目し、個体老化、ストレス、染色体インテグリティに関する問題を最近の知見をふまえて再検討してみたい。

2. テロメアと老化

テロメア DNA が細胞の分裂寿命を規定する「mitotic clock」であるといういわゆるテロメア仮説は、テロメラーゼの構造遺伝子の導入によってヒト正常細胞が不死化されたことにより、証明されるに至った¹⁾。テロメア長短縮によって誘導される細胞老化 (replicative senescence) は、不可逆的に細胞増殖が抑制された状態であり、同様な表現型を示す細胞は酸化ストレスなどの DNA 傷害や Ras などの oncogene の活性化によっても出現する。このことから細胞老化はアポトーシスとならぶガン抑制の主要経路であると考えられている²⁾。

テロメア長が分裂寿命を規定するという現象が、培養細胞全般にかならずしも一般化できないことは周知の事実である。たとえば、実験に使われる系統のマウス *Mus musculus* の細胞はヒト細胞に比べ長いテロメアをもち (ヒト体細胞はテロメア長が 10 kb 以下であるのに対しマウス体細胞では 30~150 kb)、マウス繊維芽細胞 (MEF) はテロメラーゼ活性を有するにも関わらず細胞は老化する。したがって、MEF の分裂寿命はテロメア長によって規定されているのではないと考えられる。(最近、マウスの繊維芽細胞の細胞分裂寿命が酸素に対する感受性により規定されており、培養時の酸素濃度を低くすることで細胞老化が回避できることが報告された³⁾。彼らはマウスの細胞ではヒトの細胞に比べ酸化ストレスによる DNA 傷害が蓄積しやすいことを見出しており、ヒト、マウス細胞の *in vitro* での表現型の違いが DNA 修復能力の違いに起因しているらしいことを示唆している。)

3. 個体・組織の老化とテロメア

1) 先天性角化異常症とテロメラーゼ

個体 (あるいは組織) レベルの老化にテロメア長依存的な細胞老化が関わっているかについて、未だはっきりとした証拠はない。しかし、早期に老化様の表現型を示す疾患のなかには、テロメアの構造、機能的変化が伴うものが知られている。例えば、ヒト先天性角化異常症 (dyskeratosis congenita, DC) は代謝回転の速い骨髄や皮膚などの組織で早期老化症状を呈する、遺伝性の疾患である。優性遺伝を示すこの疾病の原因が、テロメラーゼを構成する RNA サブユニット、あるいはその転写後修飾に関わる酵素 (dyskeratin) の異常であることが数年前に明らかになった^{4,5)}。このことは、少なくともテロメラーゼによるテロメアの維持が *in vivo* で特定の細胞が十分な分裂能力を確保するために重要であり、その異常が老化様表現型を誘導することを意味している。

しかしながら、DC のモデルマウスでは、少し状況が

連絡先: 〒474-0031 愛知県大府市森岡町源吾36-3
Tel 0562(46)2311 ext. 851/827 Fax 0562(44)6595
E-mail amatsuur@nils.go.jp

異なる。dyskeratin をコードする *Dkc1* 遺伝子の hypomorphic な変異により、マウスでもヒトの DC と非常に類似した症状を呈するようになるが、この直接的な原因はテロメラーゼ活性の低下よりはむしろ、dyskeratin が欠損することによりポゾーム RNA の成熟化が異常になることであった⁶⁾。この表現型の相違はマウスとヒトのテロメア長の差が原因であることが示唆されている。

2) アタキシア・テランジェクタジア(A-T)とテロメア

a) 早期老化症としての A-T

毛細血管拡張性運動失調症 (ataxia telangiectasia、以下 A-T) は免疫疾患、高発ガン性などを特徴とするヒトの遺伝性疾患である。A-T 患者は神経、血管、胸腺、性腺などに多面的な症状を示すが、それに加え皮膚、毛髪等が早期に老化様の表現型を呈する特徴があり、このことから A-T が早期老化症の一種に分類されてきた。A-T 患者由来の細胞は染色体不安定性や DNA 二重鎖切断を誘導する薬剤に対する高感受性を示すが、これは A-T 細胞が DNA 損傷に反応するシグナル伝達経路の活性化に欠損をもつことを反映している。

1995 年、A-T の原因遺伝子がクローン化され、その一次構造が明らかにされた⁷⁾。この遺伝子 (*ATM*; ataxia telangiectasia-mutated) は脂質キナーゼと相同性をもつプロテインキナーゼをコードしている。ATM タンパク質は DNA 損傷時に活性化され、細胞周期制御に関わる因子 (p53, CHK1, CHK2, BRCA1 等)、DNA 修復に関わる因子 (NBS1 等) を直接リン酸化し、その活性を制御することにより細胞の生存に寄与する。ATM は進化上保存されたプロテインキナーゼファミリーの一員であり、ヒトでのホモログ ATR (ATM and rad3-related)、DNA-PK (DNA-dependent protein kinase) を始め、ショウジョウバエ、線虫、酵母にまでそのホモログが見出されている。それらのタンパク質の多くは修復、複製などの多様な DNA 代謝の制御に関与していることが知られている。

b) A-T 細胞で見られる染色体異常

A-T は染色体の不安定性を示す疾患である。分裂期染色体のテロメアの融合像はヒトの腫瘍細胞でよく見られる典型的なテロメア機能不全の例であるが、A-T 患者由来の細胞ではテロメア融合が高頻度に観察され^{8, 9)}、このことは ATM がテロメアの機能に重要な機能を果たしていることを示唆している。これに加え、A-T 細胞ではテロメアが正常細胞に比べて短い (早期に失われる) ことが観察されている。また、ニワトリ B 細胞由来の DT40 細胞では、ATM 遺伝子の欠損は電離放射線処理後の異常染色体の生成頻度を上昇させるだけでなく、spontaneous な染色体切断頻度も有意に上昇させる¹⁰⁾。これらの結果は、外からの DNA 傷害を受けた後の染色体インテグリティの維持だけでなく、通常の細胞複製における染色体の構造維持にも ATM タンパク質の機能が重要であることを示している。

テロメアが短い A-T 患者由来の初代培養細胞は正常細胞に比べ早期に分裂寿命を迎える。A-T 細胞でも、正

常細胞の場合と同様にテロメラーゼの触媒サブユニット TERT の強制発現により分裂停止は回避され、細胞老化の指標である SA-β gal の発現も抑制される⁹⁾。しかしながら、TERT 強制発現によってもテロメア末端同士の染色体融合の頻度は低下しない。これらの結果は、①ヒト正常細胞の分裂寿命はテロメアの「長さ」に規定され、A-T 細胞の短縮したテロメアをテロメラーゼ依存的に伸長することで早期分裂停止の表現型はバイパスされること、また②ATM はテロメアの長さ以外の何らかの「構造」の維持に関与しており、この欠損はテロメラーゼの発現によっても回復できないこと、を意味する。

c) テロメラーゼと ATM

ヒトでは、テロメラーゼの発現は厳密に制御されており、生殖細胞、幹細胞のみで高く発現し、体細胞ではほとんど活性が検出されない。一方、前述のように実験系マウスはヒトに比べもともとテロメア長が長く、またテロメラーゼ発現の制御もヒトほど厳密ではない。そのため、テロメア異常に起因する表現型がマウスでは検出されにくいことが考えられる。マウスではテロメラーゼの構成因子を欠失したノックアウト個体がすでに作出されており、ホモ接合体同士を数世代交配し、テロメアを人為的に短縮させたマウスでの表現型解析がしばしば行われている。ちなみに、テロメラーゼ RNA 成分 Terc の KO マウスは、3 世代目以降に脱毛、潰瘍等皮膚の異常が顕著になり、その程度はテロメア長と負に相関している。しかし、他のほとんどの臓器では老化様の症状が早期に発症するということはない¹¹⁾ (心臓疾患については後述)。

ところで、マウスの *Atm* 欠損マウスでは、ヒトの A-T 患者の場合に比べて軽度な神経症状、早期老化症状が観察されるにすぎない¹²⁾。DePinho のグループは、テロメラーゼ欠損と *Atm* 欠損をともにホモ接合体で持つマウスを作成し、テロメラーゼ欠損後 3-4 世代のマウスのテロメア異常の表現型が *ATM* の欠損により増強されることを報告した¹³⁾。さらに、二重欠損マウスでは調べたすべての細胞、組織で増殖の異常が観察され、多臓器不全、早期老化表現型を呈していた。このことから、彼らは *Atm* 欠損とテロメア異常 (正確にはテロメラーゼ欠損) が細胞レベル、個体レベルでの生存率を協調的に低下させており、それは幹細胞・前駆細胞レベルでの異常に由来すると主張している。

彼らの結果は、ヒト A-T の病態とテロメア構造、テロメラーゼ発現との関連を示唆していて興味深い。ただし、ATM は DNA 損傷チェックポイント情報伝達に関わり、その経路上で ATM の下流で働く因子、p53 がマウスの寿命制御に関わるという報告もある¹⁴⁾。ATM タンパク質の老化への寄与についてはさらに検討する必要があるだろう。

d) モデル生物での ATM とテロメラーゼの遺伝学

上述のように、ほ乳類の細胞レベル・個体レベルで ATM とテロメラーゼとが遺伝学的に関連していることが明らかになってきた。では、その制御の実体はどのよう

なものなのだろうか？

ATM はその構造のみならず、機能も進化的に保存されている。酵母のような下等真核生物においてもテロメア配列の維持に関与し、その機能不全が老化様の増殖停止を引き起こす¹⁵⁾。最近、テロメラーゼと Tell (出芽酵母における ATM) が協調的に (独立に) テロメア維持に働いていることが示され¹⁶⁾、酵母でもほ乳類と同様な制御が働いていることが明らかとなってきた。

我々は DNA とタンパク質を架橋後に免疫沈降し、回収された DNA 領域よりタンパク質の染色体上の分布を調べる方法 (クロマチン免疫沈降法) を用いた解析により、酵母 Tell がテロメア領域に結合していることを見出した。また、細胞周期同調実験により、Tell は複製期以外のテロメアに局在化し、複製期には Tell のホモログである Mec1 (ほ乳類の ATR に相当) が結合していることがわかった[投稿中]。この結果は、複製期に働くテロメラーゼ (と Mec1/ATR) と、それ以外の時期に働く Tell/ATM が独立にテロメア維持機能に関与しているという遺伝学的結果をよく説明する。我々は ATM/Tell が、テロメアを保護する構造 (キャッピング構造) の形成あるいは維持に関わっているのではないかと考えている。A-T 細胞ではテロメア DNA の核マトリックスへの付着が異常になっていること、*Atm*^{-/-}マウスで減数分裂時のテロメア機能が異常になっていること¹⁷⁾ などから、ATM ホモログによるテロメアの特異的構造の維持は種を越えて普遍的である可能性が高い。

e) Yet another mechanism? Post-mitotic な細胞での ATM 欠損と病態

ここまで、増殖期にある細胞での ATM の機能を主として述べてきた。しかし、ATM は神経細胞のように post-mitotic な状態にある細胞でも発現し、重要な機能を発揮している。

その名が示すとおり、ヒト A-T は ataxia (運動失調) を呈する神経変性疾患であり、特に小脳の変性が特徴的である。この原因として、特定の神経細胞がゲノムの不安定性に対して高感受性である可能性が考えられる。その一方、Shiloh らは A-T では活性酸素種 (ROS) の制御が異常になっており、その結果として酸化ストレスが亢進することが神経変性の原因であるという可能性を述べている¹⁸⁾。彼らの仮説は、ATM の欠損により DNA 損傷が恒常的に産生され、その修復のために NAD⁺ が消費される結果、細胞内の酸化還元状態が変化するというものである。ゲノム不安定化の副産物として酸化ストレスが増加するという魅力的な仮説であり、他の DNA 修復欠損病における神経変性も説明しうる。ただし、その妥当性については今後の検討を待たねばならない。

また、ATM タンパク質は細胞内でミクロソーム分画にも存在するため、核外でも何らかの機能をもつ可能性が指摘されている¹⁹⁾。ATM 欠損プルキンエ細胞では Ca²⁺ の流入に異常があり、この異常は加齢に伴い進行すること²⁰⁾、また A-T 繊維芽細胞で細胞外 Ca²⁺ の感知に異常があること²¹⁾、が報告されているが、これらが ATM 欠

損による直接の効果なのかどうかは今のところ不明である。

3. ヒトの疾病とテロメア: update

遺伝的なケース以外で、テロメア機能不全が疾患に関与している例が実際にあるのだろうか？ 最近、ヒトの心疾患の際に観察される心筋細胞のアポトーシスは、テロメア長の短縮およびテロメア結合タンパク質 TRF2 の発現低下に付随して起きることが報告された²²⁾。また、テロメラーゼ RNA を欠失後 5 世代経過したマウスでは、心筋細胞のアポトーシスの増加、心臓機能の異常が観察され²³⁾、逆にテロメラーゼを強制発現したマウス個体で、虚血による心筋細胞のアポトーシスの誘導が減少することが観察されている²⁴⁾。これらの結果から老化に伴う心疾患と心筋細胞の染色体テロメアの機能低下との関連が議論されている。また、テロメア長の短縮が血管上皮細胞の老化を誘導し、それが動脈硬化へと繋がる可能性が示唆されている²⁵⁾。興味深いのは、マウス個体を用いた実験で示された、力学的負荷や酸化ストレスにより心筋細胞のテロメア末端結合タンパク質 TRF2 の発現が減少しテロメア長が短縮する、という結果である。このことは、テロメアの機能不全が、過剰な細胞分裂だけではなく、細胞外からのストレスによっても引き起こされうることを示している。テロメア構造の変化により、ストレス後の染色体全般の構造 (の異常) をモニターするメカニズムが存在するのかもしれない。*in vitro* の実験でも、細胞老化がテロメア DNA の長さではなく、DNA 構造の変化によって誘導されることが示唆されている²⁶⁾。

4. DNA 損傷ストレスとテロメア

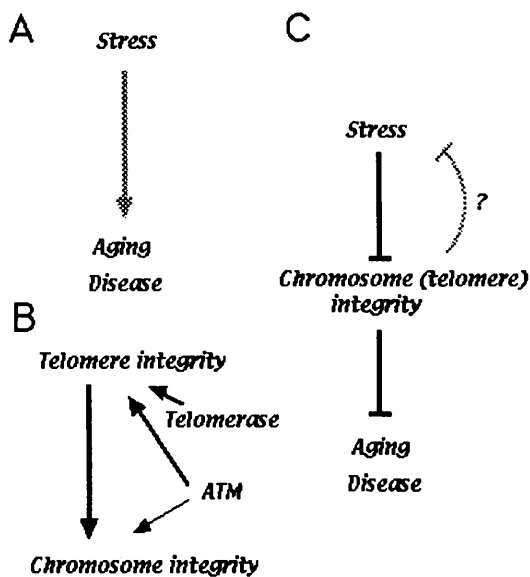
多様なストレスの結果生じる体細胞の損傷の蓄積、これが老化の主要因であると考えられている。ここでストレスの標的としてのテロメア DNA について考えてみたい。

テロメアの短縮はストレスの影響を受けるのだろうか？ これまでの実験から、40% hypoxia、ホモシステイン処理、低濃度の過酸化水素処理等の穏和なストレスによってテロメア短縮速度が速まり、それに伴い細胞の分裂寿命が短縮することが示されている²⁷⁾。テロメア配列 (ほ乳類では TTAGGG の反復) は配列上 dG が 3 つ連続するという特徴があるが、*in vitro* でこの配列は酸化ストレス、アルキル化などに高い感受性を示す²⁸⁻³⁰⁾。テロメア DNA 上の損傷が *in vivo* でも修復されずに蓄積し、複製の際のテロメア短縮速度を速めている可能性が考えられている。先に述べたテロメア機能不全との関連が示唆される疾病では、恒常的な酸化ストレスが発症と関係していることが知られており、興味深い。

5. 終わりに

染色体インテグリティ維持の必須要素であるテロメアを、構造を維持する側の因子 (テロメラーゼ、ATM) と構造を破壊する外的要因という面から見直してみた。強調したいのは、ストレス、老化 (早期老化)、染色体安定性がどれもテロメアと接点をもっているということであ

る(図)。テロメア長が本来の意味で個体の寿命を規定する時計である可能性は低いと考えられるが、老化に伴って罹患率が増加する疾患、なかでも組織の再生能力の変化が引き金になる疾患では、テロメアを含めた染色体機能不全が関与している場合が予想以上に多いのかもしれない。ストレスと老化の間に染色体インテグリティ(あるいはテロメアインテグリティ)が介在する余地がどれほどあるのか、細胞レベルから組織・個体レベルまでのさらなる解析が必要であろう。



図

ストレス、染色体インテグリティと老化、疾病。A. ストレスによる老化、疾病の促進。B. ATM、テロメラーゼによるテロメアの維持と染色体の安定化。C. ストレスによる染色体インテグリティの低下、染色体不安定化によるストレスの増加による老化、疾病の促進(モデル)。

謝辞

本稿を書く機会を与えてくださった国立長寿医療研究センター・磯部健一部長に感謝申し上げたい。

引用文献

1. Bodnar AG, Quelling M, Frolkis M, *et al.* Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science* 279: 349-352, 1998.
2. Campisi J. Cellular senescence as a tumor-suppressor mechanism. *Trends Cell Biol* 11: S27-S31, 2001.
3. Parrinello S, Samper E, Krtolica A, *et al.* Oxygen sensitivity severely limits the replicative lifespan of murine fibroblast. *Nat Cell Biol* 5: 741-747, 2003.
4. Vulliamy T, Marrone A, Goldman F *et al.* The RNA component of telomerase is mutated in autosomal dominant dyskeratosis congenita. *Nature* 413: 432-435, 2001.
5. Mitchell JR, Wood E and Collins K. A telomerase component is defective in the human disease

- dyskeratosis congenita. *Nature* 402: 551-555, 1999.
6. Ruggero D, Grisendi S, Piazza F, *et al.* Dyskeratosis congenita and cancer in mice deficient in ribosomal RNA modification. *Science* 299: 259-62, 2003.
7. Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S, *et al.* A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science* 28: 1749-1753, 1995.
8. Metcalfe JA, Prkhill J, Campbell L, *et al.* Accelerated telomere shortening in ataxia telangiectasia. *Nat Genet* 13: 350-353, 1996.
9. Wood LD, Halvorsen TL, Dhar S, *et al.* Characterization of ataxia telangiectasia fibroblasts with extended life-span through telomerase expression. *Oncogene* 20: 278-288, 2001.
10. Takao N, Kato H, Mori R, *et al.* Disruption of *ATM* in p53-null cells causes multiple functional abnormalities in cellular response to ionizing radiation. *Oncogene* 18: 7002-7009, 1999.
11. Rudolph KL, Chang S, Lee H-W, *et al.* Longevity, stress response, and cancer in aging telomerase-deficient mice. *Cell* 96: 701-712, 1999.
12. Rotman G and Shiloh Y. ATM: from gene to function. *Hum. Mol. Genet.* 7: 1555-1563, 1998.
13. Wong KK, Maser RS, Bachoo RM, *et al.* Telomerase dysfunction and *Atm* deficiency compromises organ homeostasis and accelerates aging. *Nature* 421: 643-648, 2003.
14. Tyner SD, Venkatachalam S, Choi J, *et al.* p53 mutant mice that display early ageing-associated phenotypes. *Nature* 415: 45-53, 2002.
15. Naito T, Matsuura A and Ishikawa F. Circular chromosome formation in a fission yeast mutant defective in two *ATM* homologues. *Nat Genet* 20: 203-206, 1998.
16. Chan SWL and Blackburn EH. Telomerase and ATM/Tel1p protect telomeres from nonhomologous end joining. *Mol Cell* 11: 1379-1387, 2003.
17. Pandita TK. ATM function and telomere stability. *Oncogene* 21: 611-618, 2002.
18. Barzilai A, Rotman G and Shiloh Y. ATM deficiency and oxidative stress: a new dimension of defective response to DNA damage. *DNA repair* 1: 3-25, 2002.
19. Watters D, Kedar P, Spring K, *et al.* Localization of a portion of extranuclear ATM to peroxisomes. *J Biol Chem* 274: 34277-34282, 1999.
20. Chiesa N, Barlow C, Wynshaw-Boris A, *et al.* *Atm*-deficient mice Purkinje cells show age-dependent defects in calcium spike bursts and calcium currents. *Neuroscience* 96: 575-83, 2000.
21. Famulski KS, Al-Hijailan RS, Dober K, *et al.* Abberant sensing of extracellular Ca^{2+} by cultured ataxia telangiectasia fibroblasts. *Oncogene* 22: 471-475, 2003.
22. Oh H, Wang SC, Prahash A, *et al.* Telomere attrition

- and Chk2 activation in human heart failure. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 5378-5383, 2003.
23. Leri A, Franco S, Zacheo A, et al. Ablation of telomerase and telomere loss leads to cardiac dilatation and heart failure associated with p53 upregulation. *EMBO J* 22: 131-139, 2003.
24. Oh H, Taffet GE, Youker KA, et al. Telomerase reverse transcriptase promotes cardiac muscle cell proliferation, hypertrophy, and survival. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 10308-10313, 2001.
25. Minamino T and Komuro I. Role of telomere in endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 13: 537-543, 2003.
26. Karlseder J, Smogorzewska A and de Lange T. Senescence induced by altered telomere state, not telomere loss. *Science* 295: 2446-2449, 2002.
27. Von Zglinicki T. Oxidative stress shortens telomeres. *Trends Biochem Sci* 27: 339-344, 2002.
28. Oikawa S and Kawanishi S. Site-specific DNA damage at GGG sequence by oxidative stress may accelerate telomere shortening. *FEBS Lett* 453: 365-368, 1999.
29. Henle ES, Han Z, Tang N, et al. Sequence-specific DNA cleavage by Fe²⁺-mediated Fenton reactions has possible biological implications. *J Biol Chem* 274: 962-971, 1999.
30. Petersen S, Saretzki G and von Zglinicki T. Preferential accumulation of single-stranded regions in telomeres of human fibroblasts. *Exp Cell Res* 239: 152-160, 1998.

Telomere revisited: intersection of chromosome integrity, stress and aging

Akira Matsuura

Department of Geriatric Research, National Institute for Longevity Sciences
36-3 Gengo, Morioka-cho, Obu, Aichi 474-8522, Japan

Summary

Contribution of the replicative senescence to aging of tissues or organs has been still controversial. However, recent studies have implicated telomere dysfunction in several diseases. In this review we focus on the telomere as a target of cellular stresses, and discuss the possible relationship between chromosome integrity and aging, and the involvement of human premature syndrome proteins in the aging process.

Key words: telomere, replicative senescence, oxidative stress, chromosome integrity, ataxia telangiectasia.

【総説】

アルツハイマー病のワクチン療法

原 英夫

国立精神神経センター神経研究所疾病研究第6部室長
国立療養所中部病院長寿医療研究センター併任研究員

要約

アルツハイマー病に対するワクチン療法は、Schenk らが、前凝集 A β 42ペプチドをアジュバントと共に PDAPP トランスジェニックマウスに投与し、脳アミロイド沈着が減少したという報告より始まる。その後、アルツハイマー病患者への臨床治験(AN-1792)が開始されたが、phase II trial で、6%の患者に髄膜脳炎の副作用が起り、1名の死亡例も報告され、治験は中止された。ここでは、ワクチン療法の種類と免疫学的機序、およびワクチンによる脳の病理学的変化と副作用について考察した。さらに、我々が開発したアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターを用いたアルツハイマー病に対する経口ワクチン療法について解説を行った。

キーワード；アミロイドベータペプチド、抗体、APPトランスジェニックマウス、老人斑。

はじめに

アルツハイマー病は、痴呆性疾患の二大原因の1つであり、現在有効な治療法はなく、高齢化社会の進行と共に患者が増加し、社会的にも問題となっている。

アルツハイマー病の病理学的所見として、アミロイド β タンパクの凝集・沈着による老人斑の形成と異常タウ蛋白からなる神経原繊維変化(neurofibrillary tangles: NFT)の2つが大きな特徴である。アルツハイマー病の病態仮説として、現在ではアミロイドカスケード仮説が有力である。すなわち細胞外に分泌されたA β ペプチドが不溶化し凝集・蓄積することがアルツハイマー病の病態の本質であるという仮説である¹⁾。アルツハイマー病のワクチン療法の治療の根拠は、このアミロイドカスケード仮説を基盤としている。

1) アルツハイマー病の動物モデルに対するワクチンの開発

アルツハイマー病に対するワクチン療法は、Elan社のSchenkら²⁾が、pre-aggregated A β 42をアジュバントと共にPDAPP-Transgenic (Tg)マウスに筋肉投与し、脳アミロイド沈着が減少したという報告より始まる。PDAPP transgenic mouseは、PDGF promoterに変異型アミロイド前駆タンパク(amyloid precursor protein, APP)を組み合わせたもので、amyloid- β を大量に産生し、脳内に多くの老人斑を認めアルツハイマー病の病理学的特徴を示し、アルツハイマー病の動物モデルとして用いられている。Schenkらは、最

初6週齢のPDAPPマウスにpre-aggregated A β 42 100 μ gを計11回免疫し、13ヶ月齢になったマウスの脳を解析した。マウス血清中の抗A β 抗体価は、10,000倍以上に上昇した。pre-aggregated A β 42で免疫したマウスでは脳アミロイド沈着が消失し、変性軸索やアストログリオシスも有意に減少していた。さらに11ヶ月齢のマウスに同様のプロトコールで免疫したところ、A β 蓄積が15ヶ月齢では96%、18ヶ月齢では99%以上、コントロールに比べ減少した。Weinerら³⁾は、A β ペプチドをスプレーにてマウスの鼻粘膜に投与しても、抗体産生が誘導され、PDAPP miceの脳内の老人斑が減少した事を報告している。この方法で投与されたマウスの脳には、単核球(リンパ球)が浸潤しており、IL-4, IL-10, TGF- β を分泌していた。

Bardらは⁴⁾、A β に対するモノクローナル抗体(10D5, 3D6)をPDAPPマウスの腹腔に週2回、6ヶ月間投与した(Passive transfer)。脳アミロイド斑は80%以上減少したと報告している。また彼らはPDAPPマウス脳の未固定凍結切片上にミクログリア細胞と抗A β モノクローナル抗体を同時に加えたところ(ex vivo assay)、アミロイド斑が消失した。その機序としてミクログリア細胞のFc-receptor mediated phagocytosisによるアミロイド除去が考えられた。

これらのアルツハイマー病のモデルマウスの高次脳機能をwater maze test (T型水迷路試験)を用いて解析したところ、A β ペプチドの免疫投与により短期記憶や空間認知機能の改善が認められたという報告もされている^{5,6)}。

2) AN-1792 (QS21) 臨床治験

Elan社およびWyeth社によるアルツハイマー病患者への臨床治験(AN-1792)が開始された。AN-1792は、合成A β 42をアジュバント(QS21)とともに筋肉注射するもので、

連絡先：〒474-8522 愛知県大府市森岡町源吾36-3
Tel 0562(46)2311 ext. 840 Fax 0562(45)0184
E-mail hhara@nils.go.jp

投与された患者の血清中に Aβ に対する抗体も確認された⁷⁾。この患者血清抗体を用いて APP^{sw} x PS1^{M146L} マウスの脳切片を染色すると、老人斑(diffuse plaque)やくも膜下血管、穿通枝血管が染色され(血管壁に沈着した amyloid-β に反応)、thioflavin S による二重染色で同じパターンを示したことより、血清抗体はアミロイドのβシート構造を認識していることが判明した。一方この血清抗体は、ニューロンやグリア細胞を染色せず、アミロイド前駆タンパク(APP)や細胞内 Aβ とは反応しなかった。患者髄液中にも抗 Aβ 抗体が存在し、脳血液関門(blood-brain barrier, BBB)の障害の有無(髄液・血清アルブミン比、IgG index が正常)に関わらず抗体が検出されたことより、血清中の抗 Aβ 抗体が髄液中に移行しうることが考察された。また髄膜脳炎を起こした患者例では、中等度の抗体価の増加があり、メチルプレドニゾロンによる治療後に脳炎の症状は改善したが、髄液中の抗体価は治療前と同程度であった。

3) 剖検例の病理学的所見

2001年に始まった AN-1792 phase II trial で、6% (298名中 18名)の患者に髄膜脳炎の副作用が起こり⁸⁾、1名の死亡例も報告され、治験は 2002年1月に中止された。一方、placebo 投与群では、一例も髄膜脳炎の発症は無かった。髄膜脳炎は、初回ワクチン投与後3ヶ月以内に起こっており、大部分の患者は数週間で改善を示したが、4名の患者では再発があった。1名の死亡例は⁹⁾、72歳の女性で、5年の経過の緩徐進行性の記憶障害があった。この女性は、2000年7月から AN-1792(pre-aggregated Aβ₄₂; 50μ)を5回投与され、42週後の2001年5月に脳炎を発症している。治験は直ちに中断され脳炎の治療が行われたが、最初の治療より20ヶ月後の2002年2月に肺塞栓のため死亡した。この患者の脳組織を病理学的に詳細に検索したところ、新皮質では老人斑が消失し、それに伴うアストロサイトの増殖や変性軸索も消えていたが、神経原繊維変化、neuropil thread, アミロイドアンギオパチー(cerebral amyloid angiopathy, CAA)は残存していた (Table 1)。老人斑が消失している部位の中では、Aβ分解産物を貪食したミクログリアの像も認められた。この所見は、Aβに結合した抗体を Fc receptor を介してミクログリアが貪食していることを示している。大脳白質では、髄鞘繊維の減少とマクロファージの浸潤している部位が認められ、この部位は、MRI 画像上の高信号領域と一致していた。脳炎の所見としては、髄膜、髄膜血管

Table 1: AN-1792 投与後、死亡したアルツハイマー病患者脳の病理所見のまとめ (文献 9)

	Neocortex	Basal ggl, cerebellum
Aβ plaque	(-)(±)	(+++)
astrocyte cluster	(-)	(+++)
dystrophic neurites	(-)	(+++)
NFT	(++)	(++)
neuropil thread	(++)	(++)
CAA	(++)	(++)
Phagocytic microglia	(++)	(-)

NFT; neurofibrillary tangles, CAA; cerebral amyloid angiopathy.

周囲および大脳皮質への T 細胞の浸潤が認められ、この T 細胞は、CD3⁺CD4⁺CD45RO⁺T cell であった。CD8⁺T cell と B cell の浸潤は認められなかった。

先ほど述べたように、患者血清中の抗 Aβ 抗体は、ニューロンやグリア細胞とは反応しなかったことより、抗体による脳の炎症が起きたとは考えにくい。Elan 社による AN-1792 ワクチンも鼻粘膜に投与するワクチンもアジュバントを必要としている。アジュバントは、強い免疫活性化作用があり、Tリンパ球などの細胞性免疫も惹起する。このため、一部の患者では Aβ または APP 反応性 Th1 type CD4⁺ T cell が脳に浸潤し、アレルギー性実験的脳脊髄炎様の髄膜脳炎を引き起こしたのではないかと推察される。

AN-1792 ワクチンにより、血清中に抗 Aβ 抗体ができ、大脳皮質の老人斑も消失したことより、病理学的には老人斑を除去するというワクチンの効果は認められた。しかし神経原繊維変化やアミロイドアンギオパチーが残存したことは、このワクチンの今後の課題となる。

4) AN-1792 ワクチンによる高次脳機能の改善

果たしてこの AN-1792 ワクチンにより、アルツハイマー病患者の高次脳機能が改善されたかどうかが問題となる。その答えとして Hockらは次のように報告している¹⁰⁾。彼らは、先述した APP^{sw} x PS1^{M146L} マウス (18ヶ月齢)の脳切片を患者血清で染色し、老人斑の染色の程度で血清中の抗体価を測定した (Tissue amyloid plaque immunoreactivity assay, TAPIR assay)。AN-1792 投与された患者 24名、プラセボ投与群 6名の計 30名中 20名に抗 Aβ 抗体が陽性であった。アルツハイマー病患者の高次脳機能は、Minimal state examination (MMSE), Disability assessment for dementia (DAD), Visual paired associates test of delayed recall from the Wechsler memory scale という3つの試験で評価した。MMSE について経過を追って測定したところ、抗 Aβ 抗体陽性群では、1年後の MMSE で -1.4±3.5 点の減少であったが、未治療のコントロール群では、-6.3±4.0 点と著明に減少し痴呆が進行したと報告している。しかしこの報告では症例数が少なく、またアルツハイマー病患者の自然経過による MMSE の1年後の点数の減少は、一般に -3.9±3.7 点であり、報告にあるコントロール群の点数の減少の割合は大きすぎる懸念は残る。今後さらに多数例の解析が必要である。

5) ワクチンの作用機序

ワクチンによるβアミロイド除去の機序として、現在3つの説がある⁷⁾。第一の説は、Aβペプチドを投与し Aβ に対する抗体を体内で産生させ、老人斑の中の凝集した Aβ に抗体が結合し、Fc receptor を介してミクログリアが貪食することにより、老人斑が除去され、分泌された Aβ にも抗体が結合してミクログリアが貪食し、Aβ の神経細胞への毒性を抑え、痴呆の改善などの治療に結びつくと考えられている。第二の説は、Aβペプチドを投与し Aβ に対して産生された抗体は、Aβ の N 末のアミノ酸を主に認識して結合し、凝集・不溶化した Aβ を可溶化し、さら

に分泌された Aβ の凝集・沈着を抗体が抑制することにより、アミロイド沈着を減少させるという説である。第三の説は、Aβ に対する抗体は、血液脳関門を越えず、末梢血・末梢組織において Aβ を減少させることにより、脳組織から髄液を経由して Aβ を末梢血中に引き出すという Peripheral sink 仮説である^{11, 12)}。しかし Hock らは、AN-1792 を投与し抗 Aβ 抗体が陽性になった患者の血清および髄液中の Aβ 量は変化が無かったと報告している¹⁰⁾。この Peripheral sink 仮説に基づき、免疫反応を惹起せずに脳内 Aβ を減少させた論文を、Matsuoka 等が報告している。

6) B 細胞、T 細胞 epitope (図 1)

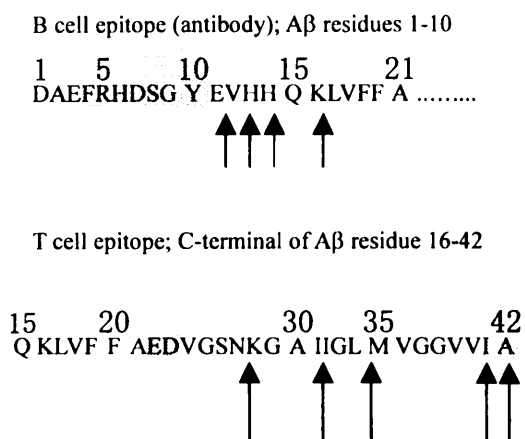
Aβ ペプチドワクチンにより体内で産生された抗体は、主として Aβ ペプチドの N 末の 3 番～10 番アミノ酸を認識し結合している B cell epitope)^{13, 14, 15)}。一方、T 細胞レセプターが認識する部位 (T cell epitope) は、Aβ ペプチドの後半部位が主である。

Monsonigo 等は¹⁶⁾、一部の健康高齢者やアルツハイマー病患者血中において Aβ タンパクに反応する T 細胞が増加していることを報告している。これは一般的に加齢と共に免疫力が低下する事実と相反する事象であり、AN-1792 ワクチン投与で報告された髄膜炎の発症の背景と考え合わせても興味深い。Aβ 反応性 T 細胞は、主として Aβ ペプチドの 16～33 番アミノ酸を認識しており

(HLA-DR 拘束性において)、特に 22、23 番アミノ酸の Ala 置換により T 細胞の増殖が著明に減少するので、この部位が T 細胞の反応に重要であると考えられている。さらに Aβ ペプチドの 28～42 番アミノ酸に反応する T 細胞もあり、この T 細胞は、Aβ 1-40 ペプチドに反応しないことから、Aβ ペプチドの C 末の 41～42 アミノ酸が T 細胞の認識に重要である。この Aβ 反応性 T 細胞が分泌するサイトカインは、IL-5、IL-13 (33%)、IFN-γ (4.5%)、IL-10 (3%)、IL-12 (0.77%) と、Th0、Th1、Th2 サイトカインが混在していた。

今後のワクチンの改良型として、T cell epitope を欠き B cell epitope のみを含む Aβ ペプチドの N 末の短いペプチドに T 細胞が認識できるキャリアタンパクを結合させ、

図 1



Th2 アジュバント (Th2 T cell を主として活性化する) とともに免疫する方法が発案されている。この場合、キャリアタンパクの種類および Th2 アジュバントがどの程度、Th1 T 細胞の活性化を抑制できるかが問題となる。一方、Aβ に対するモノクローナル抗体を直接血中に投与する passive transfer の有効性もマウスの実験で証明されており⁴⁾、欧米では治験が行われている。抗体の passive transfer の問題点として、投与したモノクローナル抗 Aβ 抗体に対する抗体 (抗イデオタイプ抗体) が、体内で容易に産生されやすいことである。そのため複数回の投与が困難となる可能性がある。

7) アデノ随伴ウイルスベクターを用いた経口ワクチン療法の開発

我々は、副作用の少ないワクチン療法として、アデノ随伴ウイルスベクターを用いたアルツハイマー病に対する経口内服治療法の開発を行った。腸管粘膜免疫系は、Th2 type T 細胞が誘導されやすい点に着目した。アデノ随伴ウイルスベクターに Aβ cDNA を組み込み、このリコンビナントアデノ随伴ウイルスを経口投与し、腸管上皮細胞に感染させる。そして Aβ 抗原を腸管細胞に発現させ、腸管粘膜免疫系に抗原提示し、Aβ に対する抗体産生を誘導するのが目的である (図 2)。アルツハイマー病の動物モデルである APP-Tg マウス (Tg2576) にウイルス粒子を 1 回のみ経口投与した。

12～13 ヶ月齢の APP-Tg マウス脳組織を免疫染色で詳細に検索した結果、治療したマウス脳において明らかにアミロイド沈着・老人斑形成がコントロールに比べ減少していた (図 3)。他の臓器に炎症反応が起こっていないか、各臓器の組織を検索したが、最も炎症が起こりやすいと考えられる脳および腎臓を含め、諸臓器に T 細胞の浸潤や炎症所見は認められなかった。

1 成人の約 80% は、アデノ随伴ウイルスの既感染があり、ウイルスそのものはヒトに対して病原性は無いとされている。アデノ随伴ウイルスベクターの経口投与の利点としては、1 回の投与により、比較的長期 (約 6 ヶ月間) に腸管において抗原提示ができ、しかも胃液などにより分解されにくく、腸管上皮細胞に感染後は大部分が episomal として核内にとどまり、細胞内でウイルスは自己増殖せず、他の臓器への拡散・感染も無い。Th1 type の T 細胞性免疫は惹起されず抗体産生のみ誘導するなどが挙げられる。またアジュバントを必要としないため強い免疫反応を起こさず、Th1 CD4⁺T 細胞による髄膜炎などの副作用も軽減できると考えられる。

終わりに

アルツハイマー病の治療法としては、非ステロイド性抗炎症剤 (NSAIDs)、コレステロール代謝改善剤、BACE inhibitor、γ-secretase inhibitor、neprilysin、insulin-degrading enzyme 等が考案されているが、それぞれに問題点が残されている。ワクチン療法が、一定の効果を示したことは朗報であり、今後は副作用の少ないより安全なワクチンの開発が期待される。

図2

Aβ発現アデノ随伴ウイルスベクター(AAV)を用いた経口ワクチン療法

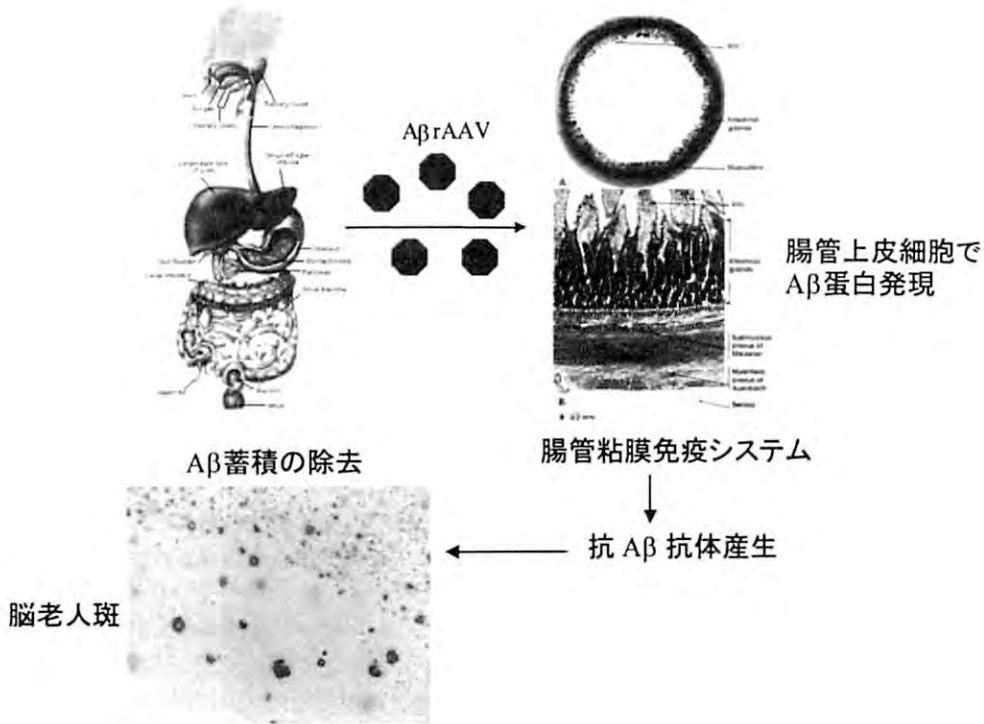
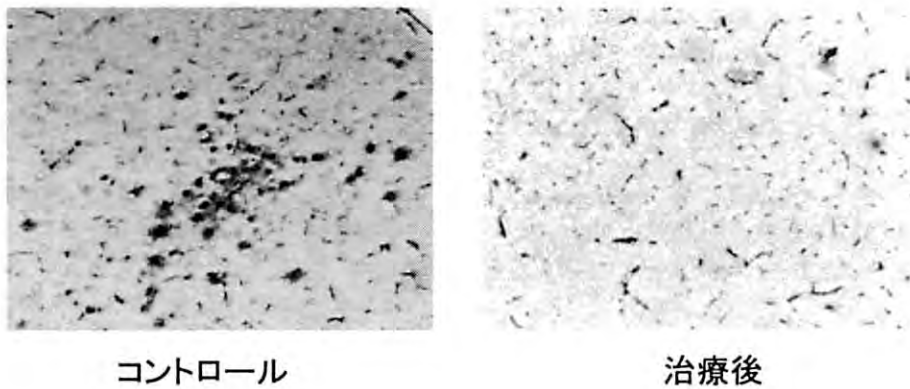


図3

APPトランスジェニックマウス脳老人斑
経口ワクチン投与前後の比較



引用文献

1. Hardy, J. and Selkoe, D.J.: The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 297: 353-356, 2002.
2. Schenk, D., Barbour, R., Dunn, W., et al.: Immunization with amyloid-β attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 400:173-177, 1999.
3. Weiner, HL., Cynthia, A., Lemere, Ms. et al.: Nasal administration of amyloid-β peptide decreases cerebral amyloid burden in a mouse model of Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 48: 567-579, 2000.
4. Bard, F., Cannon, C., Barbour, R., et al.: Peripherally administered antibodies against amyloid beta-peptide enter the central nervous system and reduce pathology in a mouse model of Alzheimer disease. *Nat. Med.* 6: 916-919, 2000.
5. Janus, C. Pearson, J., McLaurin, J., et al.: Aβpeptide immunization reduces behavioral impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease. *Nature.* 408: 979-982, 2000.
6. Morgan, D., Diamond, DM., Gottschall, PE., et al.: Aβpeptide vaccination prevents memory loss in an

- animal model of Alzheimer's disease. *Nature* 408: 982-985, 2000.
7. Hock, C., Konietzko, U., Papassotiropoulos, A., et al.: Generation of antibodies specific for β -amyloid by vaccination of patients with Alzheimer disease. *Nat. Med.* 8: 1270-1275, 2002.
 8. Orgogozo, J.-M., Gilman, S., Dartigues, J-F., et al. : Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after A β 42 immunization. *Neurology* 61: 46-54, 2003.
 9. Nicoll, JAR., Wilkinson, D., Holmes, C., et al.: Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid- β peptide : a case report. *Nat. Med.* 9: 448-452, 2003.
 10. Hock, C., Konietzko, U., Streffer, JR., et al.: Antibodies against β -amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neuron* 38: 547-554, 2003.
 11. DeMattos, RB., Bales, KR., Cummins, DJ., et al.: Peripheral anti-A β antibody alters CNS and plasma A β clearance and decreases brain A β burden in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98: 8850-8855, 2001.
 12. DeMattos, RB., Bales, KR., Cummins, DJ., et al.: Brain to plasma amyloid- β efflux: a measure of brain amyloid burden in a mouse model of Alzheimer's disease. *Science* 295: 2264-2267, 2002.
 13. McLaurin, J., cecal, R., Kierstead, ME., et al.: Therapeutically effective antibodies against amyloid- β peptide target amyloid- β residues 4-10 and inhibit cytotoxicity and fibrillogenesis. *Nat. Med.* 8: 1263-1269, 2002.
 14. Frenkel, D., Katz, O., Solomon, B.: Immunization against Alzheimer's β -amyloï plaques via EFRH phage administration. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97: 11455-11459, 2000.
 15. Bard, F., Barbour, R., Cannon, C., et al.: Epitope and isotype specificities of antibodies to β -amyloid peptide for protection against Alzheimer's disease-like neuropathology. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100: 2023-2028, 2003.
 16. Monsonego, A., Zota, V., Karni, A., et al.: Increased T cell reactivity to amyloid β protein in older humans and patients with Alzheimer disease. *J. Clin. Invest.* 112:415-422, 2003.

Vaccine therapy for Alzheimer's disease

Hideo Hara, M.D.

National Institute of Neuroscience, NCNP and
National Institute for Longevity Sciences
36-3 Gengo, Morioka-cho, Obu, Aichi 474-8522, Japan

Summary

In 1999, Schenk et al reported that vaccination of PDAPP-transgenic mice with synthetic A β 42 in complete Freund's adjuvant showed markedly decrease of the amyloid burden in the brain. The second trial of vaccine, AN-1792, for Alzheimer's patients was halted because of brain inflammation found in 6% of patients and one autopsy case was reported. Here, we comment the methods and the immunological mechanisms of vaccine and discuss the pathological changes in the brain and side effects by vaccine therapy. Furthermore, we present an oral vaccine therapy for Alzheimer's disease with the recombinant adeno-associated virus (AAV) vector that we developed.

Key words; amyloid- β peptide, antibody, APP transgenic mice, senile plaque.

【学会報告】

UK-Japan Conference Horizons in Aging and Health - New Targets for Therapies 参加記

磯部 健一

国立長寿医療研究センター・老化機構

2003年、7月14日(月)から16日までイギリスのNewcastleで日本と英国の老化の研究者を集めて、上記の研究会が開かれました。今年はヨーロッパは猛暑で、日本の参加者でロンドン、ヒースロー空港からニューカッスルに飛行機待ち(2時間遅れ)したヒトは、冷房のない温室のような待ち合い室で脱水状態になりました。それでも、ニューカッスルは古都、イギリスらしい落ち着いた雰囲気です。研究会はみのり多いものとなりました。私は1984年から2年ロンドンに留学していたのですが、ニューカッスルははじめて、夜遅く到着ということで、少し不安でしたが、飛行場には便が遅れたにもかかわらず、出迎えのヒトがいて助かりました。この研究会は2年前より、Edwardsonがたびたび日本をおとずれ、日本側は田平長寿研センター長を中心に、東邦の後藤教授、私(磯部)、森望が内容と人選を進めてきたもので、レベルの高い討論ができる研究会になりました。

第1日午前中にChallenge of agingの題でNewcastle大学の代表者として、Edwards教授がユーモアを交えて歓迎の挨拶をしたあとで、長寿研田平センター長が日本の老化研究の現状と長寿研がNational centerとして日本の老化、老年病研究の中心になると言う主旨の紹介をしました。英国の老化研究の中心人物であるTom Kirkwoodが老化はdamageの蓄積でおこり、長生きする種はmaintenanceの機構が備わっているという総論を話されました。そのあと、木谷先生のマウスをつかった長寿の研究、広川先生が免疫と老化が密接に関係するといったお話をしました。これらみなさんよく御存じだと思います。

次にUpstream Mechanisms of Aging 1のセッションでT. ZglinickiというNewcastle大学の教授がテロメアが短くなるのが細胞にとってストレスとなり細胞老化を引き起こすのだということを述べました。次に私(磯部)はROSや、UV Radiationといったストレスが老化促進に働くこと、それを防御する蛋白が存在することからはじめ、ストレス応答蛋白の生体機能解析をノックアウトマウスでおこなった結果を報告しました。テロメアの短縮と老化から癌への応用をNewcastle大学のDr. Saretzkiが話したあと、p38のリン酸化と細胞老化がテロメアの短縮からのシグナルから導かれるという興味深いお話を京都大学の石川冬木教授がされました。

昼食後、Upstream Mechanisms of Aging 2がはじまり、老人研の丸山部長がSMA30の一連のお話をしました。SMA30ノックアウトマウスはTNF α によるアポトーシスに

より感受性が高くなり、SMA30は抗老化分子としての機能を持つといった興味深い内容です。東邦の後藤教授は蛋白の酸化と分解が老化に重要な役割を担うことの総論から、Mitochondriaの蛋白のCarbonyl化等、あたらしい実験データを示されました。英国からLiverpool大のJackson教授はROSの老化への役割、特にMitochondria、筋肉に由来するROSの話をしてされました。国際バイオの田中部長がMitochondriaのSNPを調べた多くのデータから老化、老年病がMitochondriaの遺伝子型で決定されることを話されました。Mitochondriaの遺伝子型とROS産生との関係、老化、老年病との関係は疫学調査とbiologyともに重要だと感じました。Newcastle大学Dr. Courtがnicotineが神経保護作用を持つというたばこ愛好家の喜びそうな話題を提供しました。理研の西道先生はA-beta分解酵素であるnepriysinが老化で低下することが、Alzheimerの発症原因の1つであるという、Originalityの高い仕事を紹介しました。最後にMayler教授がUbiquitinと神経変性疾患の仕事を紹介しました。盛り沢山の興味深い仕事が出て来て1日でふらふらになりました。でも、夜はScience Musiumで食事をしながら、大きな画面のスポーツゲームでサッカーとバスケットを楽しみました。後藤教授は結構反射神経がいいことを発見しました。

2日目午前中は脳の老化です。まず、田平先生がアルツハイマーのワクチン療法の現状と経口ワクチンの試みをお話されました。副作用である脳炎の原因としての免疫T細胞の活性化が起きないワクチン開発ができればアルツハイマー型痴呆は克服される可能性があります。基礎実験のさらなる積み重ねでアルツハイマーの病態解明と免疫との関係を明らかにする必要性を感じました。Newcastle大学のKalaria教授は血管性痴呆の生物学という新しい分野を開発しています。ここにも、免疫学、基礎老化学がからんできそうです。長寿研の森部長は神経Shcとその下流のシグナル伝達系を生化学的に詳細な解析を行っています。Shcのうちp66は哺乳類の老化制御蛋白として知られています。NShcと老化、神経変性疾患との関係があるかも知れません。いずれにしろ基礎研究が重要なことには変わりはありません。

この後も続々面白い話が出てきたのですが紙面の関係上、飛ばしますが、英国からStem cellとagingで興味深い話があります。Durham大のLako博士は髪の毛から、血液系のStem cellを分化させたということです。孫悟空が何人もできるという話があったなと思いました。

Quintan 教授は水晶体形成が細胞老化と類似していて、p53 とか Chaperon とかが関係する興味深いものです。また、Booth という Epistem 社の研究者が腸管の stem cell の話をしました。この細胞は老化しないのです！。鍋島先生のクローットのその後の発展、長寿研池田部長の骨の老化の分子レベルの質の高い話題、慶応広瀬先生の百寿者のデータで、コレステロールと免疫の重要性、愛媛大の三木教授の高血圧を規定する遺伝子探すと、盛り沢山の大きな仕事の紹介がありました。と、おもうと、阪大花岡教授は DNA 修復という早老症に重要な分野の最先端の話をなさいました。アメリカで長く研究して日本にかえられた倉地先生は ASE (Age related stability

element) という遺伝子上の cis-element が老化遺伝子発現に関係するというマウスの仕事を紹介しました。アメリカから英国 Imperial College に移られた Prof. Nagase は metalloproteinase の世界を代表する 1 人です。会が終わってから彼の研究室に遊びに行きました。部下に日本人以外を雇って頑張っています。

盛り沢山の話題を一気に紹介しましたが、こういった色々な分野のヒトが老化ということで集まるのはおもしろいことです。Stem cell の話や、百寿者の話を聞いていると、細胞に寿命があるのかとか、個体の寿命ってなんなのだろうか? とか思えて来て、老化研究でとんでもない発見が近い将来おこる予感がしてきました。

複写される方へ

本誌に掲載された著作物を複写されたい方は、日本複写権センターと包括複写許諾契約を締結されている企業の従業員以外は、著作権者から複写権等の委託を受けている次の団体から許諾を受けて下さい。尚、著作物の転載・翻訳のような複写以外許諾は、直接本会へご連絡下さい。

107-0052 東京都赤坂 9-6-41 乃木坂ビル 9F 学術著作権協会
TEL: 03-3475-5618; FAX: 03-3475-5619; E-mail: kammori@msh.biglobe.ne.jp

Notice about photocopying (In the USA)

In order to photocopy any work from this publication, you or your organization must obtain permission from the following organization which has been delegated for copyright for clearance by the copyright owner of this publication.

Copyright Clearance Center, Inc.
222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923 USA
TEL: 978-750-8400; FAX: 978-750-4744; www.copyright.com

基礎老化研究 第27卷 第3号

平成15年(2003)11月17日

発行者 日本基礎老化学会
東京都板橋区栄町35-2 〒173-0015
東京都老人総合研究所内
電話 03-3964-3241

編集 編集委員会

印刷所 神谷印刷株式会社
東京都北区神谷1-20-8 〒115-0043

基礎老化学会サーキュラー 第62号

日本基礎老化学会 Japan Society for Biomedical Gerontology

2003年11月17日 発行

平成14年度第4回日本基礎老化学会理事会報告	1
平成14年度日本基礎老化学会評議員会	5
平成14年度日本基礎老化学会総会報告	5
E-mail 登録のお願い	6
事務局より	6

【平成14年度第4回日本基礎老化学会理事会報告】

日時：平成15年6月17日（火）17:00～

会場：ソフィテル ザ サイプレス名古屋

出席者：後藤佐多良、田平 武、石井直明、神田健郎、樋口京一、細川昌則、丸山直記、三井洋司、森 望、木村成道、近藤 昊、金子孝夫、新海 正 計13名

欠席者：小泉昭夫、佐藤昭夫、木谷健一、藤田美明、加治和彦、下川 功、廣川勝昱、安藤 進 計8名

I. 後藤会長挨拶

II. 審議事項

1. 田平大会長より、第26回日本基礎老化学会大会を、平成15年6月18日（水）、20日（金）まで、名古屋国際会議場において開催するとの宣言があった。

なお、本大会は老年6学会と合同で、第23回日本老年学会として開かれたものである。

2. 平成14年度決算報告を金子幹事ならびに木村監事がおこない承認された。

（別紙参照）

3. 平成15年度予算報告を金子幹事がおこない承認された。

（別紙参照）

4. 第28回日本基礎老化学会大会について後藤会長より報告があった。

大会長 林 泰史（東京都老人総合研究所・所長）

期 日 平成17年6月15日（水）～17日（金）

会 場 東京国際フォーラム（予定）

なお、この大会は第24回日本老年学会として老年6学会との合同開催である。

Ⅲ. 報告事項

1. 新役員について丸山理事より報告があった。

新役員は下記の通りである（任期：平成 15 年 4 月 1 日～平成 18 年 3 月 31 日）

- ・理事 後藤佐多良（会長）
石井直明、加治和彦、小泉昭夫、下川 功、田平 武、樋口京一、廣川勝昱、
細川昌則、丸山直記、三井洋司、森 望
- ・幹事 新海 正（庶務）、金子孝夫（会計）、白澤卓二（編集）
- ・監事 浦野四郎、神田健郎
- ・評議員 相垣敏郎、安藤 進、石神昭人、磯部健一、内田洋子、遠藤玉夫、小野哲也、
木谷健一、木村成道、腰原康子、小林裕太、近藤 昊、佐藤昭夫、城川哲也、
鈴木捷三、高木由臣、高橋良哉、田久保海誉、田中 慎、戸田年総、芳賀信幸、
樋上賀一、藤原美定、古川 清、古山達夫、細川友秀、本田修二、松尾光芳、
丸山和佳子、三木哲郎、宮石 理、宮坂京子、森 政之、山下 均

2. 第 25 回日本基礎老化学会シンポジウムについて丸山理事より報告があった。

本シンポジウムは第 7 回アジア・オセアニア国際老年学会議のサテライトシンポジウムとして開催される。

「Theoretical Backgrounds for Anti-Aging（仮題）」

世話人：丸山直記（東京都老人総合研究所）

日 時：平成 15 年 11 月 22 日（土曜日） 午前 10 時より

会 場：国際文化会館（港区六本木）<http://www.i-house.or.jp/>

参加費：日本基礎老化学会会員は無料、非会員は 3000 円（含む老化総説誌・「基礎老化研究」最新号）

なお、下記の特別講演と 5 人のシンポジストを予定している。

「Development of Caloric Restriction Mimetics as a Potential Anti-Aging Intervention for Humans」

Dr. George S. Roth (Health Gero Inc./NIA)

3. 第 27 回日本基礎老化学会大会について後藤会長より報告があった。

大会長：廣川勝昱、（東京医科歯科大学・教授）

期 日：平成 16 年 6 月 17 日（木）～6 月 18 日（金）

会 場：学術総合センター会議室（一橋記念館）

4. 後藤会長より前回の理事会で承認された規約改正について報告があった。今後は「 」内を追加した文言となる。

第 4 章 役員

第 14 条

理事は理事会を組織し、重要会務および緊急事項を処理する。理事は正会員の選挙により、総会の承認を経て定める。「また、本会理事会の推薦を受けた正会員 3 名以内を、総会の承認を経て理事とすることができる。」

第 15 条

評議員は評議員会を組織し、重要会務を審議し、会長の諮問に応じ必要と認める事項について助言する。評議員は正会員の選挙により、総会の承認を経て定める。「また、本会理事会の推薦を受けた正会員 10 名以内を、総会の承認を経て評議員とすることができる。」

5. 後藤会長より 19 期学術会議会員選出：第 7 部 癌・老化研究連絡委員会から、折茂 肇氏が選出されたとの報告があった。

6. 前回の理事会の決議事項である下記の 2 項目を再確認した。

a) 本年度の名誉会員推戴 能村哲朗、Denham Harman

b) 年会費改定（平成 16 年度より）

	一般	学生
現行	5,000 円	3,000 円
新	7,000 円	2,000 円

日本基礎老化学会
平成14年度(2002年度)決算報告
(平成14年4月1日—平成15年3月31日)

単位：円

収 入	予 算 (A)	決 算 (B)	差 (B - A)
会 費	2,710,000	2,638,750	- 71,250
正 会 員 会 費	〔 1,750,000 〕	〔 1,775,000 〕	
学 生 会 員 会 費	75,000	69,000	
賛 助 会 員 会 費	850,000	750,000	
入 会 金	30,000	40,000	
海 外 会 員 会 費	〔 5,000 〕	〔 4,750 〕	
広 告 料	30,000	0	- 30,000
会 誌 品 頒 布	60,000	96,800	+ 36,800
大 会 貸 付 金 返 金	300,000	300,000	0
寄 付 金	0	1,265,955	+ 1,265,955
雑 収 入	40,500	52,387	+ 11,887
前 年 度 繰 越	438,917	438,917	
収 入 合 計	3,579,417	4,792,809	+ 1,213,392

支 出	予 算 (A)	決 算 (B)	差 (B - A)
印 刷 費	1,200,000	608,580	- 591,420
シ ン ポ ジ ウ ム 費 用	300,000	300,000	0
理 事 会 経 費	200,000	189,910	- 10,090
第 26 回 大 会 貸 付 金	300,000	0	- 300,000
日 本 老 年 学 会 分 担 金	100,000	100,000	0
庶 務 経 費	100,000	322,018	+ 222,018
学 会 事 務 セ ン タ ー	1,100,000	931,041	- 168,959
業 務 委 託 費		〔 539,327 〕	
保 管 料		〔 75,600 〕	
郵 税		〔 120,500 〕	
そ の 他		〔 195,614 〕	
予 備 費	279,417	0	- 279,417
支 出 合 計	3,579,417	2,451,549	- 1,127,868
収入合計－支出合計＝次年度繰越総計 2,341,260 円			

日本基礎老化学会
平成15年度(2003年度)予算案
自平成15年4月1日
至平成16年3月31日

単位：円

収 入	予 算 (A)
前年度繰越	2,341,260
会 費	2,710,000
正会員会費	1,750,000
学生会員会費	75,000
賛助会員会費	850,000
入 会 金	30,000
海外会員会費	5,000
広 告 料	30,000
会 誌 頒 布	60,000
雑 収 入	40,500
収 入 合 計	5,181,760

支 出	予 算 (A)
印 刷 費	1,800,000
シンポジウム費用	300,000
第27回大会貸付金	300,000
理 事 会 費 用	200,000
日本老年学会分担金	100,000
庶 務 経 費	200,000
学会事務センター	1,100,000
予 備 費	1,181,760
支 出 合 計	5,181,760

【平成 14 年度日本基礎老化学会評議員会】

日 時：平成 15 年 6 月 18 日（水） 12：10～13：00

会 場：名古屋国際会議場

田平武大会会長挨拶のあと、総会に先立ち新海幹事より理事会報告が、金子幹事より会計報告が、木村監事より会計監査報告がなされ、総会議題が承認された。

【平成 14 年度日本基礎老化学会総会報告】

日 時：平成 15 年 6 月 20 日（金） 17：00～17：45

会 場：名古屋国際会議場

後藤佐多良会長挨拶のあと、報告ならびに審議事項として、

1. 平成 14 年度決算および会計監査
2. 平成 15 年度予算案
3. 第 27 回日本基礎老化学会大会
4. 第 28 回日本基礎老化学会大会
5. 第 25 回日本基礎老化学会シンポジウム
6. 規約改正
7. 年会費改定（平成 16 年度より）
8. 会員数（正会員、学生会員：480 名、賛助会員：11 団体、名誉会員：14 名）
9. 新役員

について、質疑応答がおこなわれ、満場一致で承認された。

その後、新名誉会員となった能村哲郎氏、Denham Harman 氏に対し名誉会員記が授与された。

【E-mail 登録のお願い】

新規あるいは変更されたメールアドレスは、下記宛に E-mail でお送りください。
ご協力よろしくお願い申し上げます。

E-mail 宛先 : jsbg@tmig.or.jp

日本基礎老化学会事務局

庶務幹事 新海 正

【事務局より】

入退会、住所変更、会費等についての手続きは、日本学会事務センターにて取り扱っています。

〒113-8622 東京都文京区本駒込 5-16-9 学会センターC21

Tel : 03-5814-5810 Fax : 03-5814-5825

日本学会事務センター 担当 : 金子恵久

また、入会申し込みにつきましては、日本基礎老化学会ホームページにも申し込み方法を掲載してありますので、ご利用ください。

日本基礎老化学会ホームページ

<http://www.tmig.or.jp/jsbg>

学会事務局へのお問い合わせ等は、e-mail、郵便、Fax でお願ひします。

〒173-0015 東京都板橋区栄町 35-2 東京都老人総合研究所内

E-mail : jsbg@tmig.or.jp Fax : 03-3579-4776

庶務幹事 新海 正

基礎老化学会サーキュラー 第 62 号

2003年11月17日 発行
日本基礎老化学会

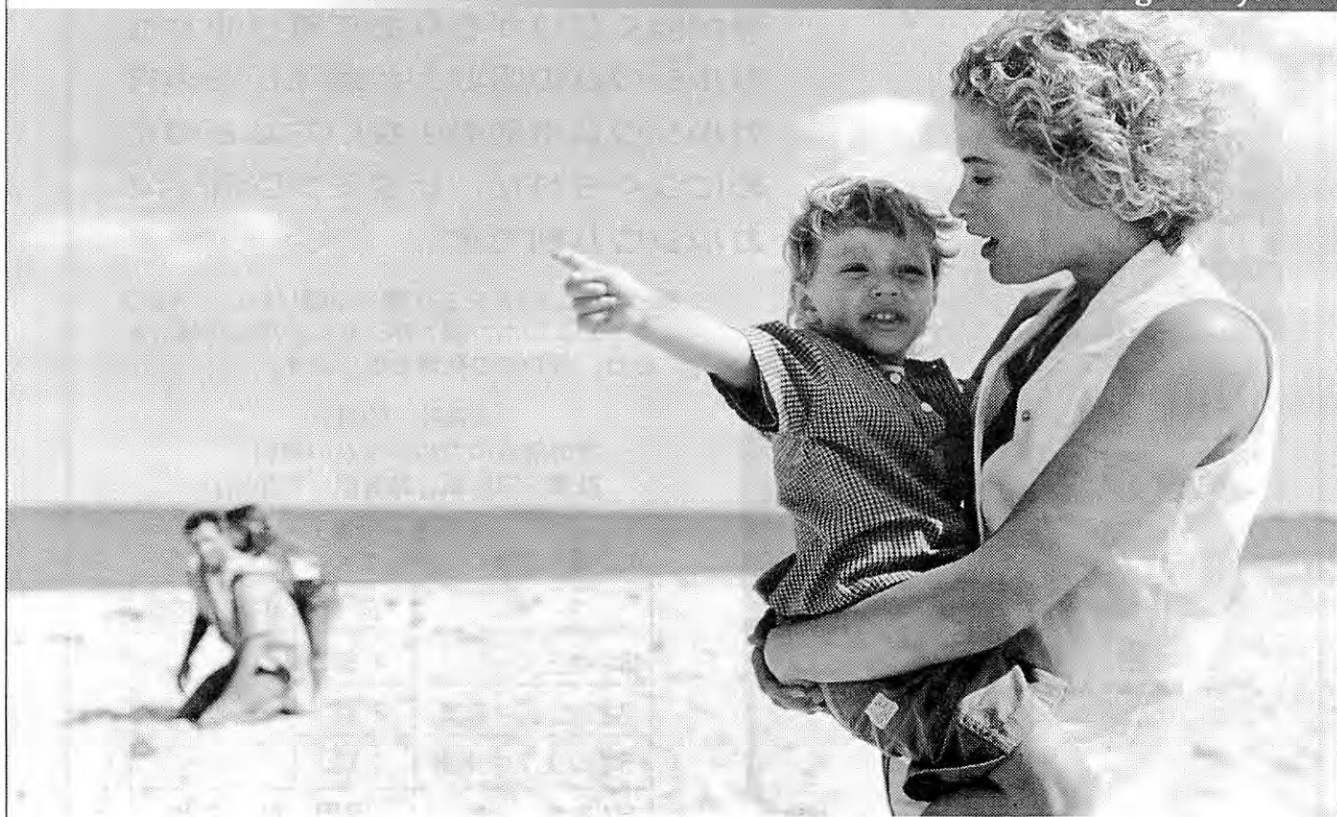
編集委員 白澤 卓二 (幹事)
事務局 〒173-0015
東京都板橋区栄町 35-2
東京都老人総合研究所

印刷所 神谷印刷株式会社
〒115-0043
東京都北区神谷 1-20-8



アベンティス ファーマは
革新的な医薬品を開発しています。

Our Challenge is Life



世界をリードする製薬会社アベンティス ファーマは、
人々のクオリティ・オブ・ライフの改善を目指して、糖尿病、がん、アレルギー
をはじめとするさまざまな疾病に対する治療薬の研究開発に取り組んでいます。
すばらしい人生をより満ち足りたものとするために。

アベンティス ファーマ株式会社

〒107-8465 東京都港区赤坂二丁目17番51号

<http://www.aventispharma.jp>

カルセ錠D3[®]は

カルシウムが効率よく吸収されるように、
ビタミンD₃を配合した
医薬品のカルシウム剤です。

骨が弱くなりがちなお年寄りや女性、
カルシウムの吸収力が衰えがちの方、
カルシウム摂取の少ない方などのた
めにつくられた、ビタミンD₃配合の
カルシウム剤です。

- ビタミンD₃とアミノ酸（塩酸リジン、アミノエチルスルホン酸）が、カルシウムの吸収を助け、骨や歯の発育を促します。

〔効能・効果〕

次の場合のカルシウムの補給：
妊娠・授乳期、発育期、老年期。

〔用法・用量〕

次の量を食後に服用してください。

年齢	1回量	1日服用回数
15才以上	4錠	3回
7才以上15才未満	2錠	
5才以上7才未満	1錠	
5才未満	服用しないこと	

〔成分〕(12錠中)

外皮	沈降炭酸カルシウム……………1,165mg
	グルコン酸カルシウム……………1,500mg
	(カルシウムとして計600mg)
	アミノエチルスルホン酸……………150mg
内核	コレカルシフェロール(ビタミンD ₃) ……400IU
	塩酸リジン……………120mg
	リボフラビン(ビタミンB ₂) ……5mg



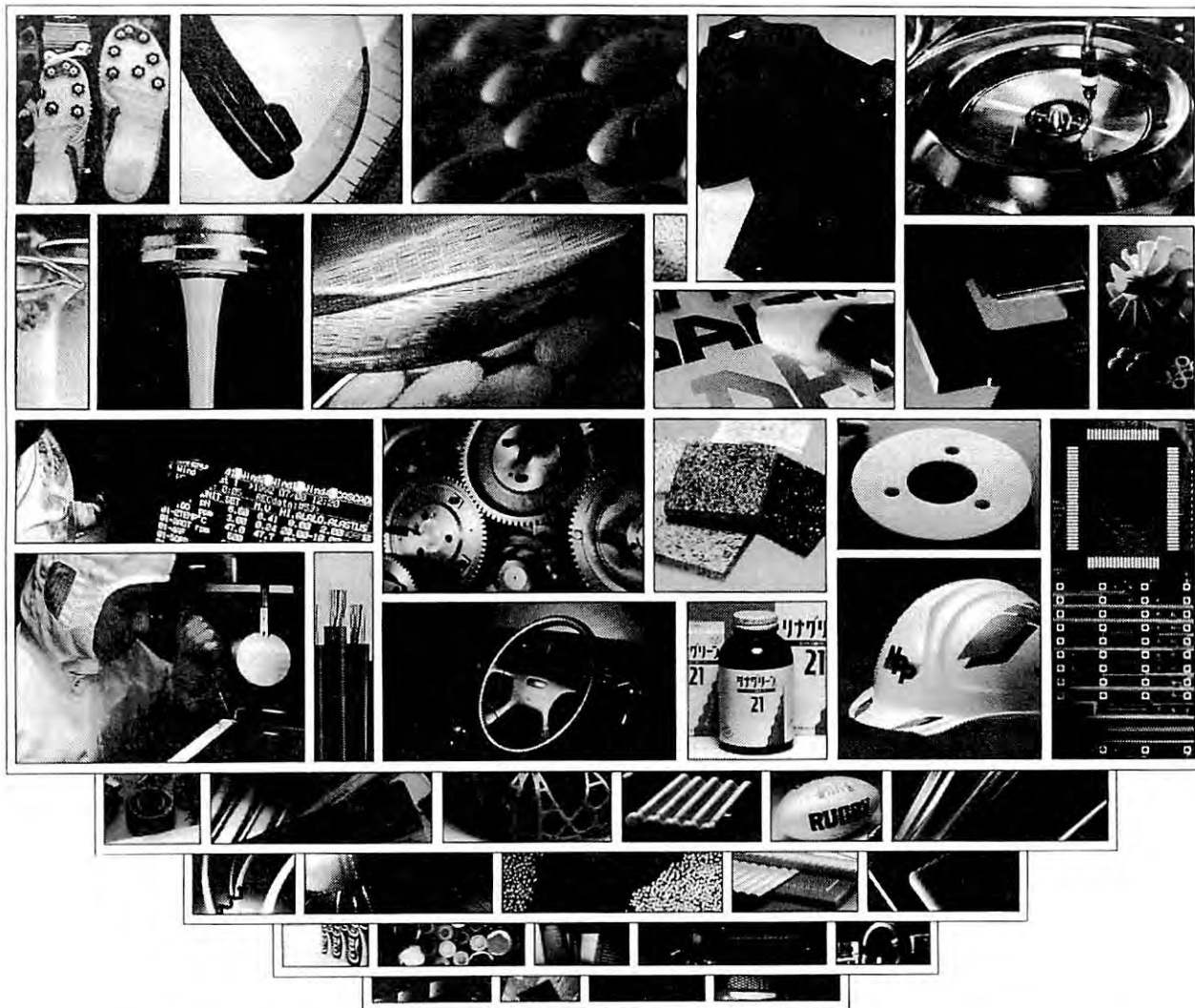
カルセ錠D3[®]



全業工業

〒112-8650 東京都文京区大塚5-6-15
TEL. (03) 3946-1111 (代表)

インターネット ホームページアドレス
<http://www.zenyaku.co.jp>



より広く、より深く。

広く、深く—今日もDICは次の可能性に向かって走りつづけています。ポリマーネットワーク型液晶、次世代エポキシ樹脂、機能性色素、先端複合材料、航空機用構造材料、不均質中空糸膜、藍藻スピルリナなど。多岐にわたる固有技術を通じてファインの世界に展開するDICは、『情報記録・電子材料』『新素材』『ライフサイエンス』などの先端分野でも着実に成果をあげています。

色彩の技術を多彩な技術に



〒103-8233 東京都中央区日本橋3-7-20 Tel.03(3272)4511 URL <http://www.dic.co.jp/>

次から次へ、
「安心」という名のプロダクツ。

女性を美しくするための化粧品が、女性を悩ませている。1980年、そんな問題を解決しようと無添加化粧品から始まったファンケルは、健康食品、発芽玄米、青汁など、枝葉を広げてきました。その根幹は、人。安心・安全・やさしさの実を育て続けます。

FANCL

<http://www.fancl.co.jp/>

株式会社ファンケル 〒231-8528 横浜市中区山下町89-1 ☎0120-34-2222



(社)日本通信販売協会会員

通信販売業界を代表する唯一の公益法人。広告適正化、アフターケア徹底等をめざし、昭和58年に設立。

健康って、おいしい。

MEIJI
明治乳業

MHNシリーズ

糖質の吸収が緩やかな流動食

インスロー Inslow™ 糖質調整流動食

さらに優れた
栄養管理を
カタチにしました。



当社独自の糖組成 “LOGIC” ロージック

LoGIC Low glycemic index carbohydrate composition
ロージック

パラチノースを主体に他の糖質を組み合わせた独自の糖組成です。



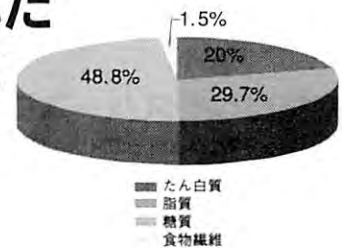
高MUFA脂質構成

日本人の栄養所要量とADA (米国糖尿病学会) の推奨量を考慮した高MUFAの脂質構成です。

- SFA: Saturated fatty acid (飽和脂肪酸)
- MUFA: Monounsaturated fatty acid (一価不飽和脂肪酸)
- PUFA: Polyunsaturated fatty acid (多価不飽和脂肪酸)
- 不明

バランスのとれたエネルギー構成

脂肪エネルギー比<30%
日本人の栄養所要量を考慮しています。



高齢者用食品の情報をインターネットホームページに開設しています。 <http://www.meinyu.co.jp/care/index.htm>

明治乳業株式会社 〒136-8908 東京都江東区新砂1-2-10 栄養販売本部 流動食G TEL 03-5653-0339 FAX 03-5653-0548

理研 メカブフコイダン



理研メカブフコイダンは、厳選されたメカブ(ワカメの孢子葉=生殖体)から独自の技術により抽出・精製・粉末化された多機能性食品素材です。

理研メカブフコイダンの特徴

- 賦形剤は全く含まれず、メカブ抽出物100%です。
- 海藻に特徴的に多い塩分、ヒ素、ヨウ素を精製の過程で十分低減しています。
- 粉末なので、成分は長期間安定です。
- 特殊な方法で粉末化しています。流動性があり、比重の重い粉末なので扱いやすく、錠剤やハードカプセルにも容易に使用することができます。
- 冷水には溶けにくいですが加温することにより溶解します。

理研メカブフコイダンの
構成糖、硫酸基の分析値例

フコース	23.9%
ガラクトース	21.0%
ウロン酸	2.4%
硫酸基	34.6%
合計	81.9%

弊社ではメカブフコイダンの生理活性について、大学との共同研究を行って来ました。これまで弊社では、メカブフコイダンの(1)免疫賦活作用(2)抗腫瘍・抗ガン作用(3)抗ウイルスについて研究を進め、独自のデータを取得しています。また、今後も継続して研究して行きます。



理研ビタミン株式会社

〒102-0083 東京都千代田区麹町5丁目1番 弘済会館ビル3階 TEL:03-5275-5132 FAX:03-5211-8098

打錠用滑沢剤

ポエムTR-FB

グリセリン脂肪酸エステル
(食品添加物)

特長

- 1 低添加量によりコストメリット効果が得られます。
- 2 タブレットに硬さと光沢を与えます。
- 3 粉体流動性を向上させ、粉体を打錠機の臼に正確に一定量充填させます。
- 4 圧縮成形品と打錠機の摩擦を低減させ、排出をスムーズにさせます。
- 5 植物由来の原料を使用し、狂牛病・アレルギー表示に対応しています。

粉体流動性の向上

【滑沢剤の粒度分布】

3.0μm以下 ■ 3.0~4.5μm ■ 4.5~10.1μm ■ 10.1μm以上 (メジアン径)

〈試験結果〉

● 粒度分布

(粒子が小さいほど滑沢性能良好)

ポエムTR-FB

5.6μm

シュガーエステル(A社)

20.7μm

0%

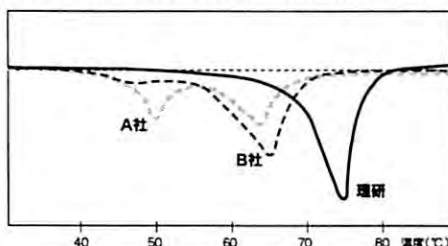
50%

100%

錠剤拔出しをスムーズにさせます

●ポエムTR-FBとシュガーエステルの抽出し圧及び融点の比較

DSC測定図
(mW)



理研ビタミン株式会社

本社別館/〒102-0083 東京都千代田区麹町5-1
TEL.03-5275-5132 FAX.03-5211-8098

大阪営業所/〒541-0059 大阪市中央区博労町3-6-1
TEL. 06-6282-6577 FAX. 06-6282-6588

<http://www.rike-vita.co.jp/>

Biochemical and
Pharmacological Laboratories Inc.

BPL Inc.



FORECS

(財)大阪産業振興機構認定企業

Biochemical and Pharmacological Laboratories Inc.

株式会社 生物技術研究所

株式会社 イーエムアイ

Environmental and Medical care Inc.

Environmental and
Medical care Inc.

EMI Inc.



人類永遠の願い「健康」の実現にむけて

BPLはコントラクト・ラボとベンチャー・ラボの融合をめざします
EMIはCROとして臨床治験を支援し、BPLと一体となって医薬品開発を支援します。

医薬品開発の各ステップをシームレスにサポートするシステムの構築をめざしています

■ BPLは20年にわたる多数の受託実績(*in vitro*試験, 薬効薬理試験, 薬物動態試験など)があります

■ BPLは試験系の検討などの基礎的検討を含めたコンサルティングの実績があります

■ 国内外の大学およびベンチャー企業との提携により研究開発を推進しています

提携大学: 愛媛大学, 鹿児島大学, 群馬大学, 東京大学, 東北大学, 山口大学(50音順)

提携ベンチャー企業: Alliance Protein Laboratories(米国), (株)ジーンケア研究所, (株)ファーマアライアンス(50音順)

■ 臨床を含めてシームレスに医薬品開発を支援します(2003年3月EMI設立)

■ 受託業務にかかわるご相談をおまちしております

BPL本社

〒584-0023 大阪府富田林市若松町東1-9-32

TEL: 0721-26-3033(代) FAX: 0721-26-3050

E-mail: info@bpl.co.jp URL: http://www.bpl.co.jp

EMI本社

〒541-0046 大阪府中央区平野町1丁目6-9 Kビル

8F

TEL: 06-6233-8260(代) FAX: 06-6233-8525

研究試薬なら
おまかせください

いわにくんが
世界よりお届けします



岩井化学薬品株式会社

本社 〒103-0023 東京都中央区日本橋本町3-2-70

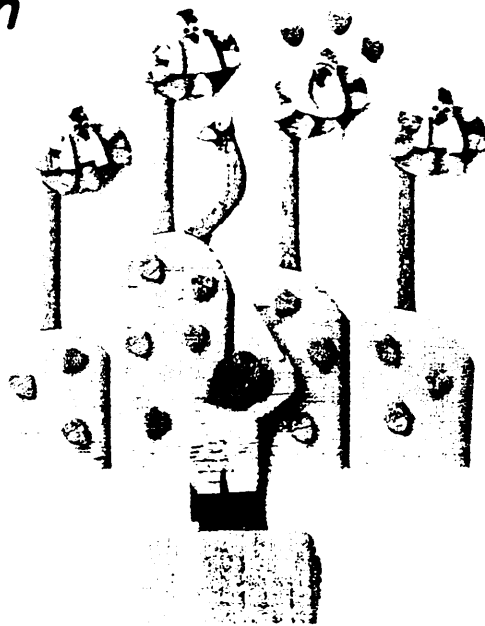
URL www.iwai-chem.co.jp

●営業1課	TEL:03-3864-1412	FAX:03-3864-1433
●営業2課	TEL:03-3864-1457	FAX:03-3864-1492
●営業3課	TEL:03-3864-1458	FAX:03-3864-1492
●営業4課	TEL:03-3864-1459	FAX:03-3864-1494
●営業支援課	TEL:03-3864-1432	FAX:03-3864-1497

●バイオ機器課	TEL:03-3864-1417	FAX:03-3864-1494
●筑波	TEL:029-847-0321	FAX:029-847-0326
●多摩	TEL:042-572-5421	FAX:042-572-5462
●三島	TEL:055-976-3081	FAX:055-976-3082
●横浜	TEL:045-974-4581	FAX:045-974-4585

Communication for Health

健康で豊かな社会づくり—
それは、医療と健康をつなぐ
私たちSRLグループの願いです。



主な事業内容

- 特殊および一般臨床検体検査の受託
- 調剤薬局業
- M RSA対策商品の販売など
- 病院検査機能の再構築構築
- 病院検査室の運営受託
- 滅菌業務の受託
- 診療所の開設・運営サポート
- 臨床試験検査の受託、コンサルティング
- 地域医療ITソリューションの提供

SIRIL

株式会社エスアールエル

本社：〒190-8567 東京都立川市曙町2-41-19
TEL：(042)526-7111(代表) <http://www.srl-group.co.jp/>

KIKKOMAN

キッコーマンは『本物』を追求しています

ブドウ種子ポリフェノール
(プロアントシアニジン)

Gravinol-T

飲料タイプ ・より透明に溶解
・プロアントシアニジン29%以上

丸大豆イソフラボンアグリコン
(ゲニステイン:ダイゼイン=約1:1)

SoyAct-T

飲料タイプ ・水溶性の粉末タイプ
・イソフラボンアグリコン3%以上

クランベリー抽出物

総有機酸10%以上
総ポリフェノール4.5%以上

クランベリーパウダー

果汁固形分50%以上

オーツ麦50EX

オーツ麦抽出物
(β-グルカン50%以上)

オーツ麦EX

オーツ麦抽出物
(β-グルカン10%以上)

グルコサミンMX

ビタミンCと鉄の新配合
(特許出願中)で効果増強

グルコサミン

天然高品質98%以上

〈発売元・お問い合わせ先〉

キッコーマン株式会社 バイオケミカル事業部 機能性食品グループ

〒105-8428 東京都港区西新橋2-1-1 TEL.03-5521-5497 FAX.03-5521-5498

全自動蛍光免疫測定装置

エバネット®EV20

小型なのに高感度&スピーディー。
簡単操作で高精度全自動測定が行えます。

■凝固・線溶	血清FDP・血漿FDP・尿FDP Dダイマー・PIC・ATⅢ
■肝炎マーカー	HBsAb・HBeAg・HBeAb HBcAb・HCVAb
■心筋マーカー	CK-MB・ミオグロビン
■炎症マーカー	CRP
■感染症マーカー	梅毒
■性ホルモン	HCG・LH・FSH・E2 プロゲステロン
■食中毒 毒素	SET・VT1/2



製造発売元
日水製薬株式会社
〒170-0002 東京都豊島区巣鴨2-11-1
TEL.03(3918)8171 (カスタマーサポート課)
ホームページ <http://www.nissui-pharm.co.jp>

ご購入に関するお問い合わせ先
札幌営業所 ☎011(242)8566(代) 大阪営業所 ☎06(6449)1500(代)
仙台営業所 ☎022(717)3401(代) 広島営業所 ☎082(243)2235(代)
東京営業所 ☎03(3940)6461(代) 福岡営業所 ☎092(475)7511(代)
名古屋営業所 ☎052(682)2818(代)

老年医学および関連領域の最新情報を盛りこんだYear Book

老年医学 update2003-04

好評発売中!



■編集 日本老年医学会雑誌編集委員会

■定価
(本体6,800円+税)
B5判・192頁

日本老年医学会雑誌第39巻(2002年)に掲載された「総説」と「老年医学の展望」の計12編をupdateしてまとめ、さらに、老化の基礎医学、高齢者の臨床医学、介護の領域から最新の話題をトピックスとして取り上げた最新情報満載の一冊。

日本老年医学会認定 老年病専門医制度研修カリキュラムに準拠

改訂版 老年医学テキスト



■編集 社団法人 日本老年医学会

■定価
(本体7,000円+税)
A5判・496頁・2色刷

老年医学研修の最も新しい標準テキストとして幅広く活用できる必備図書

- 日本老年医学会認定 老年病専門医の資格のための手引書
- 大学における老年医学教育カリキュラムのための教科書
- 日本老年医学会認定指導医が研修医を指導するためのガイダンス
- 高齢者医療に従事し、介護保険認定を行う医師のための参考書
- 在宅ならびに施設ケア、老人病院などに勤務する医師、看護師、コメディカルの学習用手引書 … などとして幅広く活用できる

※お申込み、お問い合わせは最寄りの医書取扱店または直接弊社営業部まで。



メジカルビュー社 | 〒162-0845 東京都新宿区市谷本村町2番30号 TEL.03-5228-2050 FAX.03-5228-2059
<http://www.medicalview.co.jp> E-mail(営業部) eigyo@medicalview.co.jp