

ジェロントロジー講義

2008.4.24

老化の理論と老年医学の役割

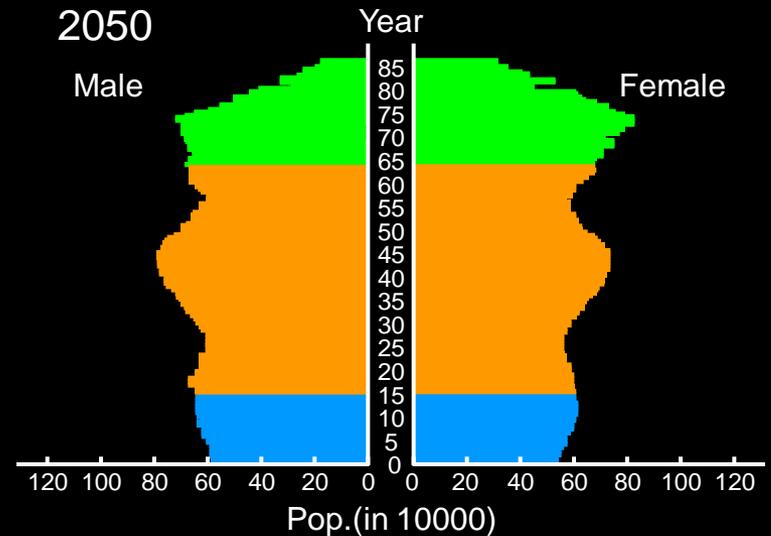
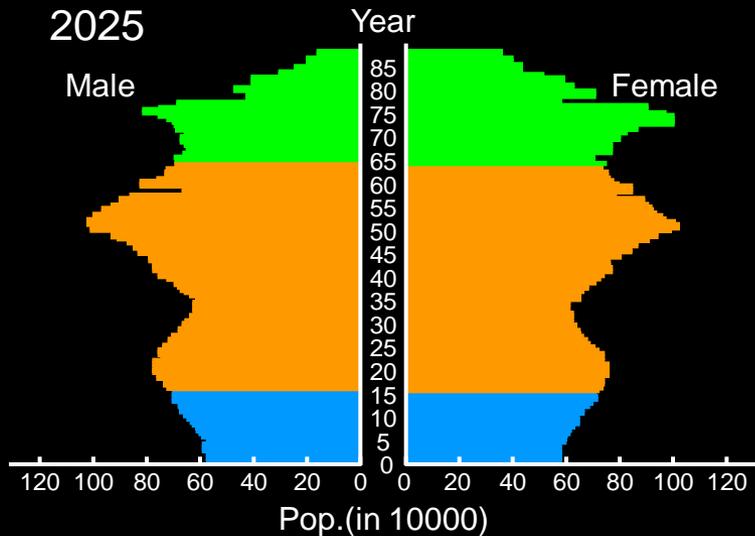
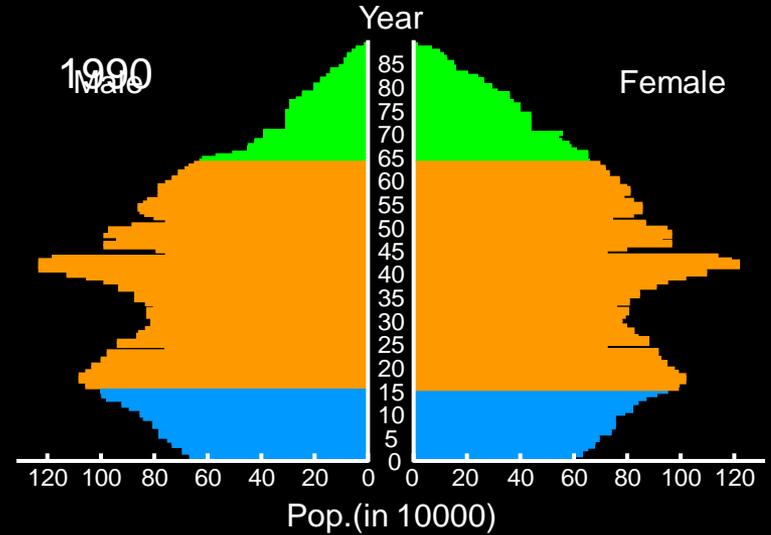
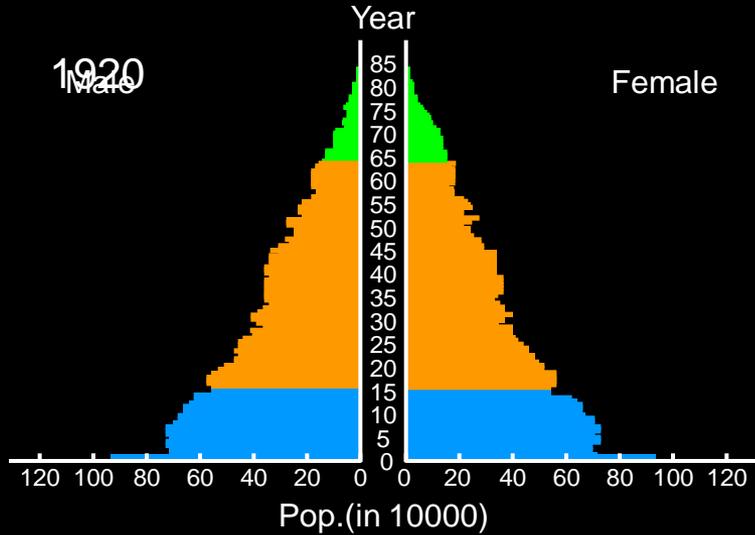
東京大学大学院医学系研究科加齢医学講座

大内尉義

‡:このマークが付してある著作物は、第三者が有する著作物ですので、同著作物の再使用、同著作物の二次的著作物の創作等については、著作権者より直接使用許諾を得る必要があります。

- 日本における高齢化の現状と特徴
- 老化とは？
- 老化のメカニズム
- 臓器の加齢変化と老年疾患－動脈硬化、骨粗鬆症、認知症について
- サクセスフルエイジングのための具体的な方法－生活習慣、ホルモン補充療法、ビタミンを含むサプリメントなど
- 健康寿命とは？

Age Profile of the Population in Japan

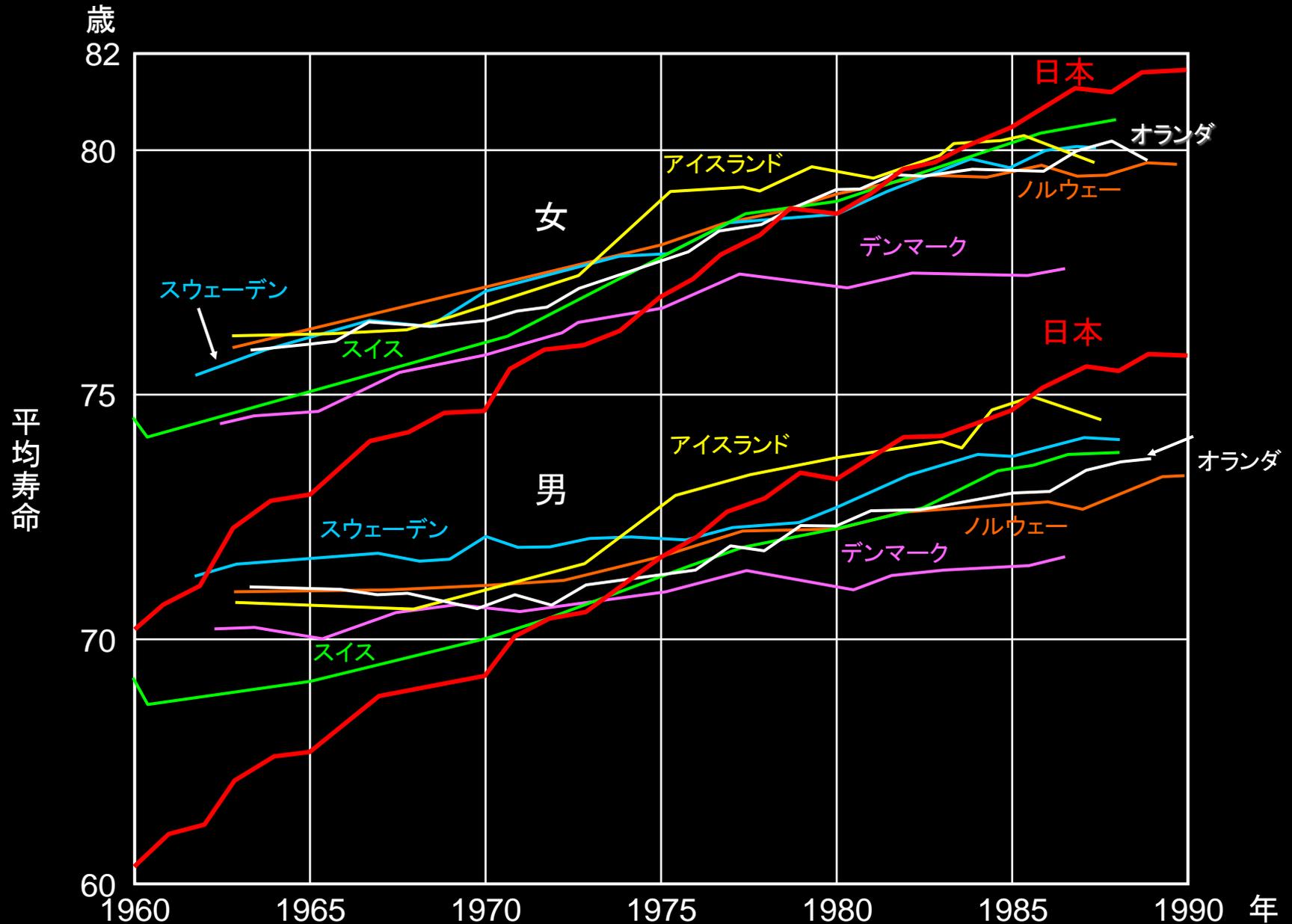


老年期の区分

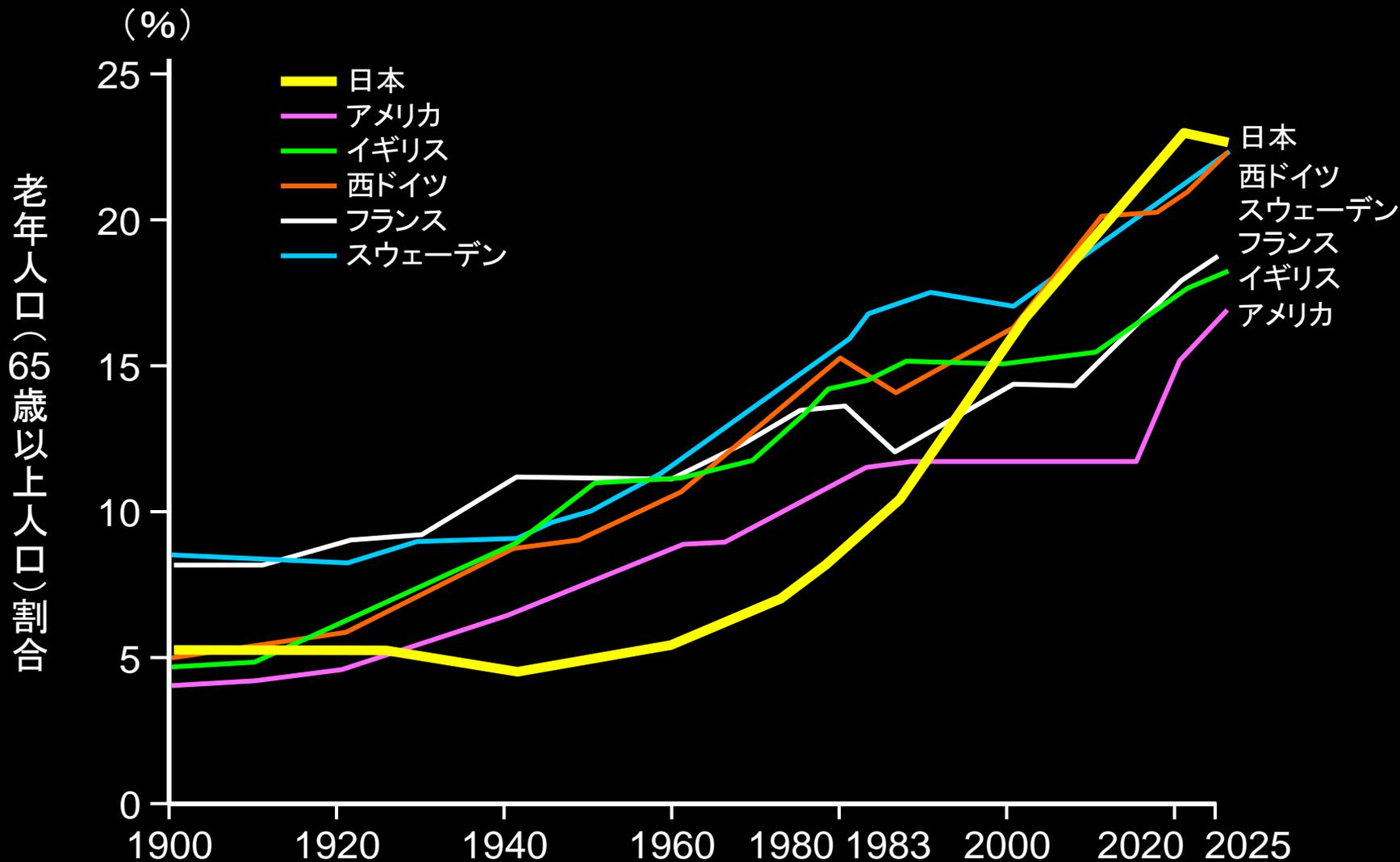
老年(高齢)前期(young-old)	65～74歳	前期高齢者
老年(高齢)後期(old-old)	75～89歳	後期高齢者
超高齢期(extremely old) (super-old)	90歳以上	超高齢者

(Neugarten)

日本人の平均寿命の延びと諸外国との比較

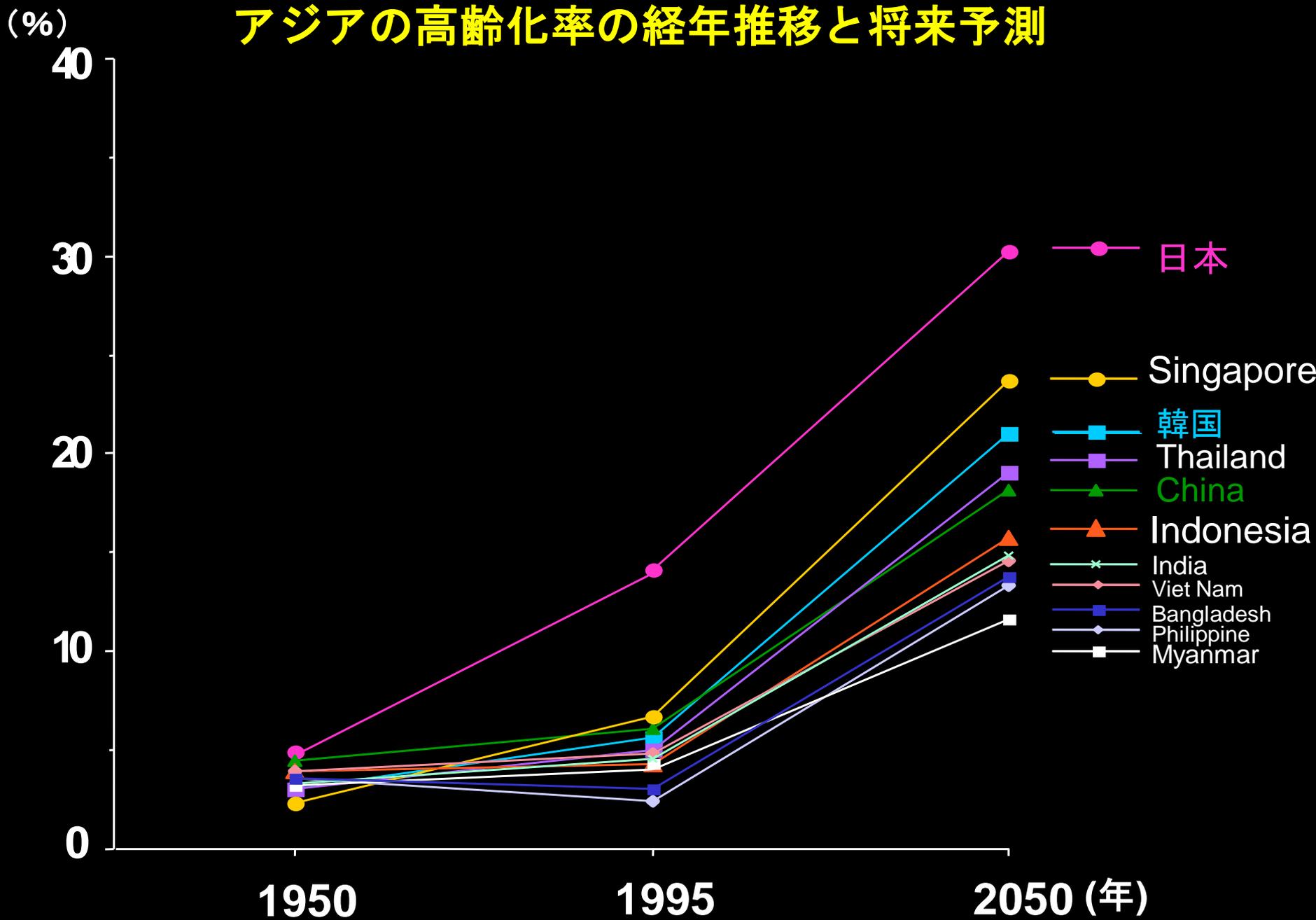


欧米先進諸国と日本の老年人口割合



資料：日本は総務庁統計局「国勢調査」及び厚生省人口問題研究所の推計に
外国は国連資料(UN Population Studies)に基づく

アジアの高齢化率の経年推移と将来予測



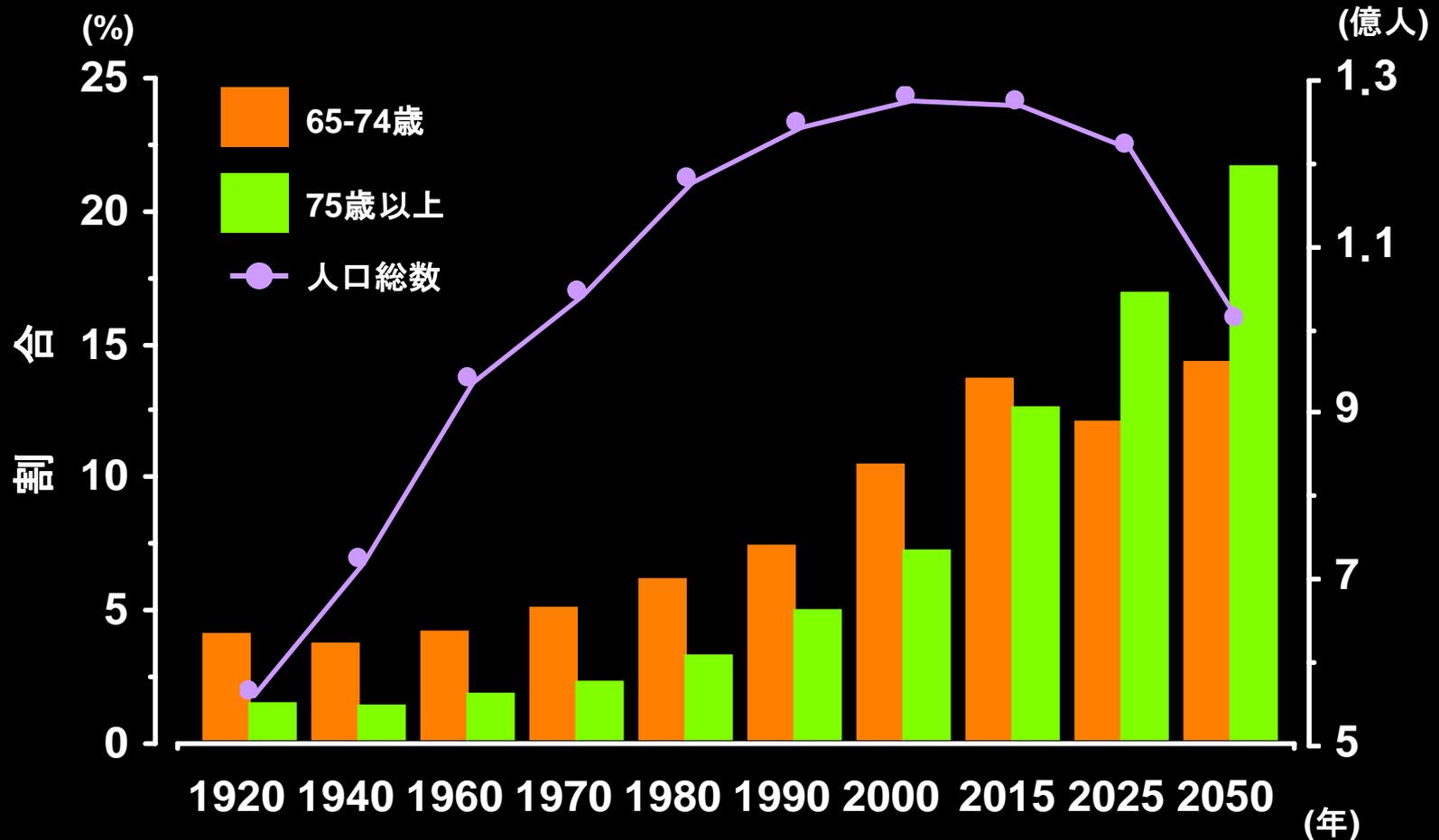
老年期の区分

老年(高齢)前期(young-old)	65～74歳	前期高齢者
老年(高齢)後期(old-old)	75～89歳	後期高齢者
超高齢期(extremely old) (super-old)	90歳以上	超高齢者

(Neugarten)

高齢人口の年次推移

—後期高齢者の増加が著しい—



高齢者の割合

高齢化社会 aging society **7%**(WHO)

高齢社会 aged society **14%**

超高齢社会 **25% ?**

老年学

gerontology

- 老年医学(齒学、精神医学含む)
- 老年社会学
- 基礎老化学

- 法学、経済学、理学、工学、薬学 etc.

老化の定義

●老化(現象)とは成熟期以後、加齢とともに各臓器の機能、あるいはそれらを統合する機能が低下し、個体の恒常性を維持することが不可能となり、ついには死に至る過程(現象)をいう。

◇加齢(現象)とは生後から時間の経過とともに個体におこるすべての過程(現象)をいう。

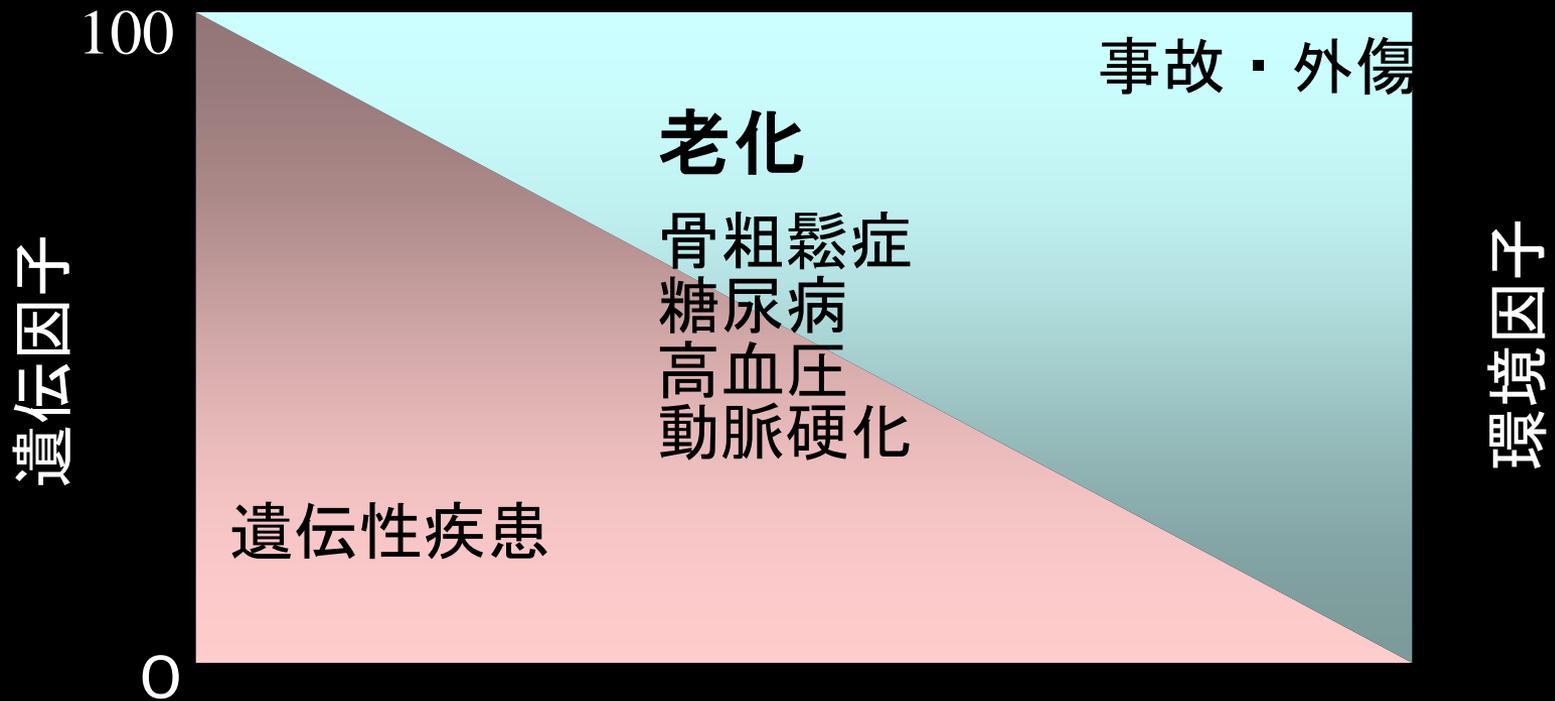
アンチエイジングの目的

病的老化を予防して健康で長生きしよう

Successful aging

老化はどのような機序で
起こるのか？

病気、老化の成り立ちと遺伝素因、環境因子



老化学説

- ①プログラム説(遺伝子説)
- ②エラー説
- ③cross-linkageによる蛋白の変性説
- ④フリーラジカル説
- ⑤免疫異常説
- ⑥代謝調節異常説

プログラム説

寿命は遺伝子によって制御されており、老化は遺伝子にプログラムされているという説

●これを支持する事実

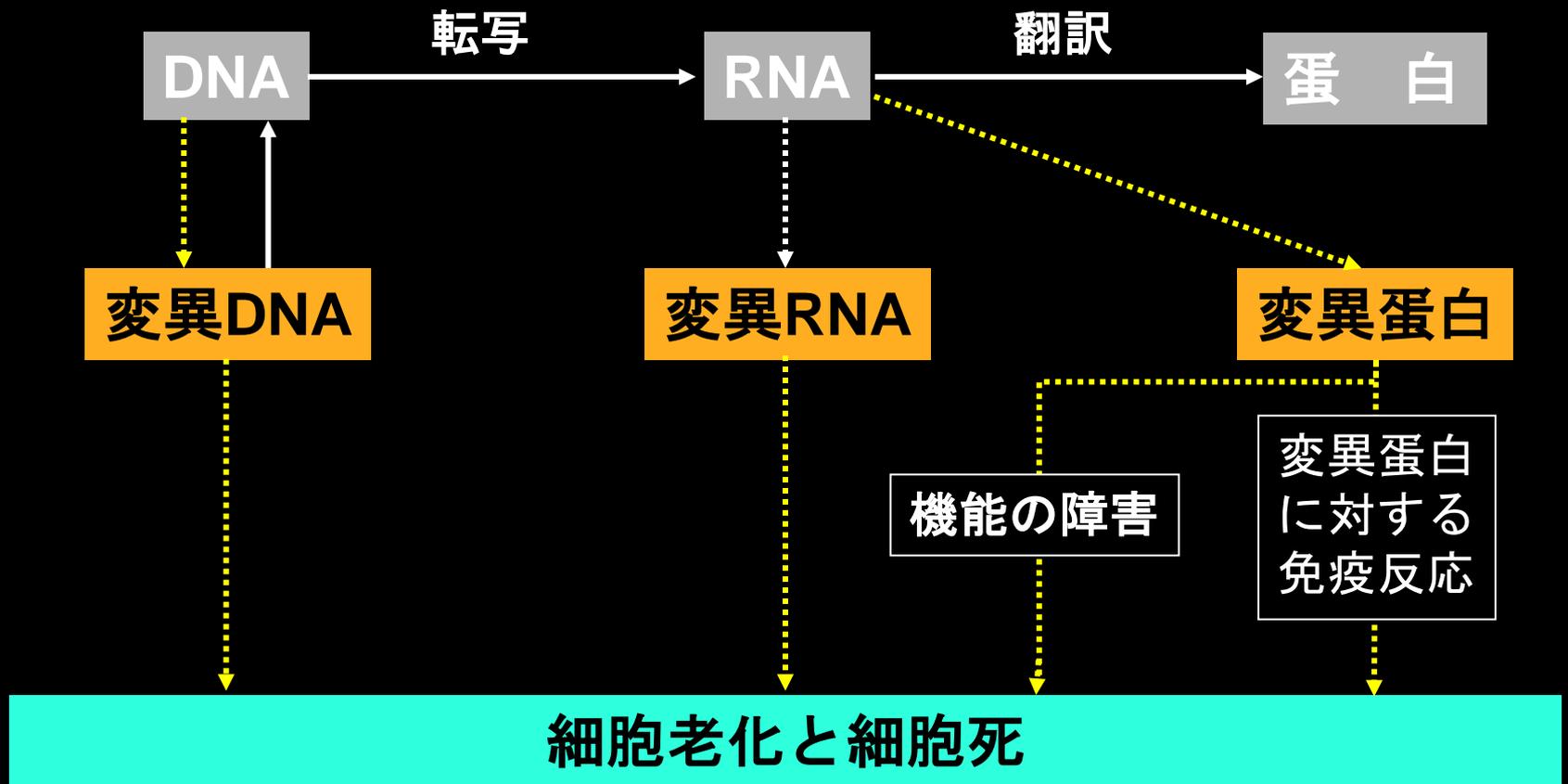
- ①動物はその種によって最大寿命が異なる。
- ②動物の交配により長命種、短命種、早老種などを作成しうる。
- ③一卵性双生児の寿命の差は2年以内と短い。
- ④人の細胞培養で胎児由来の繊維芽細胞は約50回分裂するが、成人由来の細胞では20回、ウェルナー症候群などの早老症の細胞では2回。
- ⑤動物の培養細胞で、寿命3年のマウス細胞の分裂回数は12回、寿命200年の亀では140回である。

エラー説

- DNA、RNA－蛋白合成系が突然変異、変性により変異しこの集積によって細胞の機能障害、老化をもたらすという説
- 高齢者の白血球、短命種のマウスの肝細胞に異常染色体が多く認められる
- Tリンパ球などの細胞老化に伴う突然変異率は指数関数的に増加し、細胞死に至る過程で50倍にもなる

細胞機能と老化に関する模式図

DNA-RNA-蛋白系に及ぼす老化の影響

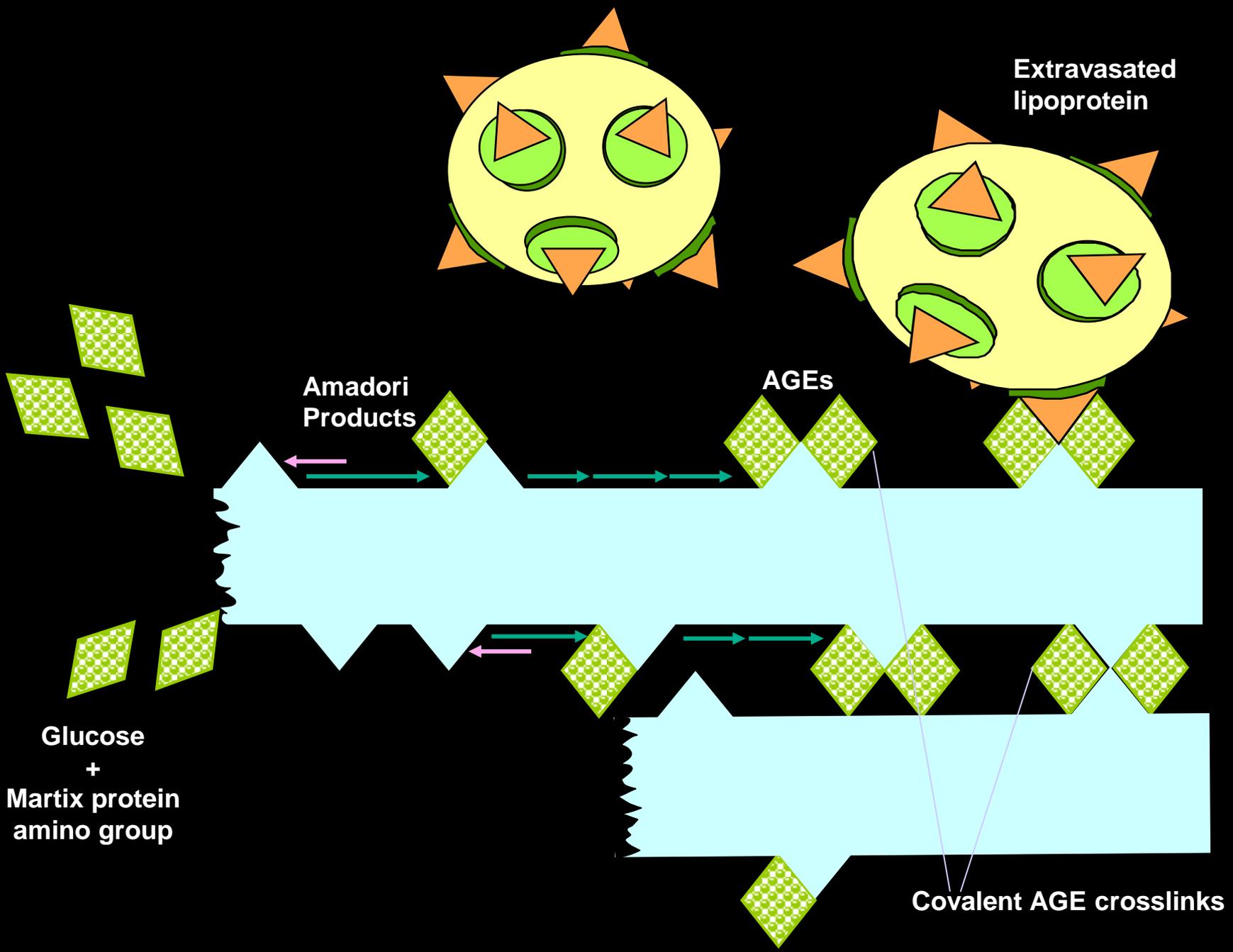


——> 正常の過程

.....> 細胞老化に導く可能性のある過程

クロスリンキング説

- cross-linking: 複数の反応基をもつ物質が架橋となり相異なる複数の高分子と結合して新しい高分子をつくること
→ 分解されにくく細胞障害をおこす可能性
- 蛋白の非酵素的糖化 (メイラード反応)
 - ◇ 糖分子が非酵素的に種々の蛋白と結合したもの
 - ◇ ヘモグロビンやアルブミンの非酵素的糖化
- メイラード反応後期段階生成物
 - ◇ メイラード反応後期段階生成物 (advanced glycation end products; AGE) の生成
 - ◇ コラーゲン、クリスタリン、ミエリン
 - ◇ 糖尿病の合併症、老化との関連
 - ◇ コラーゲン: 加齢とともにクロスリンキングが増加し、不溶化する。これらは、動脈や関節の硬化をきたす。



Extravasated lipoprotein

Amadori Products

AGEs

Glucose + Martix protein amino group

Covalent AGE crosslinks

フリーラジカル説

- 遊離電子を持つ分子を遊離基(フリーラジカル)という: O₂-(スーパーオキシド)、過酸化脂質
- 喫煙、紫外線、正常細胞の酸素反応の過程で作られる。
- フリーラジカルが蛋白、核酸、脂肪、コラーゲンなどに障害を与え、この蓄積が細胞機能を低下させ老化をひきおこすという説
- これを支持する事実
 - ①不飽和脂肪酸がフリーラジカル作用で過酸化脂質となり、細胞膜の変性をきたす。
 - ②リポフスチン(過酸化脂質の重合したもの): 老化した神経、筋細胞に沈着、加齢による沈着増加
 - ③スーパーオキシドの障害を防御するアンチオキシダントをマウスに投与すると寿命が20-30%伸びる。

免疫異常説

加齢に伴い変性蛋白が増加し、これに対して免疫担当細胞の機能低下により、自己抗体が増加する。こうして自己免疫反応が惹起され老化がもたらされるという説。

●リウマトイド因子、抗核抗体、抗甲状腺抗体などの自己抗体が加齢とともに増加する。

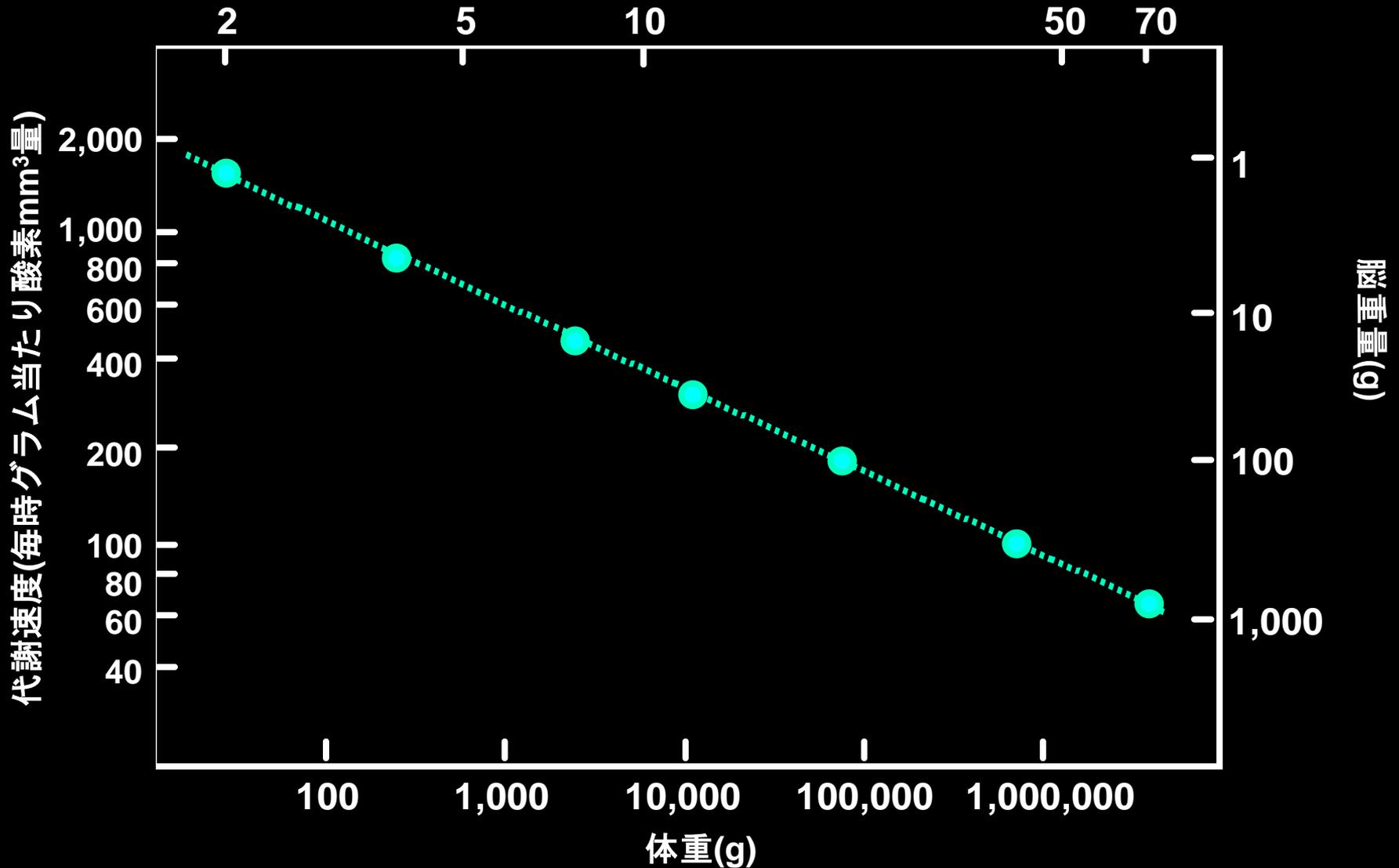
* 自己免疫疾患の多い女性が男性より長生きであることに矛盾する。

代謝調節説

- 細胞の代謝回転が細胞分裂速度に影響して、老化や寿命を支配するという説
- 動物の体重当りの酸素消費量と寿命との関係を調べると、それぞれの対数をとった数値との間には負の直線関係が認められる。
- カロリー制限が寿命を延長する

種々の動物における寿命と代謝速度のとの関連

寿命(yr)



新しい老化学説

①老化遺伝子：早老症候群の原因遺伝子の同定(1996)

②細胞分裂能を決定する機構(分裂時計)と老化(1996)
テロメア／テロメア合成酵素

③Klothoマウスの開発とkl遺伝子／KL蛋白の発見
(1997)

④プログラムされた細胞死(apoptosis)と老化

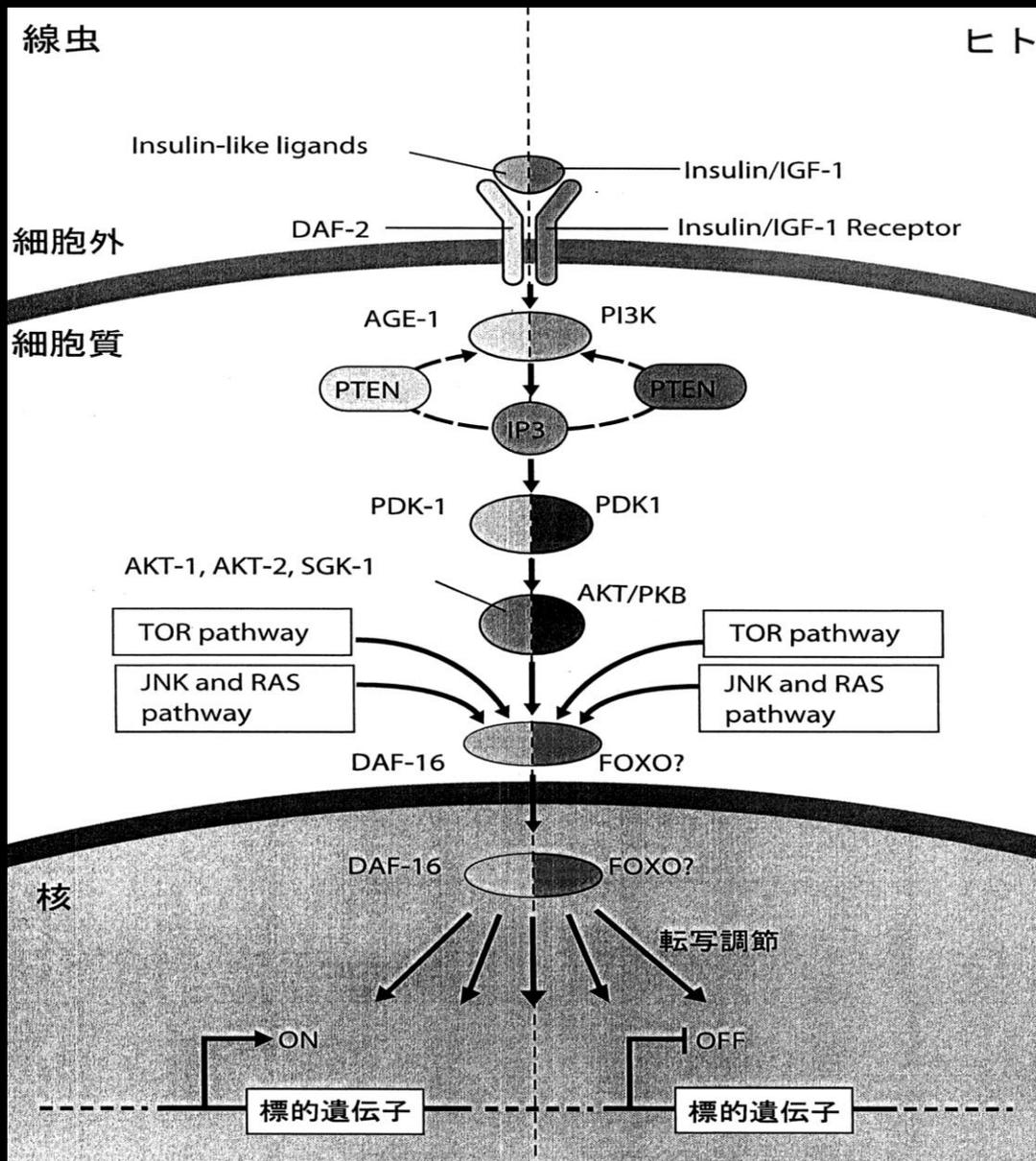
⑤細胞老化を司る物質 sirt1

老化／抗老化遺伝子探し

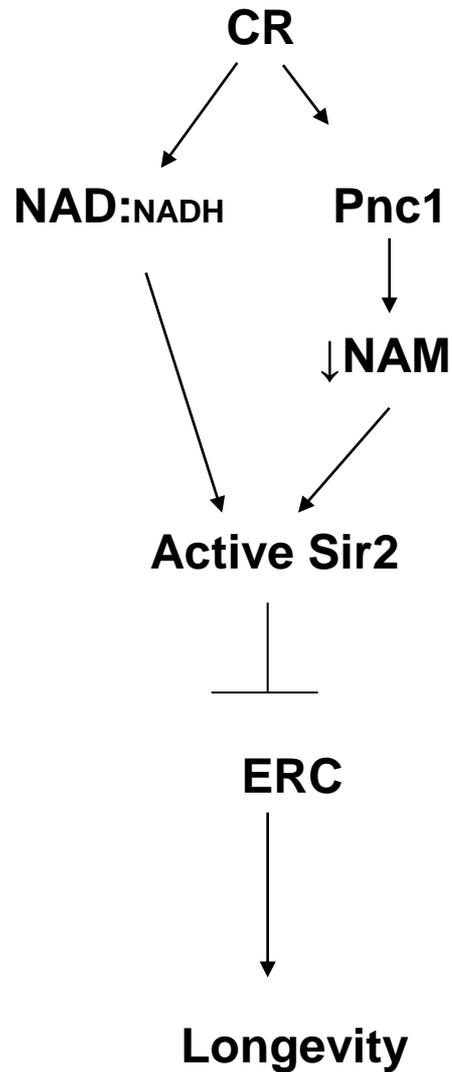
モデル動物における代表的な長寿命ミュータント

モデル	ミュータント	遺伝子
線虫	age-1 daf-2 clk-1 isp-1 hsf-1 aak-2 daf-15 Sir-2(tg)	PI3キナーゼ インスリン様因子受容体 DMQ (CoQ前駆体)水酸化酵素 呼吸鎖複合体III 熱ショック転写因子 AMPキナーゼ触媒サブユニット Raptor of TOP (Target of rapamycin) ヒストン脱アセチル化酵素
ショウジョウバエ	Methuselah InR chico Indy Rpd3 Sir2(tg) dTOR Puckerd ecdysone-R(+/-)	Gタンパク共役型受容体 インスリン様因子受容体 IRS-1 (インスリン受容体基質) sodium carboxylate cotransporter ヒストン脱アセチル化酵素 ヒストン脱アセチル化酵素 Target of rapamycin (TORシグナル) JNK脱リン酸化酵素 (JNKシグナル) 幼若ホルモン受容体
出芽酵母	Sir2(tg) Sch9 Fob1 Tor1	ヒストン脱アセチル化酵素 AKT/PKB rDNA複製フォーク阻害タンパク質 Target of rapamycin (TORシグナル)
マウス	p66shc FIRKO IGH-1R(+/-) dwarf mice klotho C/EBP beta (ノックインマウス) Catalase (ミトコンドリアtg) Thioredoxin (tg) Clk-1 (+/-)	シグナル伝達アダプター因子 インスリン (脂肪細胞) IGF-1受容体 GH欠損によるIGF-1低値 カルシウムホメオスタシス 核内転写因子 (脂肪細胞分化) カタラーゼ (ミトコンドリア発現) チオレドキシン DMQ (CoQ前駆体)水酸化酵素

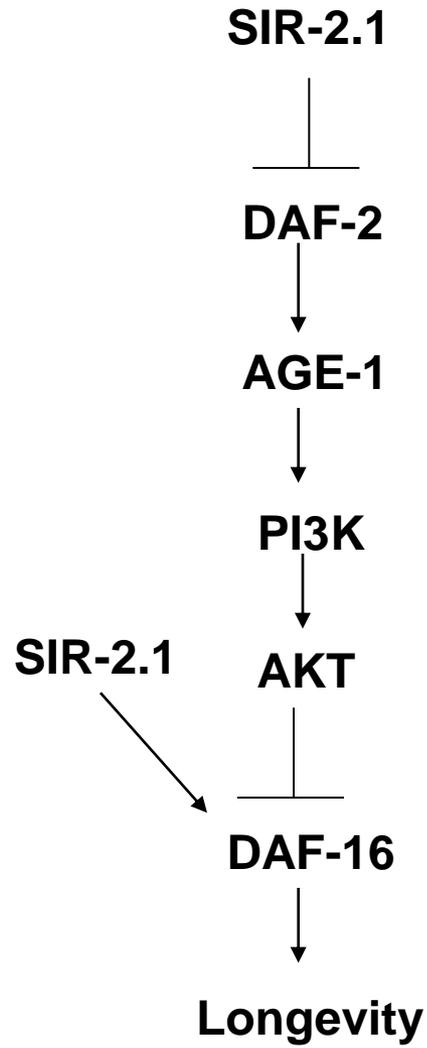
寿命を制御するインスリン/IGF-1シグナル伝達経路



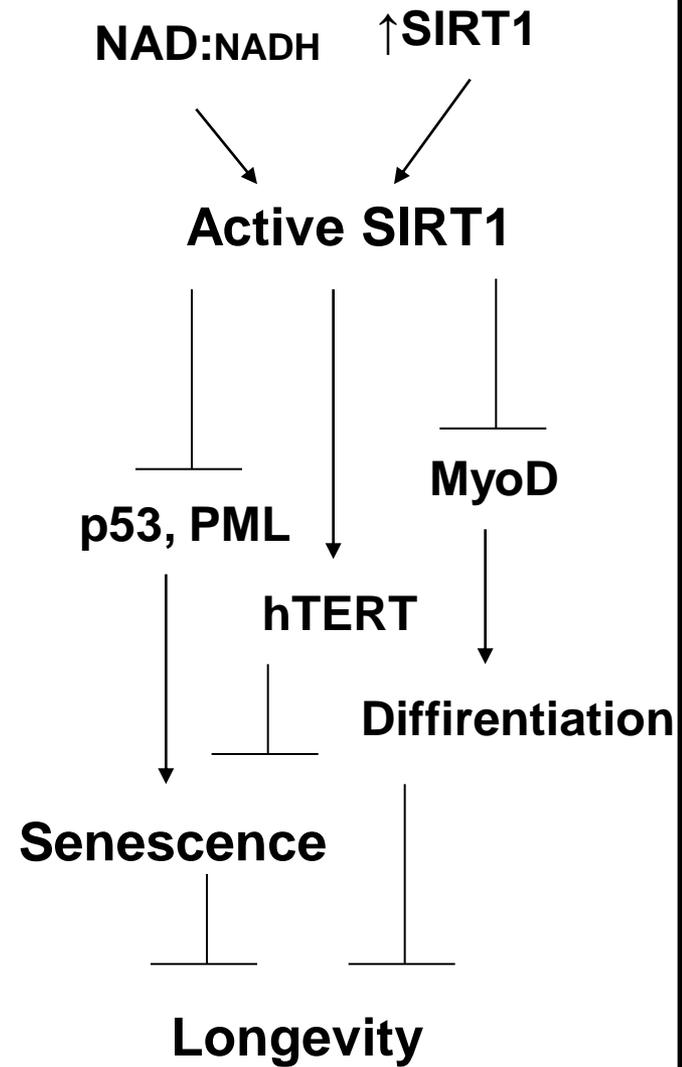
Yeast



C. elegans



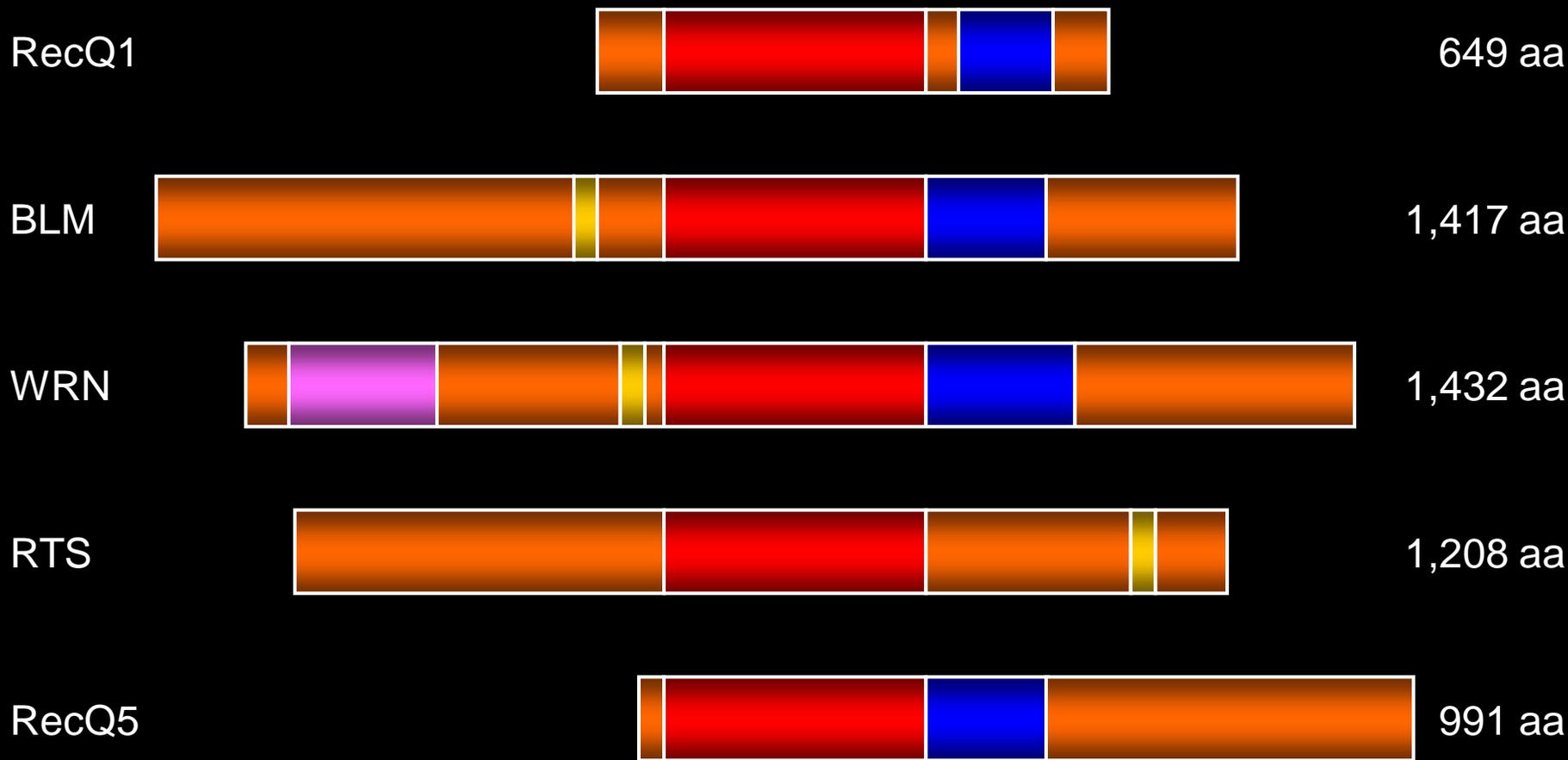
Human



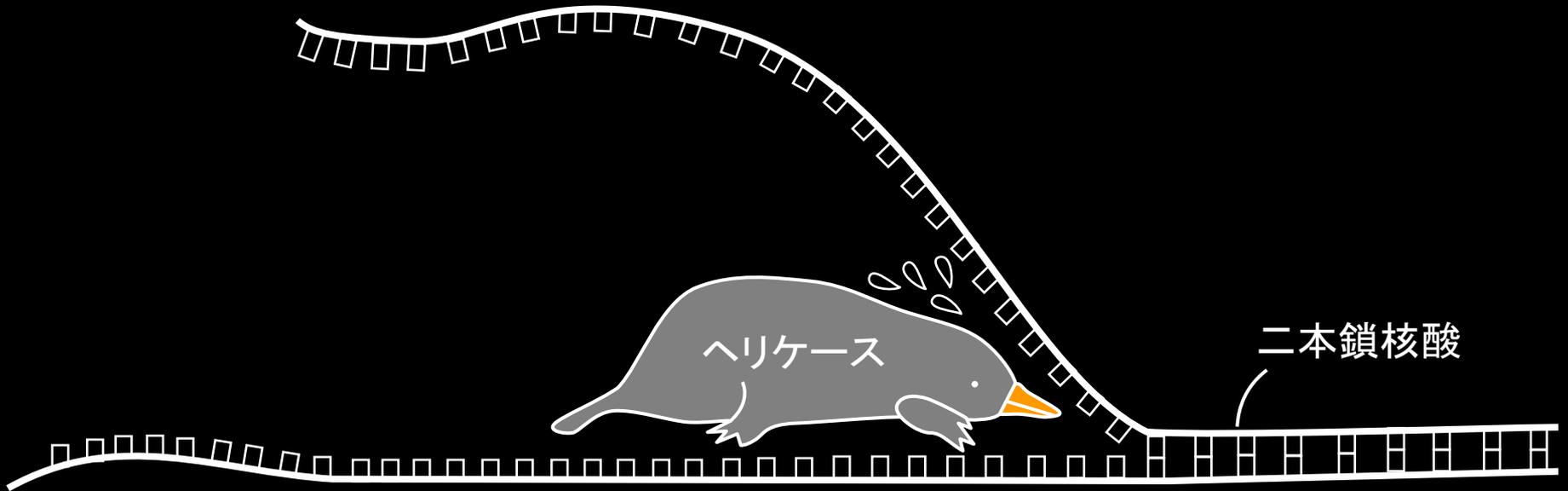
早老症候群

- Werner症候群：常染色体劣性 8p12
- Hutchinson–Gilford症候群：常染色体優性
(progeria) 1
- Cokayne症候群：常染色体劣性 10q211
- ダウン症候群：21染色体トリソミー

ヒトのRecQ型ヘリケース



ヘリケースの機能



ヘリケースは、核酸の二本鎖核酸構造をときほぐして一本鎖にする蛋白である

出発点

WRN遺伝子の変異

WRNヘリケースの欠損

DNA複製のエラー

複製時のDNAの
もつれ亢進

DNA修復の異常

ゲノムの不安定化
(染色体異常)

細胞の機能障害

アポトーシス

悪性腫瘍

白髪

禿げ

白内障

皮膚硬化

しわがれ声

動脈硬化

糖尿病

肉腫

甲状腺癌

メラノーマ

老化現象

結果

増殖抑制遺伝子(老化遺伝子)の探索

細胞融合実験	Burmer, et al.	Exp Cell Res, 1983
老化細胞のmRNA or microinjection	Lumpkin, et al.	Science, 1989
cDNAクローン化の試み Growth arrest-specific gene(GAS)	Schneider, et al.	Cell, 1988
Elongation factor 1 α 類似構造	Giordano, et al. Wang, et al.	Exp Cell Res, 1989 Exp Gerontol, 1989
Fibronectin IGFBP-3(Insulin like growth factor binding protein-3) 他16のgene	Murano, et al.	Mol Cell Biol, 1991
Senescence-associated gene(SAG)	Wistrom, et al	Exp Cell Res, 1992

老化と喫煙

ここに挿入されていた図表は著作権処理の都合上、削除いたします

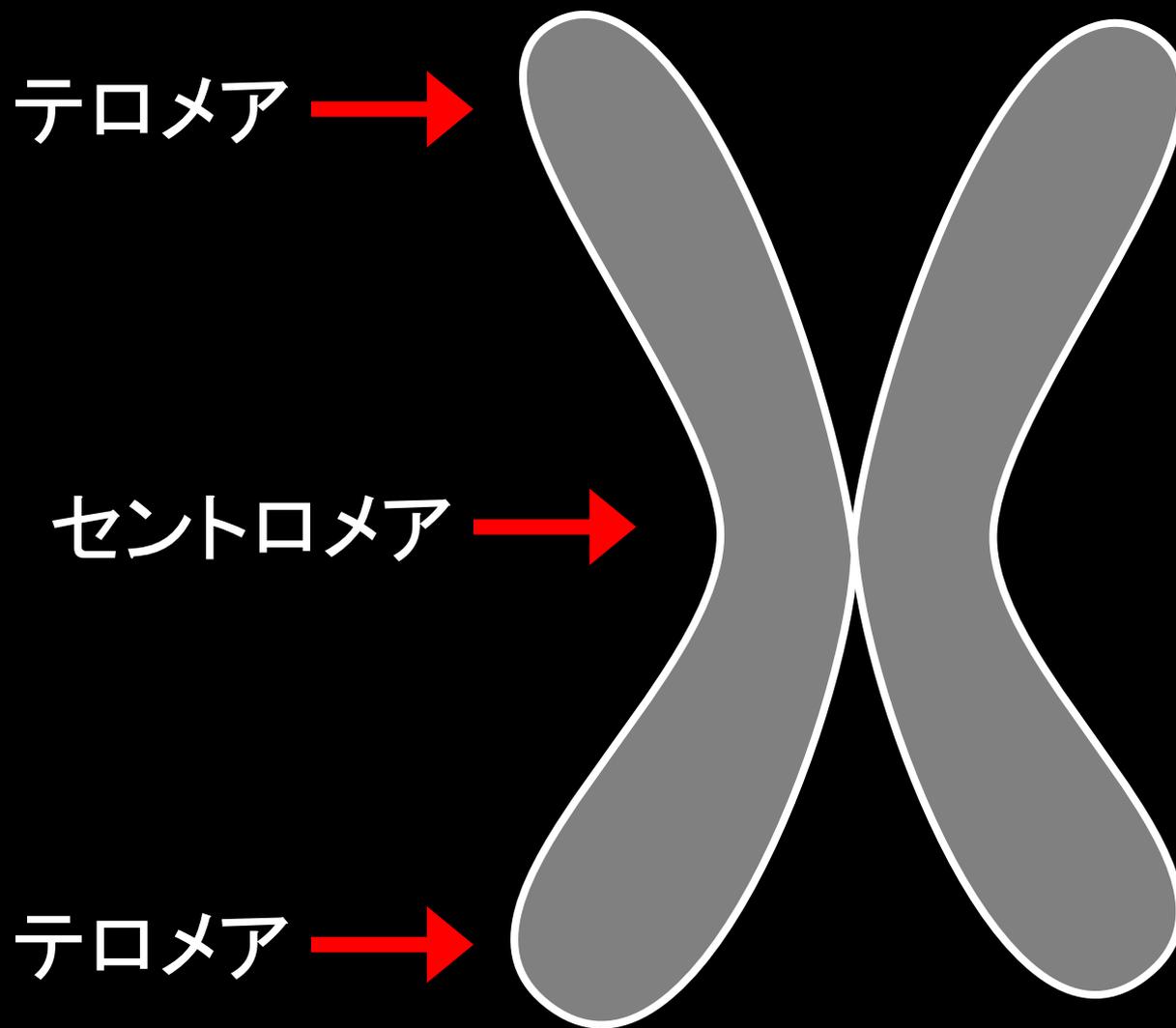
喫煙者と非喫煙者の一卵性双生児、喫煙20年後

<http://news.bbc.co.uk/2/hi/health/1566191.stm>

細胞老化とテロメア

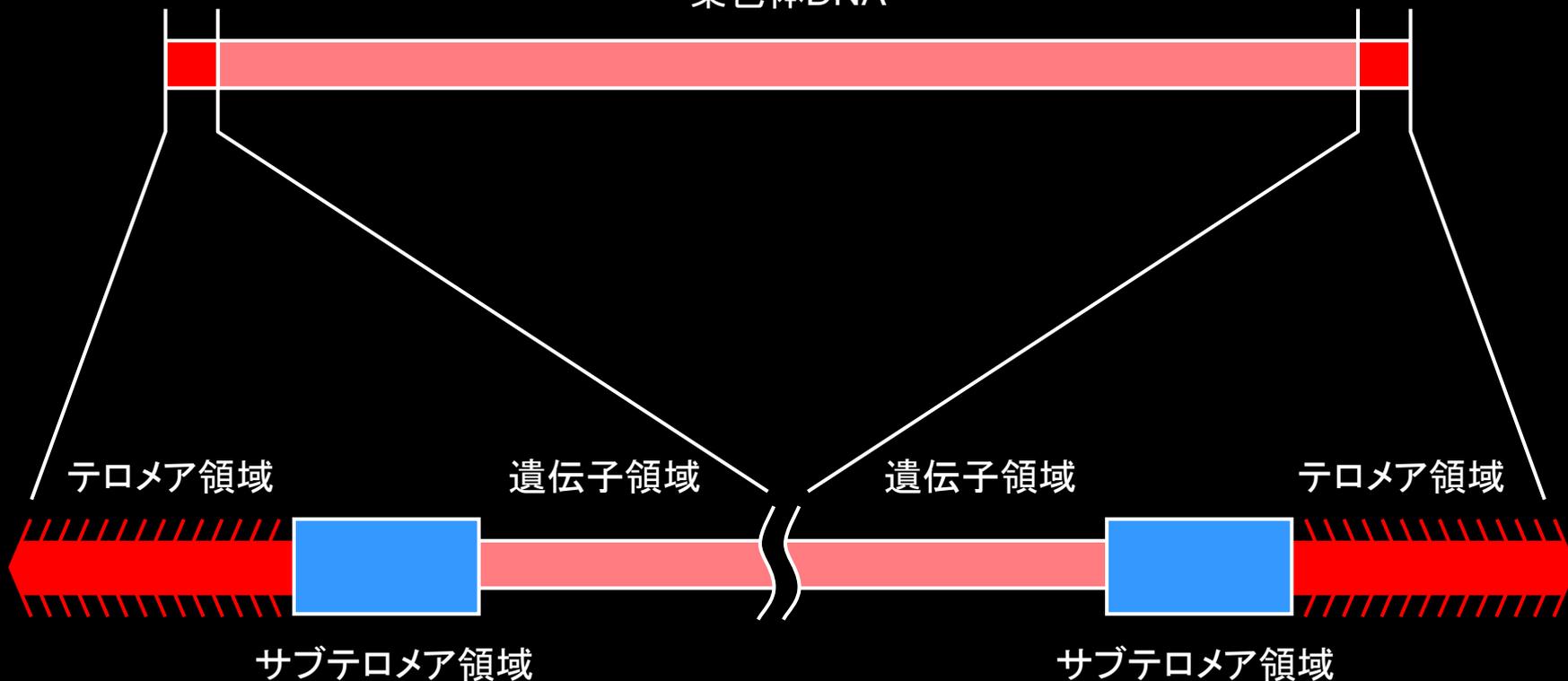
種々の細胞の分裂回数

胎児肺線維芽細胞	40～60(平均50)回
成人肺線維芽細胞	10～30(平均20)回
早老症(プロジェリア)	2回
Werner症候群	少ない
悪性新生物	無限



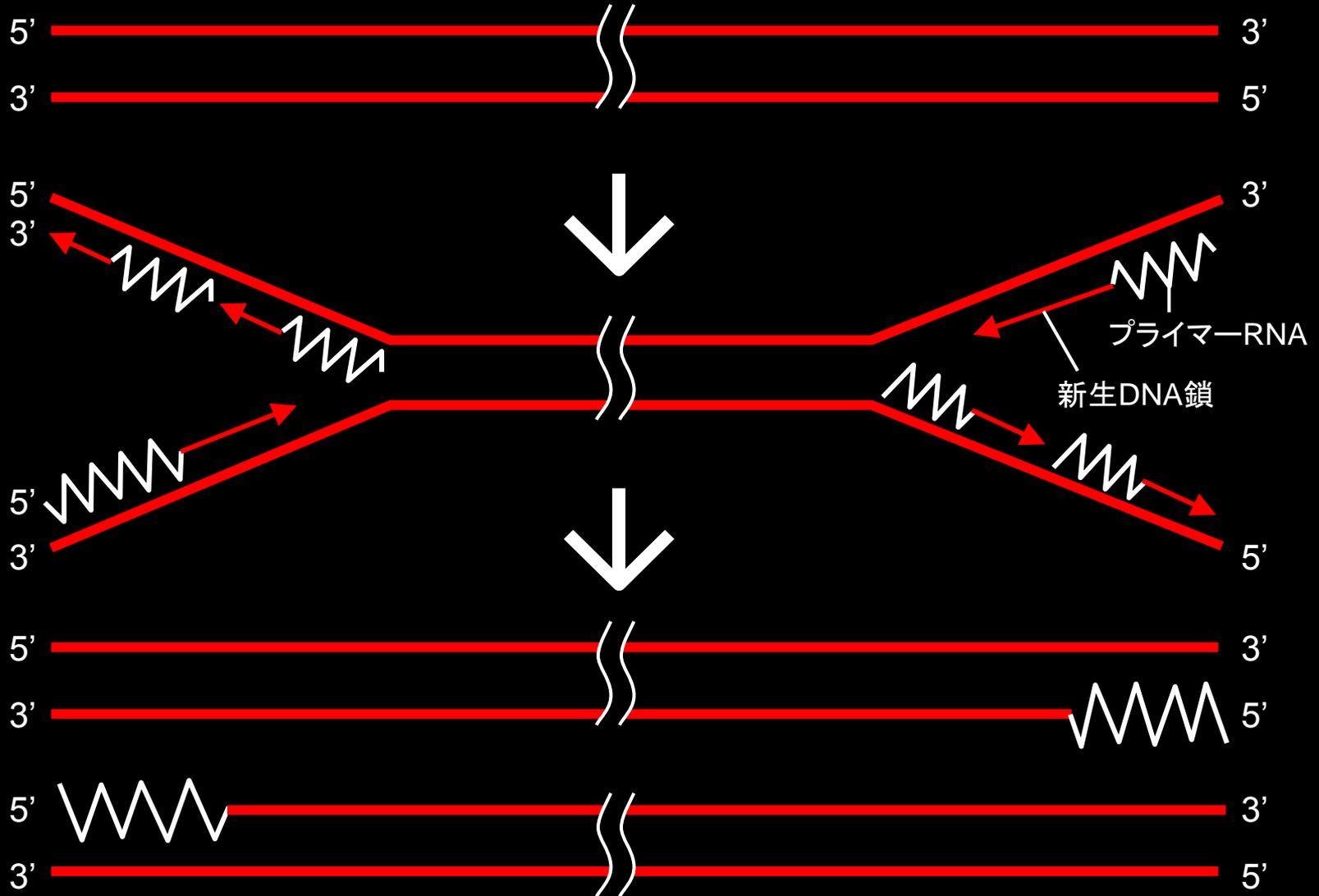
染色体末端のテロメア構造

染色体DNA

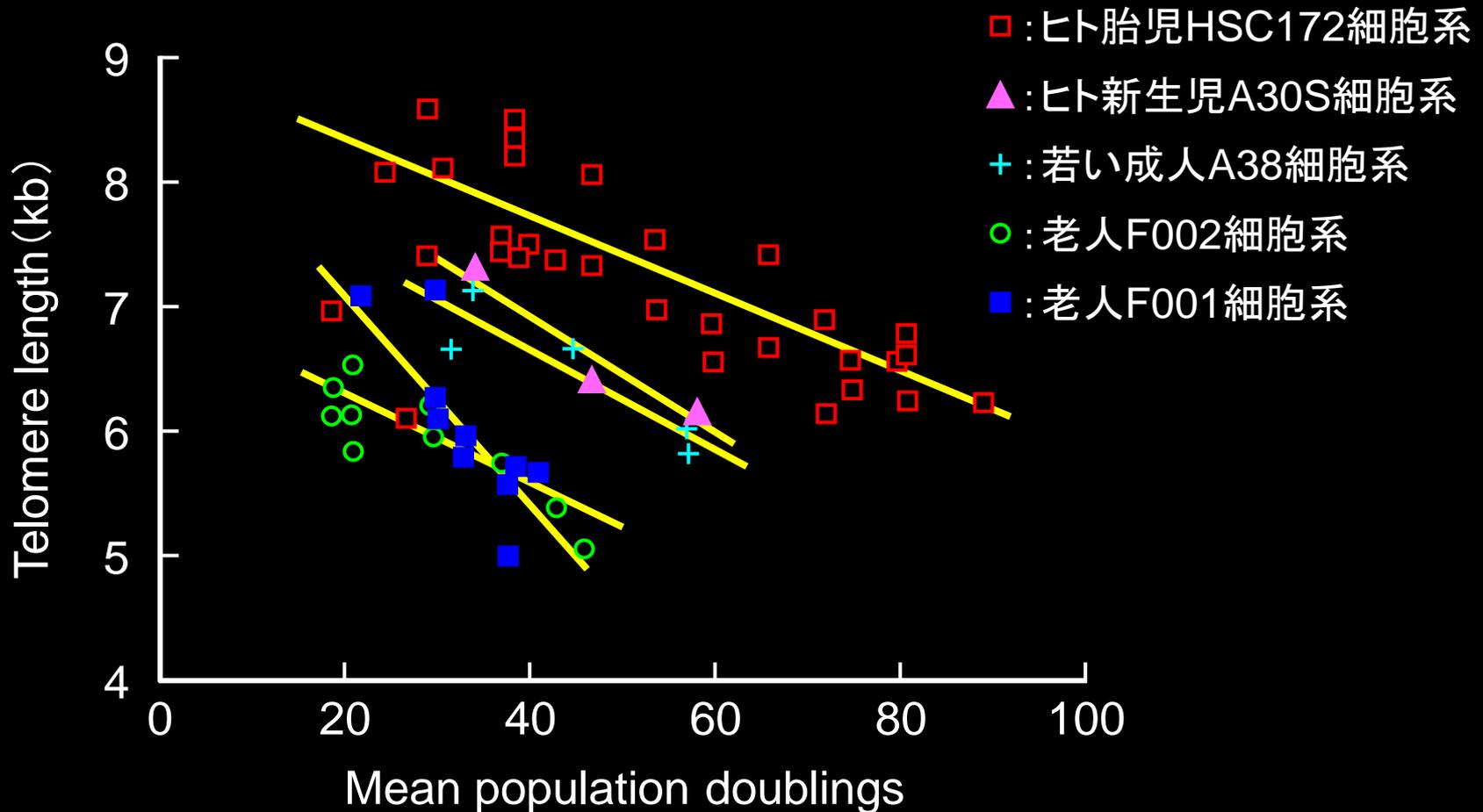


5'(TTAGGG) n 3'

末端のRNAプライマーはDNAに置き換えられないので複製完成後に切断される



Telomere長と平均細胞集団倍加回数との関係



テロメア合成酵素telomeraseを持つ細胞

- 生殖細胞
- ES細胞、組織幹細胞
- 癌細胞

ドリーちゃんー世界初のクローン動物

ここに挿入されていた図表は
著作権処理の都合上、削除
いたします

1996.7-2003.2

新しく発見された抗老化遺伝子

Klotho

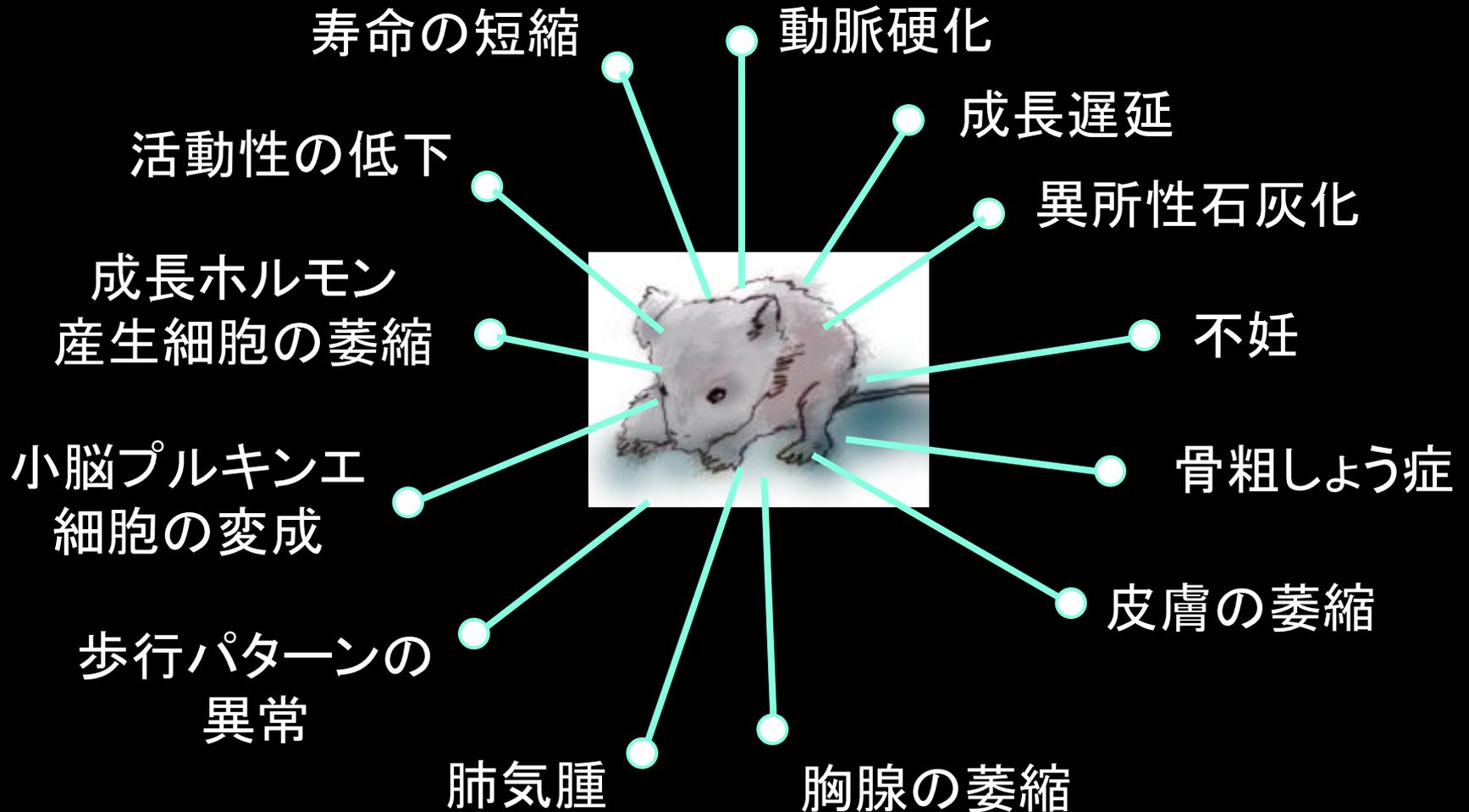
Klotho



ここに挿入されていた図表は
著作権処理の都合上、削除
いたします

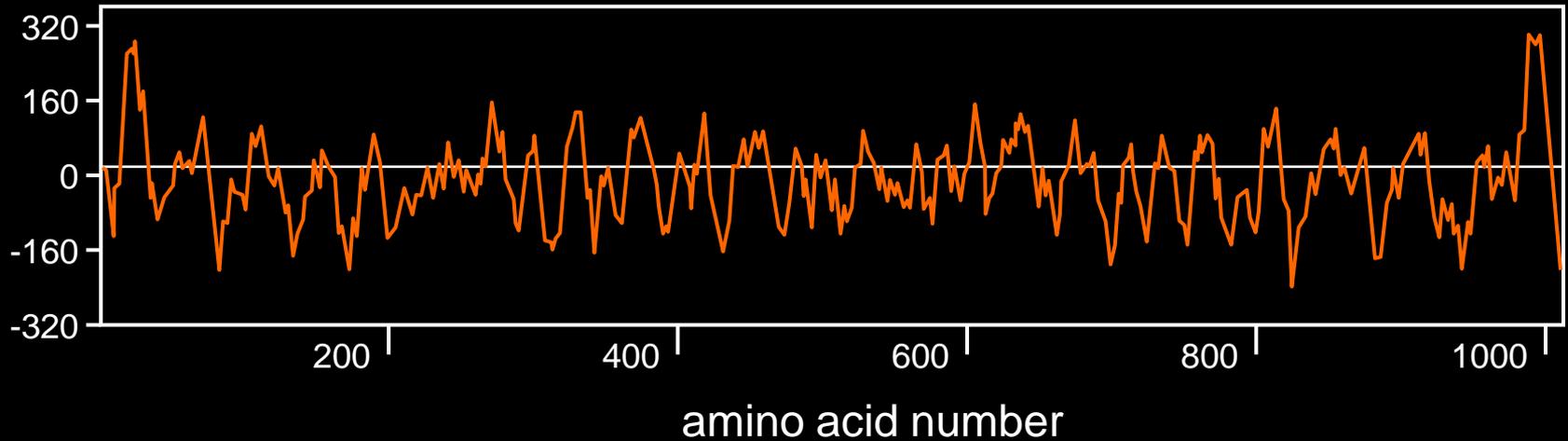
生命の糸を紡ぐ女神クロトー
(ギリシャ神話)

klotho マウスにおける多彩な老化現象

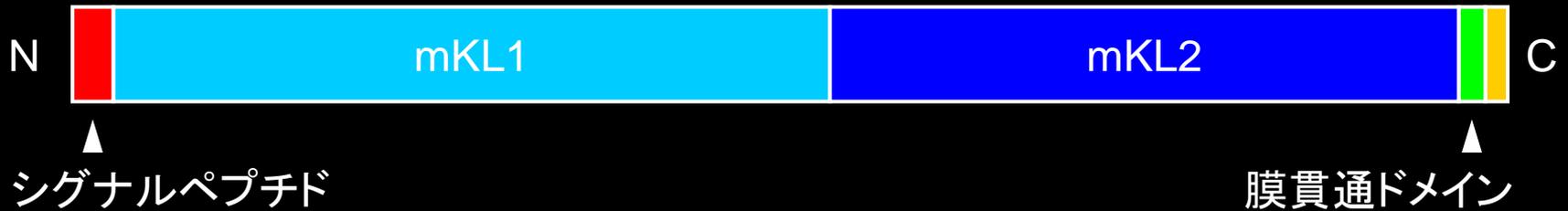


KL蛋白の一次構造

hydrophobicity



細胞外ドメイン



血管内皮細胞の老化と

Sir2/Sirt1

人は血管とともに老いる

**加齢は動脈硬化の強い危険因子
である**

Sir2 / Sirt1とは？

●**Sir2** (silent information regulator 2)とは、NAD⁺依存性脱アセチル化酵素であり、その酵素活性が**酵母や線虫、ショウジョウバエの老化、寿命の制御に重要な役割**を果たしている。(Imai S., et al. Nature. 2000 ;403:795-800.)

●これらの生物種では、**Sir2の量あるいは活性を増大させると寿命が延長し、逆にSir2を欠損あるいは変異させると寿命が短縮する**。(Tissenbaum HA., et al. Nature.2001 ;410:227-30.)

●さらにSir2は、**カロリー制限による寿命延長効果に必須の役割**をはたしている。(Cohen HY., et al. Science. 2004 ;305:390-2.)

●哺乳類にもSir2のホモログが存在し、Sirtuin ファミリーと呼ばれており、その配列からSirt1-Sirt7まで7種類存在する。

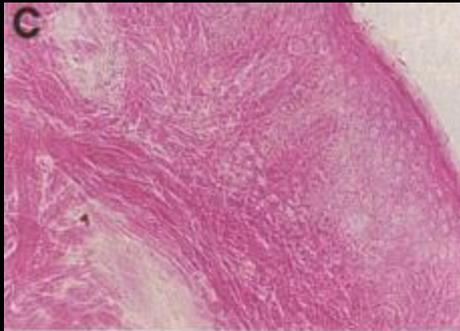
●その中でもっとも構造が類似している**Sirt1**は、ストレスやダメージによる細胞老化、アポトーシスに対する抵抗性を制御することがわかってきている。

●また、哺乳類のさまざまな組織において栄養状態の変化に対する代謝応答の変化にも重要な役割を果たしていることが示唆されている。

ヒト細胞の老化の指標

細胞老化関連 β -galactosidase 活性

38歳女性の皮膚



73歳男性の皮膚



- 大半の細胞・組織では lysosomal β -galactosidaseを発現しておりPH4で検出される。
- 老化した細胞・組織では特異的な lysosomal β -galactosidaseの発現が上昇しておりPH6で検出され、細胞老化関連 β -galactosidase 活性 (SA β -gal)として用いられている。

図の出典

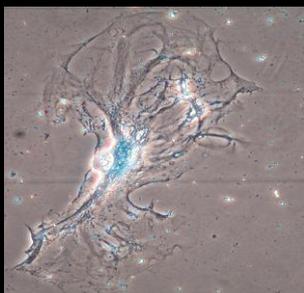
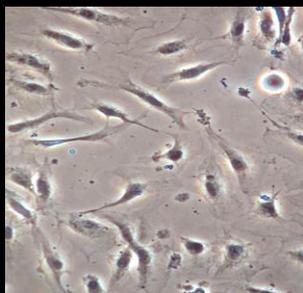
‡ Dimri GP., et al. Proceedings of National Academy of Sciences of the U.S.A. 92, p9363-9367 (Sep 1995), Figure 3

(Dimri GP., et al. 1995)

血管内皮細胞における老化関連 β galactosidase (SA- β gal) 活性 (sirtinol または sirt1 siRNA 処理の効果)

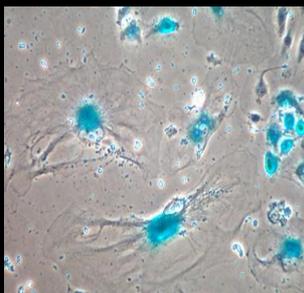
PDL:8

PDL:41



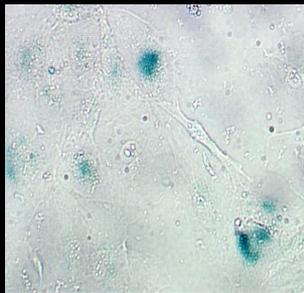
Control

Sirt1 siRNA

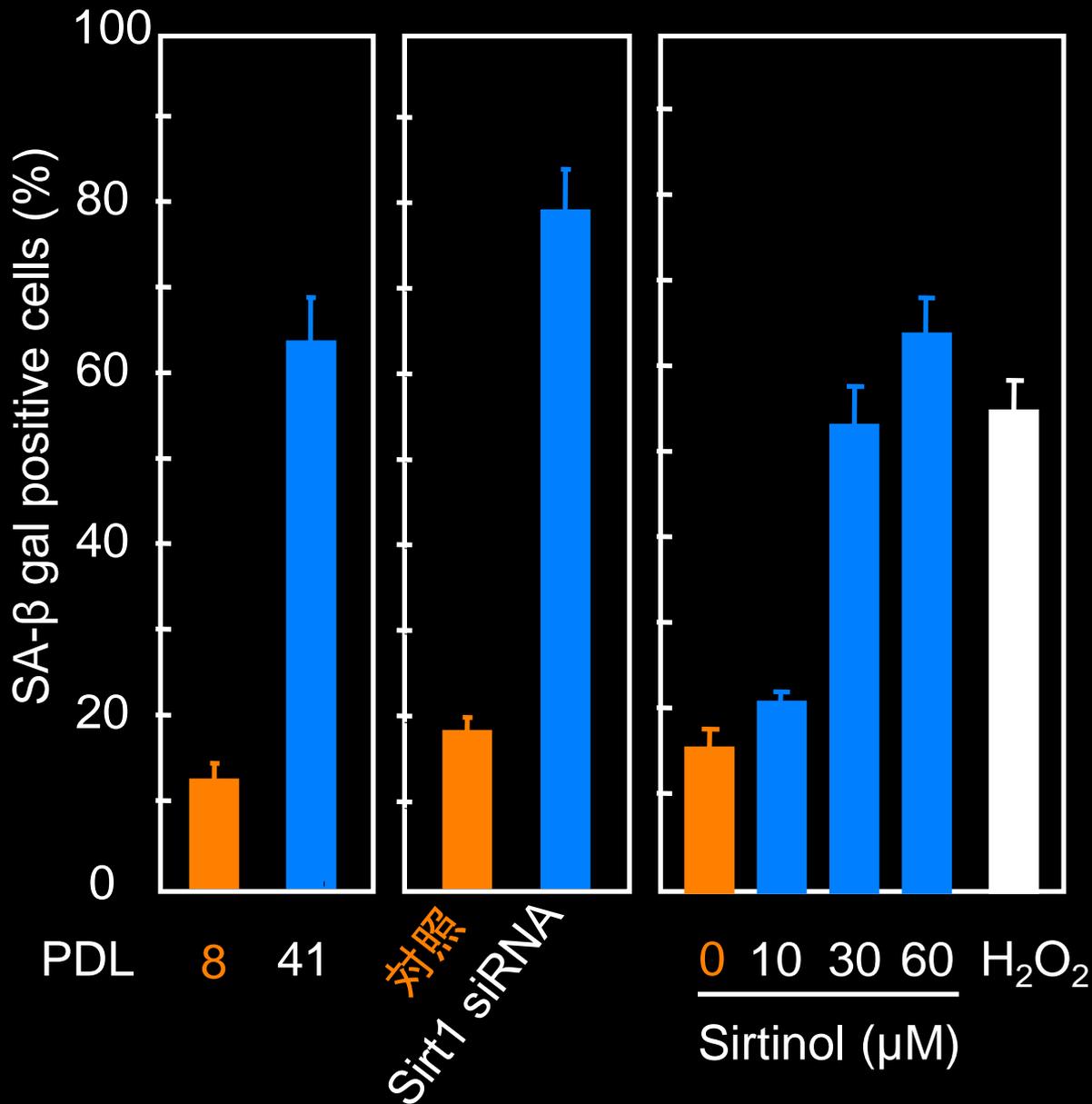


Control

Sirtinol



(x10)



10 days

PAI-I



eNOS



β -actin



血管内皮細胞における PAI-I と eNOS 蛋白の発現

(Sirtinol と Sirt1 siRNA の効果)

Sirtinol (μ M)

0 30 60 H₂O₂

PAI-I



eNOS



β -actin



PAI-I



eNOS



β -actin

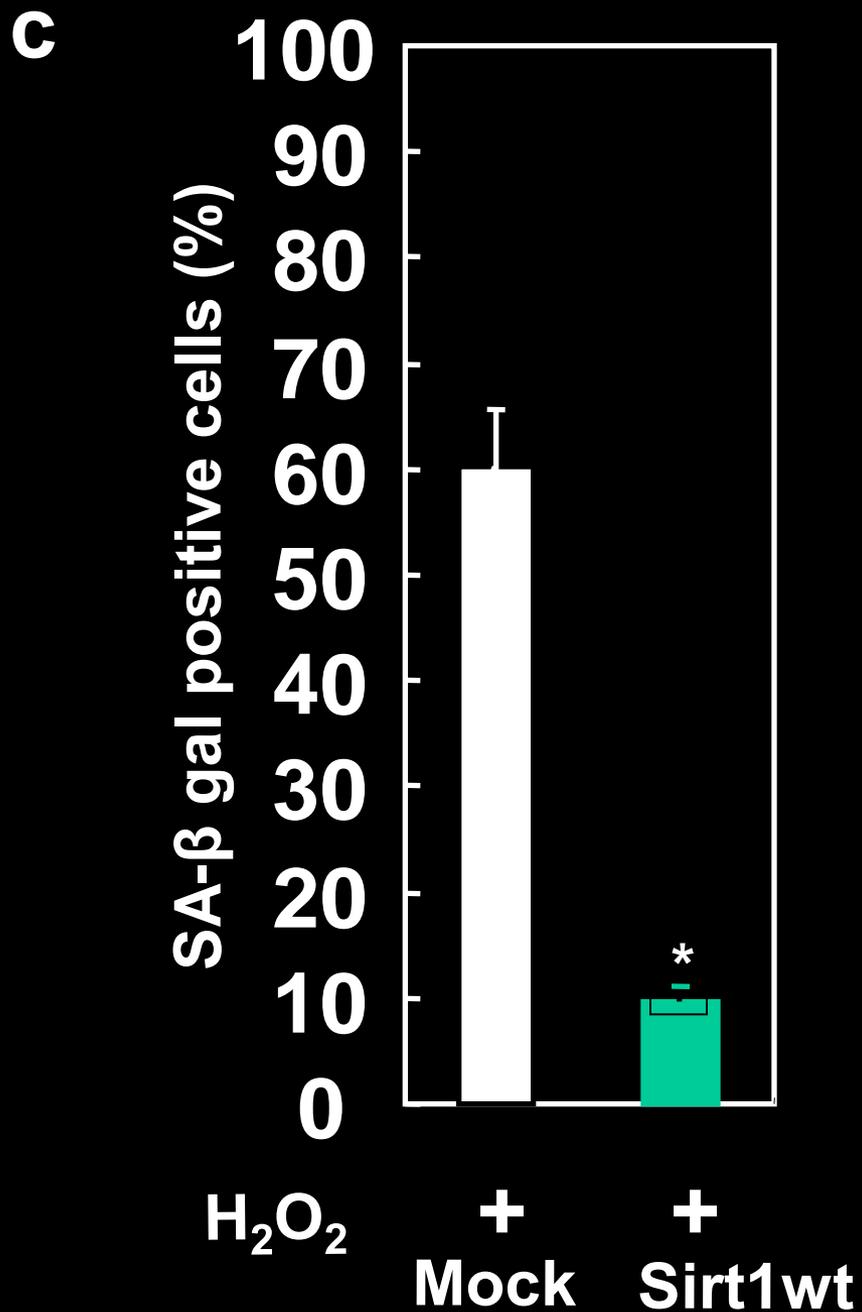
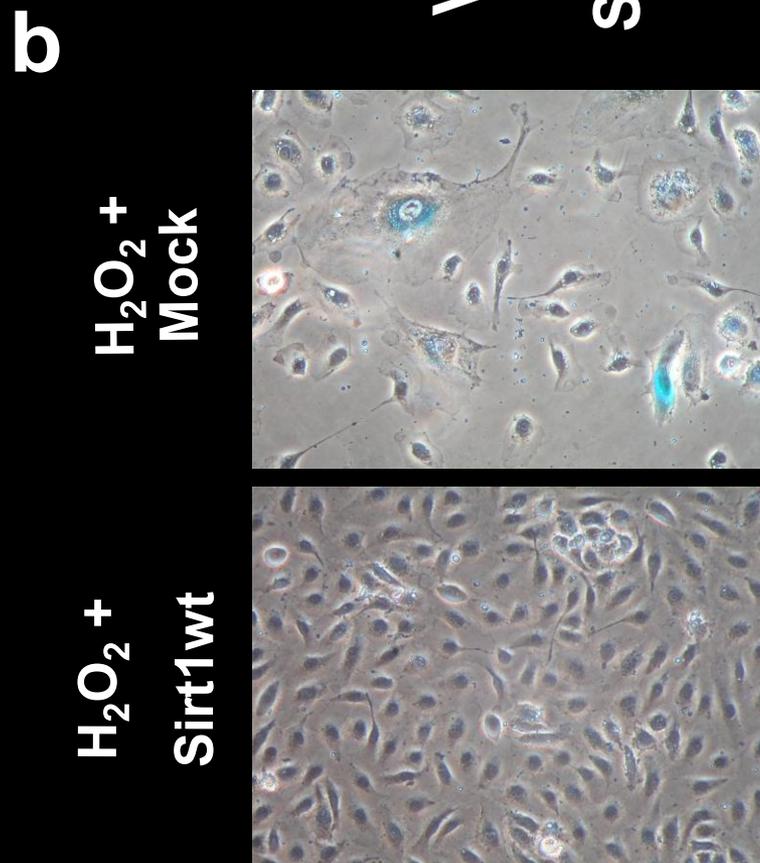
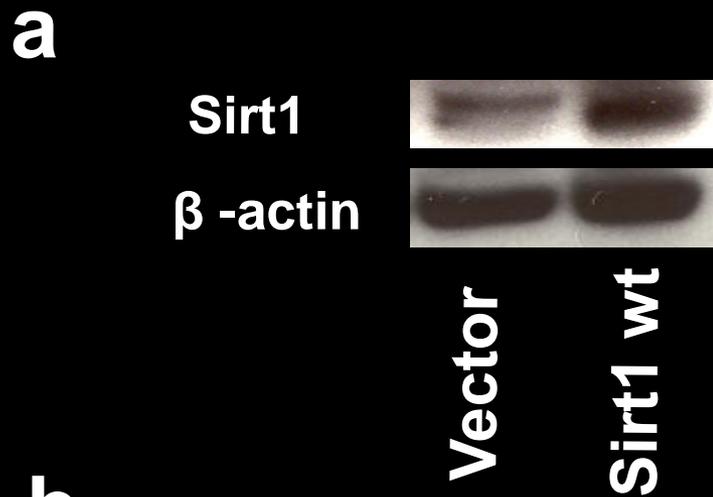


PDL

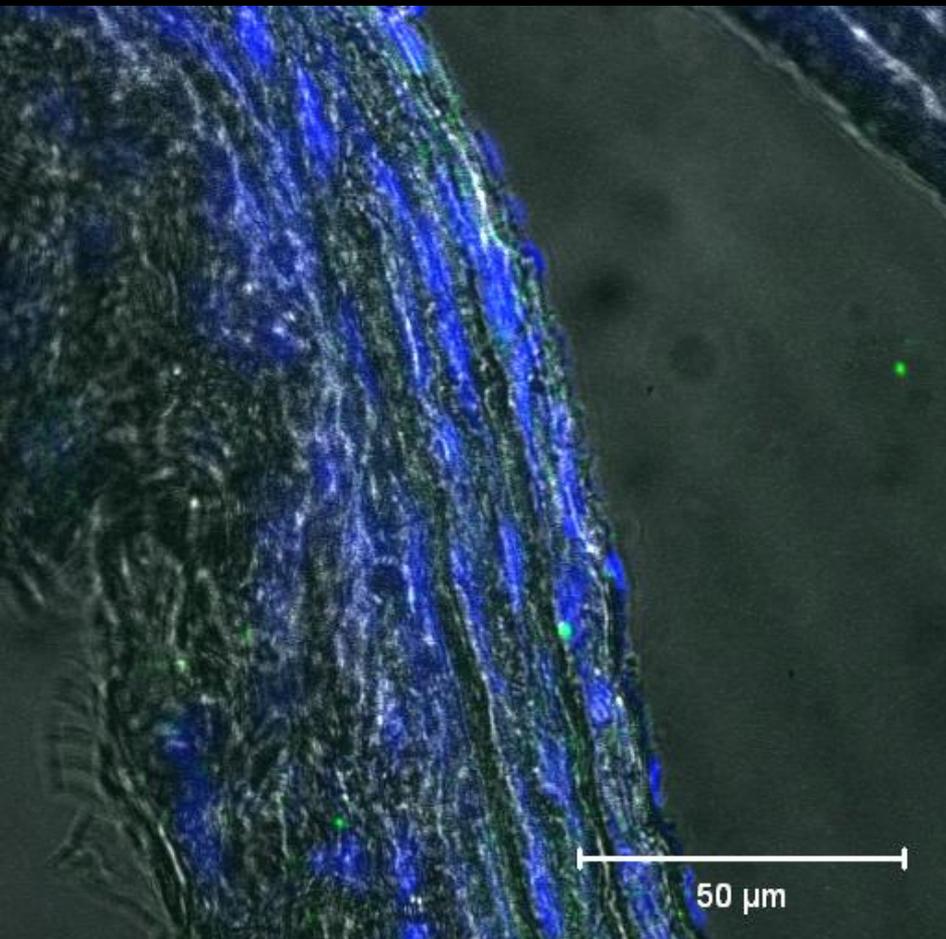
8

41

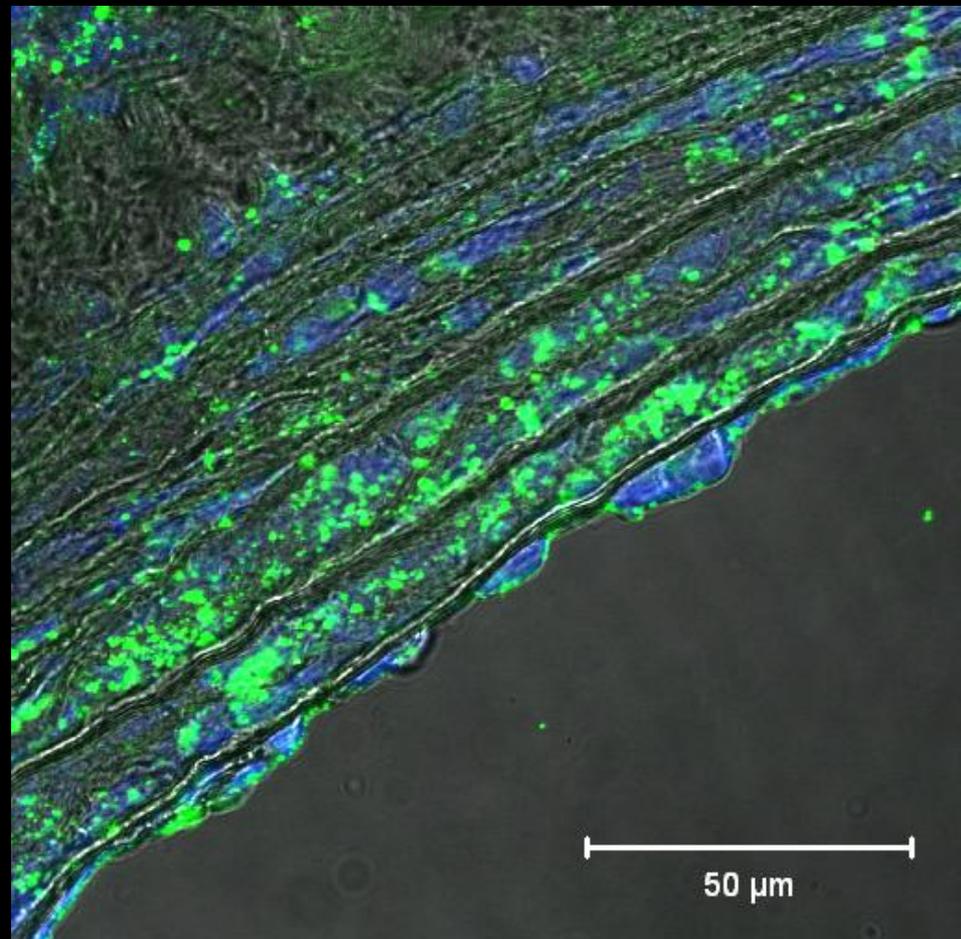
対照
Sirt1 siRNA



正常な頸動脈壁



傷害を与えた頸動脈壁

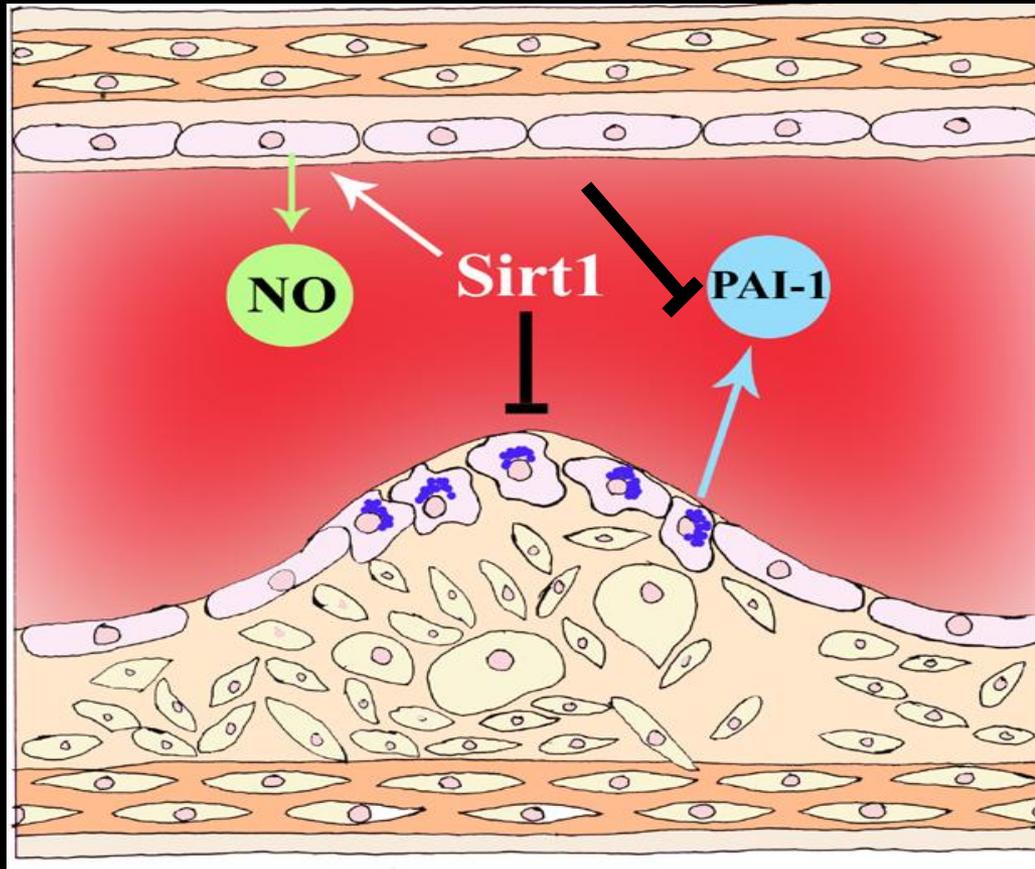


SIRT1



TOTO3

Sirt1は血管内皮細胞の老化を抑制し、一酸化窒素合成酵素(eNOS)の産生を増加させ、血栓を作る物質であるPAI-1の産生を抑制する



老化の仕組みは、最近、少しずつ
わかってきたが、その全貌を解明
するにはもう少し時間が必要

老臓器機能の低下が老年疾患の 基盤を形成する

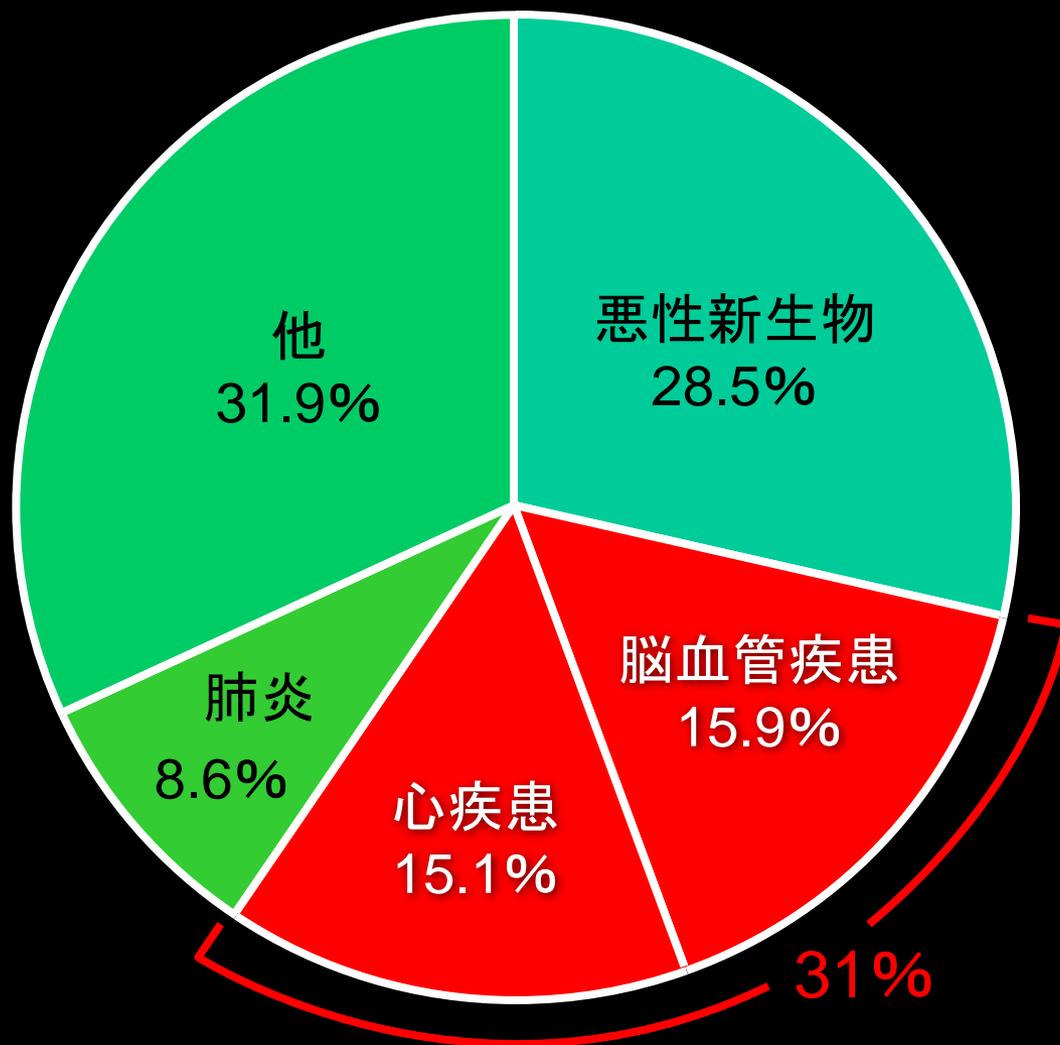
→老年期に問題となる主要疾患

- 動脈硬化←血管の老化
- 悪性腫瘍
- 感染症←免疫能の低下
- 認知症←脳の老化
- 骨粗鬆症←骨の老化

高齢者の身体的健康を阻害する 疾病

—動脈硬化—

日本人の死因



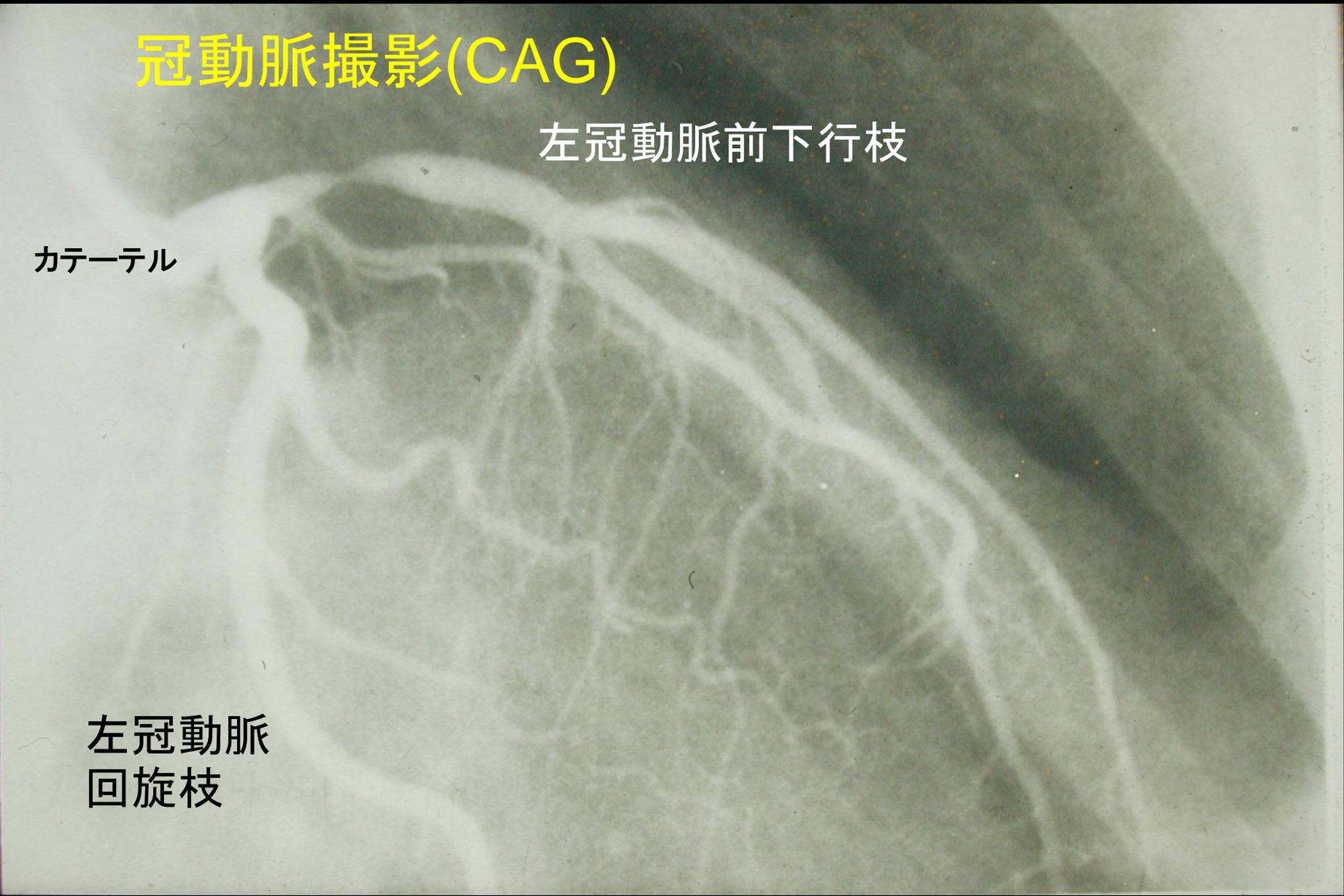
平成7年度厚生省調査資料
(人口10万人対)

冠動脈撮影(CAG)

左冠動脈前下行枝

カテーテル

左冠動脈
回旋枝





老年疾患



臓器レベル: 機能障害 impairment



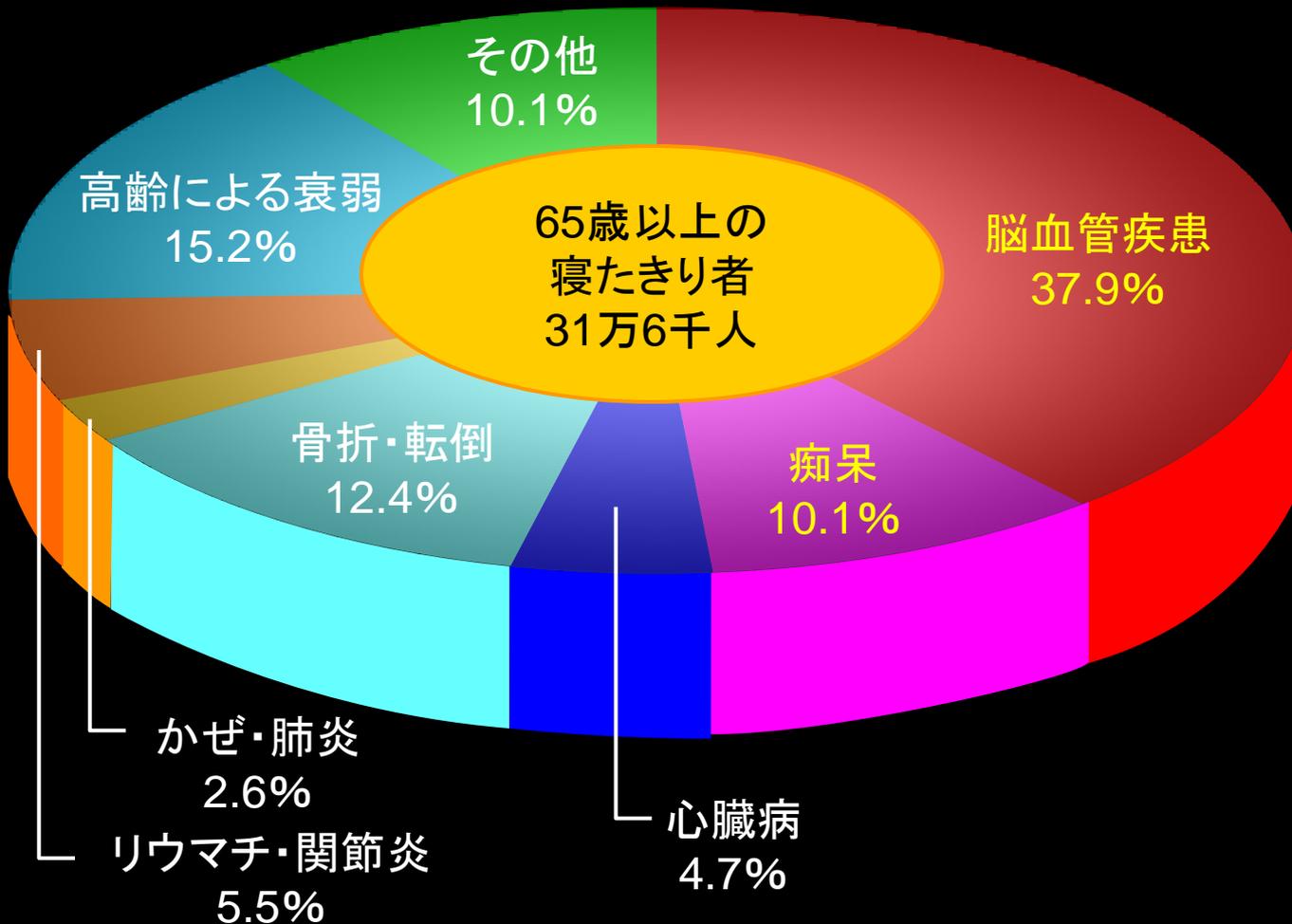
個体レベル: 能力障害 disability



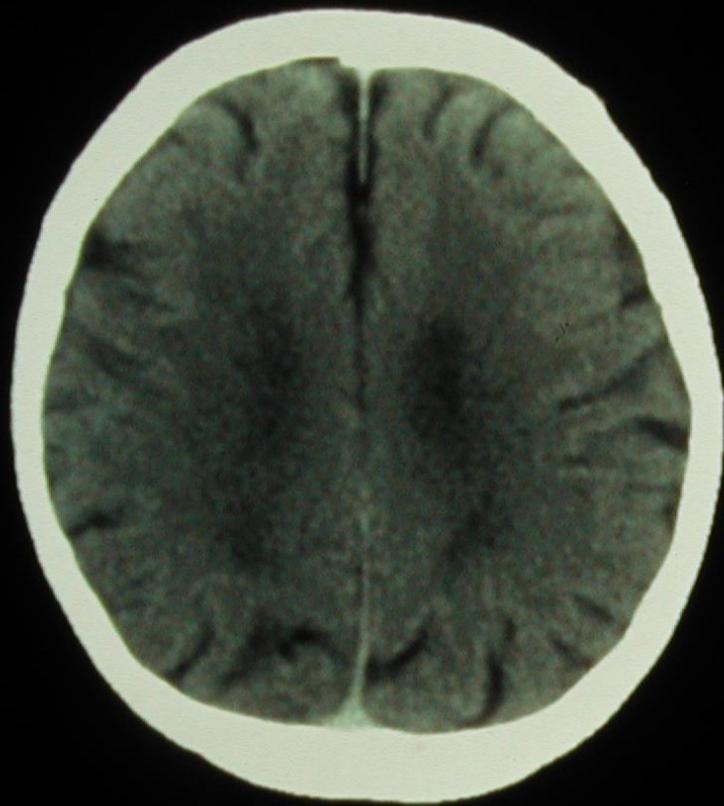
要介護状態

65才以上の寝たきり者の主な原因

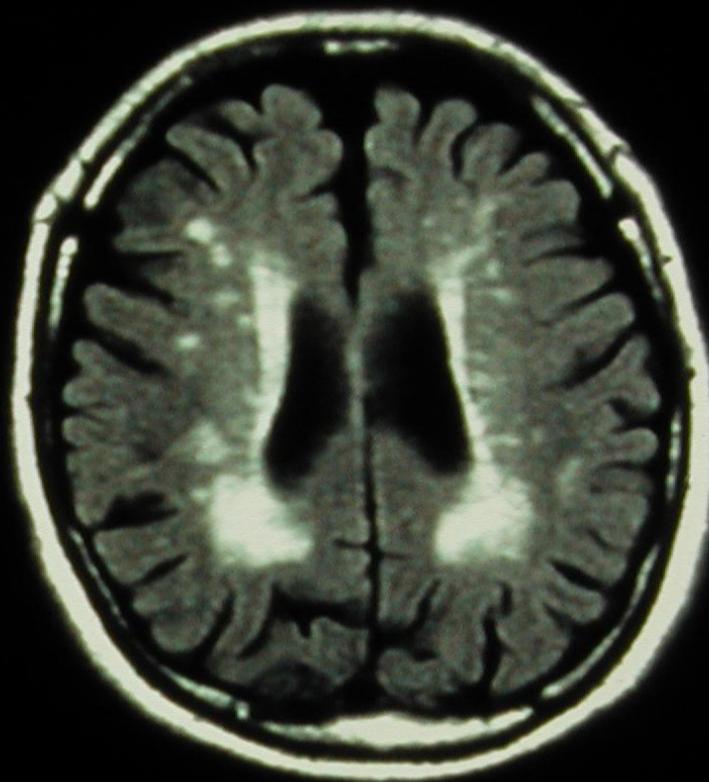
(厚生統計協会:国民生活基礎調査 平成10・11年より引用)



無症候性脳梗塞のCT, MRI所見 (80歳男性)



CT



MRI

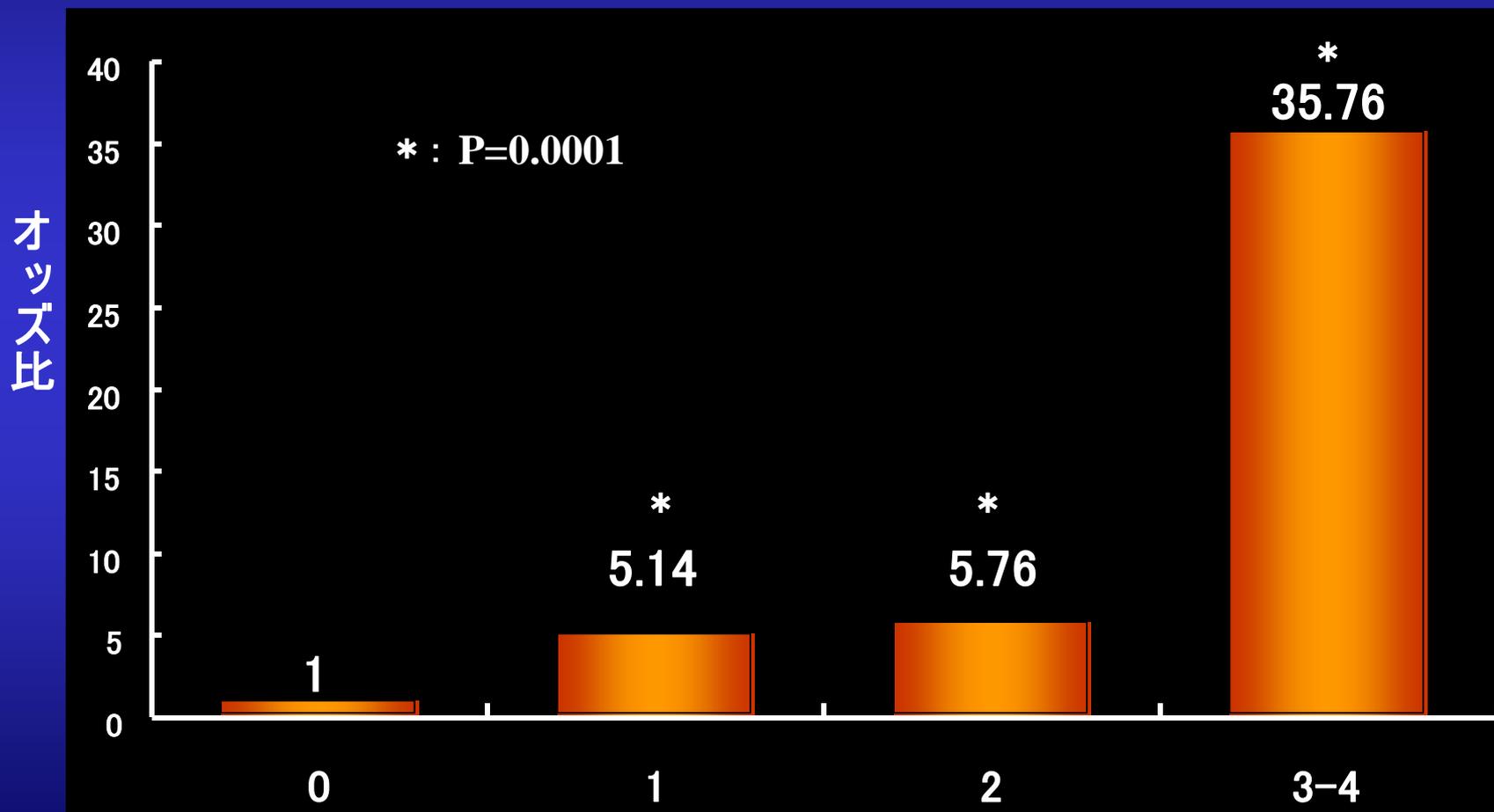
冠動脈疾患の危険因子



動脈硬化の危険因子が重積すると
心血管疾患の発症は**指数関数的に**
増加する

危険因子の保有状況と 突然死および脳・心事故発症オッズ比

(労働省作業関連疾患総合対策研究:平成7年 宿主要因と動脈硬化性疾患に関する研究)



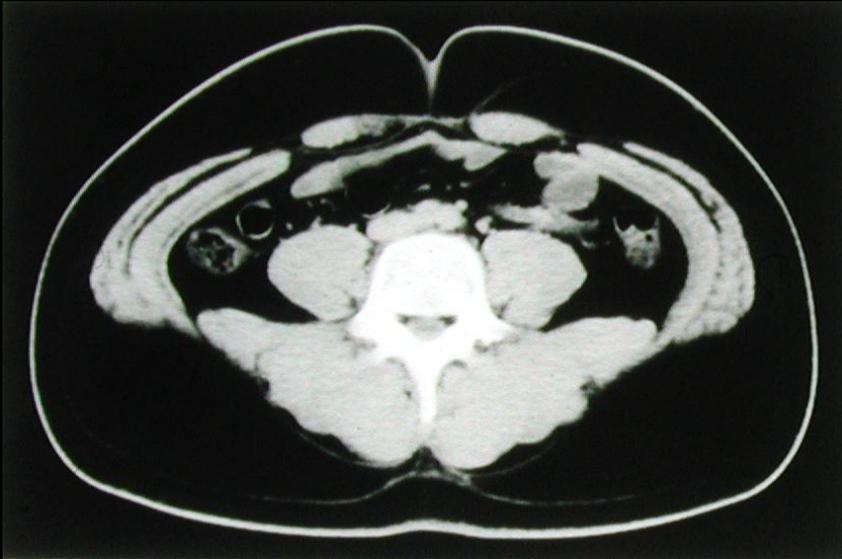
危険因子(肥満・高血圧・空腹時血糖・高中性脂肪)の保有数

Metabolic Syndrome

- 糖尿病／耐糖能異常／インスリン抵抗性
- 肥満
- 脂質代謝異常（高TG血症、低HDL血症）
- 高血圧

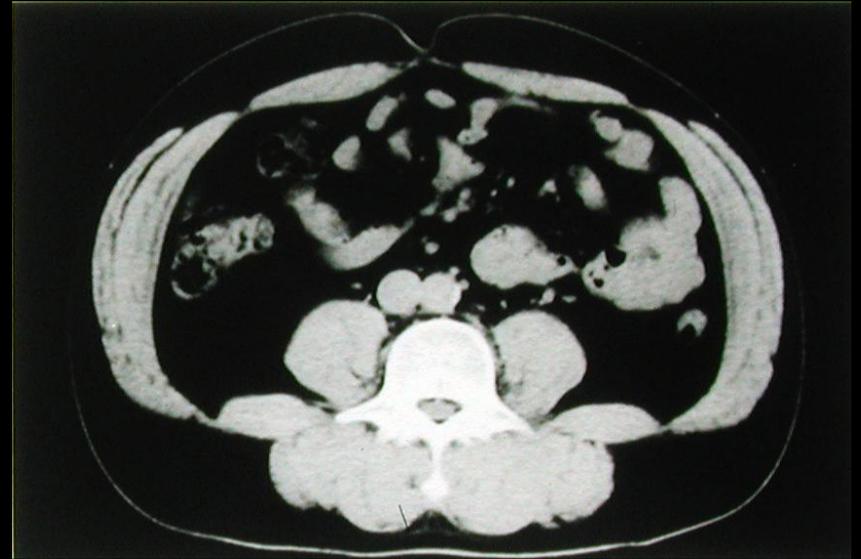
肥満には2種類ある

皮下脂肪型肥満



BMI 31.2 V/S ratio 0.28

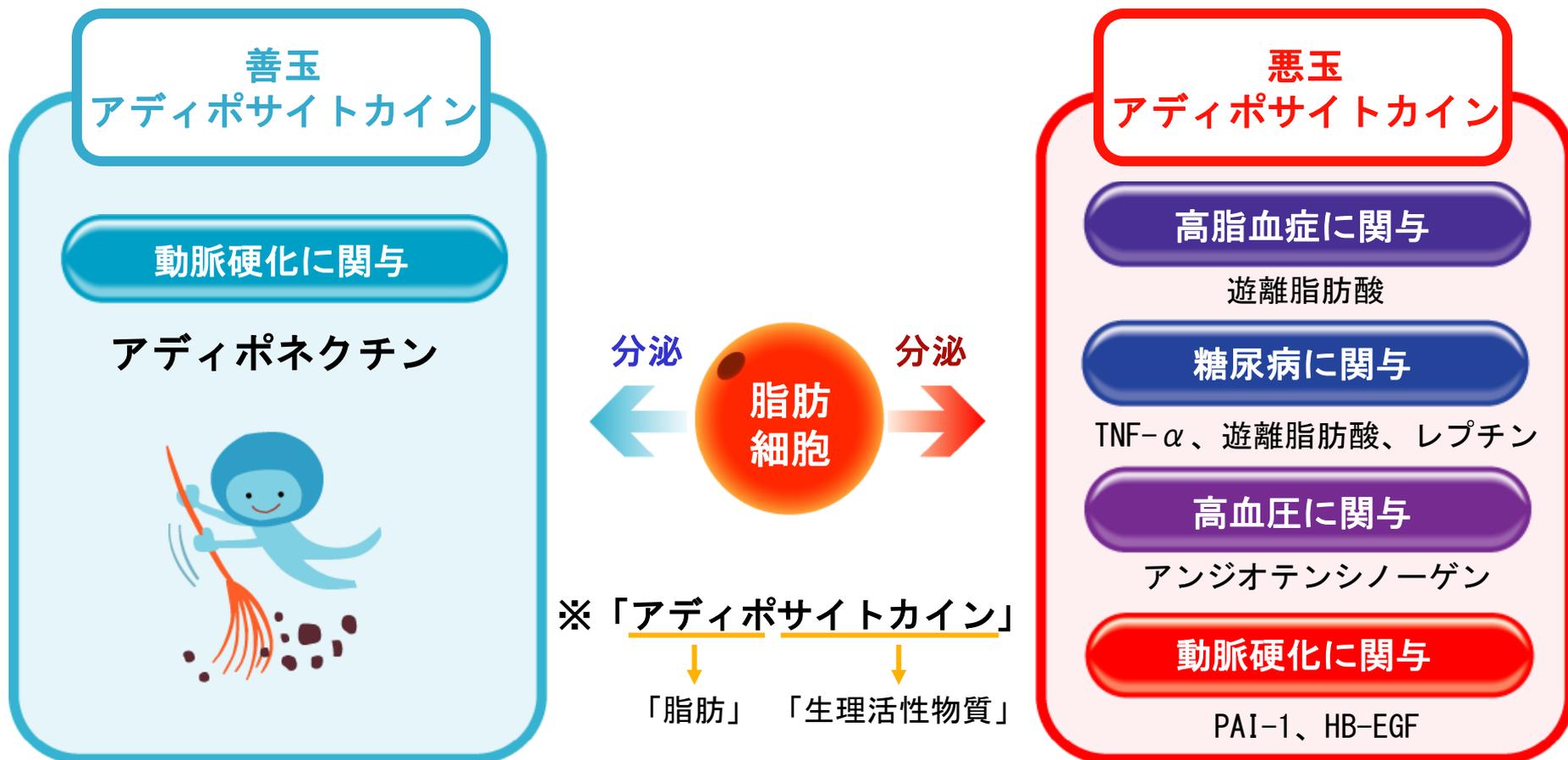
内臓脂肪型肥満



BMI 29.5 V/S ratio 1.05

脂肪細胞からは、 様々な「アディポサイトカイン」が分泌！

脂肪細胞からは「アディポサイトカイン」というホルモンが分泌されており、「善玉」と「悪玉」のものがああります。



「メタボリックシンドローム」と診断される基準値は？

内臓脂肪蓄積

+

2個以上の危険因子

=

メタボリックシンドローム

「メタボリックシンドローム」の診断基準

必須項目

ウエスト周囲径

男性

85cm以上

女性

90cm以上

+

3項目中、2項目以上に該当

1

●中性脂肪(トリグリセリド)

..... かつ/または

▶ 150mg/dL以上

●HDL(善玉)コレステロール

▶ 40mg/dL未満

2

●収縮期血圧

..... かつ/または

▶ 130mmHg以上

●拡張期血圧

▶ 85mmHg以上

3

●空腹時血糖

▶ 110mg/dL以上



「ウエスト周囲径」の正しい測り方は？

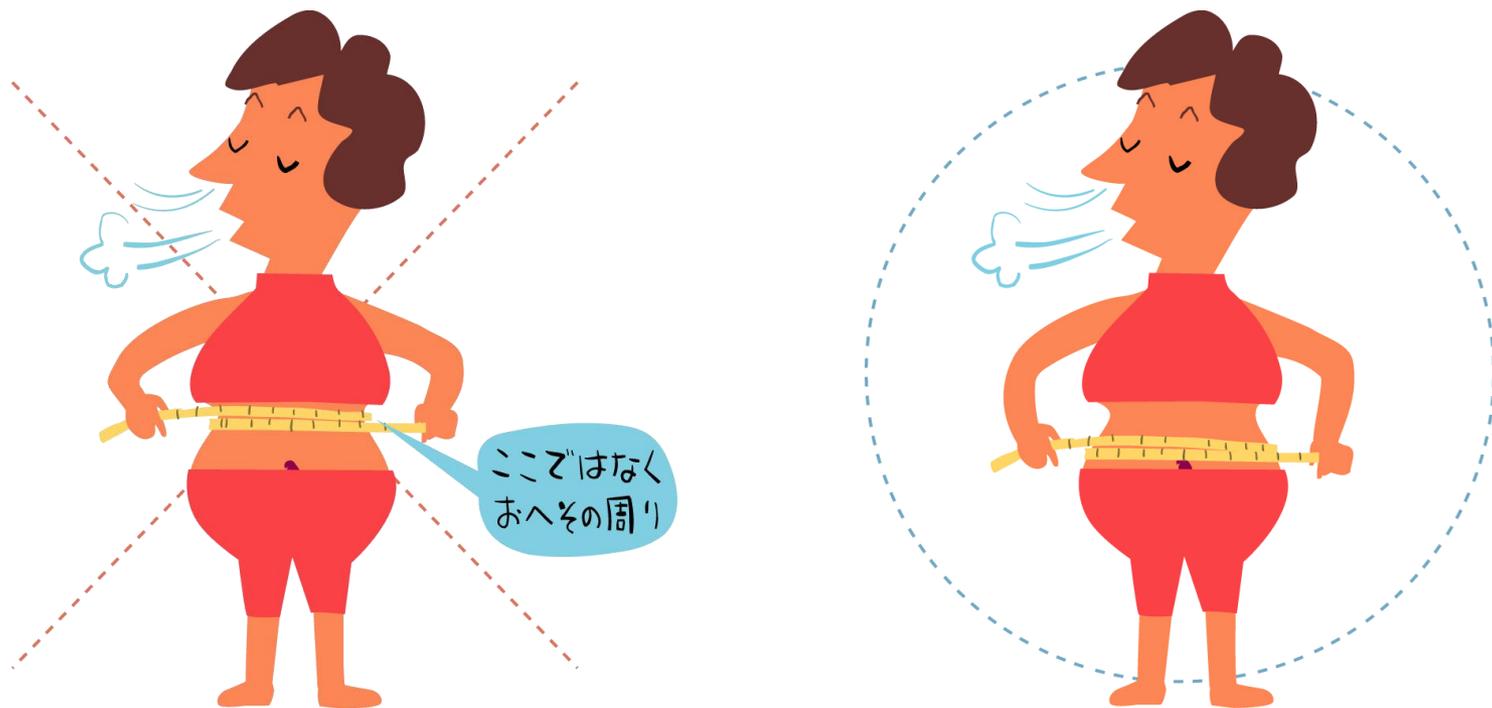
立位で息を吐いたあとに、おへその周りを測りましょう。



女性は、「ウエスト周囲径」の測定位置を

勘違いしやすいので注意！

「ウエスト」というと、女性は胴の一番細いところを測りがち。測定位置をきちんと指導することが大切です。

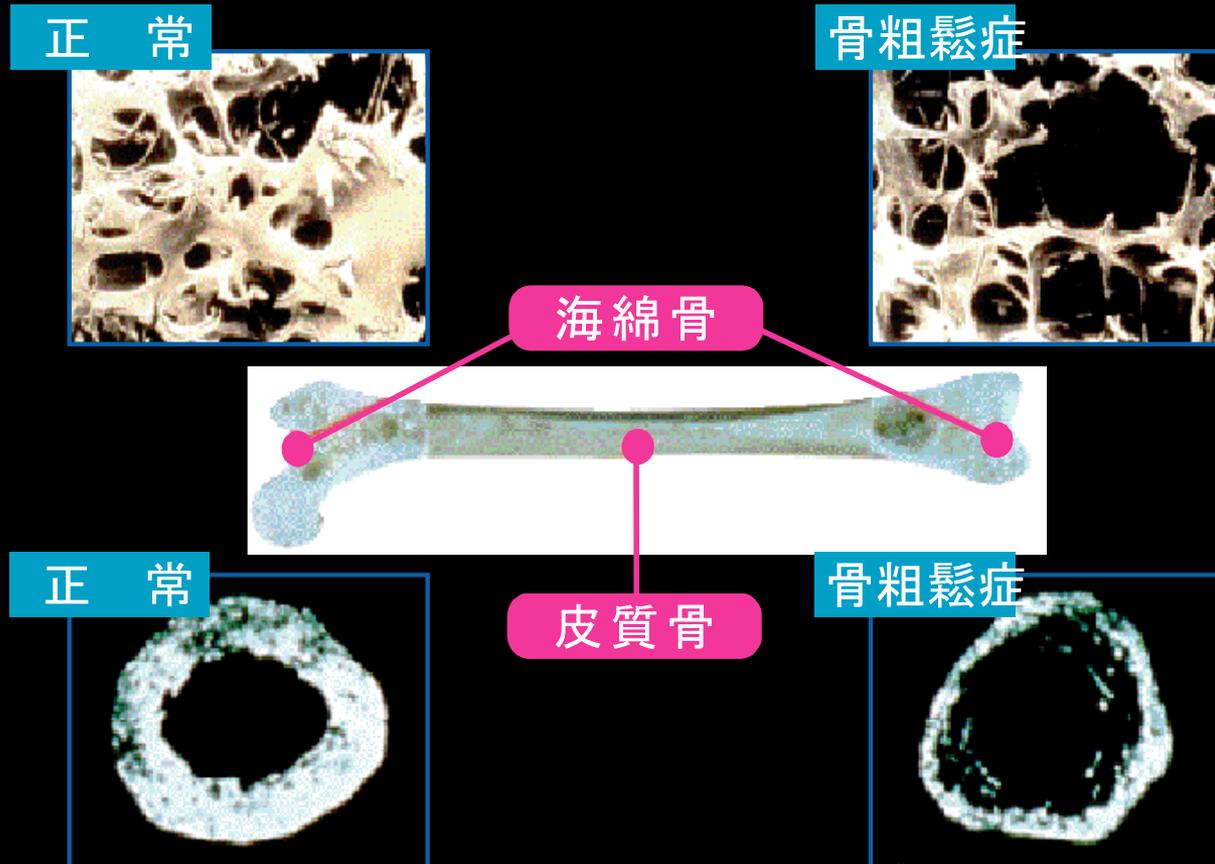


高齢者の身体的健康を阻害する 疾病

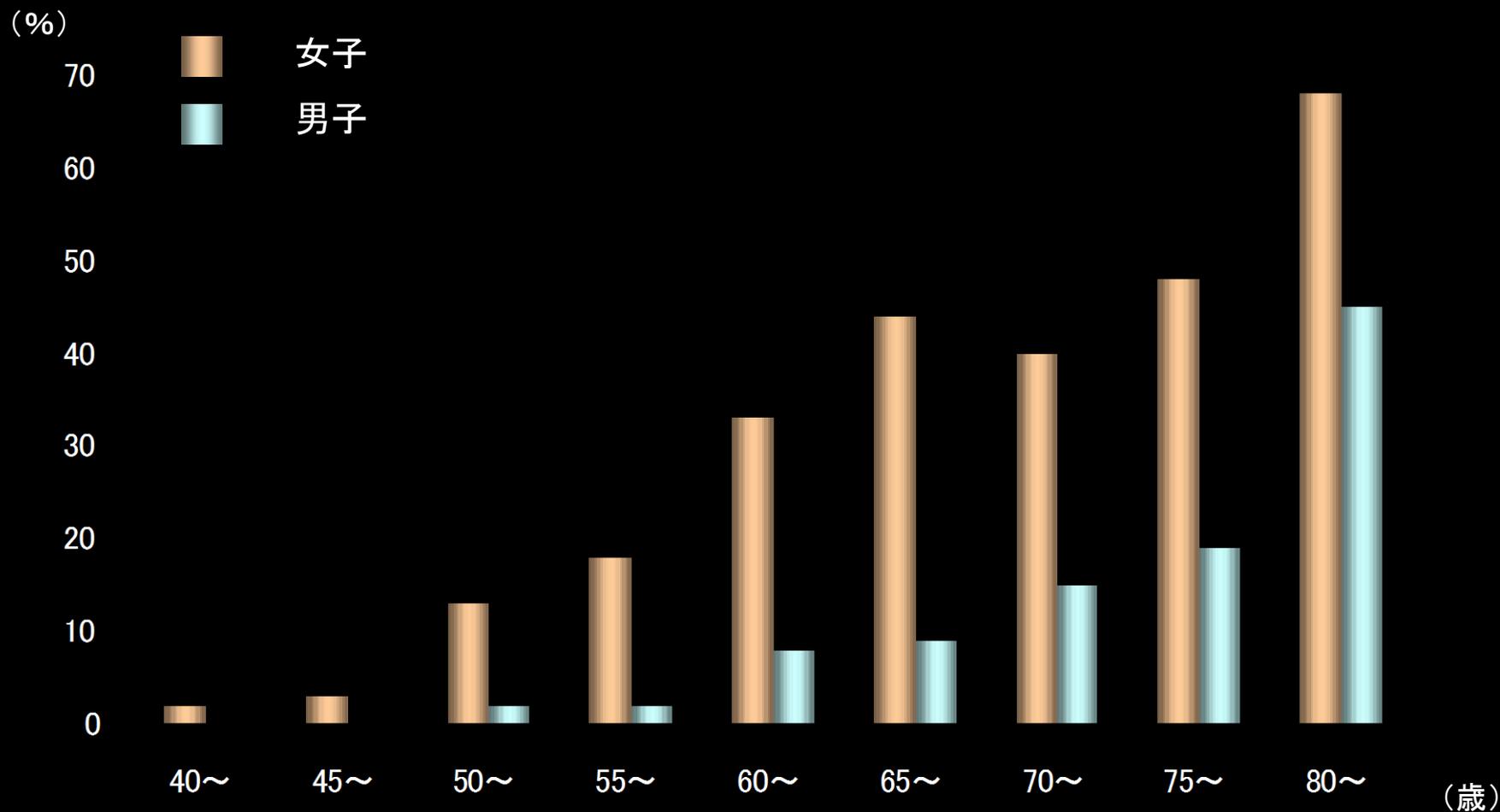
—骨粗鬆症—

骨粗鬆症とは

骨量減少と骨組織の微細構造の崩壊を伴い、骨の脆弱性が進み骨折の危険性が増加した病態

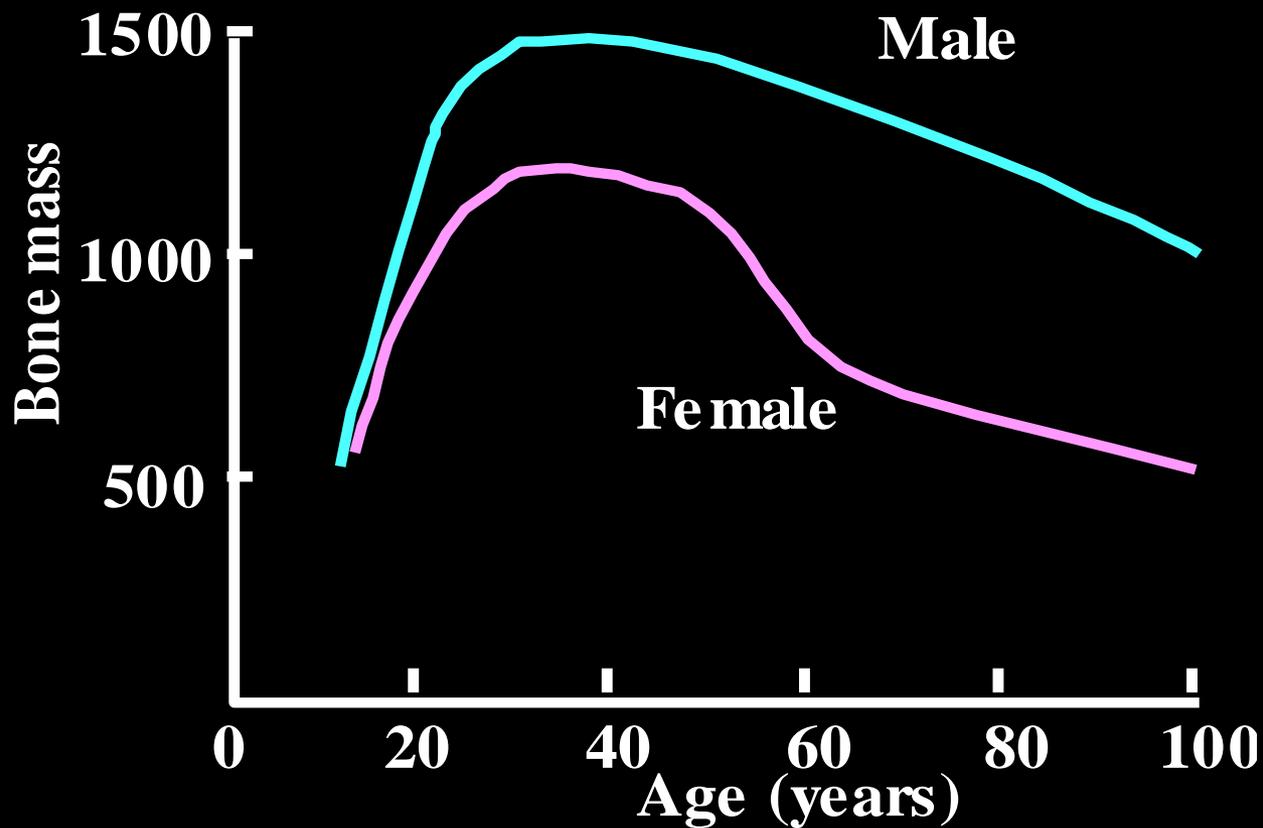


各年代における骨粗鬆症発生率

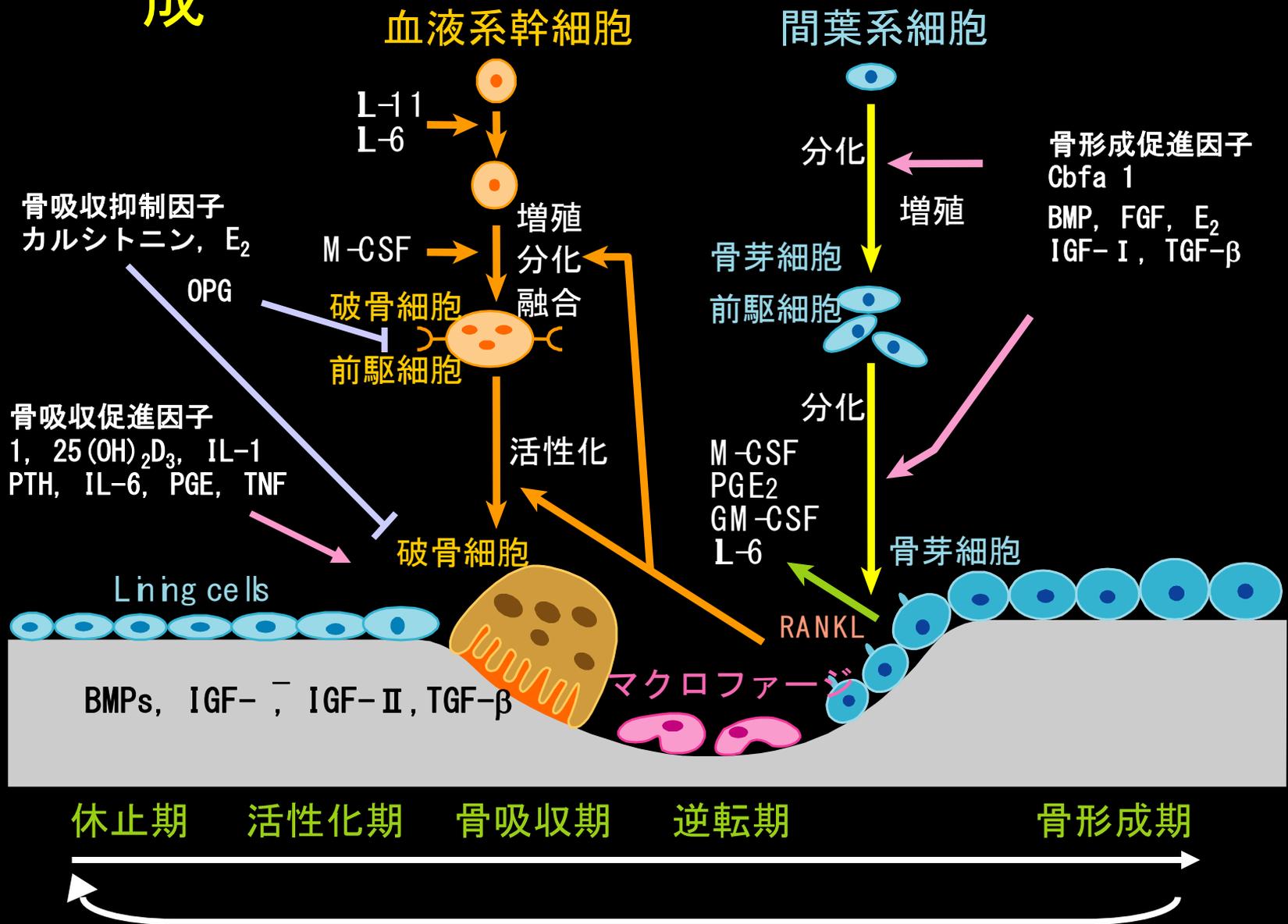


(井上哲郎：1975)

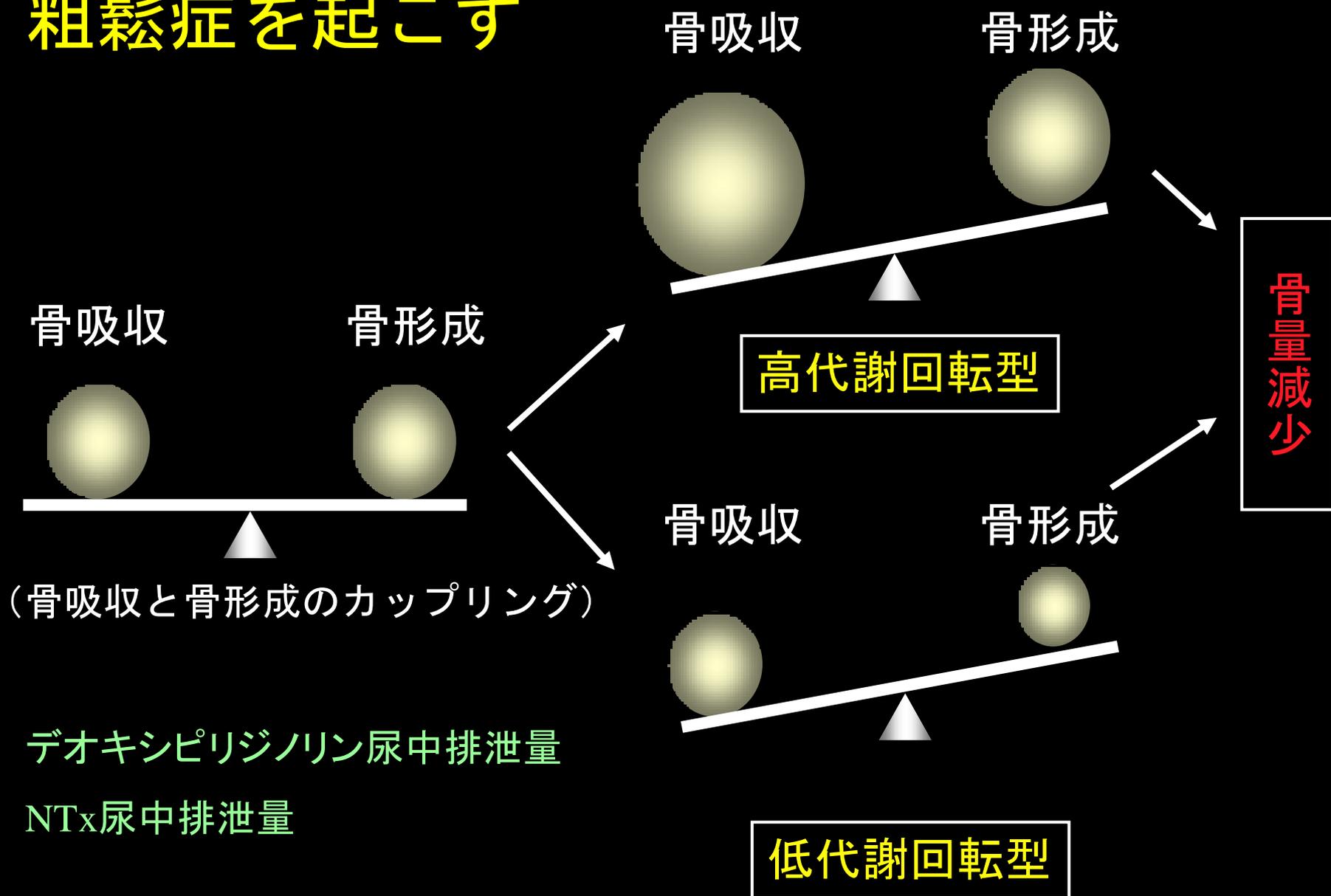
骨量の経年変化の性差



骨のリモデリングー骨吸収と骨形成



骨吸収と骨形成のアンカップリングが骨粗鬆症を起こす



【骨関連検査所見】

〈腰椎骨密度〉 Young-adult mean 87%

ここに挿入されていた図表は著作権処理の都合上、
削除いたします

〈大腿骨頸部骨密度〉 Young-adult mean 53%

ここに挿入されていた図表は著作権処理の都合上、
削除いたします

原発性骨粗鬆症の診断基準（2000年度版改訂版）

低骨量をきたす骨粗鬆症以外の疾患または続発性骨粗鬆症を認めず、骨評価の結果が下記の条件を満たす場合、原発性骨粗鬆症と診断する。

I. 脆弱性骨折（注1）あり

II. 脆弱性骨折なし

	骨密度値（注2）	脊椎X線像での骨粗鬆化（注3）
正常	YAMの80%以上	なし
骨量減少	YAMの70%以上80%未満	疑いあり
骨粗鬆症	YAMの70%未満	あり

YAM：若年成人平均値（20～40歳）

注1）脆弱性骨折：低骨量（骨密度がYMAの80%未満、あるいは脊椎X線像で骨粗鬆症化がある場合）が原因で、外力によって発生した非外傷性骨折。骨折部位は脊椎、大腿骨頸部、橈骨遠位端、その他。

注2）骨密度は原則として腰椎骨密度とする。ただし、高齢者において、脊椎変形などのために腰椎骨密度の測定ないと判断される場合には、大腿骨頸部骨密度とする。これらの測定が困難な場合には、橈骨、第二中手骨骨密度を用いる。

注3）脊椎X線像での骨粗鬆化の評価は、従来の骨萎縮度判定基準を参考にして行う。

脊椎X線像での骨粗鬆化

なし
疑いあり
あり

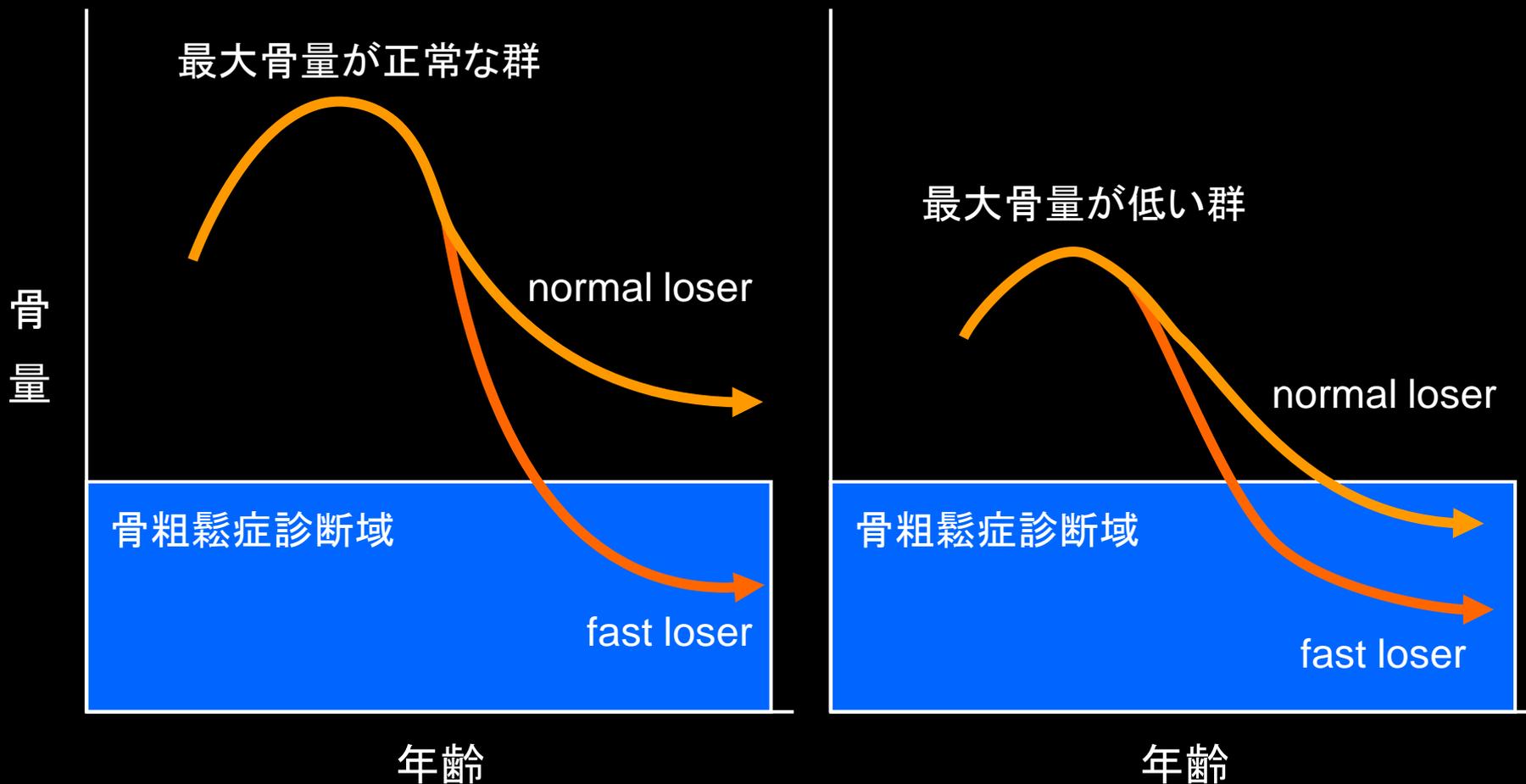
従来の骨萎縮度判定基準

骨萎縮なし
骨萎縮度Ⅰ度
骨萎縮度Ⅱ度以上

骨粗鬆症の治療

- 生活習慣の改善－食事、運動
- 薬物療法
 - 1) ホルモン補充療法
 - 2) ビスフォスフォネート
 - 3) Selective estrogen receptor modulator (SERM)
 - 4) 活性型ビタミンD
 - 5) ビタミンK

骨量減少の多様性



骨粗鬆症の危険因子

除去しえない危険因子

加齢
性（女性）
人種
（白人＞黄色人種・黒人）
家族歴
遅い初潮
早期閉経
過去の骨折

除去しうる危険因子

カルシウム不足
ビタミンD不足
ビタミンK不足
リンの過剰摂取
食塩の過剰摂取
極端な食事制限（ダイエット）
運動不足
日照不足
喫煙
過度の飲酒
多量のコーヒー

症例 対照

子供の頃日本茶を1日3杯以上

<

子供の頃魚類を週5回以上

<

脳血管障害

>

骨折の既往

>

骨折の家族歴

>

2-3か月の臥床

>

寝具が布団

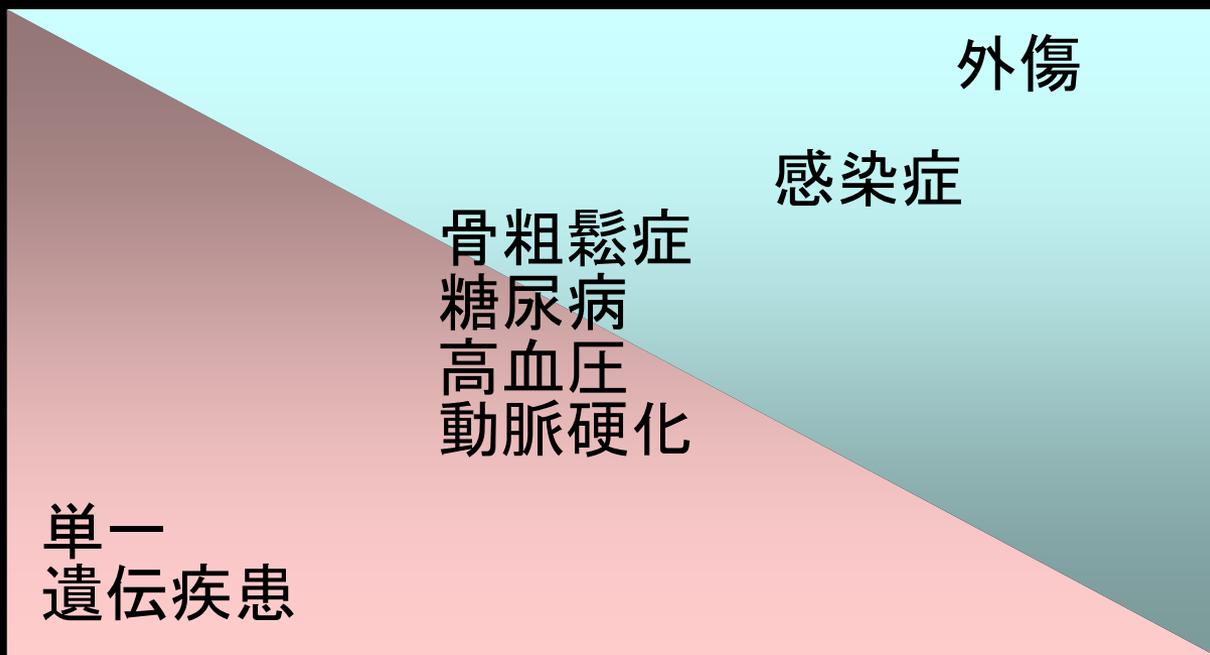
<

この1年に転倒あり

>

疾病発症の遺伝的、環境的要因

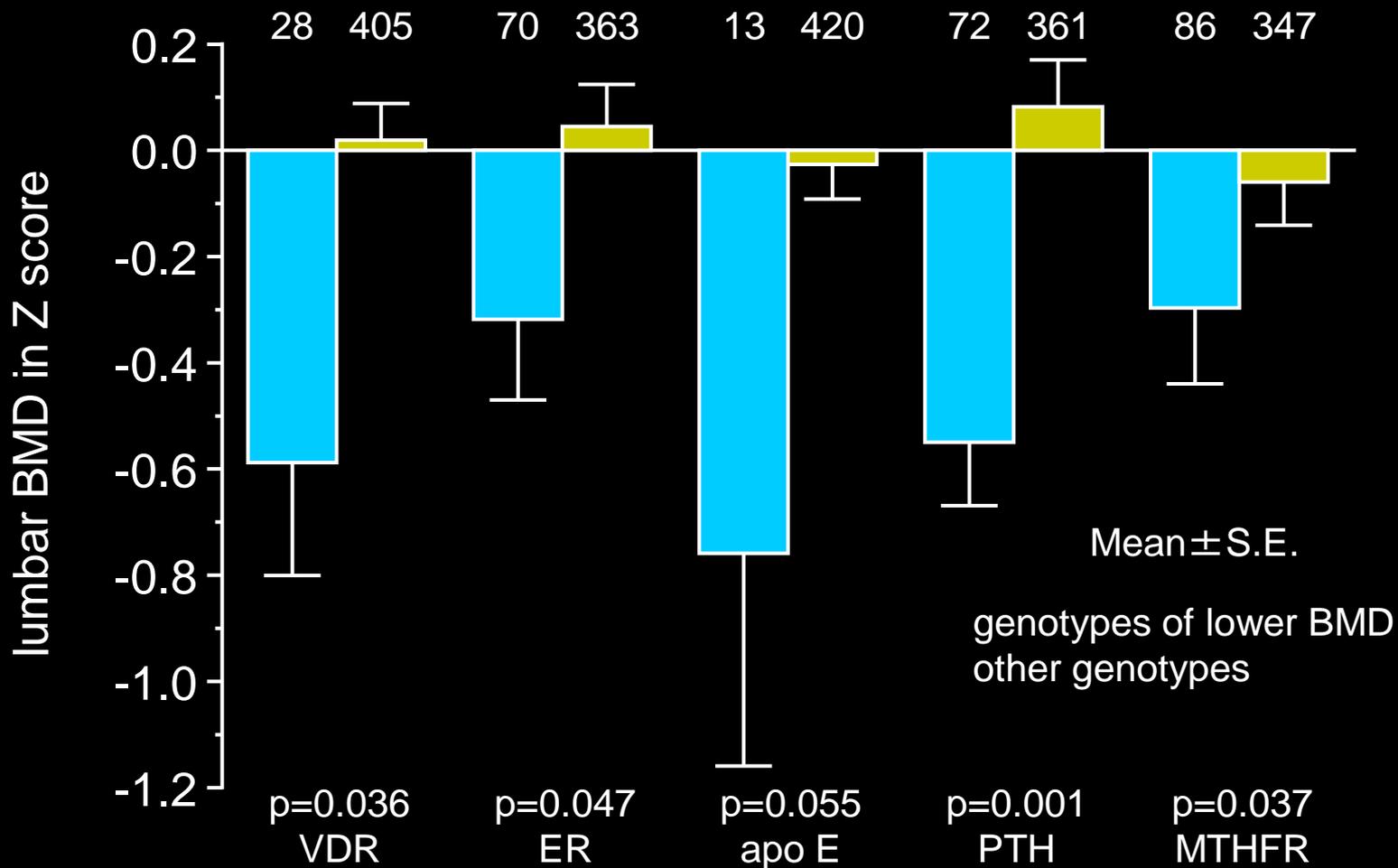
遺伝的要因



遺伝子多型とは？

- 塩基置換，脱落，組み換えなどの結果，ゲノム上に生じた，遺伝子構造上の多様性である．
- 比較的頻度が高い．
- 生殖，生存に不利とはなりにくい．
- 特定の形質（例，疾患感受性）の原因となる遺伝子周辺の変異は少数の創始者に由来する．

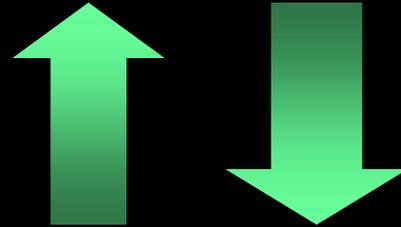
腰椎の骨量低下に関する遺伝子多型



遺伝子多型性を用いた
骨粗鬆症原因遺伝子の解明

Tailor- made Medicine

遺伝的に骨粗鬆症にかかり易
い人の選別と早期介入



臨床像の正確な把握

骨粗鬆症治療の目的

● 骨量（骨密度）の改善



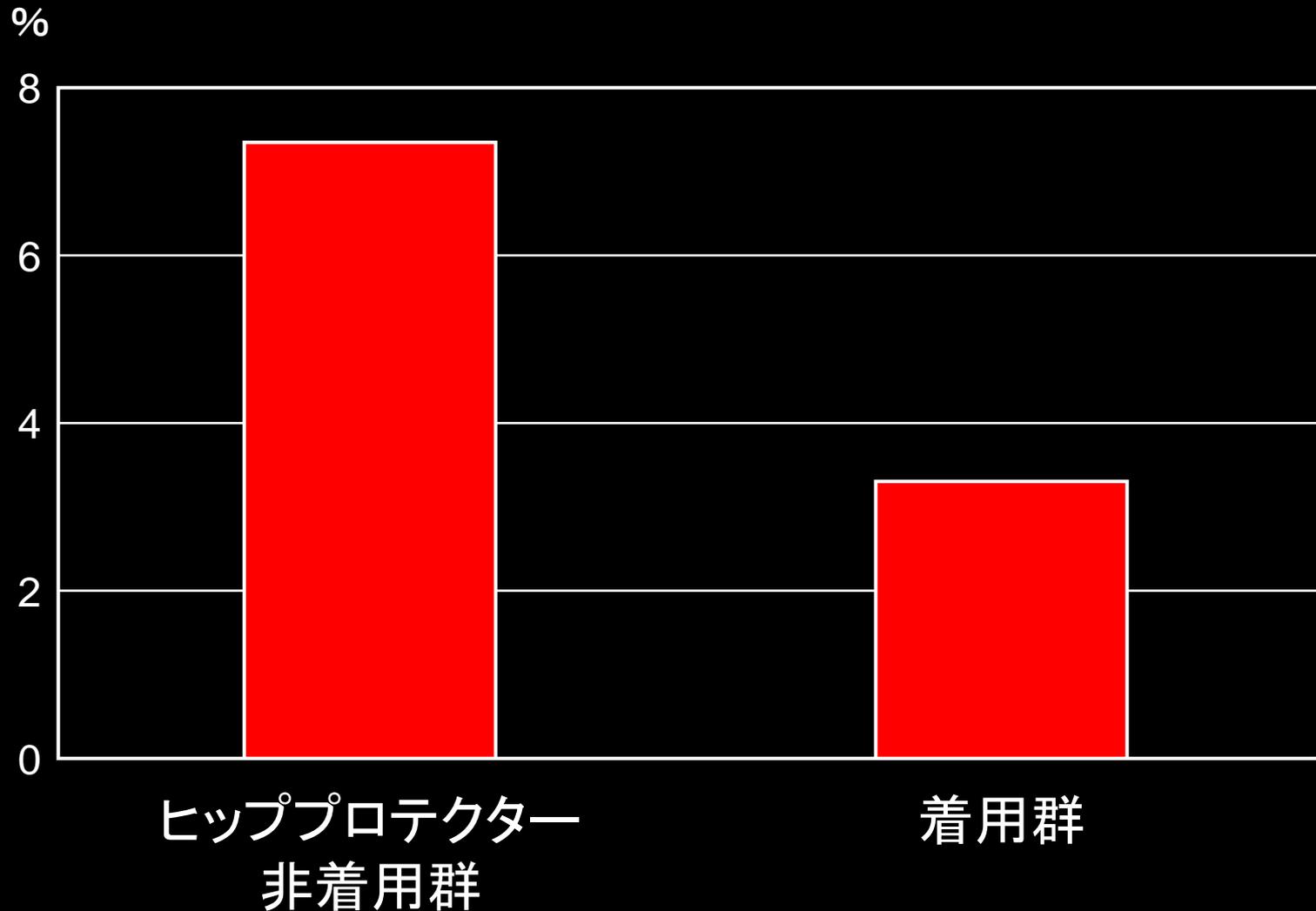
● 骨折の発生の抑制

転倒を防ぐ→高齢者の歩行メカニズムの解明、筋力アップ、転倒の要因をなくす



ヒッププロテクター

ナーシングホーム入所者の骨折発生率



高齢者のこころの健康を障害する 疾病

— 認知症（痴呆） —

認知機能障害とは

記憶障害・見当識障害・判断力低下 など

記憶障害

新しく経験したことを記憶にとどめることが困難となる。

見当識障害

ここはどこで、今がいつなのか、わからなくなる状態。

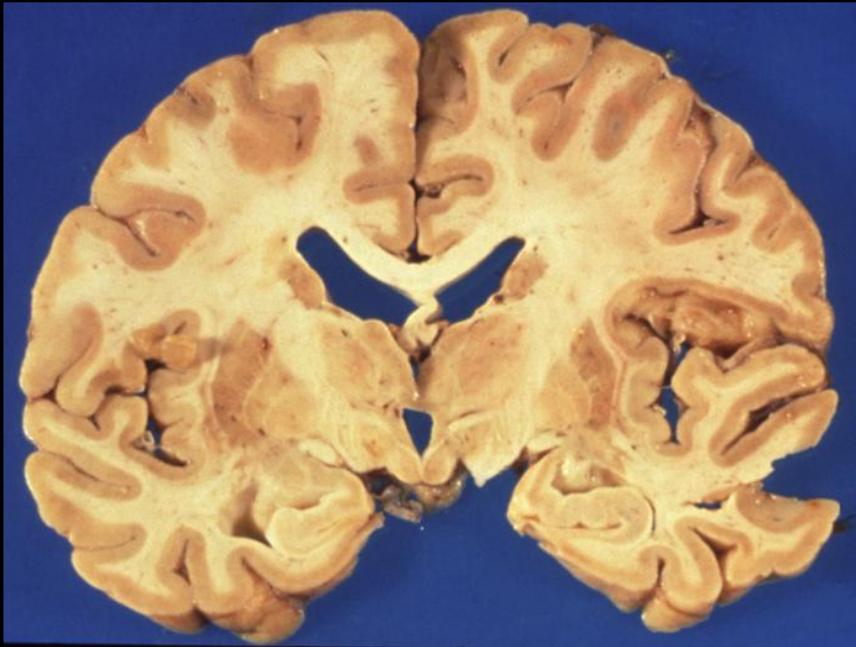
判断力の低下

計画を立てる、組織化する、順序立てる、抽象化する、判断するということが出来なくなる。

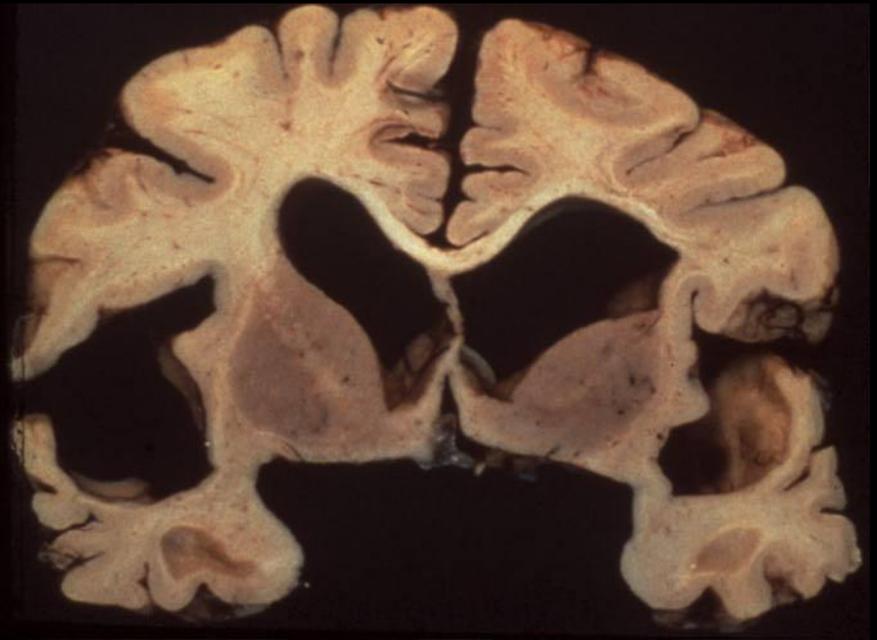
認知症の原因となる疾患

1. 記憶や認知に進行性の欠損を引き起こす中枢神経系疾患；
 - ① アルツハイマー病、び慢性レビー小体病、ピック病（前頭側頭型認知症）、ハンチントン病、他の神経変性疾患
 - ② 脳血管障害（血管性認知症）
 - ③ クロイツフェルトヤコブ病 他 中枢神経感染症・脱髄
 - ④ 慢性硬膜下血腫、正常圧水頭症、脳腫瘍など脳外科的疾患
2. 認知症を引き起こすことが知られている全身疾患；
甲状腺機能低下症、ビタミンB₁₂または葉酸欠乏症、ニコチン酸欠乏症、高カルシウム血症、神経梅毒、HIV感染症
心不全、呼吸不全、腎不全、肝不全 など
3. 物質誘発性の疾患
アルコール、吸入薬、鎮静薬、催眠薬、抗不安薬 など

正常



アルツハイマー病



正常およびアルツハイマー病のCT画像

正常

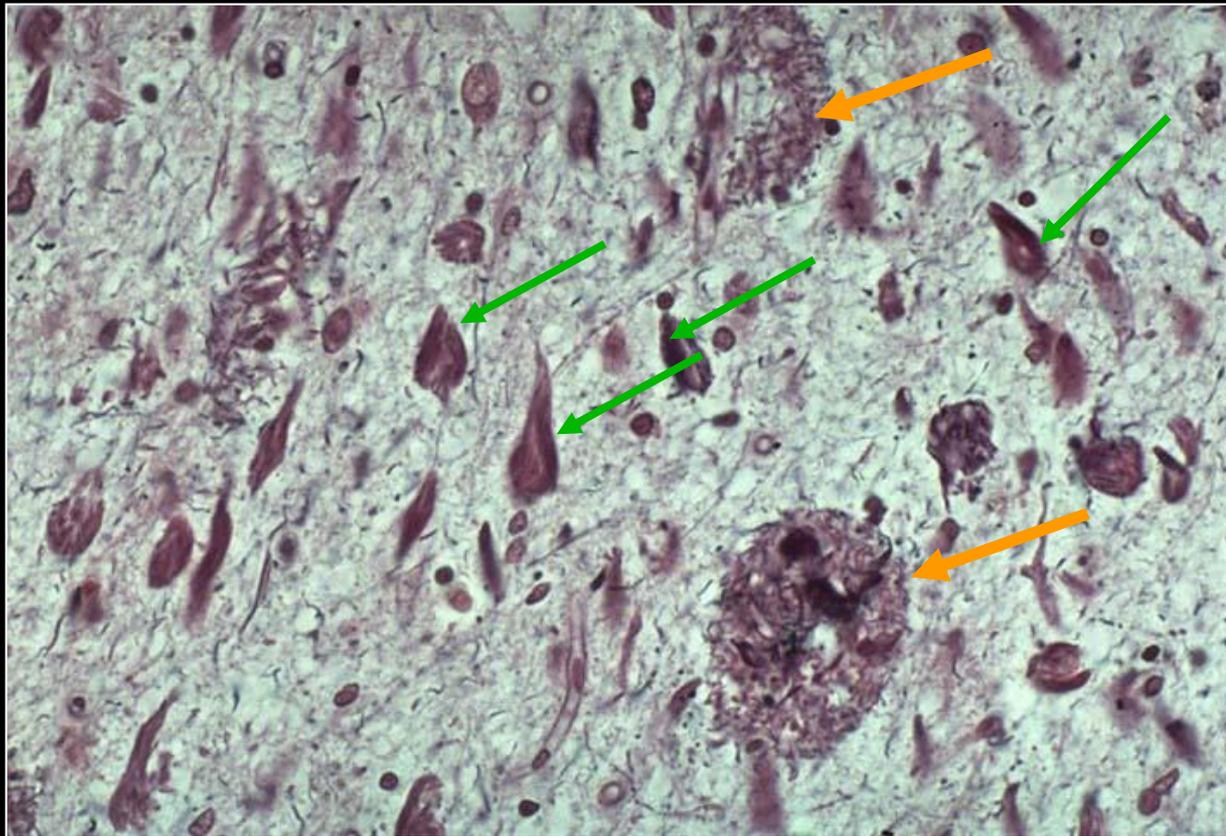


アルツハイマー病



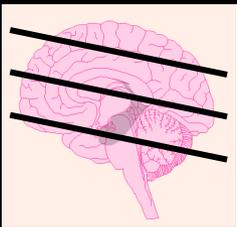
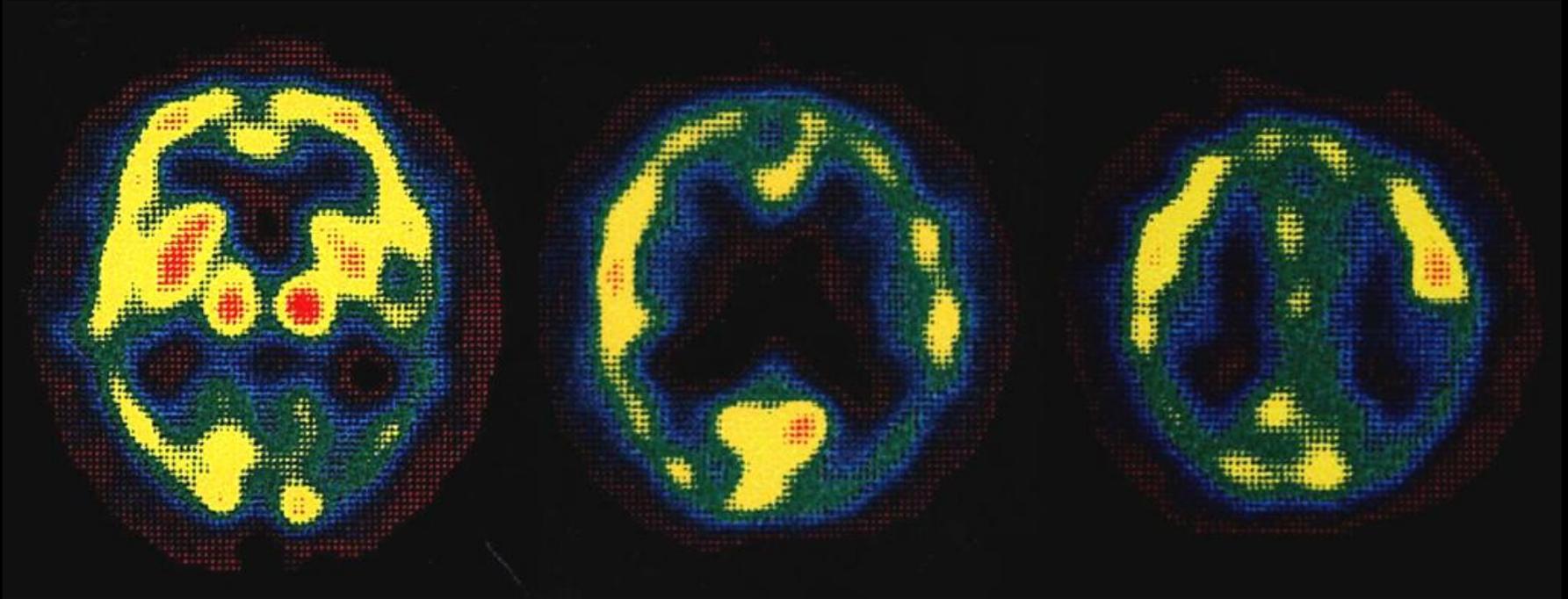
アルツハイマー病の脳病変の特徴

- ①老人斑(主成分:アミロイド・ベータ蛋白($A\beta$))
- ②神経原線維変化(主成分:異常リン酸化タウ蛋白)
- ③神経細胞の脱落



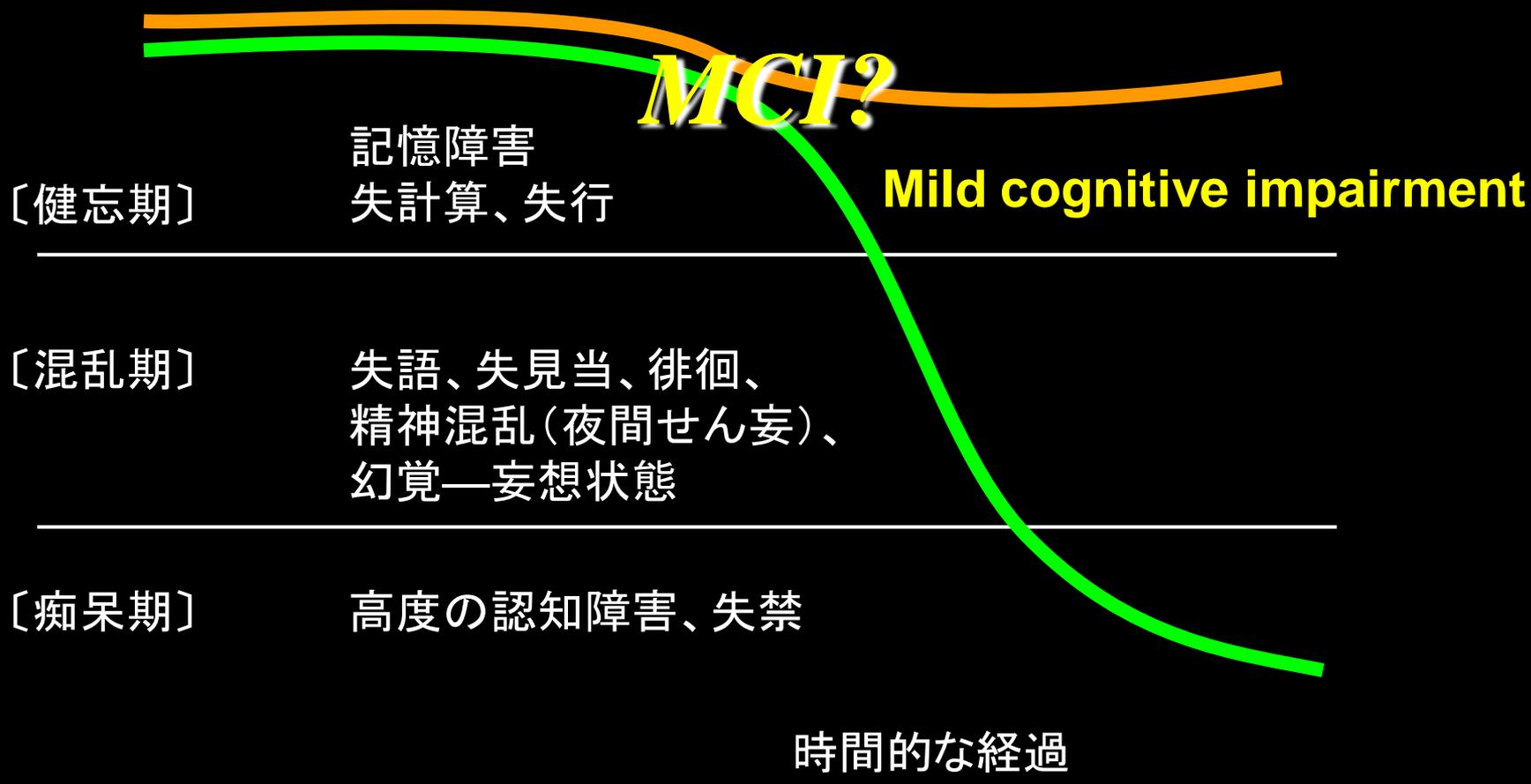
メセナミン-
Bodian染色

アルツハイマー病の脳血流SPECT



- ① 海馬を含む側頭葉内側部の血流低下
- ② 後方連合野を含む頭頂-側頭-後頭移行部の血流低下
- ③ 一次運動感覚野と一次視覚野は血流が保たれる

脳の生理的老化と病的老化



— 健常老人のもの忘れ(良性健忘)

— アルツハイマー型痴呆の経過

軽度認知機能障害

Mild Cognitive Impairment (MCI)

軽度認知機能障害の診断基準(2003年 スウェーデン)

1. 正常でも痴呆でもない
2. 自覚的あるいは他覚的にも認知障害の訴えがあり、客観的な評価でも認知機能の低下を認める。
認知機能評価を行うと時間経過とともに低下を認める。
ADLは保たれている。
発症原因としては、神経変性、脳血管障害、代謝異常、外傷性、精神障害などがある。
ただし、正常とMCIの境界を区別するためにはどの心理学的検査が最も適しているか、そしてどのレベルをカットオフ値とすべきかについて結論は出ていない。

軽度認知機能障害の分類(1999年シカゴ)

- ① amnesic type ; 健忘型 → PetersonのMCIに概念に近い
- ② multiple cognitive domains slightly impaired type
- ③ single non-memory domain impaired type

認知症の治療

I. 総合的な医学的管理

1. 患者と家族への教育と協力関係の確立
2. 診断と必要な内科・外科的治療
3. 精神状態・行動障害の評価と治療
4. 精神療法・心理社会的療法、リハビリテーション
4. 自動車運転など安全管理
5. ケアおよび支援資源、介護保険に関する家族への助言
6. 経済的および法的問題に関する家族への助言

II. 原因疾患に応じた治療

1. **アルツハイマー病**; コリンエステラーゼ阻害薬、NMDA受容体拮抗薬、**ワクチン療法**
2. **血管性認知症**; 抗血栓薬(アスピリンなど)、脳循環代謝改善薬
3. **精神症状・行動障害**; 抗精神病薬、抗うつ薬、睡眠薬
4. **慢性硬膜下血腫、正常圧水頭症**などに対する外科的治療
5. **甲状腺機能低下症**などに対する内科的治療

老化の制御

老化の進行を人為的に制御しようとする試み

= アンチエイジング

不老長寿の願い=徐福伝説



(新宮市徐福公園石像)

老化と抗老化／加齢と抗加齢

- 老化

senescence

- 抗老化

anti-senescence

- 加齢

aging

- 抗加齢

anti-aging

アンチエイジングの方法

- カロリー制限
- 運動
- ホルモン療法

- 薬物？食品？サプリメント？
- エステ？
- 外科の役割は？

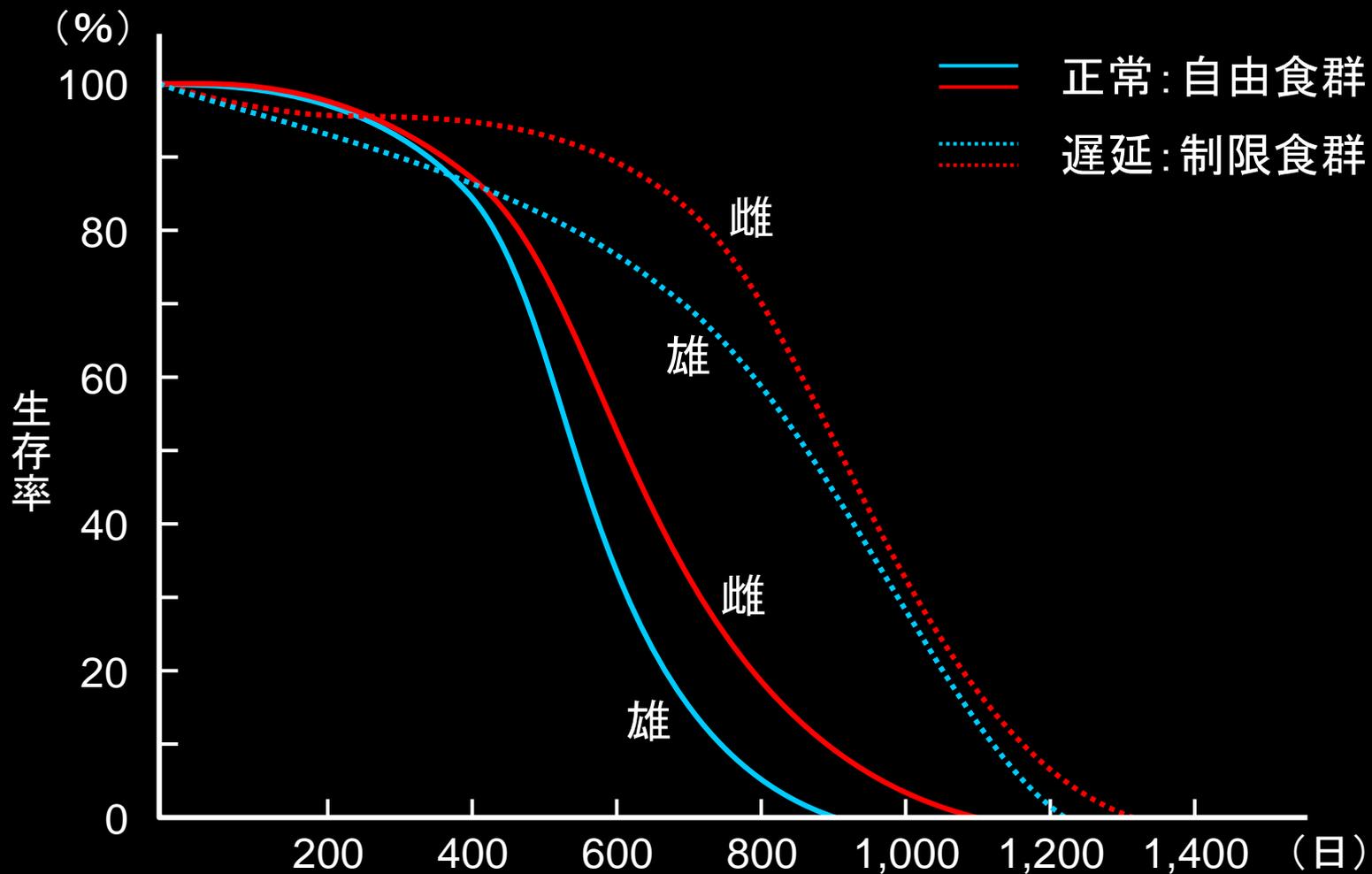
アンチエイジングにより Successful agingを実現するためには どうしたらよいか？

●加齢に伴って起こる老年疾患の殆どが生活習慣病

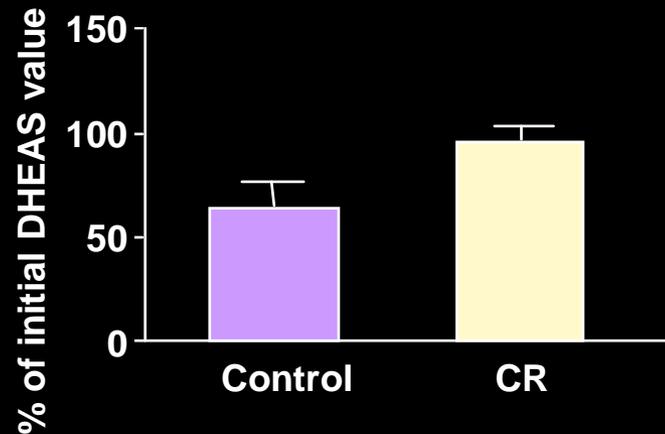
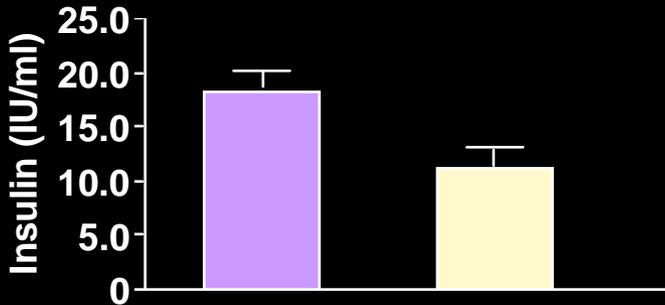
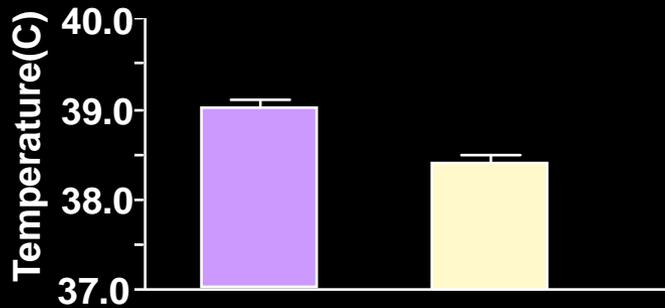
→食事、運動、生活習慣の是正

●ホルモンの補充療法

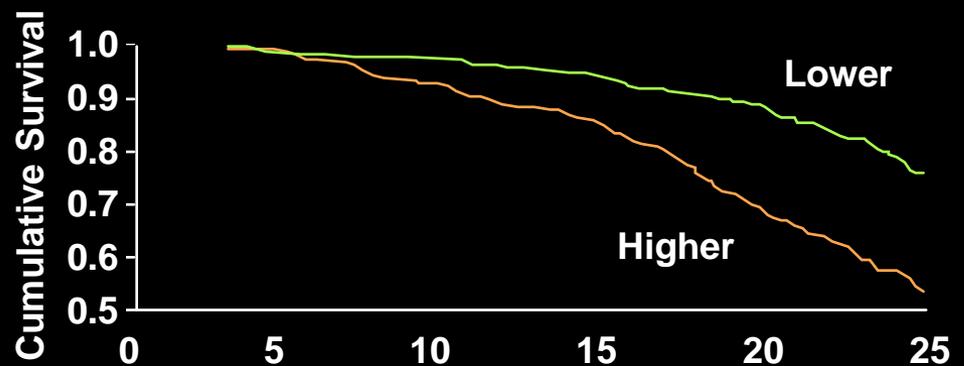
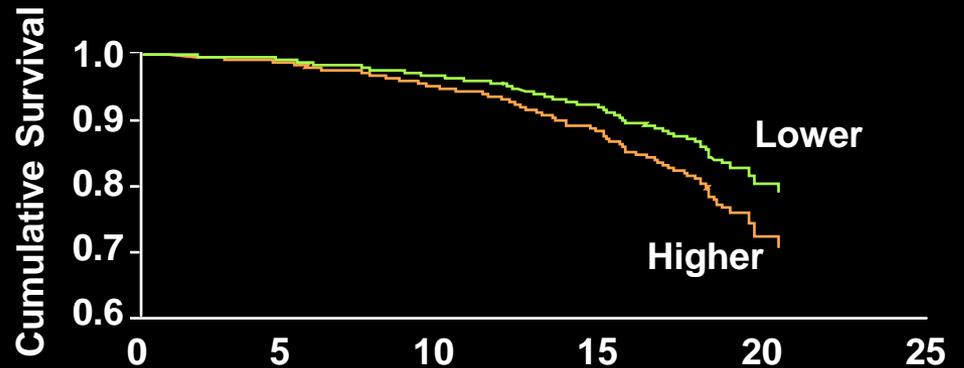
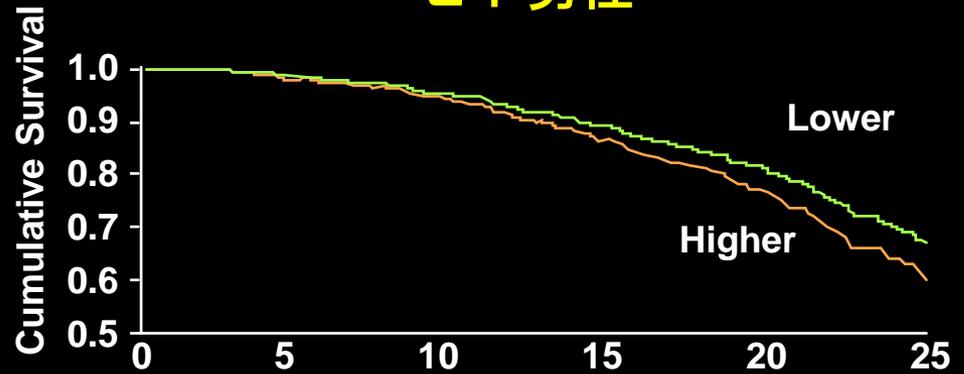
食事制限の寿命に及ぼす影響



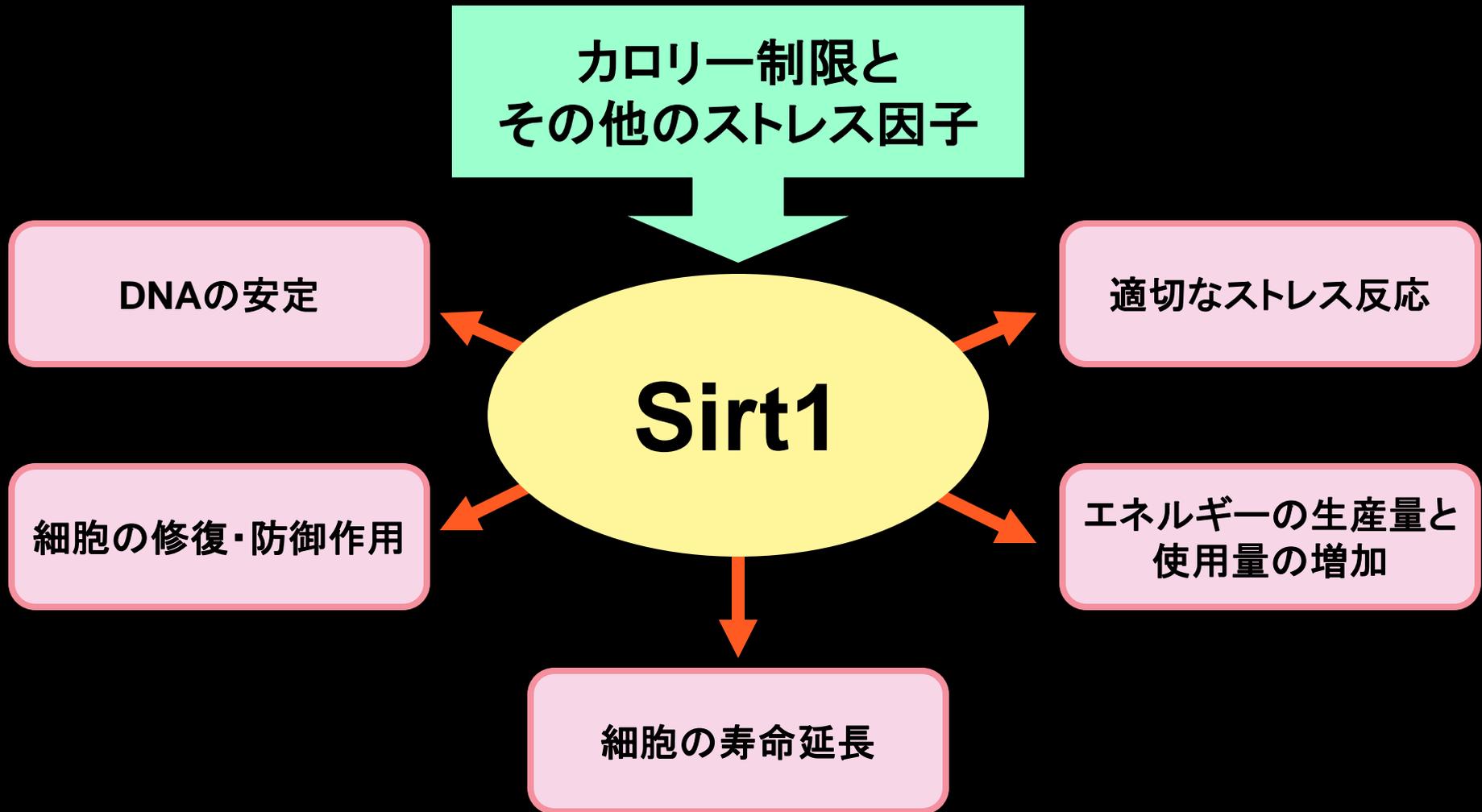
NIA Primate Aging Study 雄アカゲザル



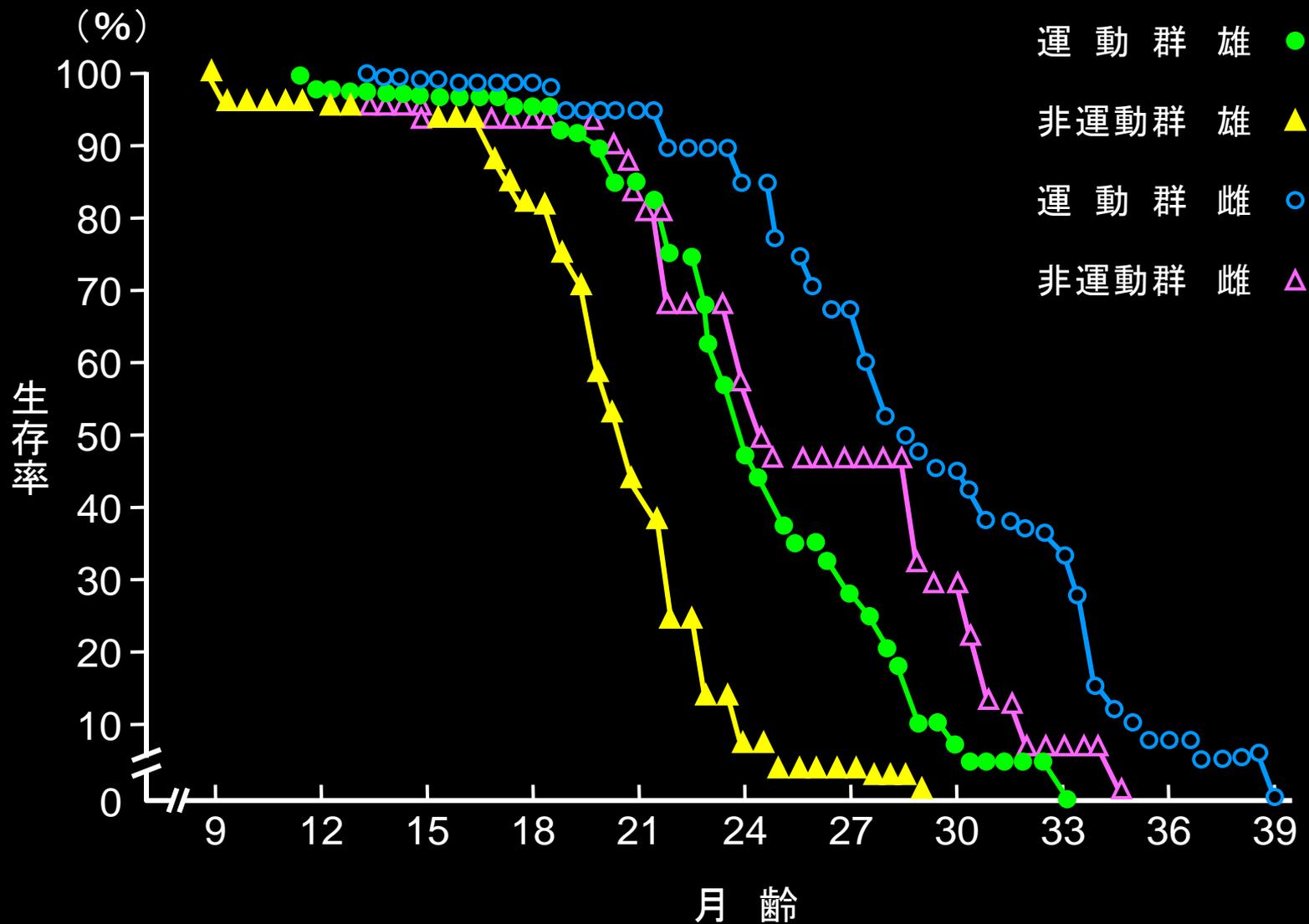
Baltimore Longitudinal Study of Aging ヒト男性



Sir2のほ乳類ホモログSirt1の機能



生存日数に対する自発運動の効果

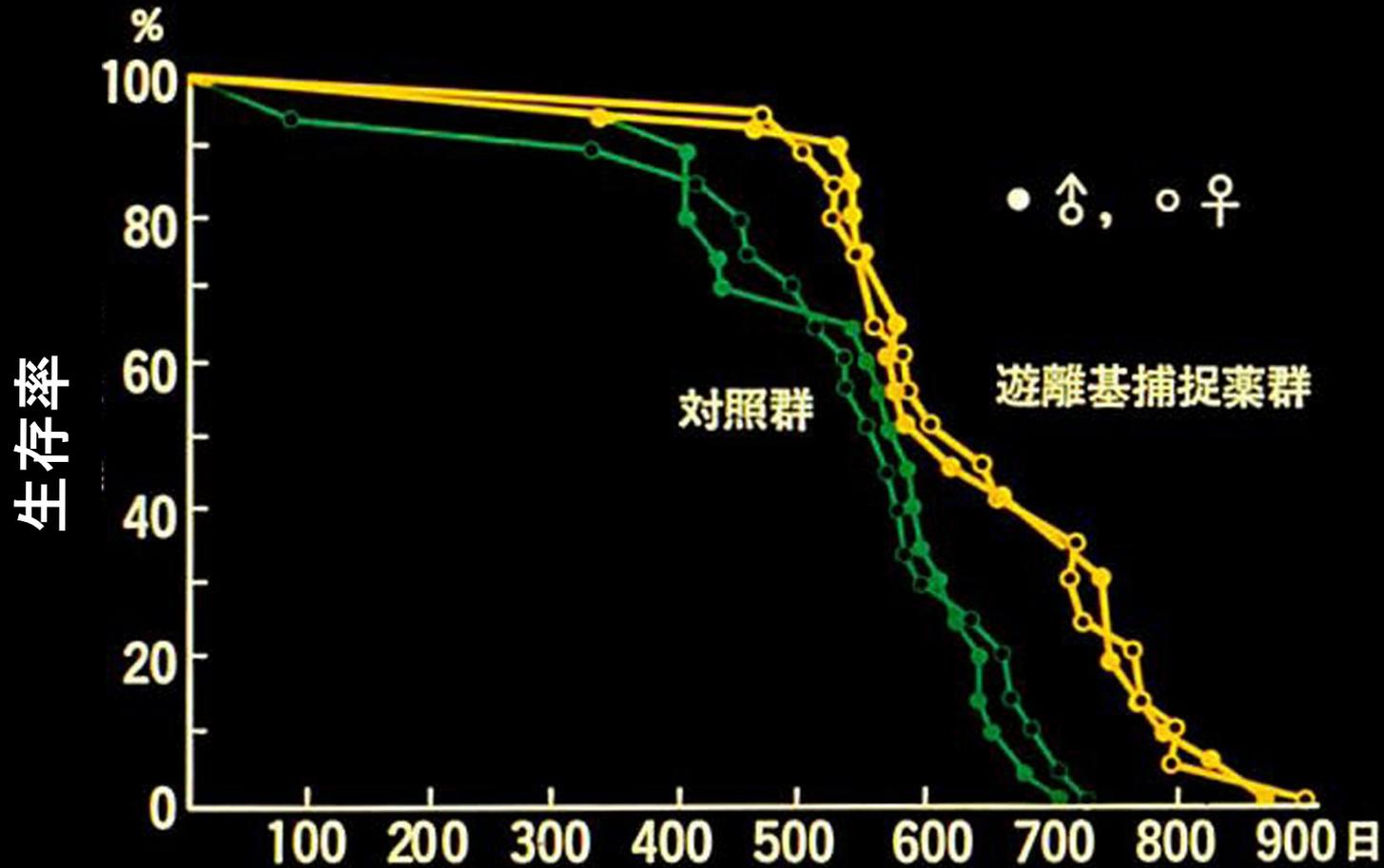


フリーラジカルスカベンジャーによる 老化の制御

◇ethoxyquin → マウスの寿命が有意に延長

◇N-tert-butyl- α -phenylnitronone → アレチネズミ
(gerbil)脳内の酸化された蛋白量の加齢に伴う
増加が抑制され、迷路試験の成績も若年ネズミ
と同等レベルまで回復する。

遊離基捕捉薬による寿命延長実験 (0.5%ethoxyquinのC3Hマウスの生存曲線に及ぼす影響)



食 事

アンチエイジングのための食事の10ヵ条（1）

①腹八分目：標準体重(kg) x 25~30 Kcal

<身長(m)² x 22>

②適正コレステロール→ 220 mg/dlを目標に

きれいな花にはとげがある

うまい話にはうらがある

おいしい食事にはコレステロールがある

<コレステロールの多い食品>

◆コレステロールの高い人では1日 200 mg以内に◆

卵黄（1個に200-300mgのコレステロール）

脂肪の多い肉（霜降り）

鶏もつ、牛乳、バター、チーズ

アンチエイジングのための食事の10カ条（2）

- ③中性脂肪→**150 mg/dl**を目標に
糖分(ケーキ、菓子、ジュースなど)
- ④善玉コレステロール(HDL-コレステロール)→
40 mg/dl以上に:定期的な運動
- ⑤魚を積極的にとる(EPA、DHAを多く含む青い魚)
- ⑥繊維分の多い食事(動脈硬化の予防) **1日25 g以上**
かぼちゃ、ほうれん草、人参、たけのこ、
とうもろこし、きのこ、ひじき、寒天、昆布など

アンチエイジングのための食事の10カ条（3）

⑦塩分1日**10 g**が目標（高血圧の人は**6g以下**を目標に）

⑧脱水を避ける（特にお年寄り）

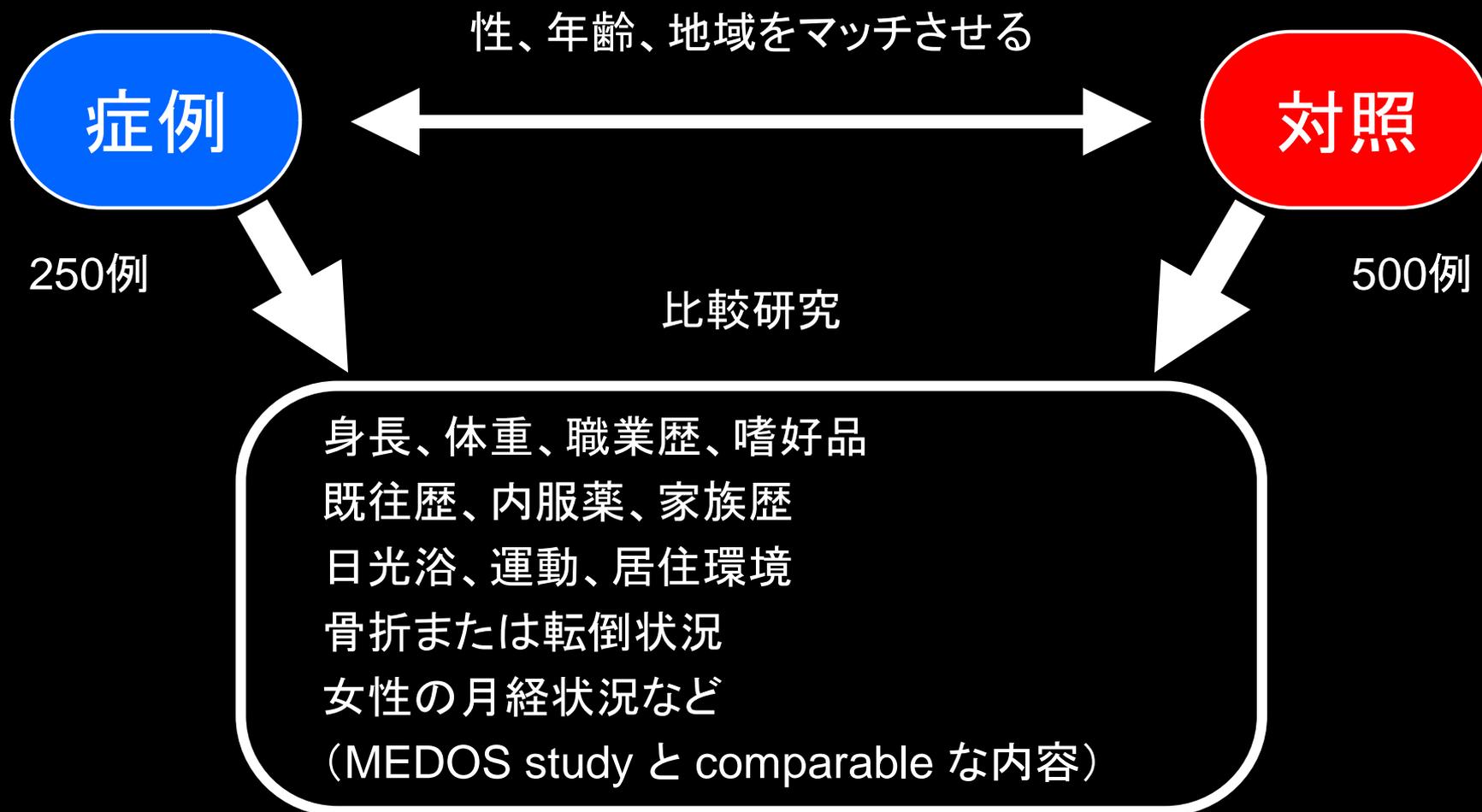
脳梗塞→血液の濃いことが誘因になる

→水、スポーツドリンクを朝コップ1杯

⑨カルシウム：高齢者では1日900-1000mg必要

⑩マグネシウム

大腿骨頸部骨折の症例-対照調査



骨粗鬆症 健常

日本茶を1日3杯以上

<

魚類を週5回以上

<

コーヒーの摂取量 1日3杯以上

>

脳血管障害

>

骨折の既往

>

骨折の家族歴

>

2-3か月の臥床

>

寝具が布団

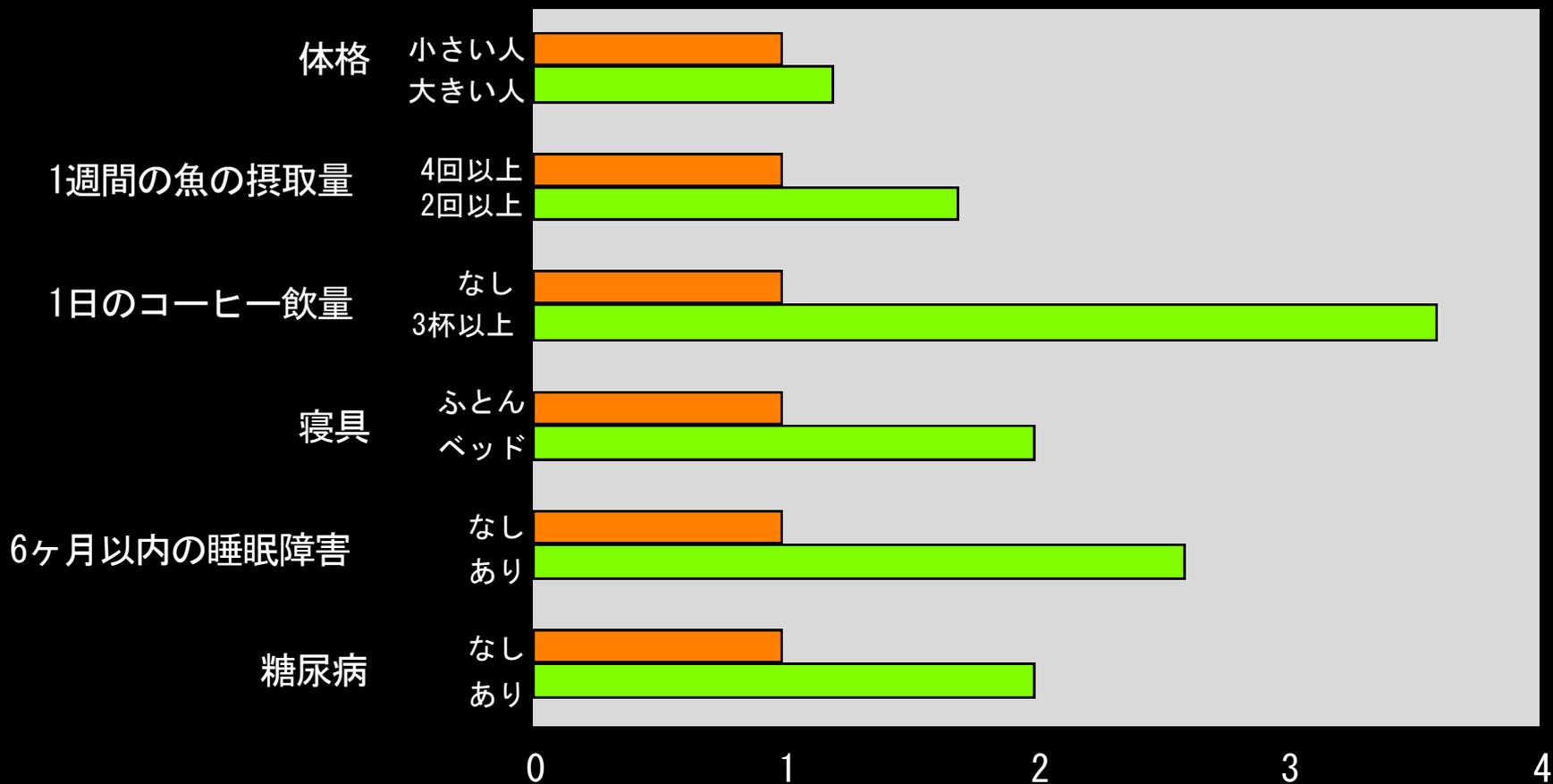
<

この1年に転倒あり

>

大腿骨頸部骨折のリスク

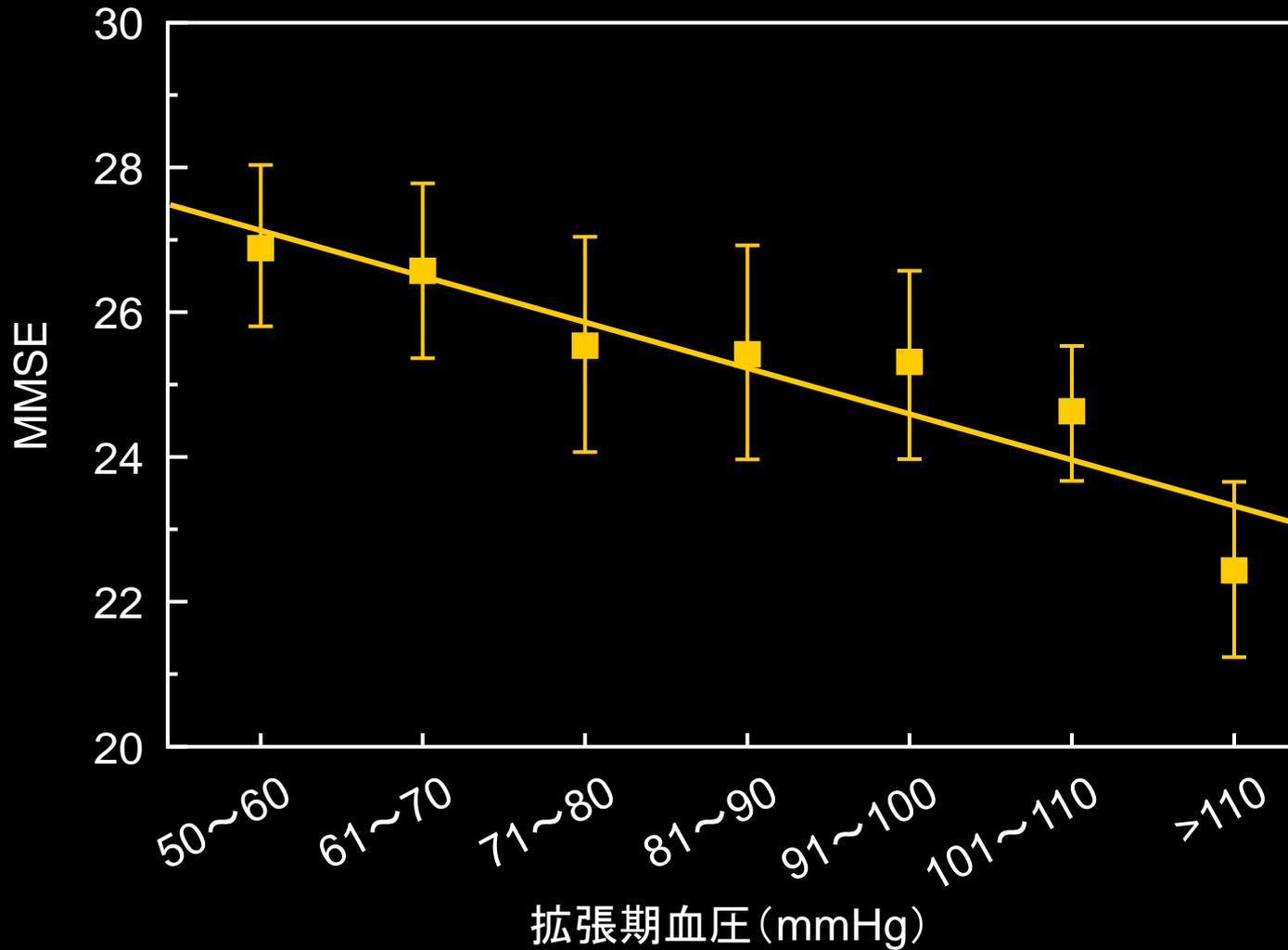
-転倒骨折のリスクの少ない項目を1.0としたときの比較-



※大腿骨骨折の90%は転倒による

長寿科学総合研究事業による

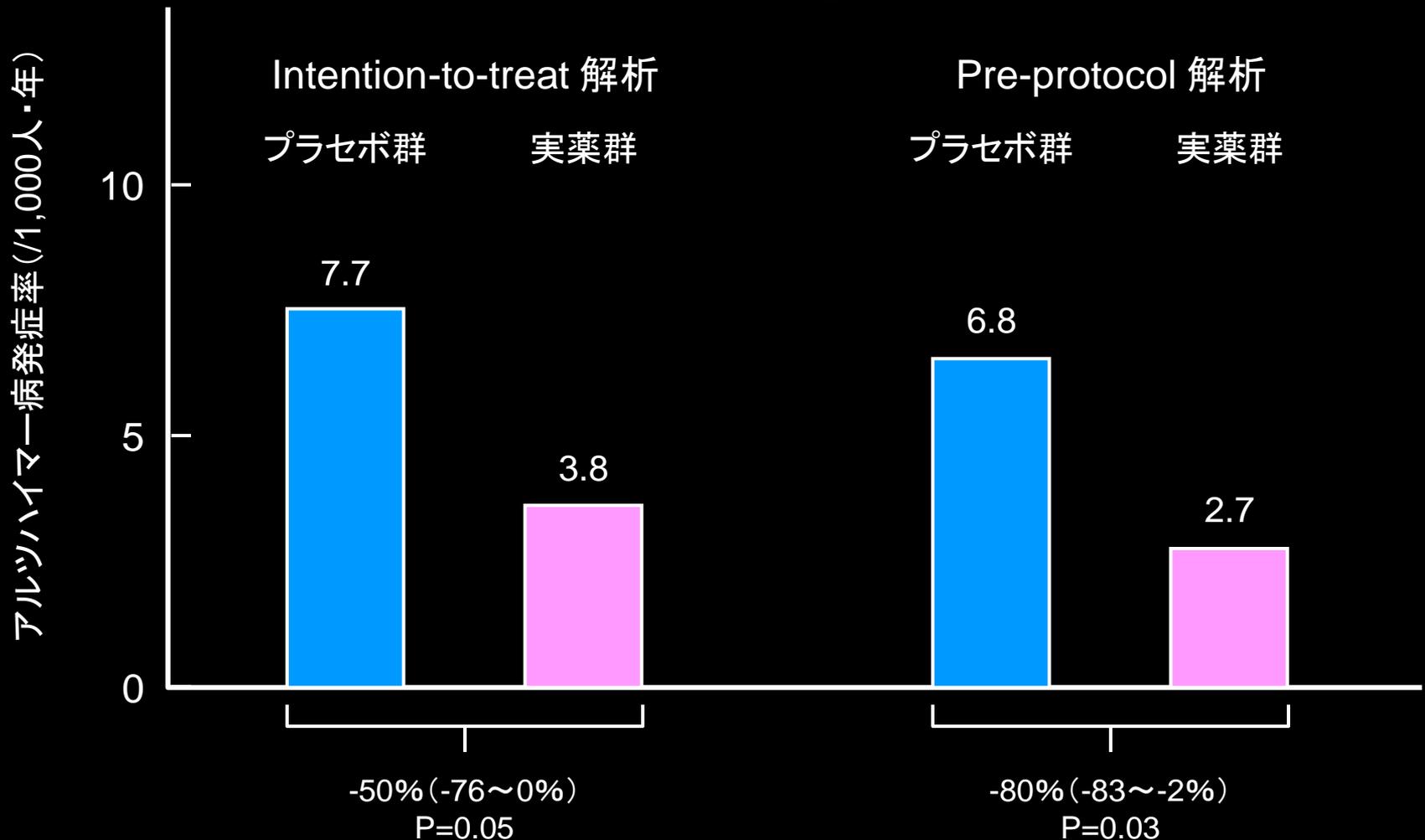
高齢者の拡張期血圧と認知機能



$$y=27.771-0.61786x, r=0.850, p<0.02.$$

Caccatore. F.: J Hypertens, 15, 135, 1997を改変

Syst-Eur試験におけるアルツハイマー病 発症率の抑制



アルツハイマー病と生活習慣

食 事

☆オランダでの調査

1. 魚の摂取量が多い人
(18.5g/日以上)
2. ビタミンCやビタミンE
の摂取が多い人

運 動

☆カナダでの調査

週3回以上歩行より
強い運動を習慣的に
行っていた人

対人交流

☆スウェーデンでの調査
大家族で生活している人

知的行動習慣

☆アメリカでの調査

読書やチェス、楽器演奏など
知的な趣味を持っている人

アルツハイマー病と血管系危険因子

もともと心筋梗塞や脳卒中の危険因子としてよく知られている・・・

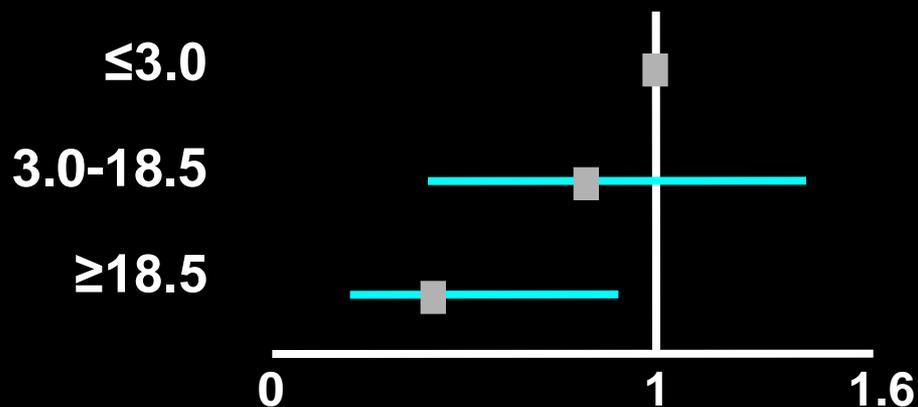
高血圧
糖尿病
高脂血症
動脈硬化
肥満
喫煙

実はこれらはアルツハイマー病の危険因子であることがわかった！！

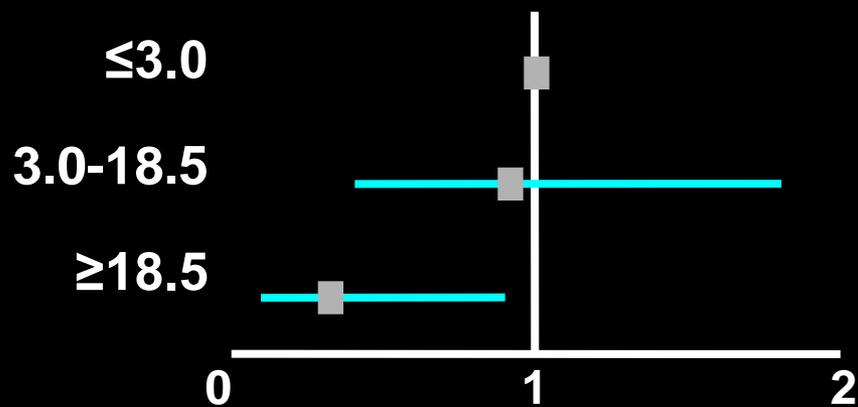
さらに、高血圧や高脂血症の薬物療法がアルツハイマー病の発症をおさえることもわかってきた。

魚肉摂取量が多い人は アルツハイマー病になりにくい

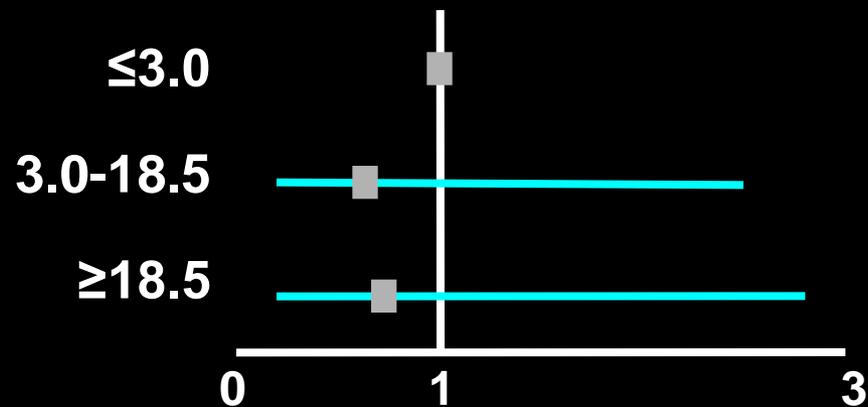
Total Dementia (n=58)



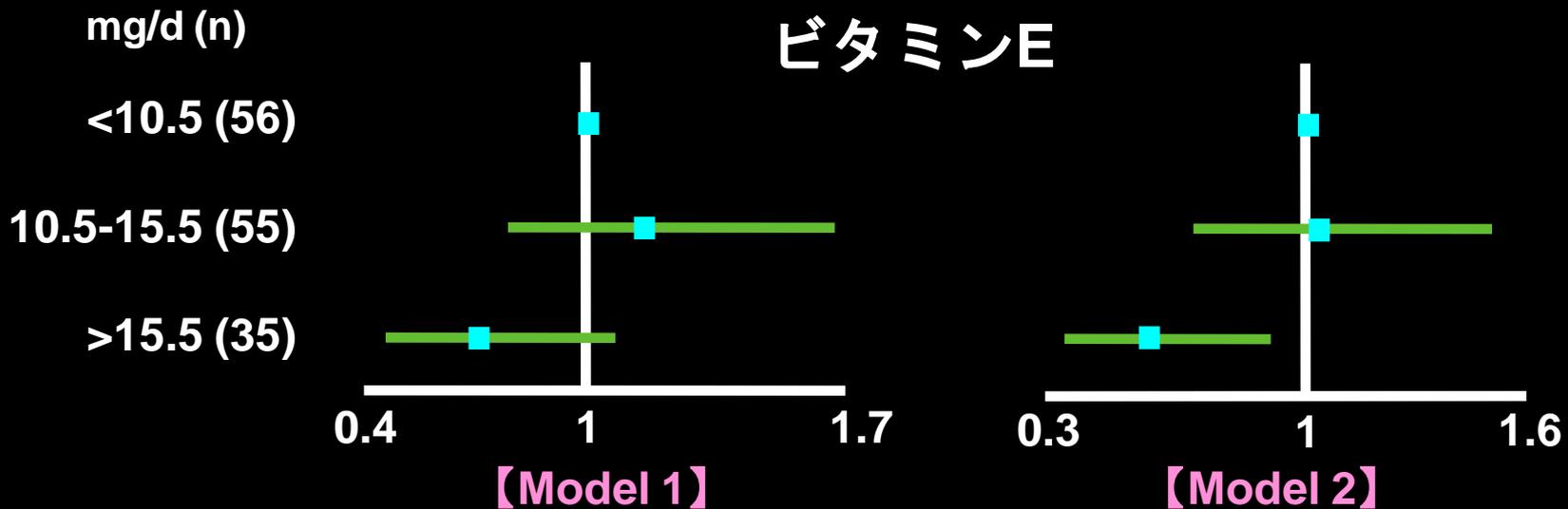
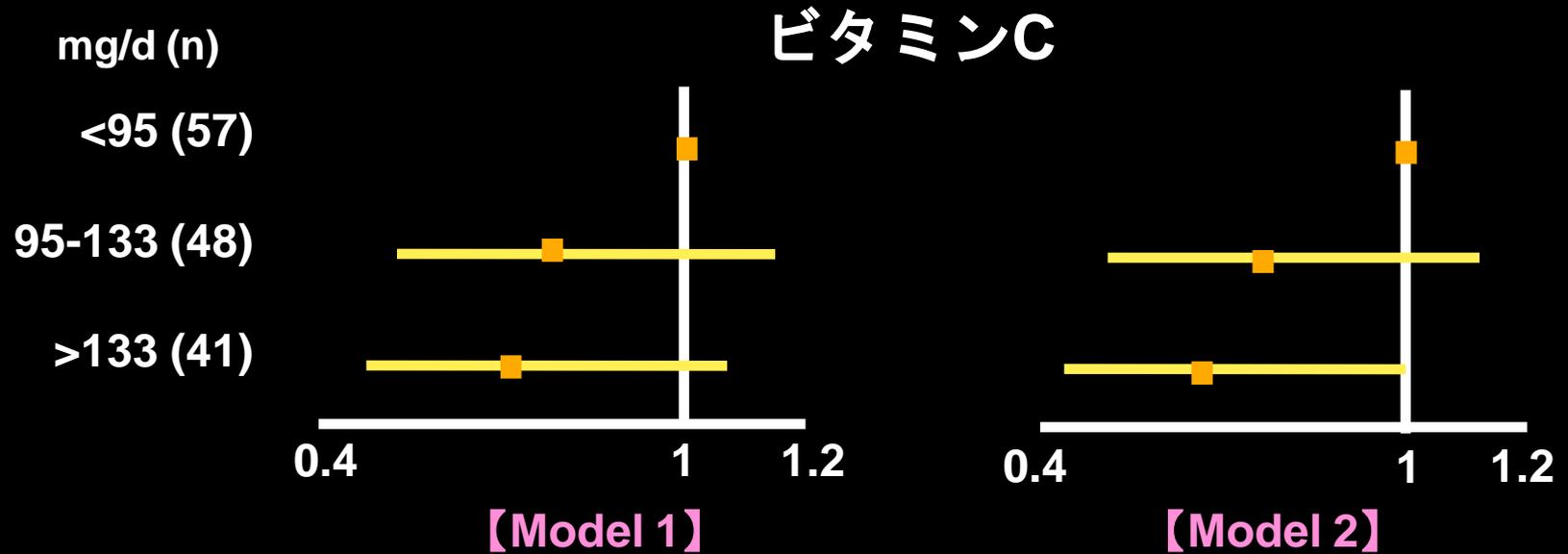
Alzheimer's Disease (n=37)



Vascular Dementia (n=12)



ビタミンCとEの摂取量の多い人は アルツハイマー病になりにくい



アルツハイマー病患者の食事栄養調査

食品群	アルツハイマー病 n=64	対照 n=80	P値
穀類	261.9 ± 105.8	231.9 ± 94.1	NS
芋類	16.7 ± 12.2	22.6 ± 16.7	NS
砂糖	6.1 ± 15.1	5.4 ± 3.8	NS
菓子類	16.1 ± 16.0	16.5 ± 13.4	NS
豆類	119.5 ± 86.9	127.8 ± 69.2	NS
魚	40.5 ± 24.4	58.3 ± 28.2	0.0001
肉	25.1 ± 15.4	21.0 ± 16.3	0.13
卵	16.0 ± 15.4	13.5 ± 11.0	NS
牛乳	77.2 ± 77.8	117.5 ± 99.9	0.01
緑色野菜	45.7 ± 31.7	68.9 ± 59.8	0.01
他の野菜	55.9 ± 32.2	70.6 ± 46.4	0.03
果物	78.9 ± 60.1	89.4 ± 54.2	NS
キノコ類	4.4 ± 4.4	7.6 ± 7.7	0.004
海藻	6.3 ± 7.3	10.7 ± 8.3	0.001
アルコール	65.1 ± 164.4	75.5 ± 177.2	NS
飲み物	399.7 ± 320.0	559.8 ± 381.5	NS
調味料	18.9 ± 23.1	39.4 ± 47.3	NS
水分	18.9 ± 23.1	20.4 ± 28.1	NS

アルツハイマー病に対する食事療法

まず、食物・栄養摂取バランスや摂取カロリーを適正化し
(高血圧、糖尿病、高脂血症の食事療法を基礎に)

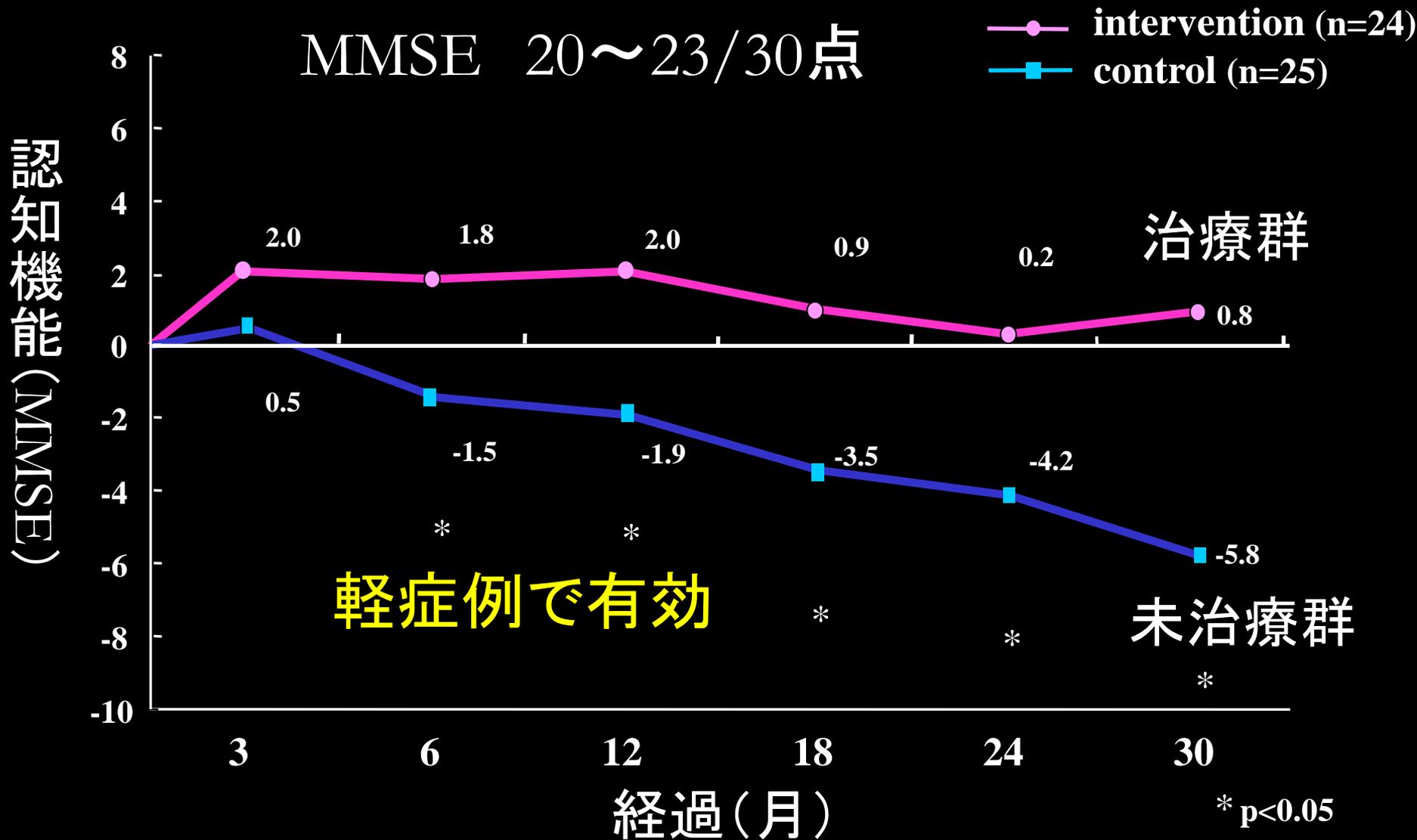
魚 最低限1日1回 60~90g

緑黄色野菜 最低限1日2回 葉物100g

果物 最低限1日1回
グレープフルーツ1個など

ビタミン、ミネラルの必要量を満たし、
脂肪酸摂取バランスn-6/n-3比は3.0程度となる

アルツハイマー病に対する食事療法の効果



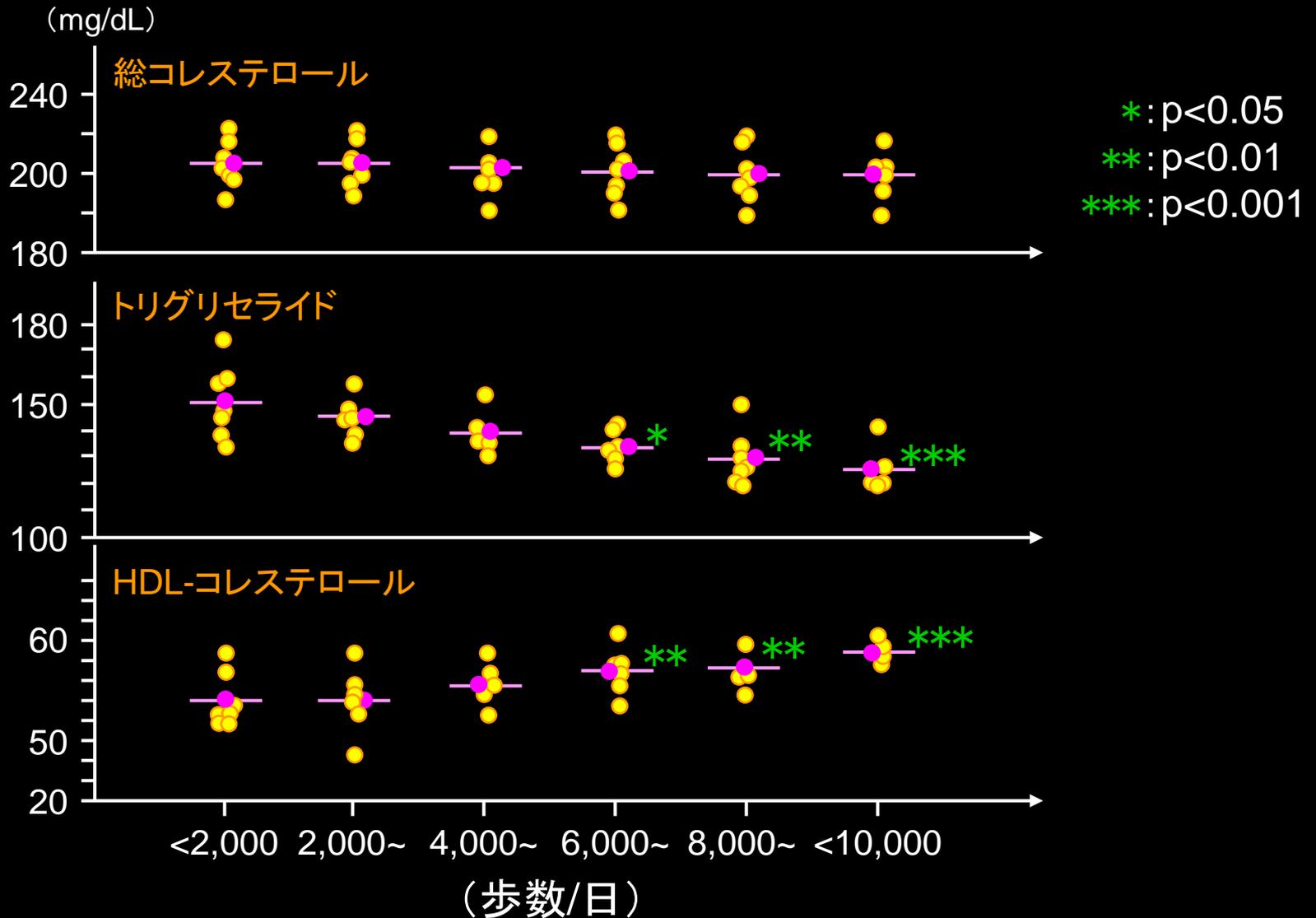
運動

運動の効果

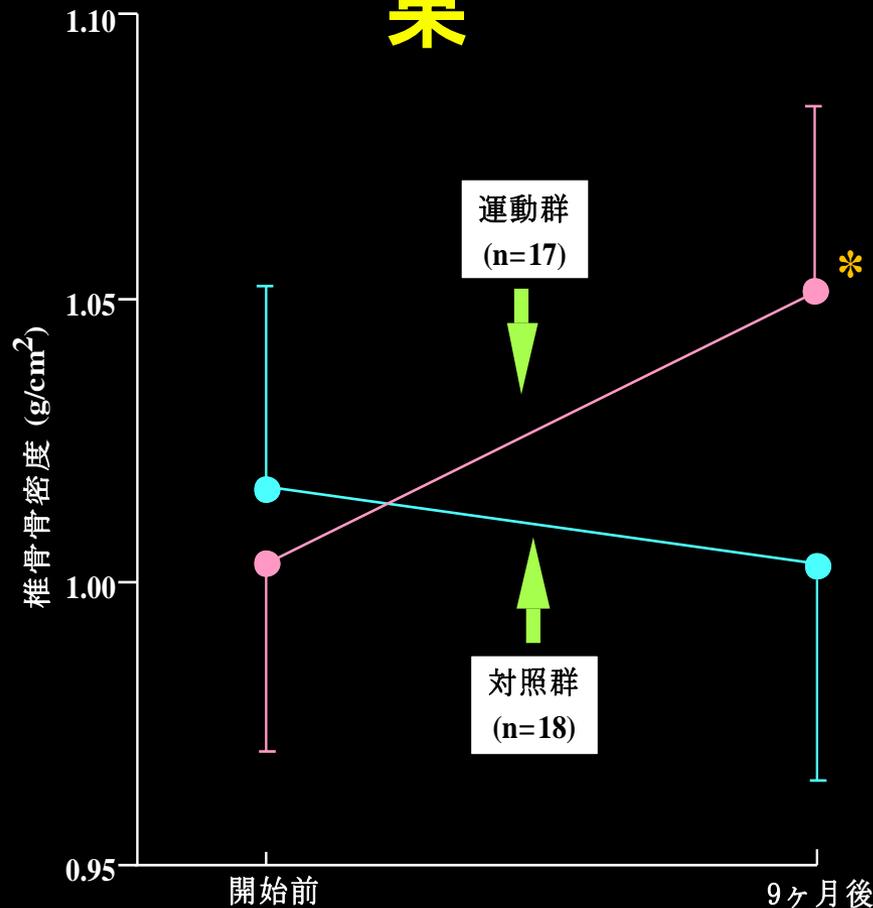
- ① 脂質代謝改善
(HDL-C増加、トリグリセライド減少)
- ② 心臓発作予防
- ③ 高血圧、肥満、糖尿病などの成人病の予防
および治療
- ④ ストレス解消
- ⑤ 持久力(スタミナ)向上
- ⑥ 更年期障害改善
- ⑦ 骨粗鬆症予防

血清脂質と歩行数

「国民栄養の現状」1991～98年 -メタアナリシス-

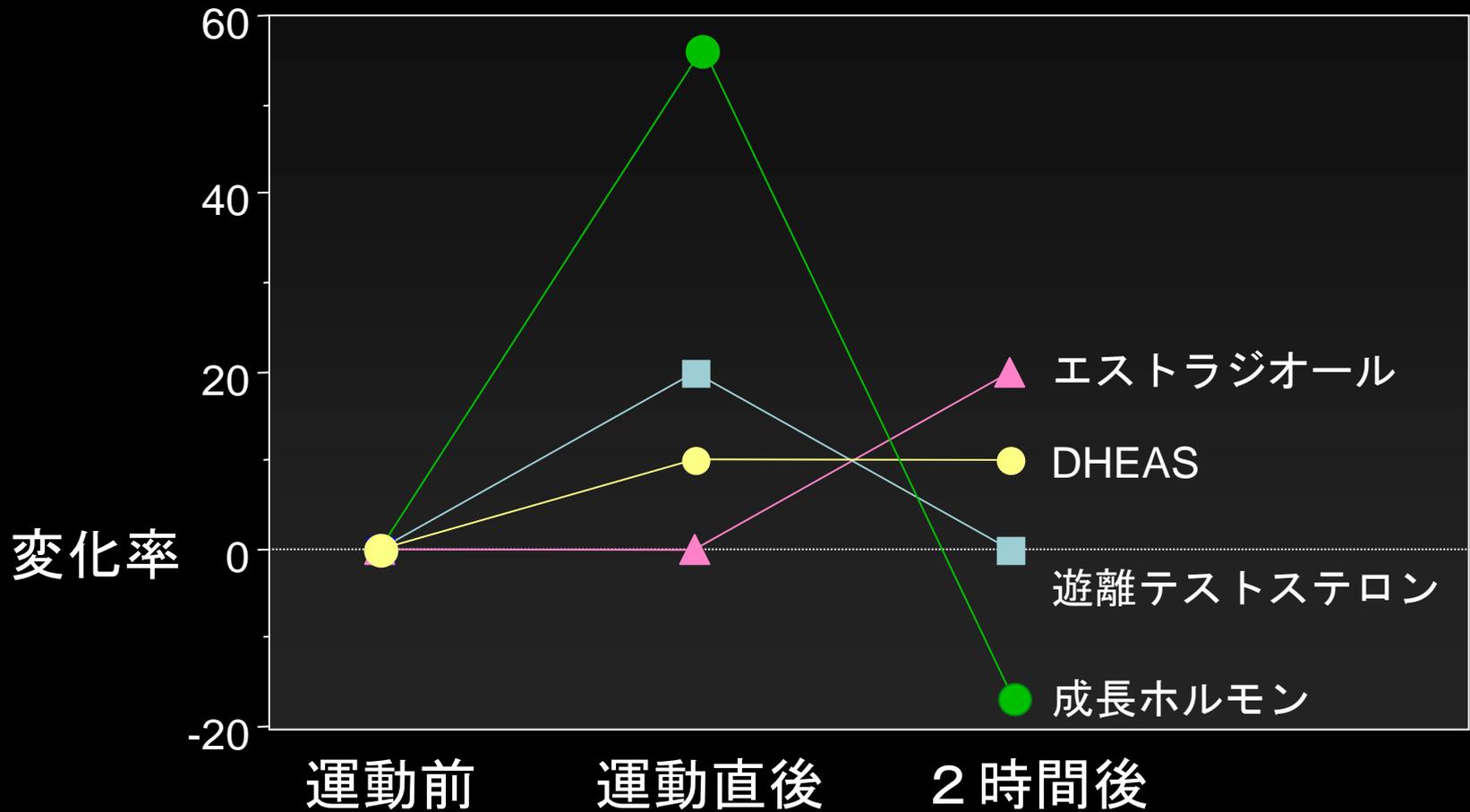


閉経後女性における運動の効果



●週3回・9ヶ月間、歩行、ジョギング、階段昇りを実施した閉経後の女性(55-70歳)では、5.8%の腰椎骨密度の増加が認められた。一方、対照群では1.3%の骨密度の減少が見られた。(Dalsky et. al. Annals Int. Med. 108: 824-828, 1988)

閉経後女性の運動によるホルモン濃度変化



(Kemmer W. Eur J Appl Physiol 2003)

虚弱高齢女性に対する運動療法の ホルモン増加効果

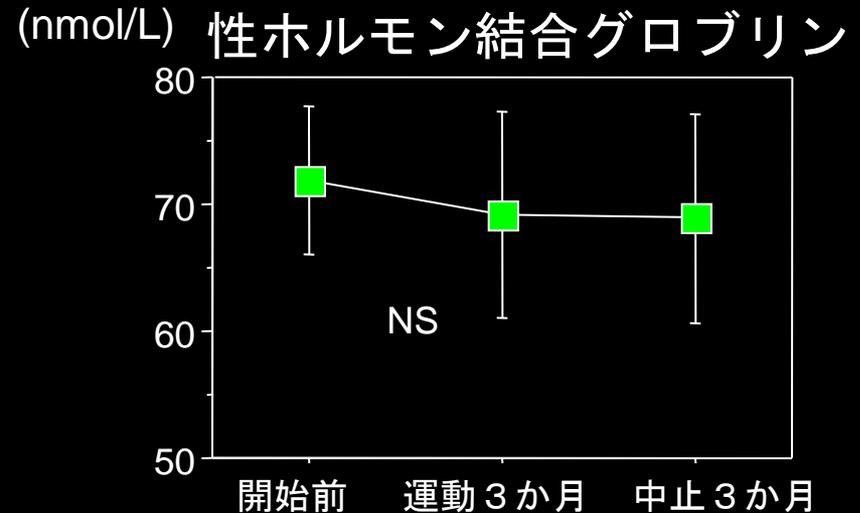
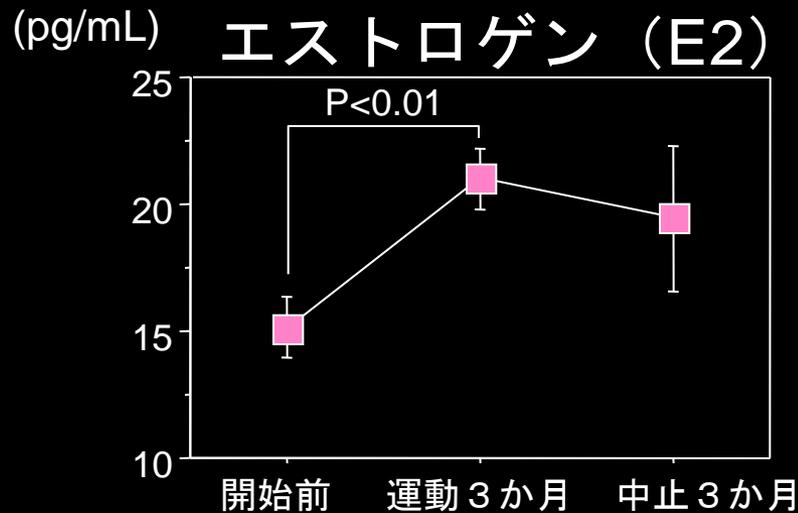
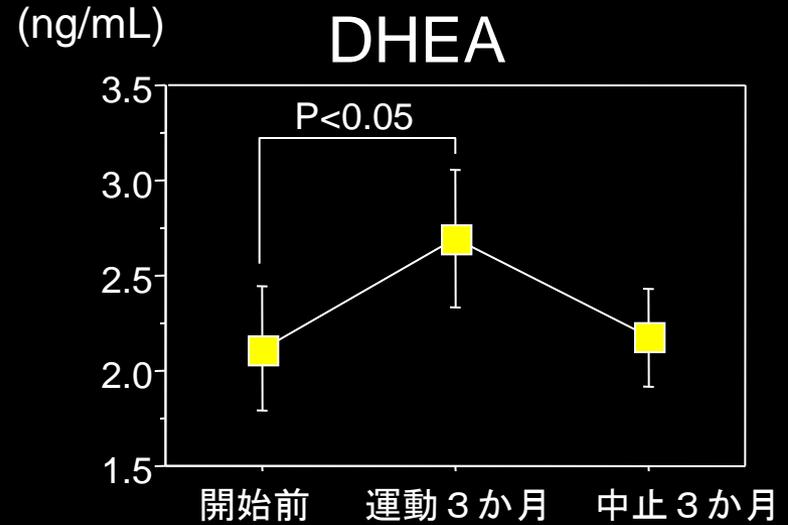
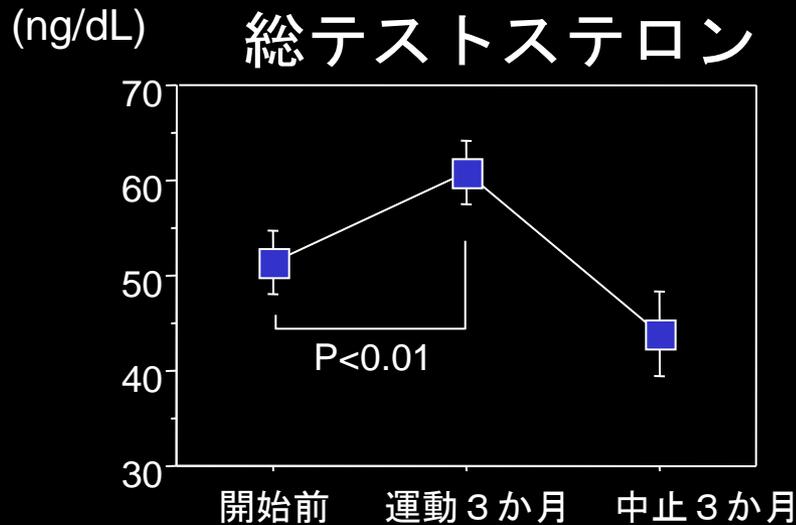
(対象)

- ・ グループホーム（長野県塩尻市）入所中の女性13名
- ・ 年齢；平均 84 ± 5 （74～91）歳

(運動療法)

- ・ イスおよび500グラムのダンベルを用いた上下肢筋力トレーニング
- ・ 連日30分間（理学療法士週2回、施設スタッフ週5回の指導）、3か月間実施。
- ・ その後、3か月間は通常的生活指導のみ。
- ・ 開始前、3か月後、中止3か月後に血液検査を実施。

運動療法による性ホルモン濃度の変化



老年疾患予防のための運動療法指針

強度：最大酸素摂取量の約50%※

量：1回30～60分を週3回以上、
週180分以上を目標

種類：速歩・ジョギング・水泳・サイクリングなど

※簡易法： $\text{心拍数} = 138 - \text{年齢} / 2$ (拍/分)

運動療法の実施にあたっては医師の診断を受けてからにして
ください

ホルモンの補充療法

- 女性ホルモン：ホルモン補充療法
HRT (hormone replacement therapy)
- 男性ホルモン：男性ホルモン補充療法
- DHEA (デヒドロエピアンドロステロン)

加齢にともなう心とからだの変化の特徴

身体機能の変化

- 体脂肪の増加
- 筋肉量・強度の減少
- 骨塩量の低下
- 運動機能の低下
- 免疫能の低下
- 臓器機能の低下

自立した生活を送ることを妨げる要因

「虚弱」の決定因子

← 老年病にかかりやすくなる

加齢に伴う「能力障害」 disability は、全身の衰弱、運動機能障害、負荷に対する抵抗力の低下を特徴とする

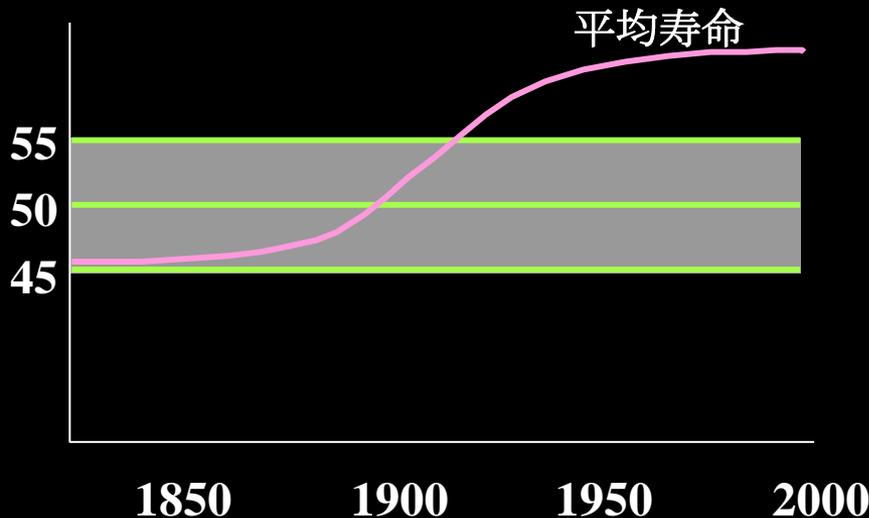
こころの変化

退職 — 社会的役割の喪失感
家族関係
地域社会

抑うつ

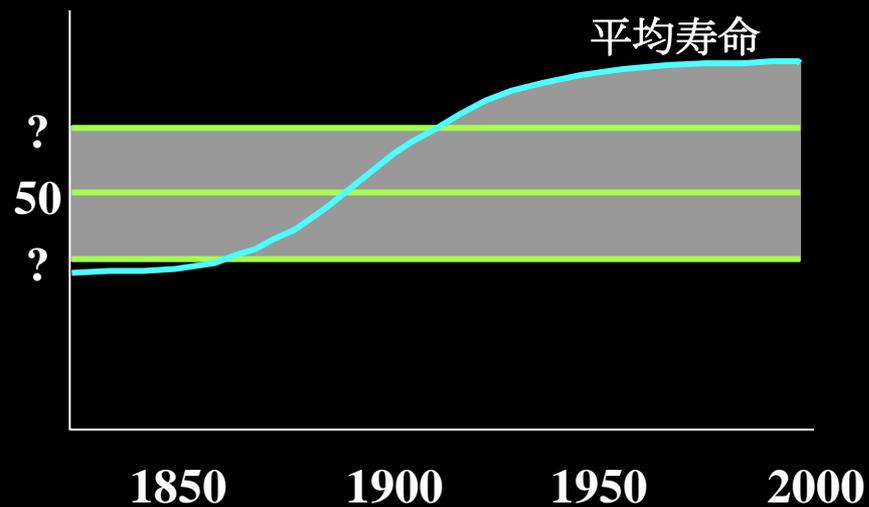
ホルモン環境の変化から見たヒトの加齢現象 — 4つの pause —

● Menopause
(メノポーズ)
女性ホルモン



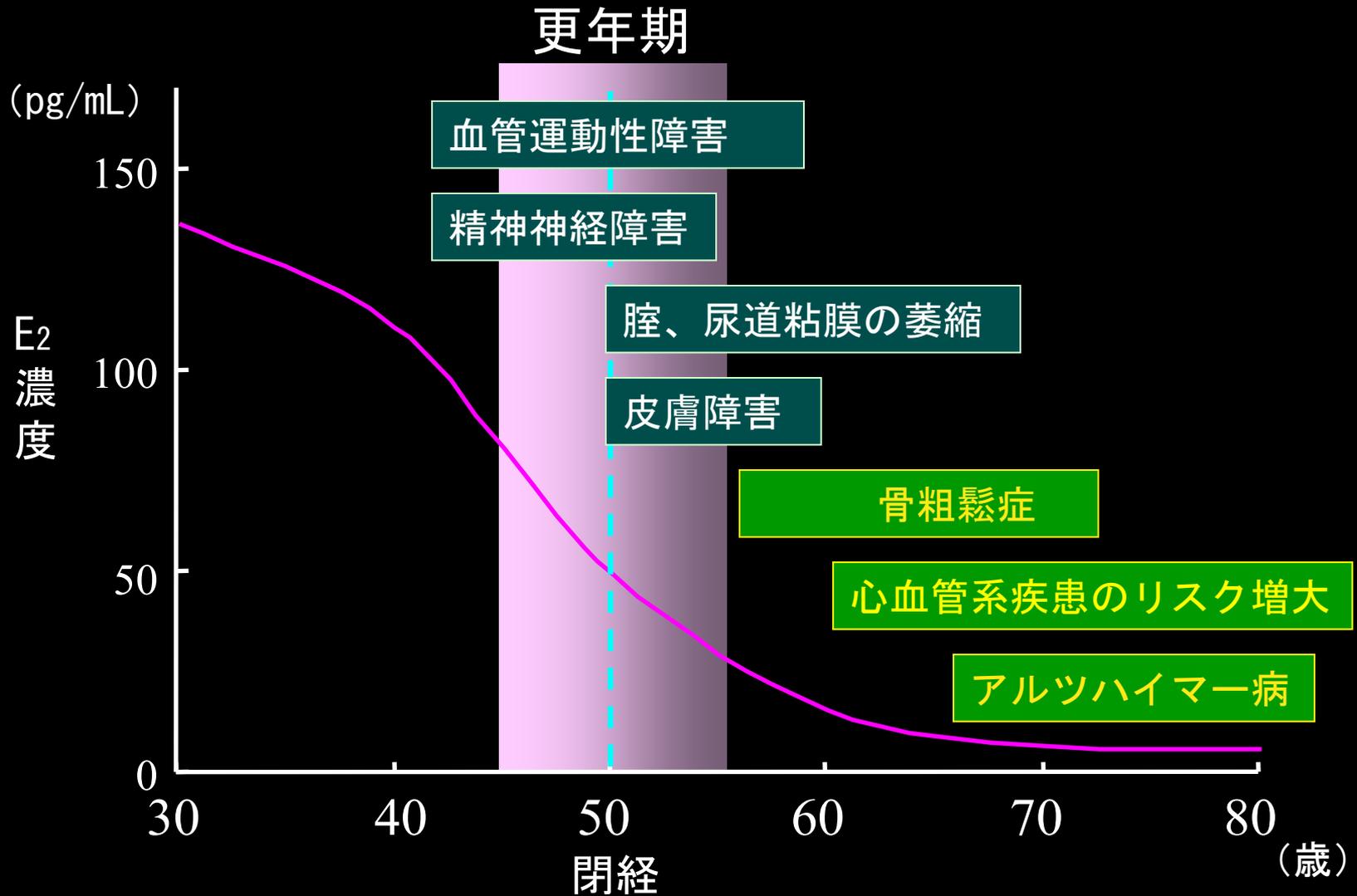
● Adrenopause
DHEA(-S)

● Andropause
(アンドロポーズ)
男性ホルモン

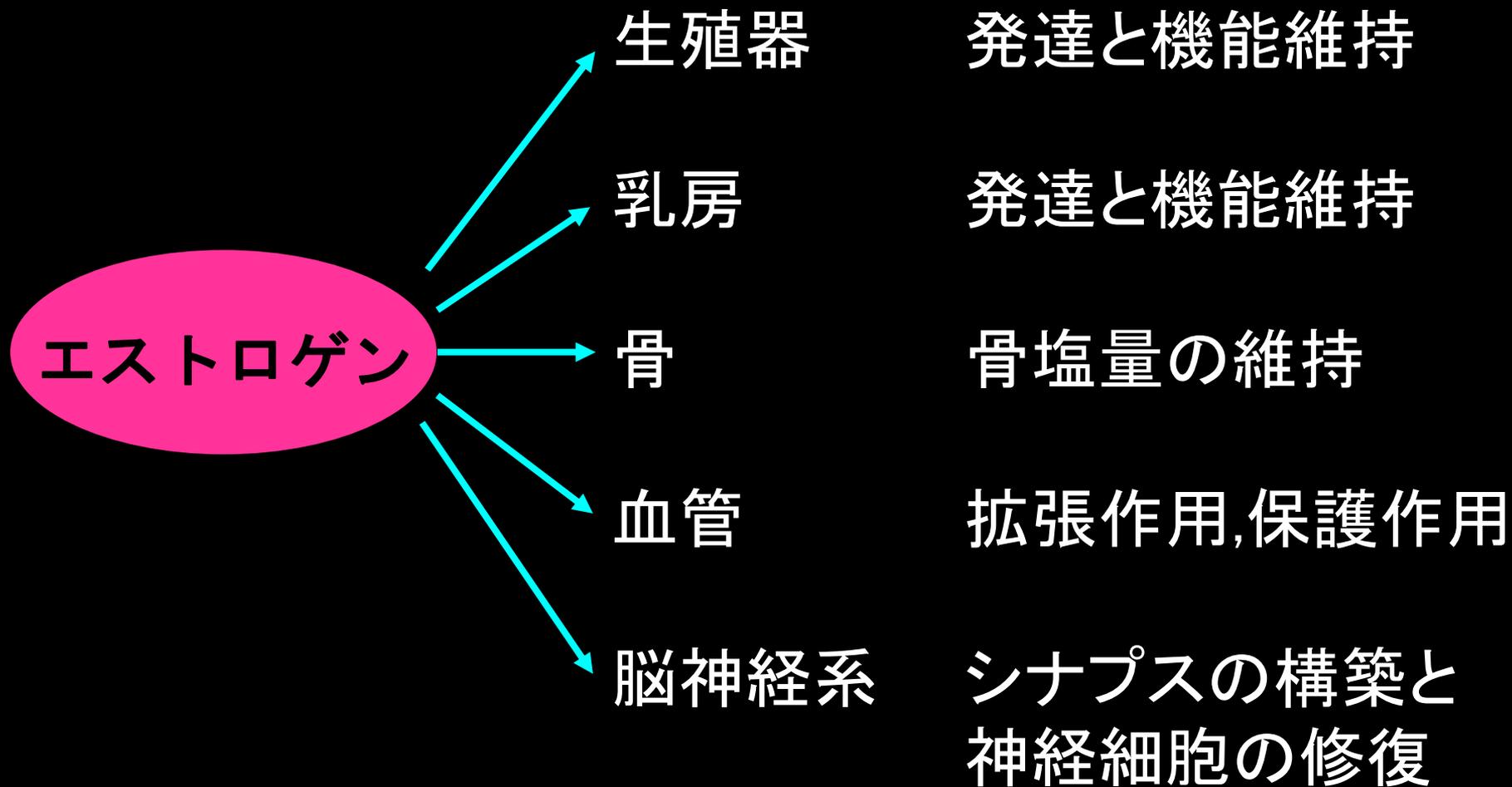


● Somatopause
成長ホルモン
インスリン様
成長因子 I

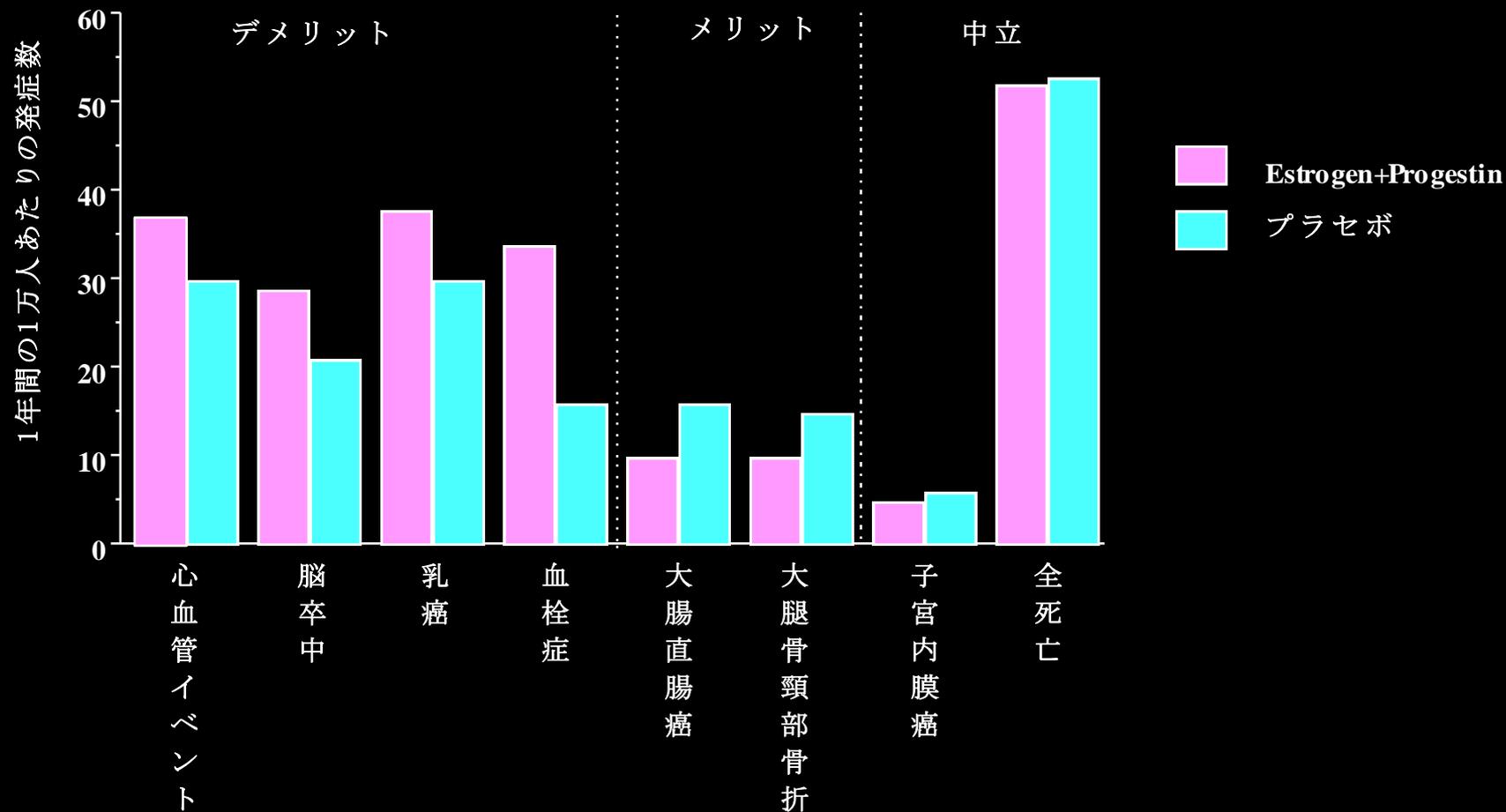
閉経に伴う血中エストロゲン濃度の変化と疾患



エストロゲンの多彩な身体保護作用



Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial(WHI) の中間報告のまとめ (2002.7)



HRTの考え方

●女性のアンチエイジング療法としてHRTは有効な治療法である

●HRTの効果を最大限に引き出し、有害事象を最小限にするには半量がよい

結合型エストロゲン0.3125mg

+

酢酸メドロキシプロゲステロン2.5mg

●経口薬よりも皮膚貼付薬の方が有利？

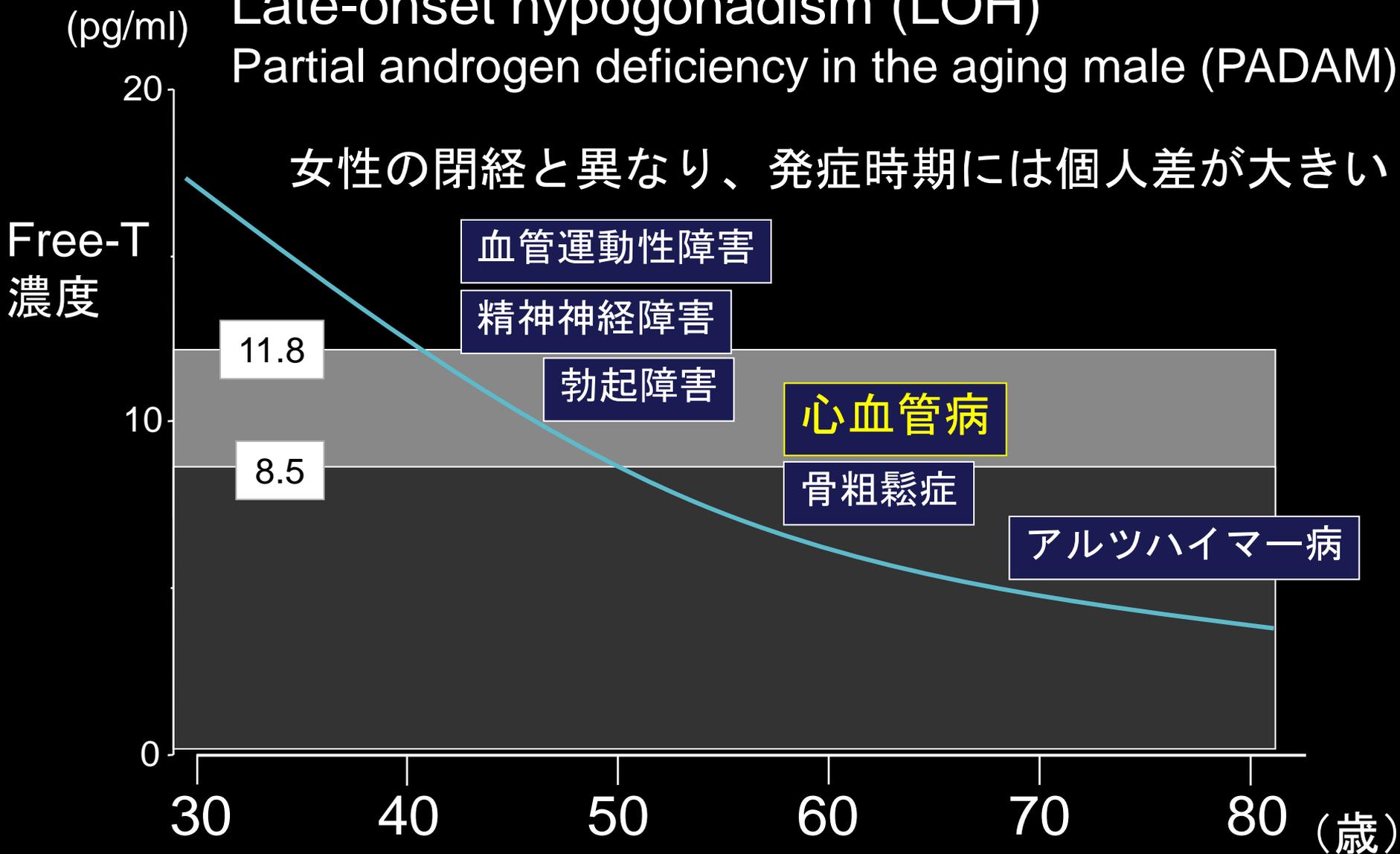
**男性ホルモン補充療法は
有用か？**

加齢に伴う血中アンドロゲン濃度の低下と疾患

Late-onset hypogonadism (LOH)

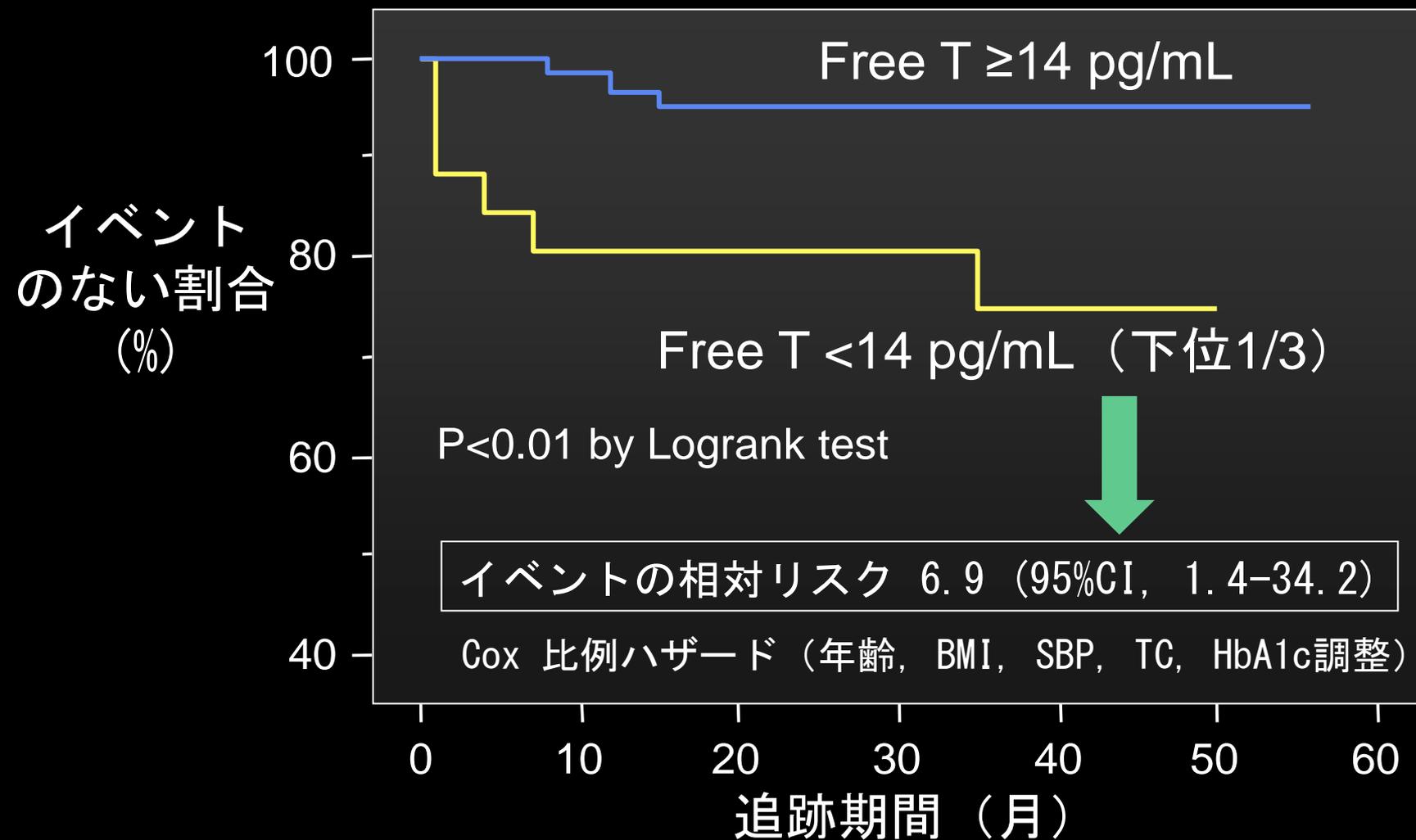
Partial androgen deficiency in the aging male (PADAM)

女性の閉経と異なり、発症時期には個人差が大きい



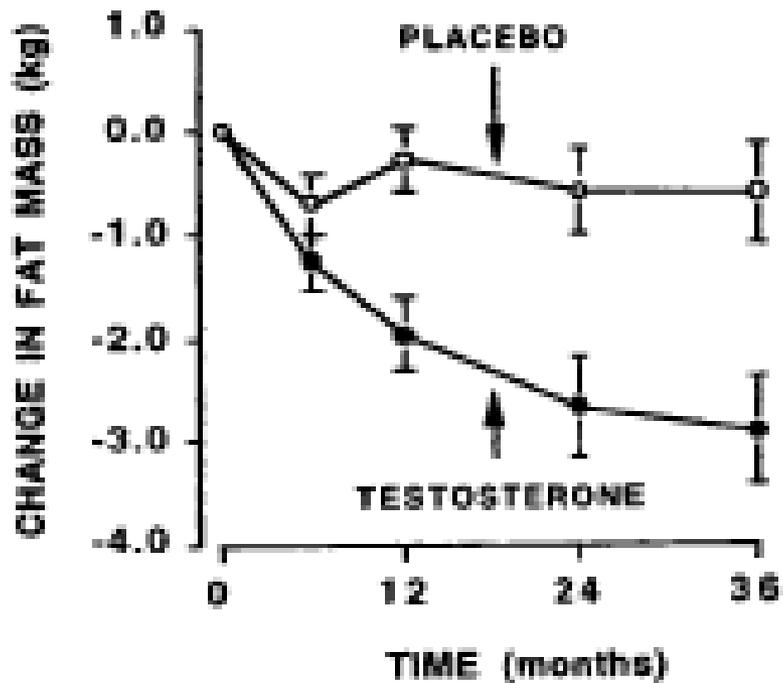
中高年男性における遊離テストステロン濃度と心血管イベント

120名 (47±15歳), 平均追跡期間 3.4年

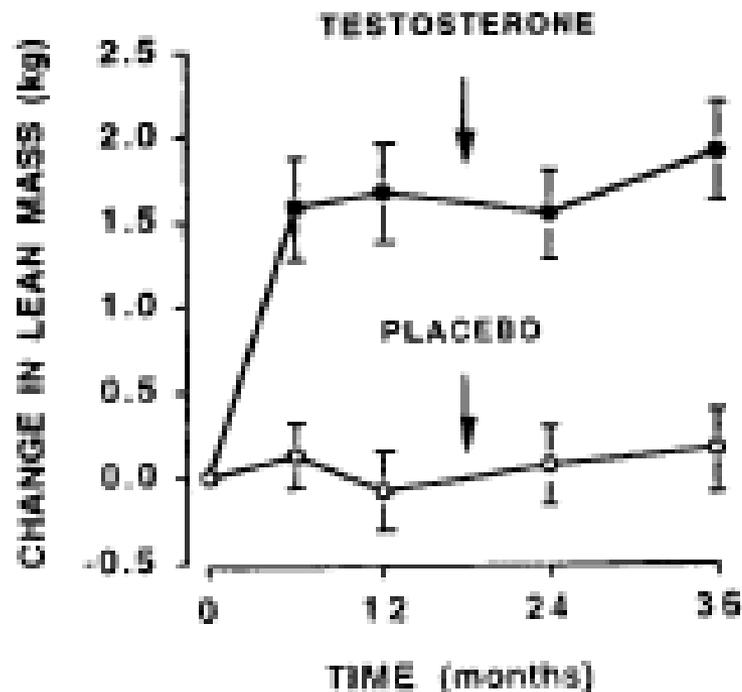


65歳以上の高齢男性に対するテストステロン 補充療法と体組成（脂肪、筋肉）の変化

脂肪量の変化



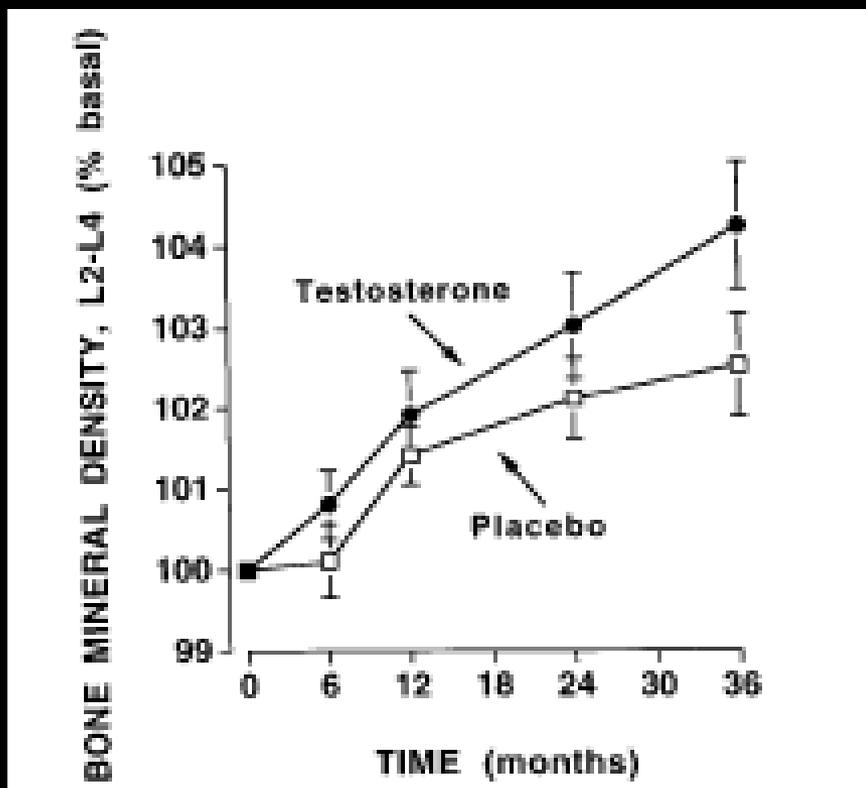
筋肉量の変化



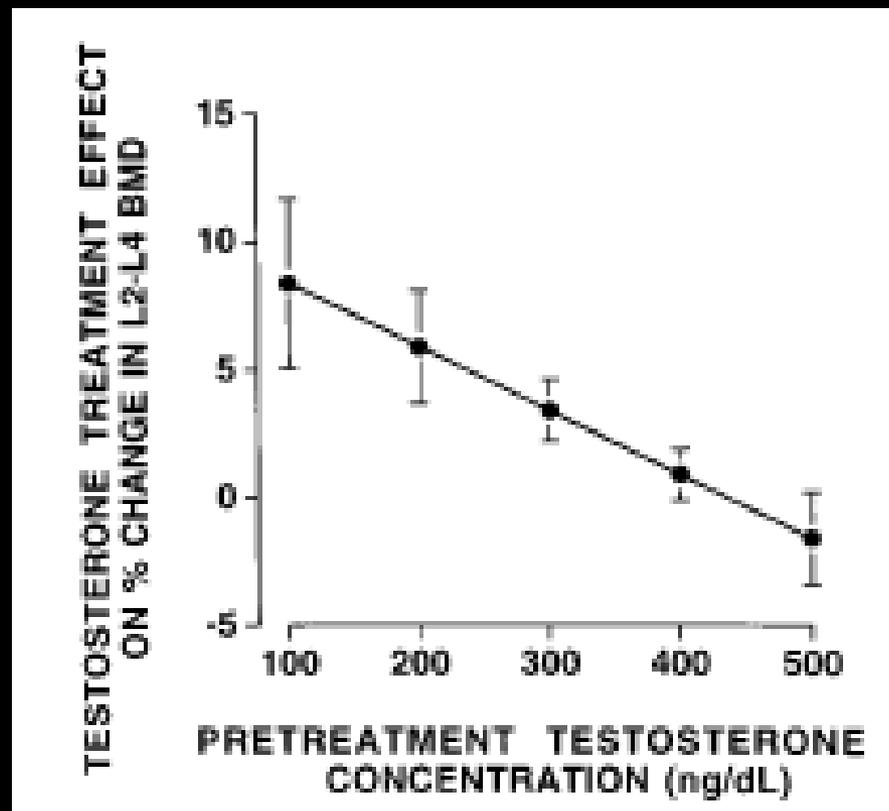
‡ Snyder PJ, et al. "Effect of Testosterone Treatment on Body Composition and Muscle Strength in Men Over 65 Years of Age"
J. Clin. Endocrinol. Metab., Jun 1999; 84: p2647 – 2653 Copyright 1999, The Endocrine Society)

65歳以上の高齢男性に対するテストステロン 補充療法と骨塩量の変化

腰椎2-4 骨密度

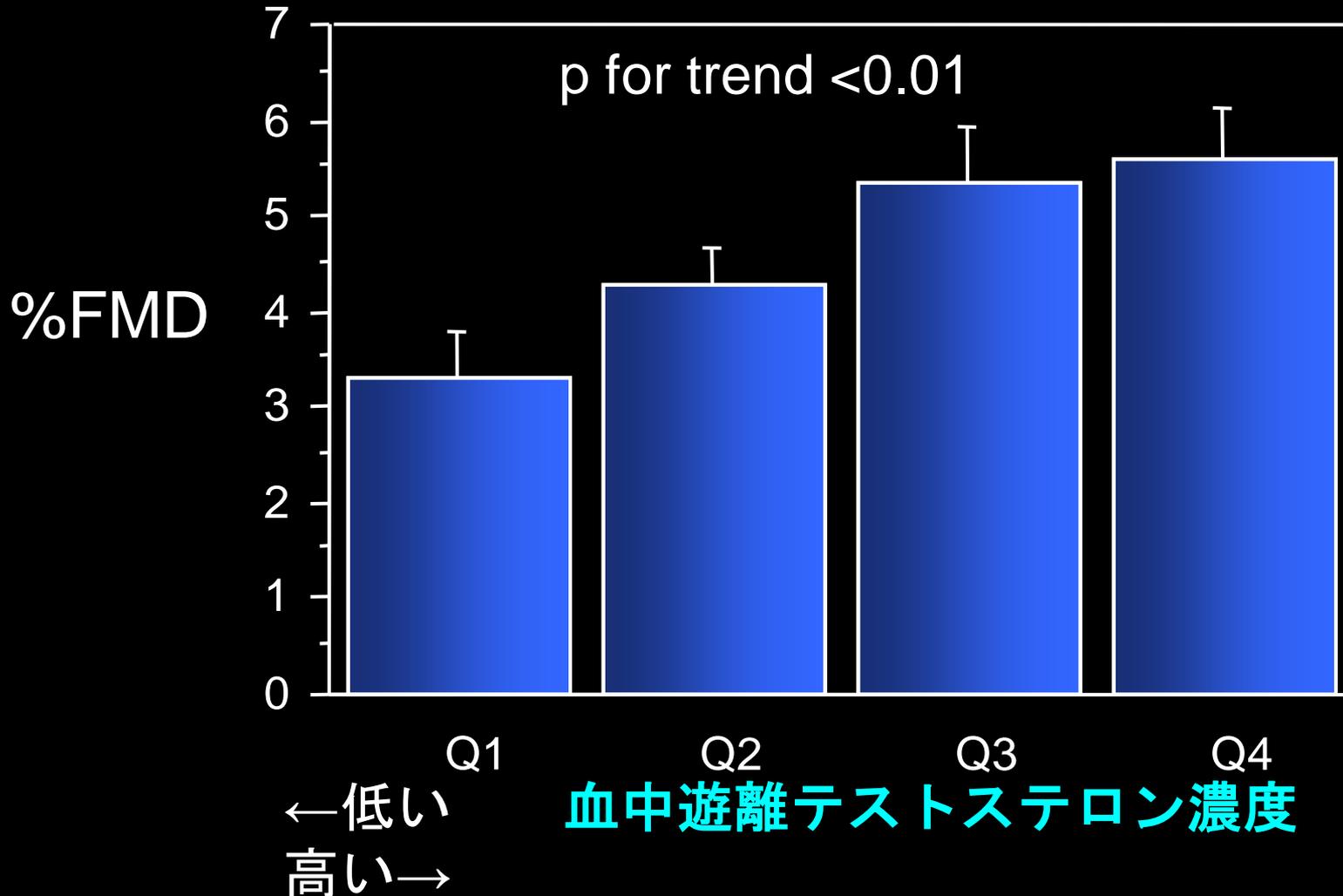


腰椎2-4 骨密度



‡ Snyder PJ, et al. "Effect of Testosterone Treatment on Bone Mineral Density in Men Over 65 Years of Age" J. Clin. Endocrinol. Metab., Jun 1999; 84: p1966 – 1972 Copyright 1999, The Endocrine Society)

血中遊離テストステロン濃度と 上腕動脈血管内皮機能(%FMD)の関係



男性ホルモン補充療法

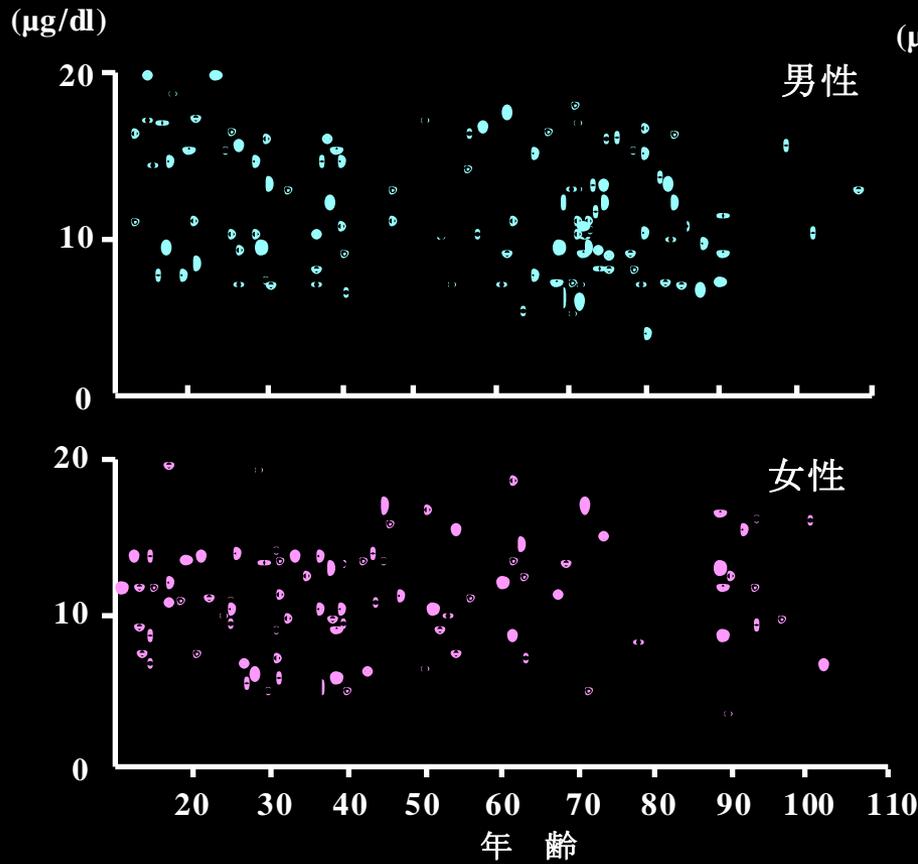
前立腺ガンに注意

DHEA補充療法

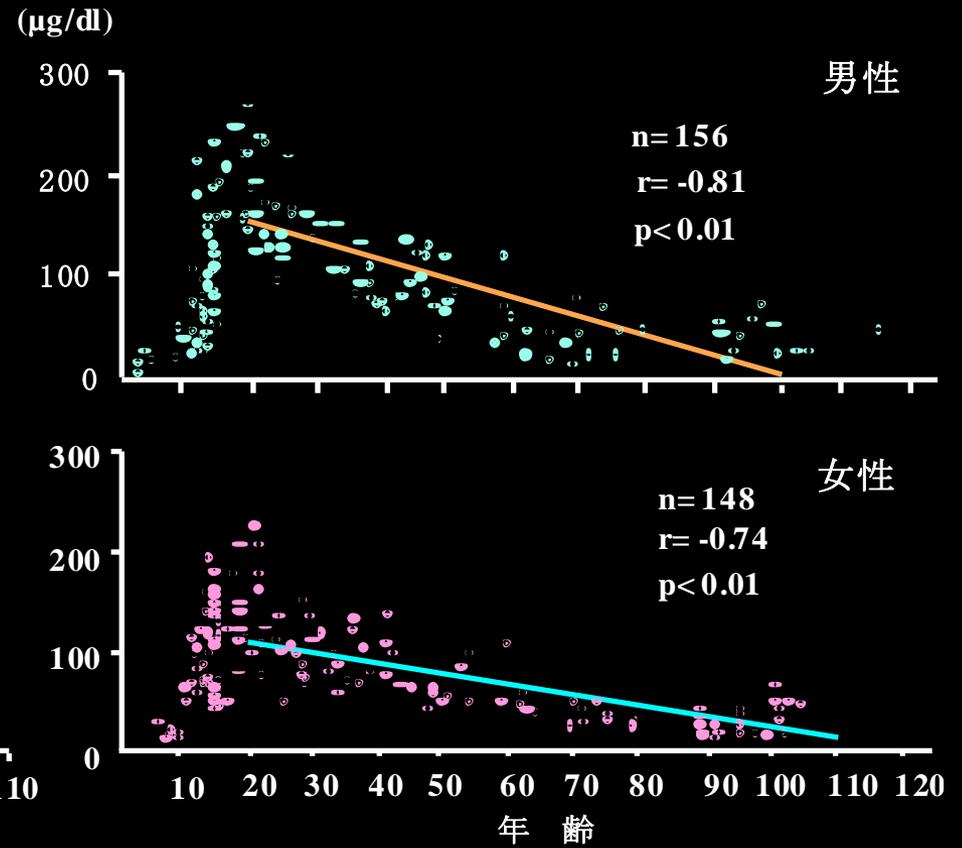
(dehydroepiandrosterone)

加齢に伴う血中CortisolおよびDHEA-Sの変動

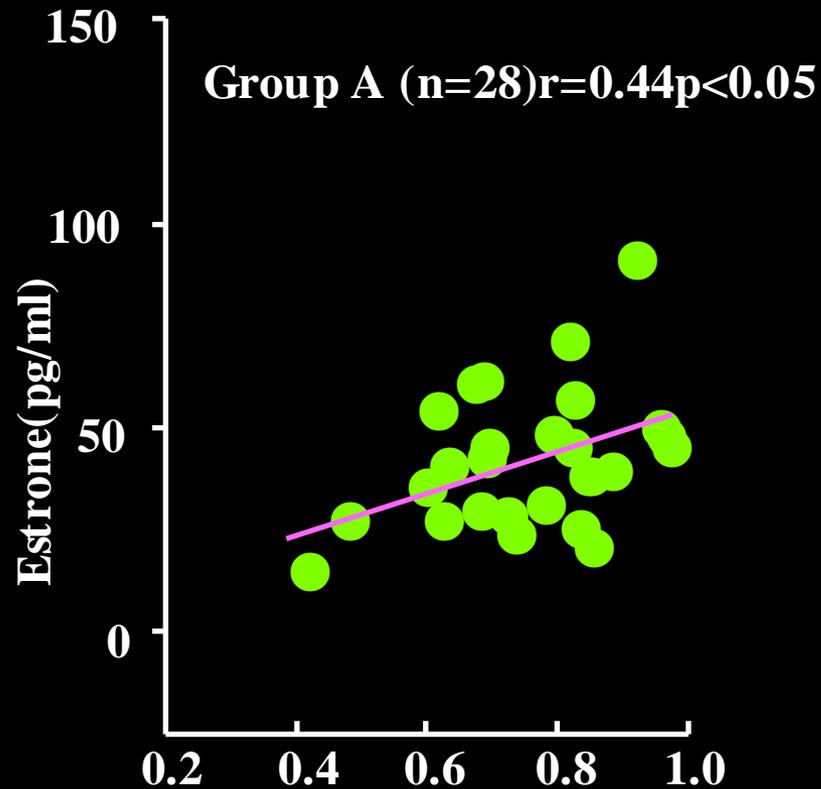
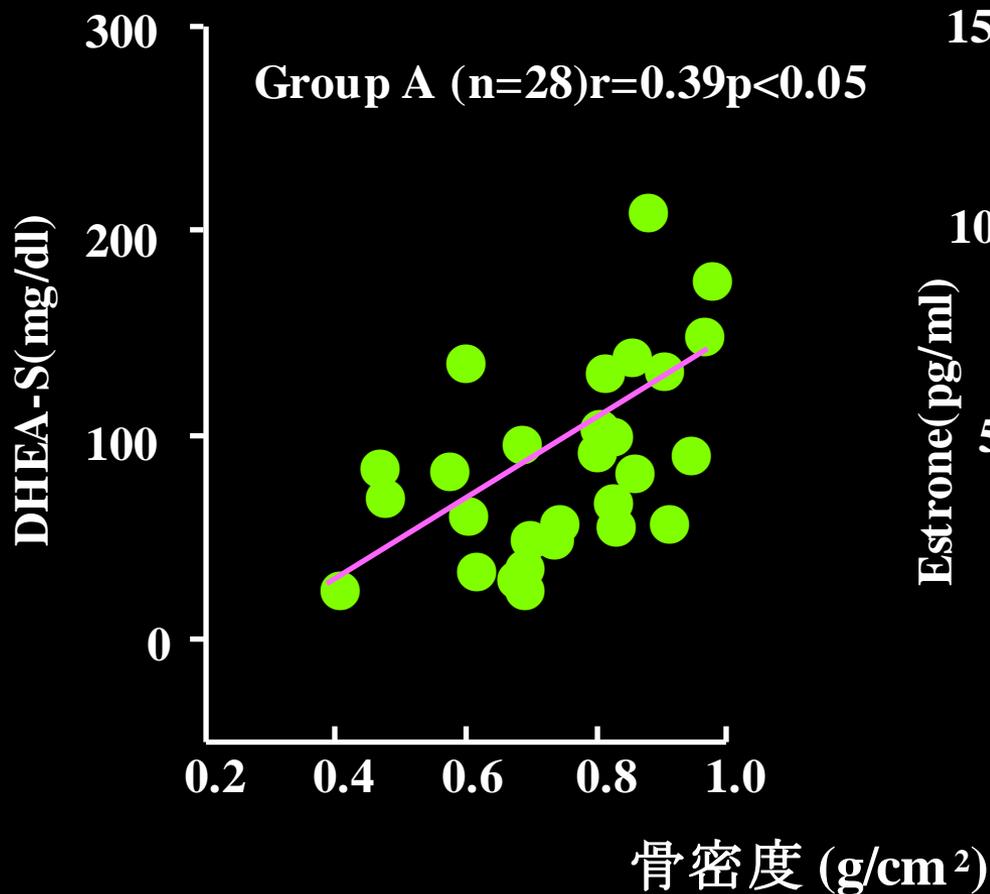
血中コルチゾール



血中DHEA-S



閉経後女性における骨密度とDHEA-S およびestroneの関係 (51-69 歳)

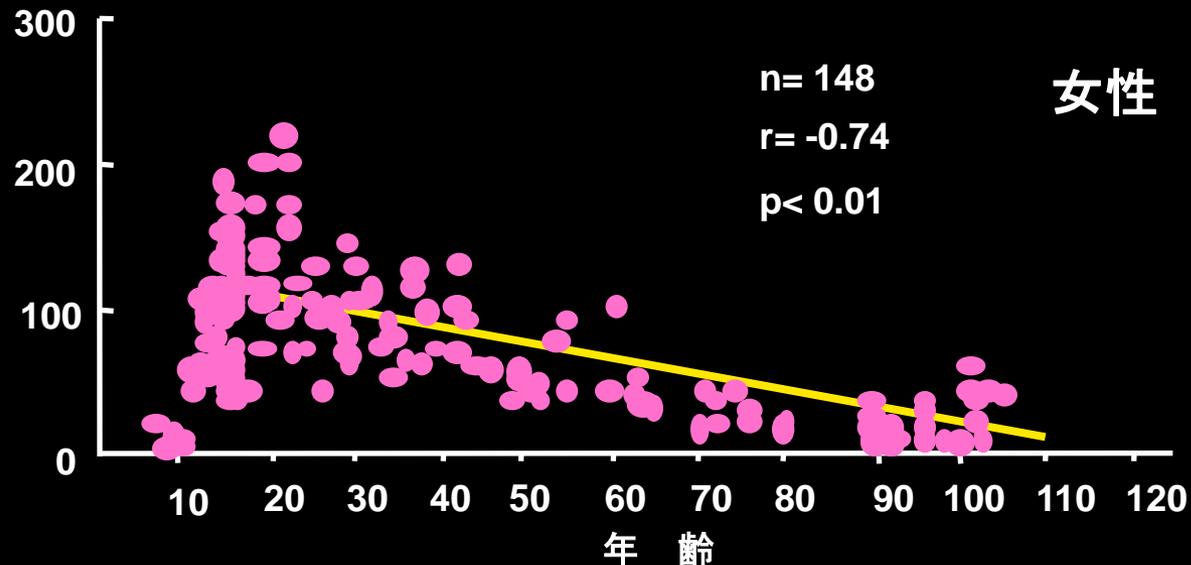
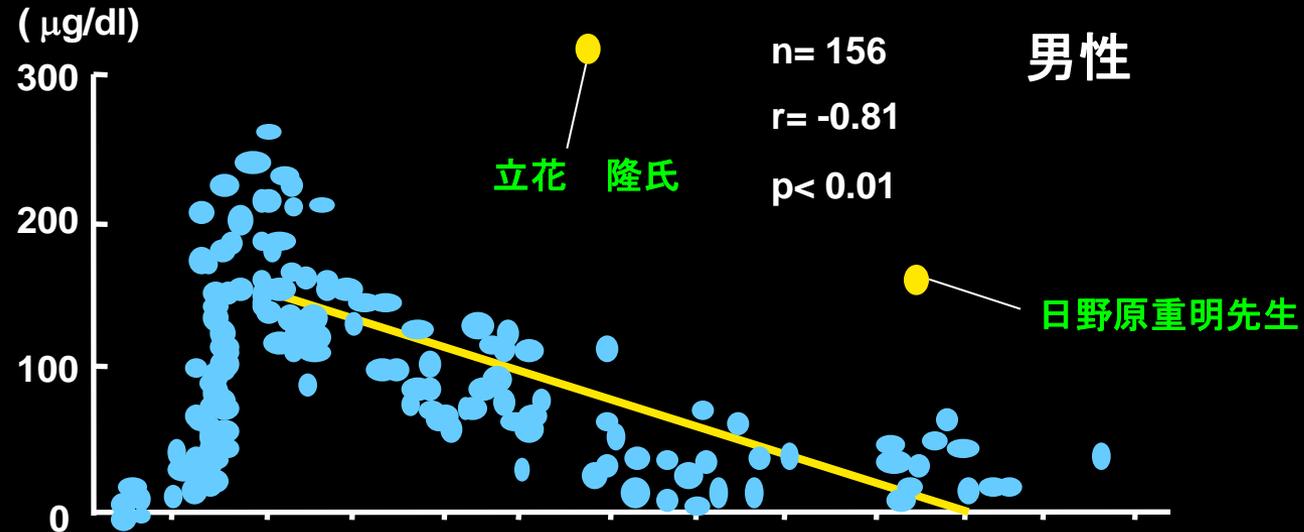


DHEA, DHEA-Sと日常生活機能、 テストステロンとの相関

	DHEA	DHEA-S
BADL (Barthel Index)	.229	.188
IADL (Lawton & Brody)	.269	.169
HDSR	.616***	.392*
GDS	.148	.262
Vitality Index	.243	.108
Free-T	.589***	.454**

単相関係数を示す。N=34, * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001

加齢に伴う血中DHEA-Sの変動



サプリメント

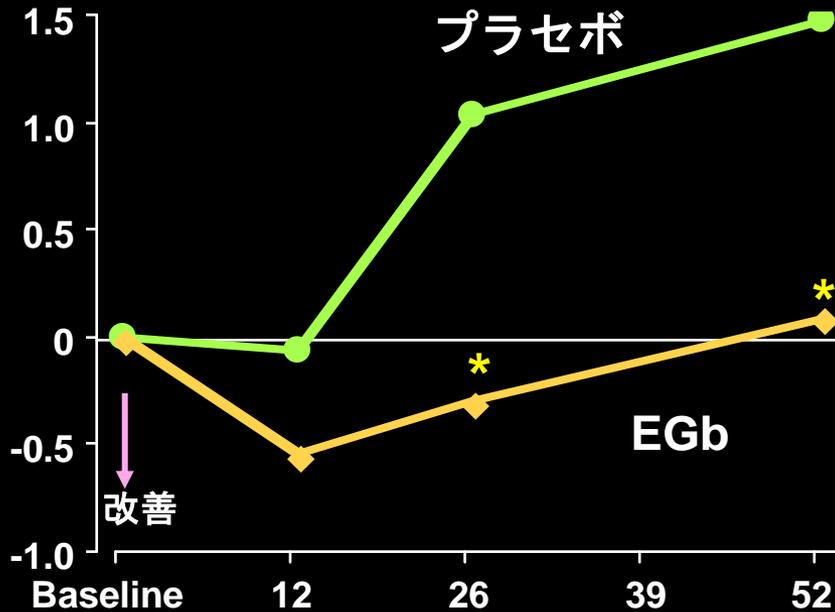
- 銀杏葉エキス
 - フラバンジェノール®
 - クルクミン
 - DHEA

 - コエンザイムQ₁₀
- などなど

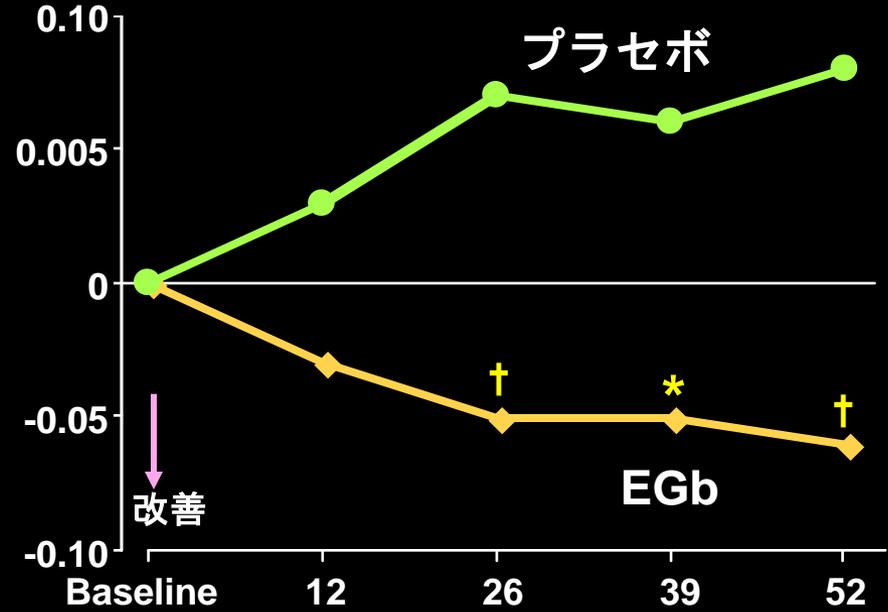
- 納豆でやせる？
- レモンでやせる？
- みそ汁でやせる？
- レタスで快眠？

イチョウ葉エキスの認知機能に及ぼす影響

Alzheimer's Disease Assessment scale
-Cognitive subscale



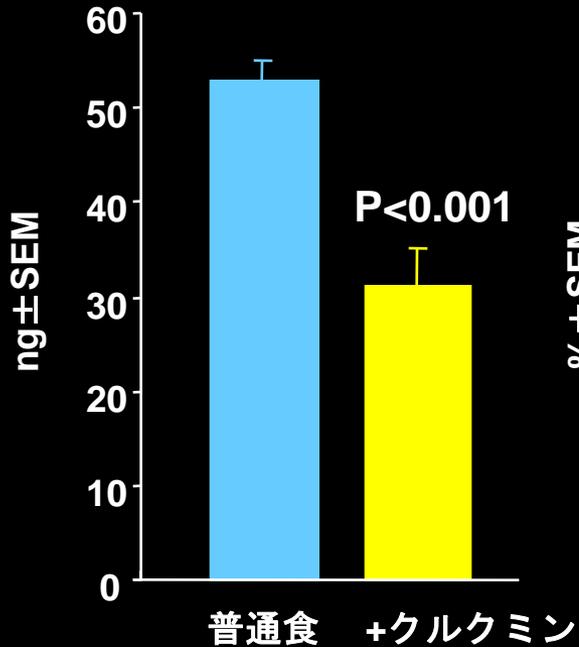
Geriatric Evaluation by Relative
Rating Instrument



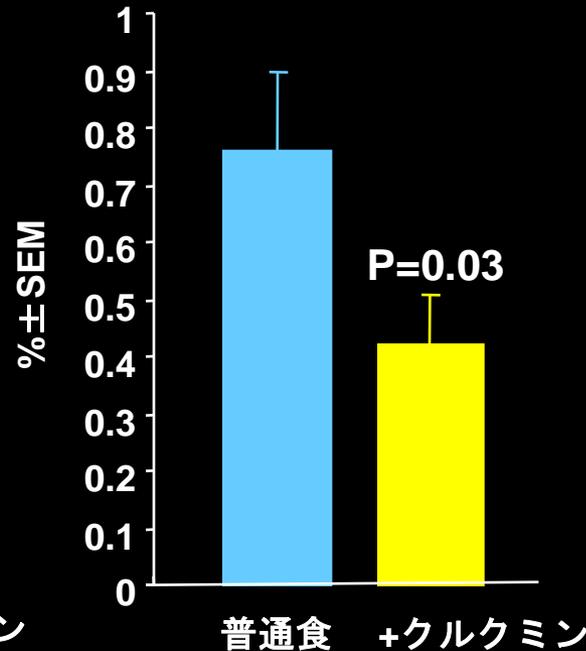
* , $p \leq 0.05$ vs treatment group
† , $p \leq 0.01$ vs treatment group

アミロイドβ トランスジェニックマウスの脳病変に対するクルクミンの影響

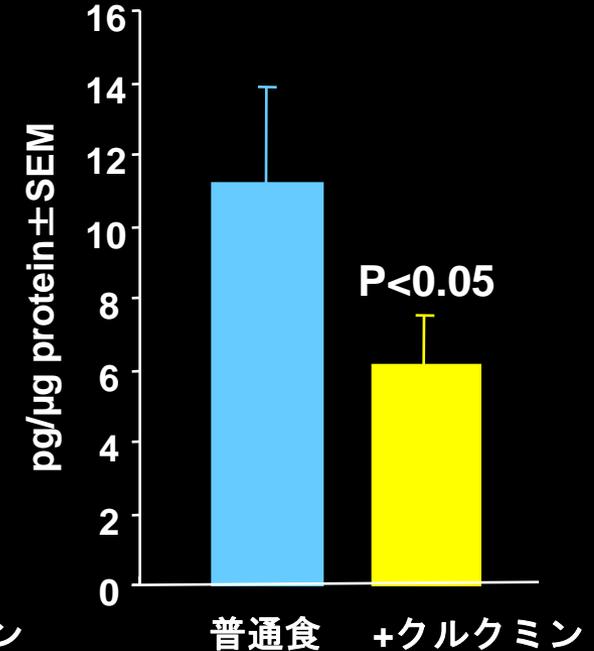
不溶性アミロイドβ



老人斑の量

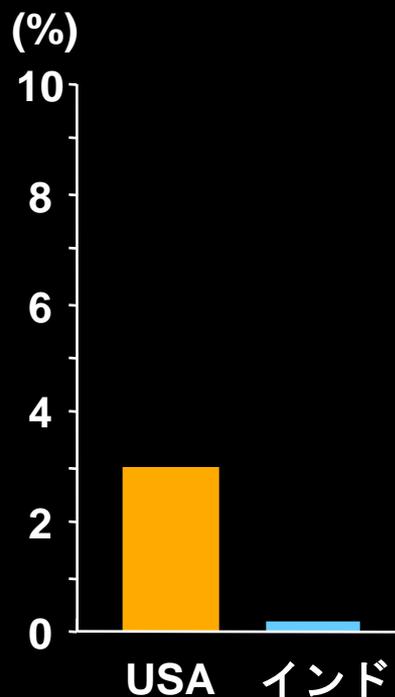


可溶性アミロイドβ

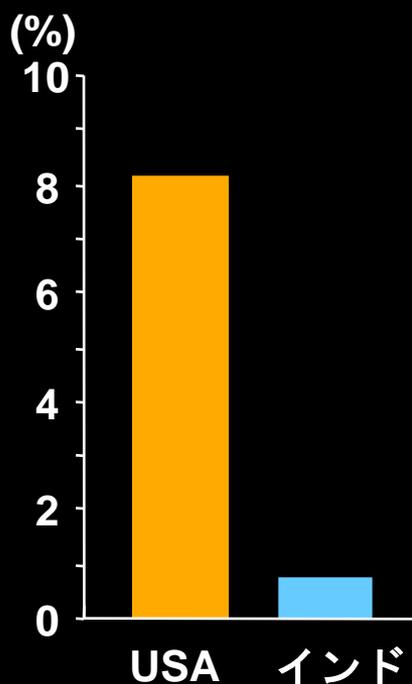


アメリカおよびインドにおける アルツハイマー型認知症の発症率

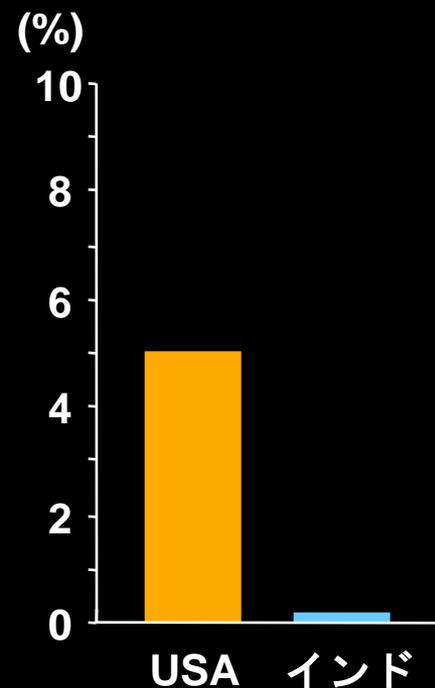
70～79歳



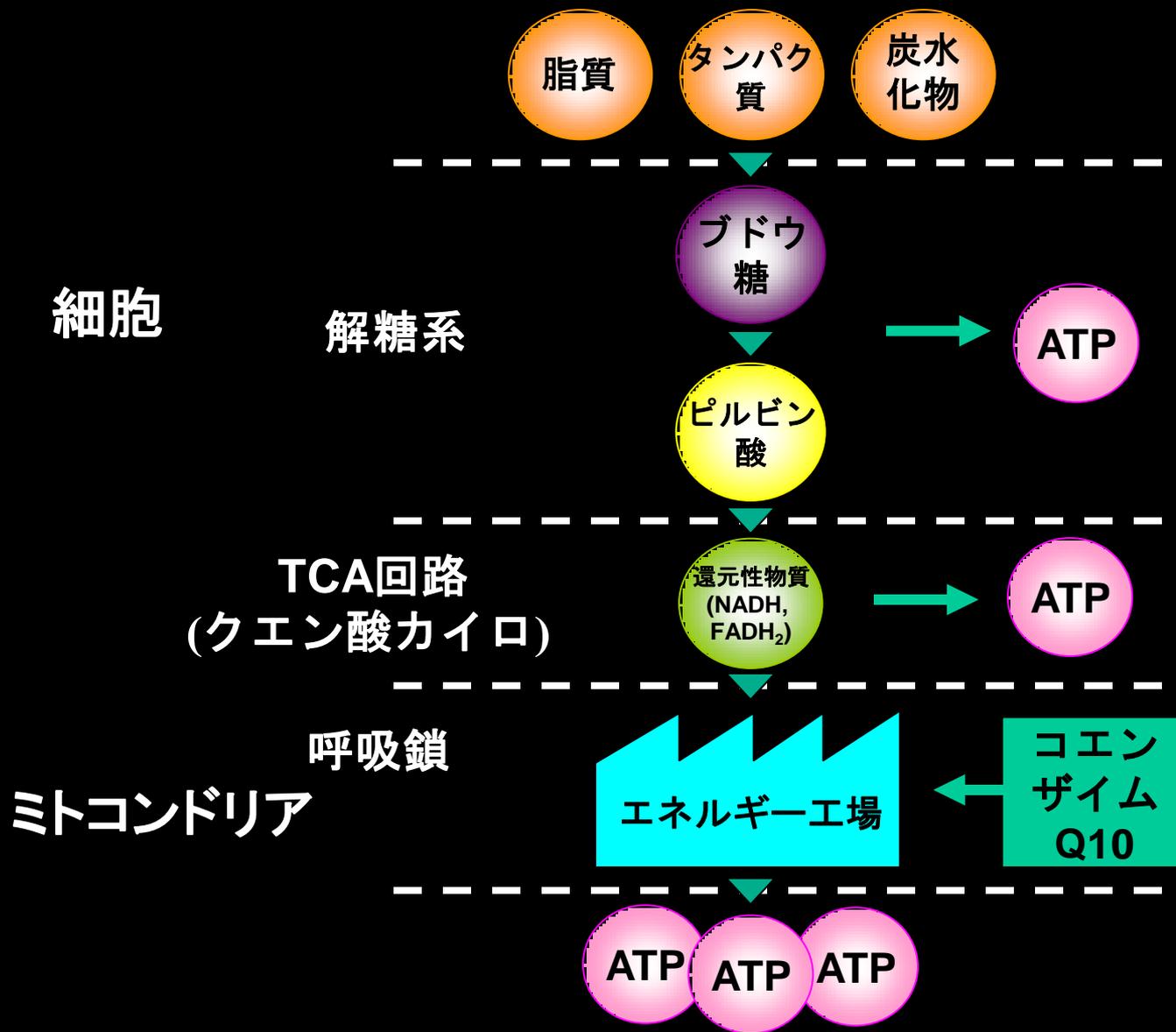
80歳以上



Total



コエンザイムQ₁₀の生体での役割



Chelation

Therapy

キレーション療法

重金属が老化を促進する

これらの重金属は、少量であれば細胞は排出出来るので健康被害には及びません。

しかし、現代においては排出能力以上の重金属が体に蓄積してしまいます。若い時は排出能力も高い(→健康若年者においては髪の毛の水銀濃度が高い)のですが、年齢とともに排出するパワーが低下します。

細胞内に重金属が蓄積すると、蛋白、細胞膜、DNA、RNAにダメージを与えて、細胞の活性と代謝を弱めてしまいます。

ひとつひとつの細胞のパワーが弱まると、個体の老化を加速し、老化に関連する多くの病気の発症の原因となるのです。

キレーションとは

- 『キレート』はギリシア語の王冠が語源で、金属と結合して不活化することを意味します。キレーションとはキレートすることを意味します。
- EDTAはキレート効果を持つ合成アミノ酸で、両腕のような構造をもち、重金属を包むこむ性質があります。
- EDTAは体に有害とされる重金属をキレートし、尿中に排出させます。重金属をデトックス(解毒)することにより細胞の機能を高め、アンチエイジングと疾病予防・治療効果をもたらします。
- EDTAは内服では吸収されないので、注射による投与が必要となります。
- 特に腸管のキレーションを目的とする場合は、EDTA その他のキレート剤を内服します（例；アマルガムを除去したとき、一度に大量の水銀が腸管に流入します。その場合、DMSAを服用する必要があります）。

キレーションの方法

■ 投与方法

点滴にて約20分かけて注入します。点滴の中にはEDTAの他に、ビタミンB、ビタミンC、キレーションで失われるカルシウム、マグネシウムが含まれています

■ 副作用（患者説明用）

大きな副作用はありません。血管痛が時折ありますが、点滴のスピードを遅くすることで軽減します。

まれに低血糖を起こすことがありますので、キレーションを行う前に食事をしっかりおとりください。

■ サプリメント

キレーションで失われるマグネシウムと亜鉛を補うために、キレーション中はご自宅でキレーション用のミネラルサプリメントを飲用する必要があります。

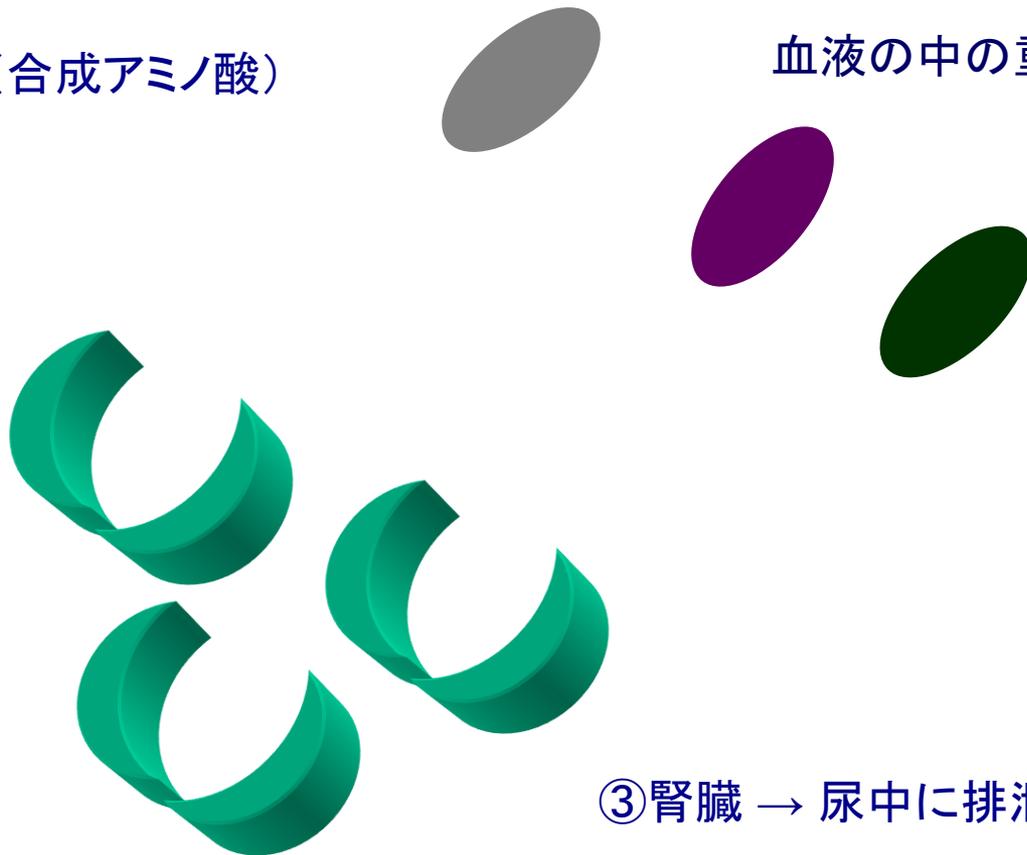
EDTACaの体内での作用

①EDTACa（合成アミノ酸）
を注射で投与

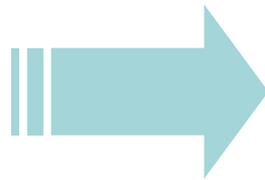
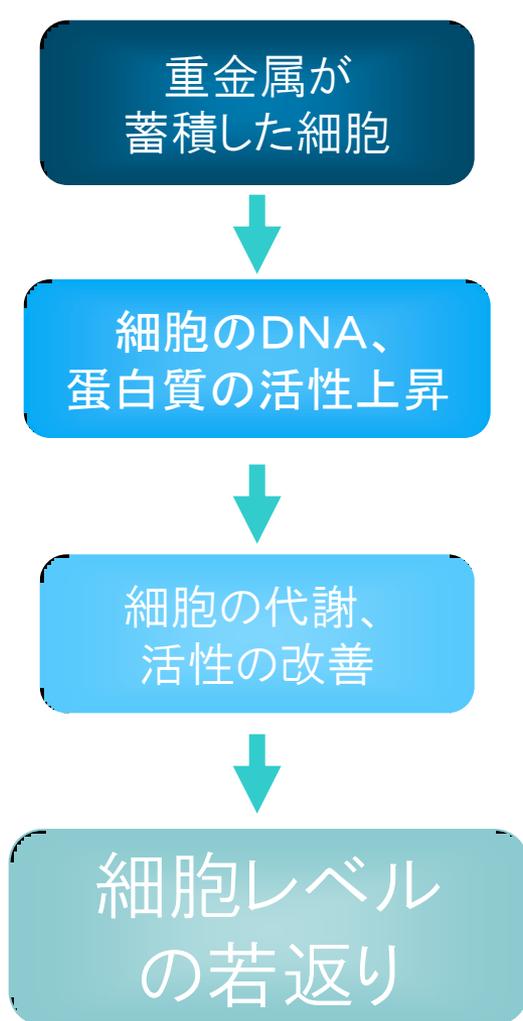
血液の中の重金属

②血液の中の重金属
とEDTAが結合

③腎臓 → 尿中に排泄



キレーションの効果



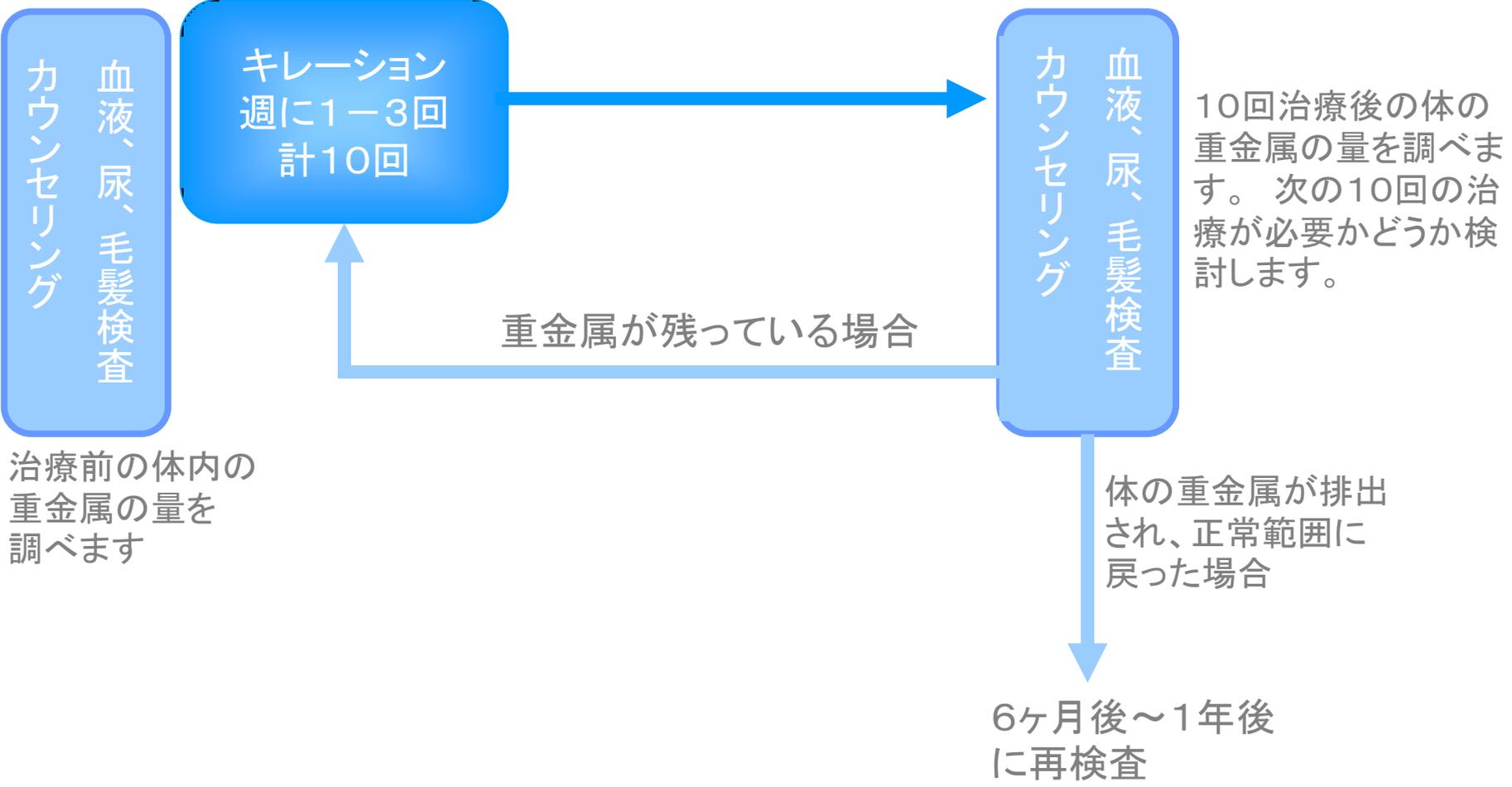
キレーションによるデトックスによって、毒性のある重金属を体の外に出す

このような効果のほかに、直後から

- ①疲れにくい
- ②疲労が改善する
- ③頭がすっきりする
- ④物忘れしなくなる
- ⑤体が軽い

といった自覚症状の改善を認めます。

キレーションのスケジュール



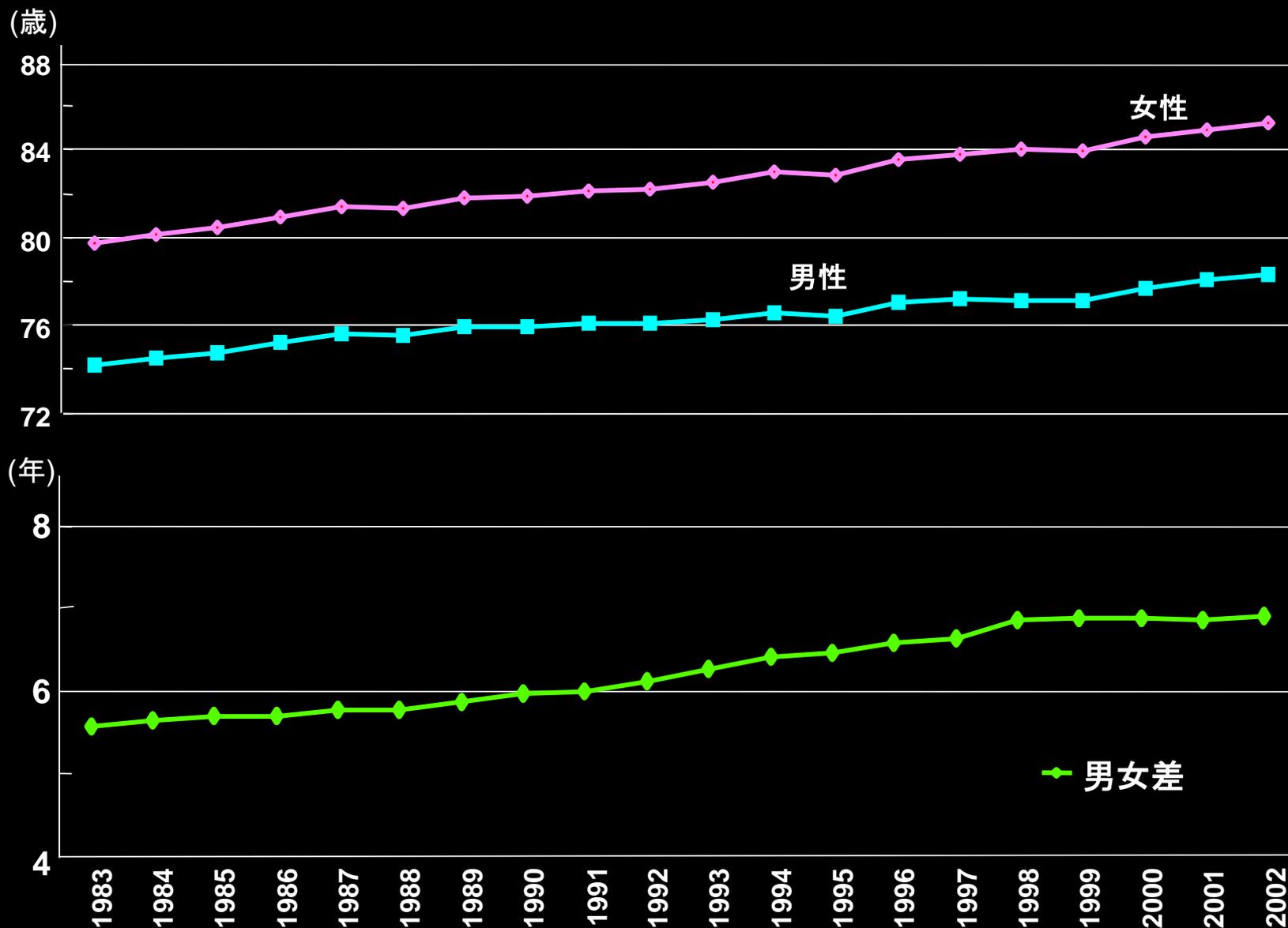
美容／整容の役割

- エステ
- しわ、皮膚のたるみをとる
- 脂肪吸引→乳房(脂肪)、眼瞼(コラーゲン)

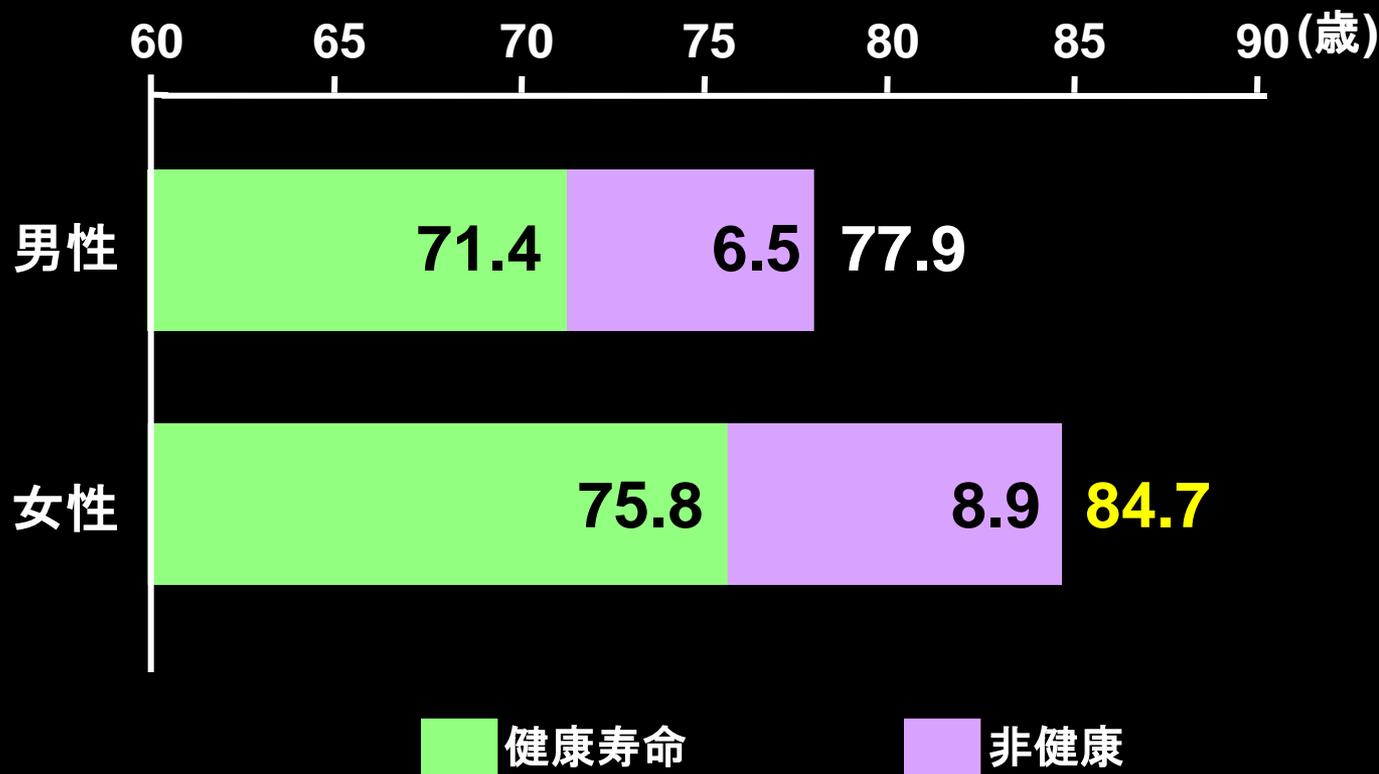
健康寿命が重要

アンチエイジングの目的は、健康寿命を守りsuccessful agingを実現すること

わが国における平均寿命とその男女差の年次推移



日本人の健康寿命(2002)



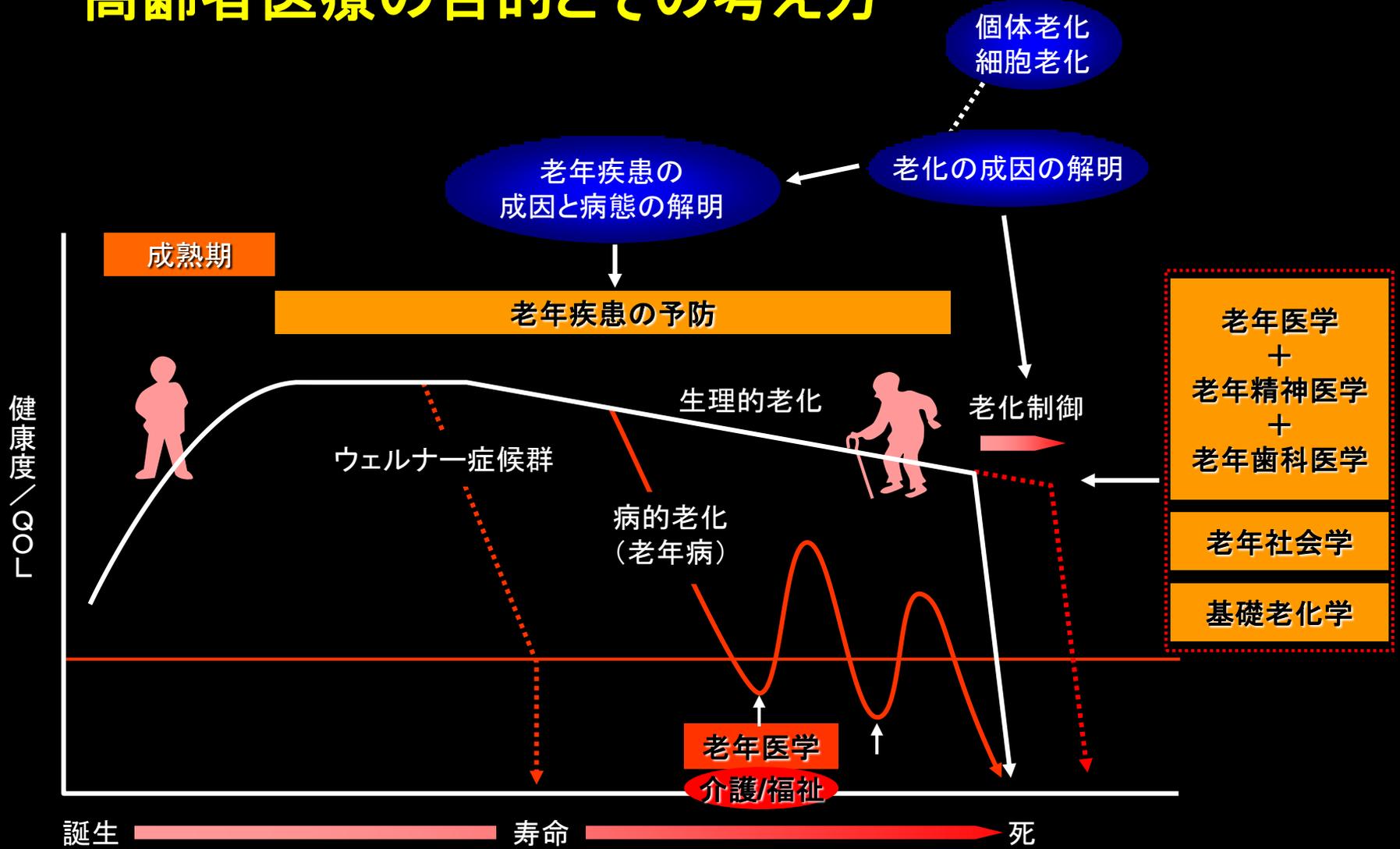
日本人の健康寿命

男性 71.4歳 91.2%

女性 75.8歳 88.9%

(2002)

高齢者医療の目的とその考え方



アンチエイジングの目的

病的老化を予防して健康で長生きしよう

Successful aging

ま と め

Successful agingを実現し、健康 寿命を長くするための方法

食事、運動、生活習慣

プラス
ミン ホルモンの補充療法と一部のビタ

サプリメント？キレーション？
(形成外科、美容外科)

亭主を早死させる10か条？

1. 夫をうんと太らせる。砂糖、菓子をうんと食べさす。
2. とりわけ大事なものは、夫をいつも坐らせておくこと。
3. 酒をうんと飲ます。
4. 動物性脂肪をうんと食べさせる。
5. 塩分の多い食べ物に慣れさせる。
6. コーヒーをがぶがぶ飲ませる。
7. たばこをすすめる。
8. 夜ふかしをさせる。
9. 休暇旅行に行かせぬ。
10. 最後の仕上げに、終始文句をいっていじめる。