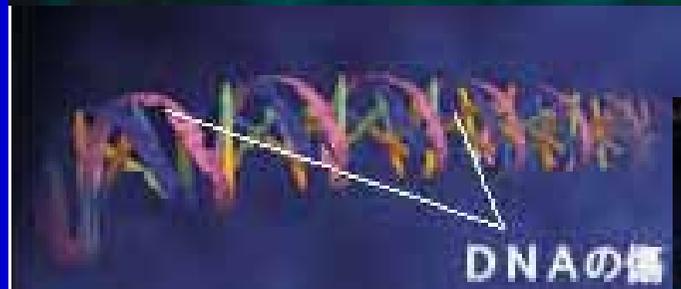
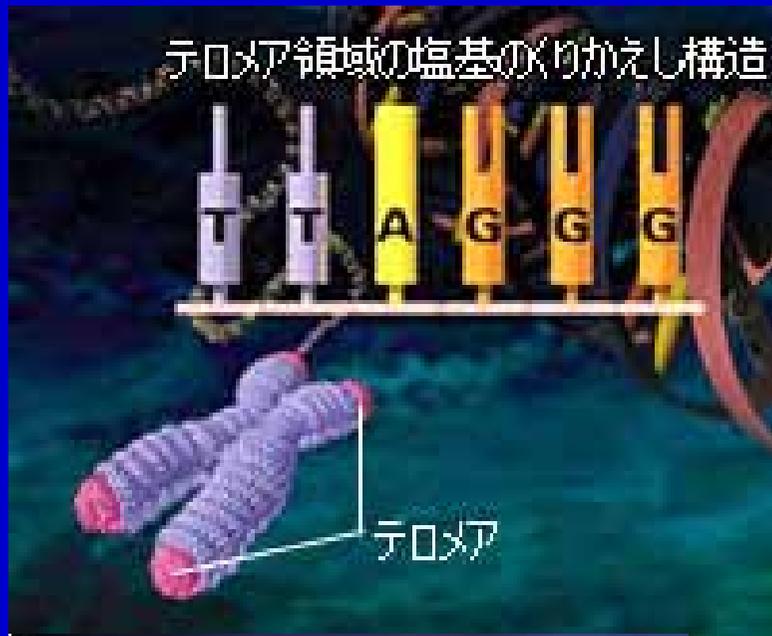


RCS最新情報

2005年4月セミナー—関連物質

ORT生命科学研究所

テロメアとテロメラーゼ



- 癌の部位のテロメアは1200ngから増減します。
- 正常な部位のテロメアは110ngからスタートして増減します。癌の人は90ng以下とか低くなっている場合が多いです。
- 腕のテロメアが110ng以下になると、体のどこかに
- 癌がある場合が多い。

※正常なテロメアが低い場合は、true St.36に円皮鍼を入れ、200回刺激してテロメアを増やします。

デカドロンの構造式

一般名：リン酸デキサメタゾンナトリウム (Dexamethasone sodium phosphate)

化学名：16 α -methyl-9 α -fluoroprednisolone 21-phosphate disodium salt

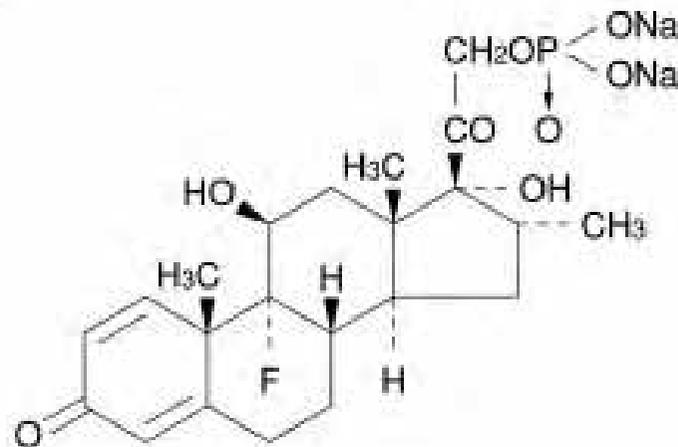
分子式：C₂₂H₂₉FN₂O₆P

分子量：516.41

性状：白色～微黄色の結晶性の粉末で、においはないか又はわずかにエタノール臭がある。

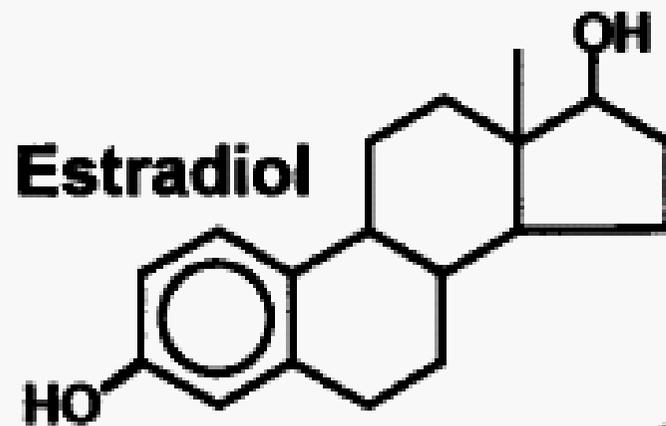
水に溶解やすく、エタノール (95) に極めて溶けにくく、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン又はクロロホルムにほとんど溶けない。吸湿性である。

構造式：

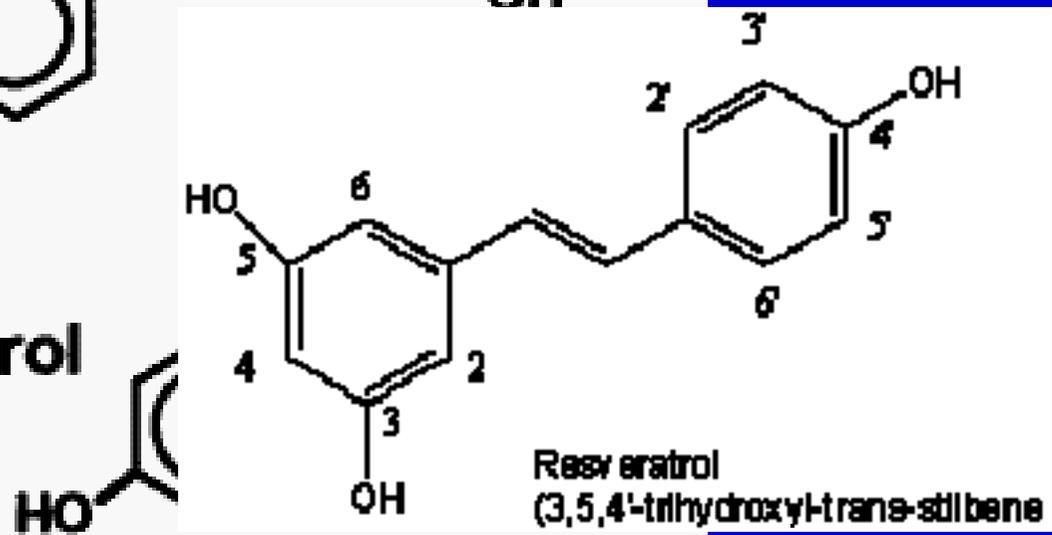


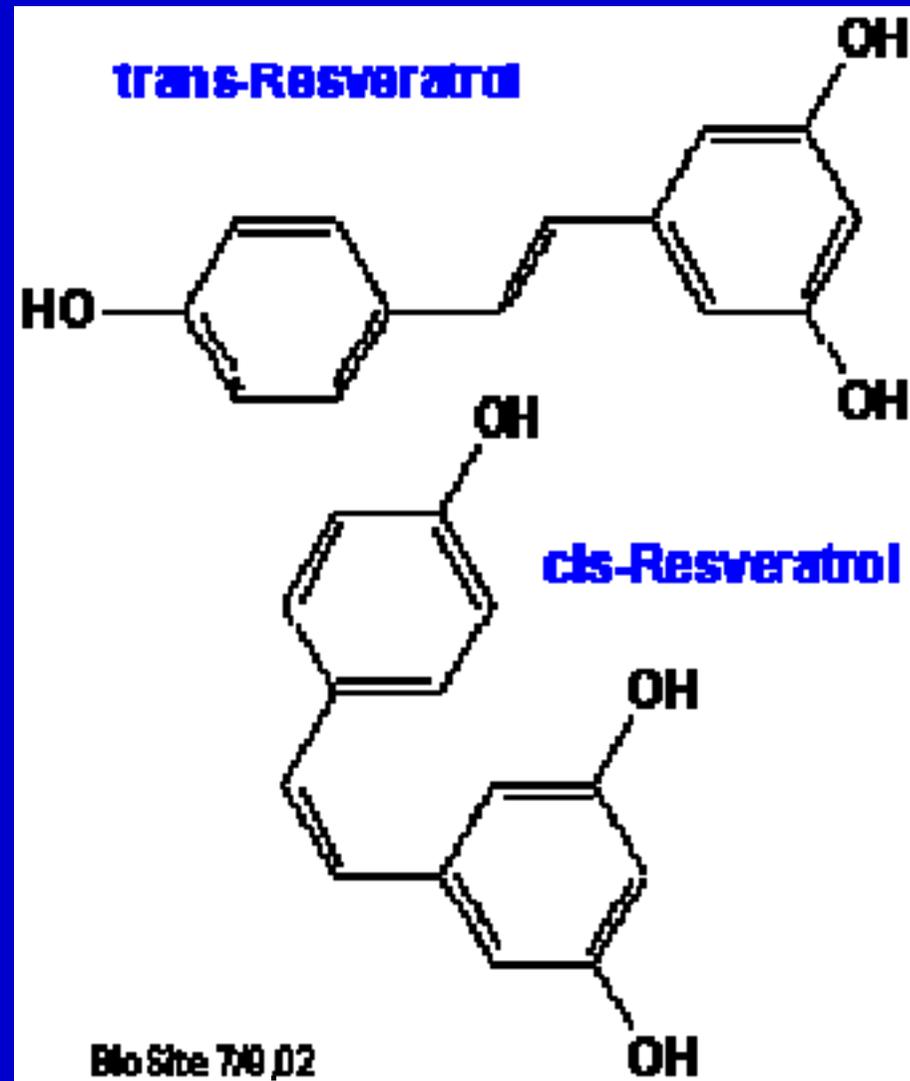
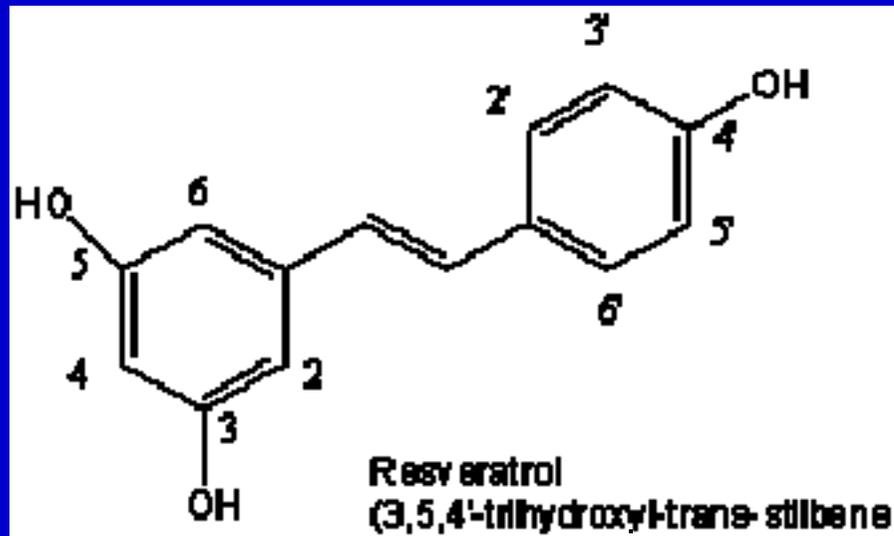
デカドロンを用いて、スポーツ選手でステロイドホルモンを使用している人を推定することができます。(共鳴現象を利用して)

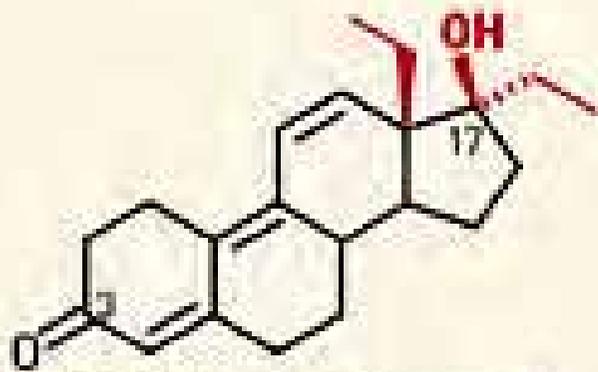
A



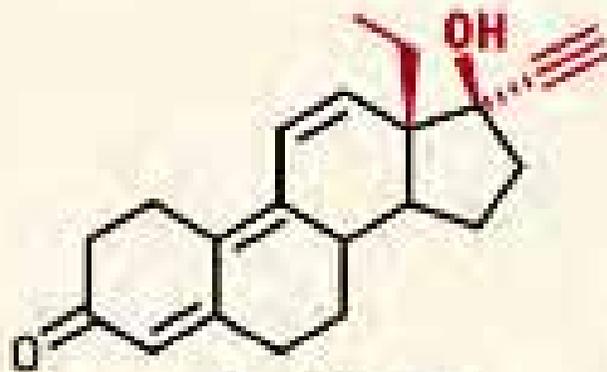
Resveratrol



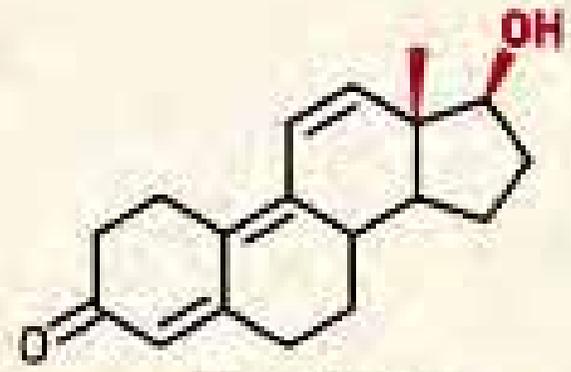




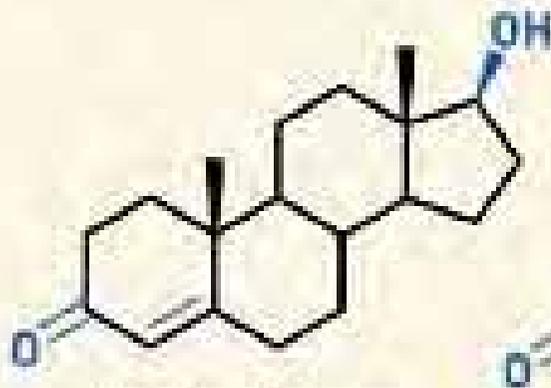
Tetrahydrogestrinone



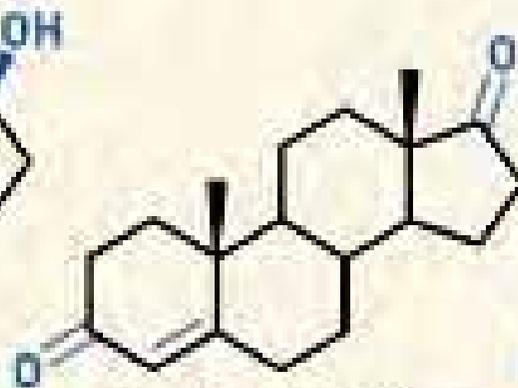
Gestrinone



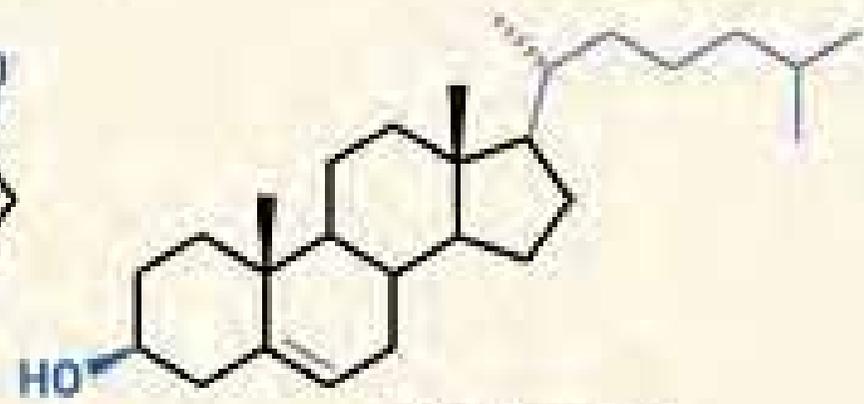
Trenbolone



Testosterone

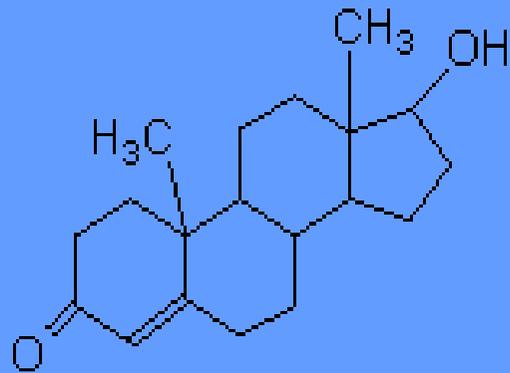


Androstenedione

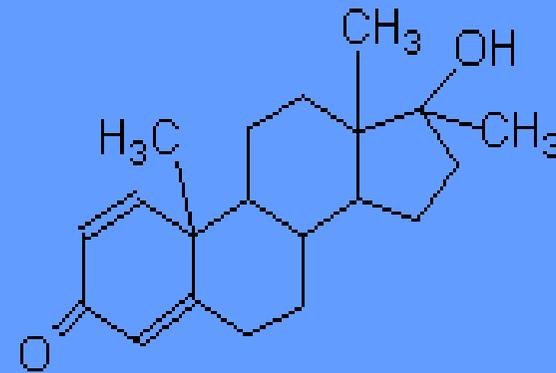


Cholesterol

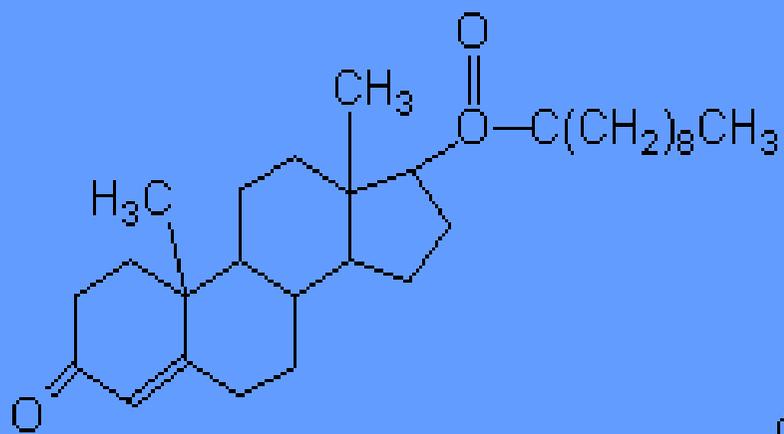
Anabolic Steroids



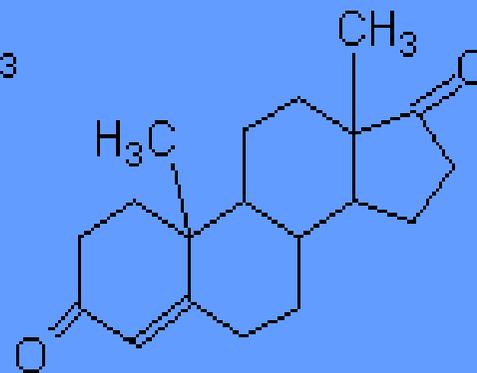
Testosterone



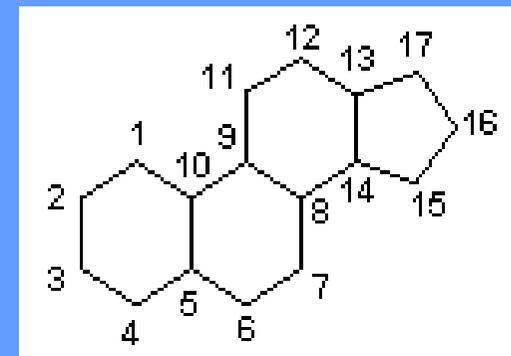
Methandienone



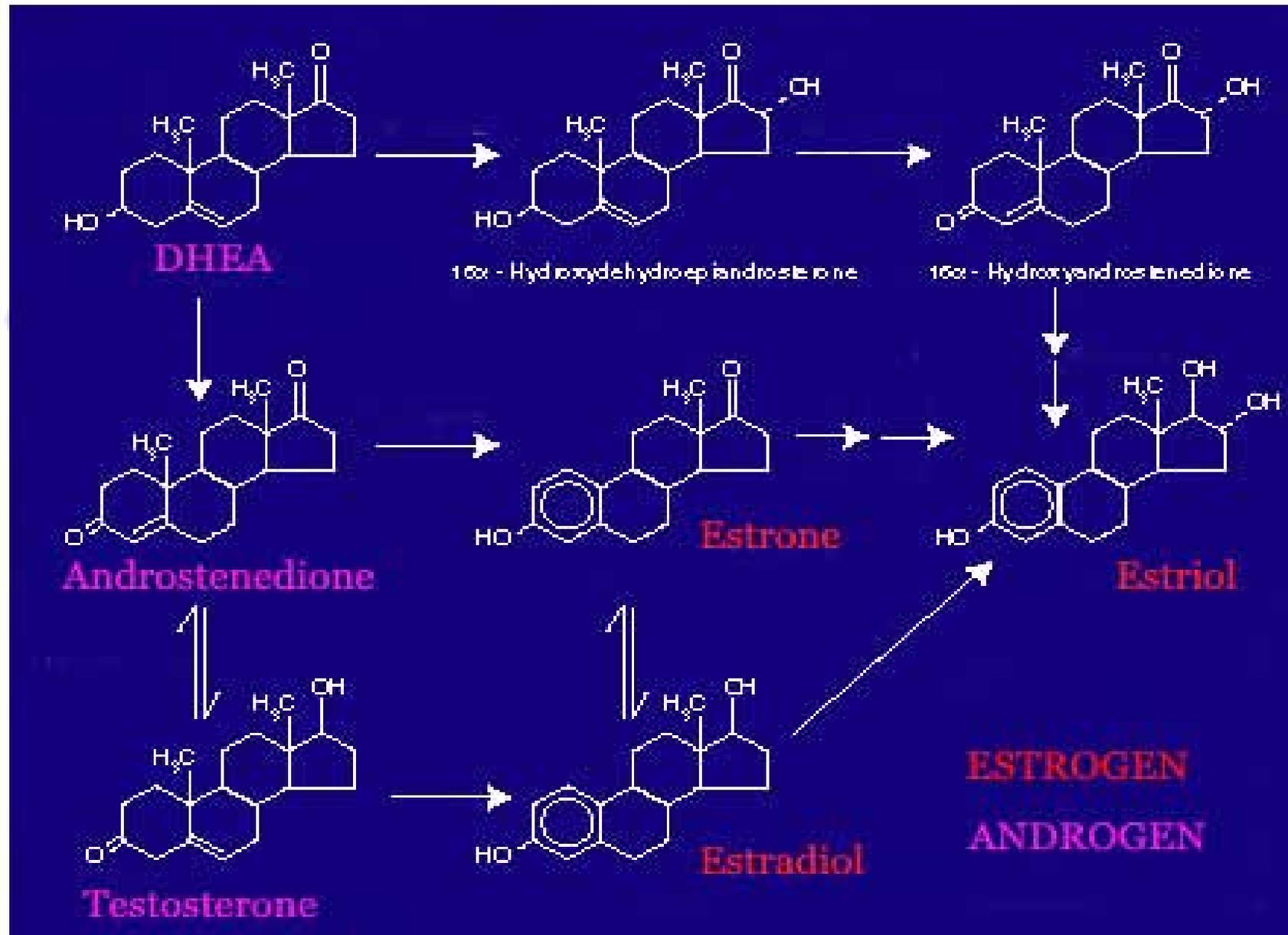
Nandrolone decanoate

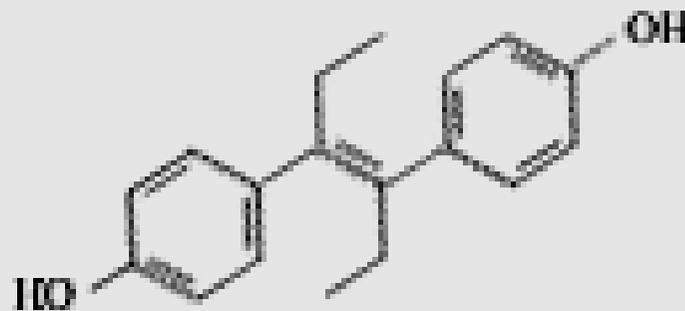


4-Androstene-3,17-dione

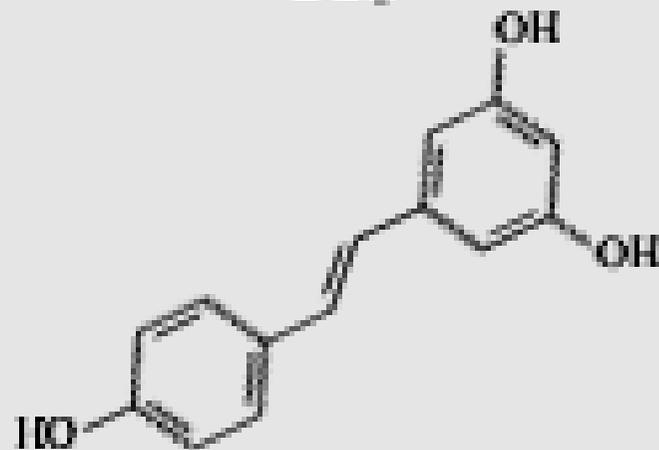


Pathways for estrogen and androgen synthesis in the adrenal & ovaries





DES

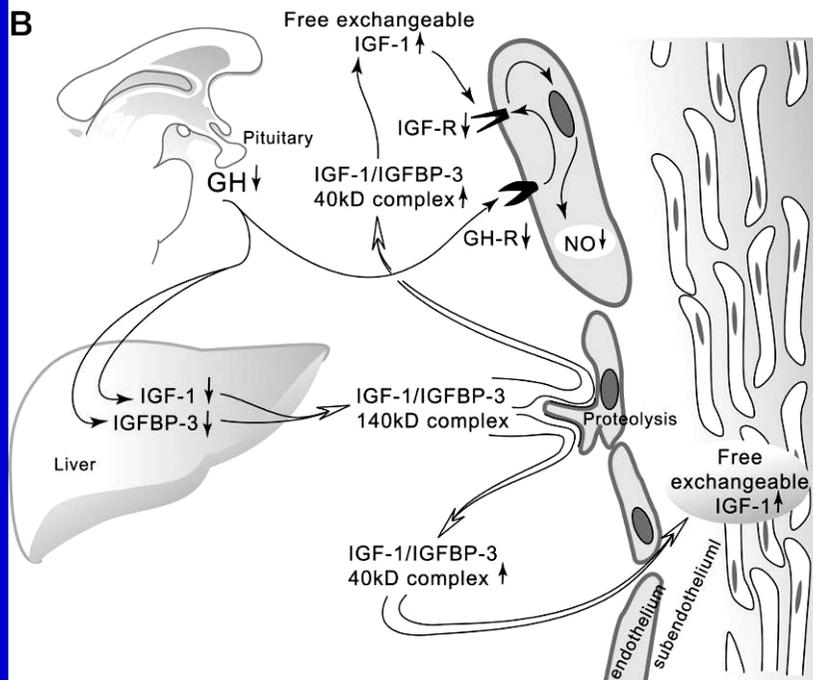
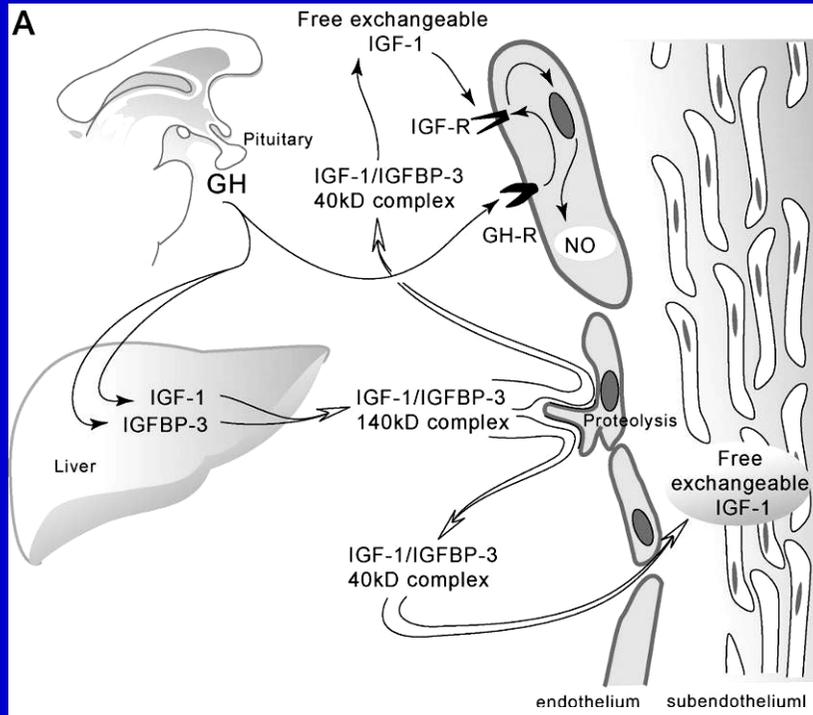


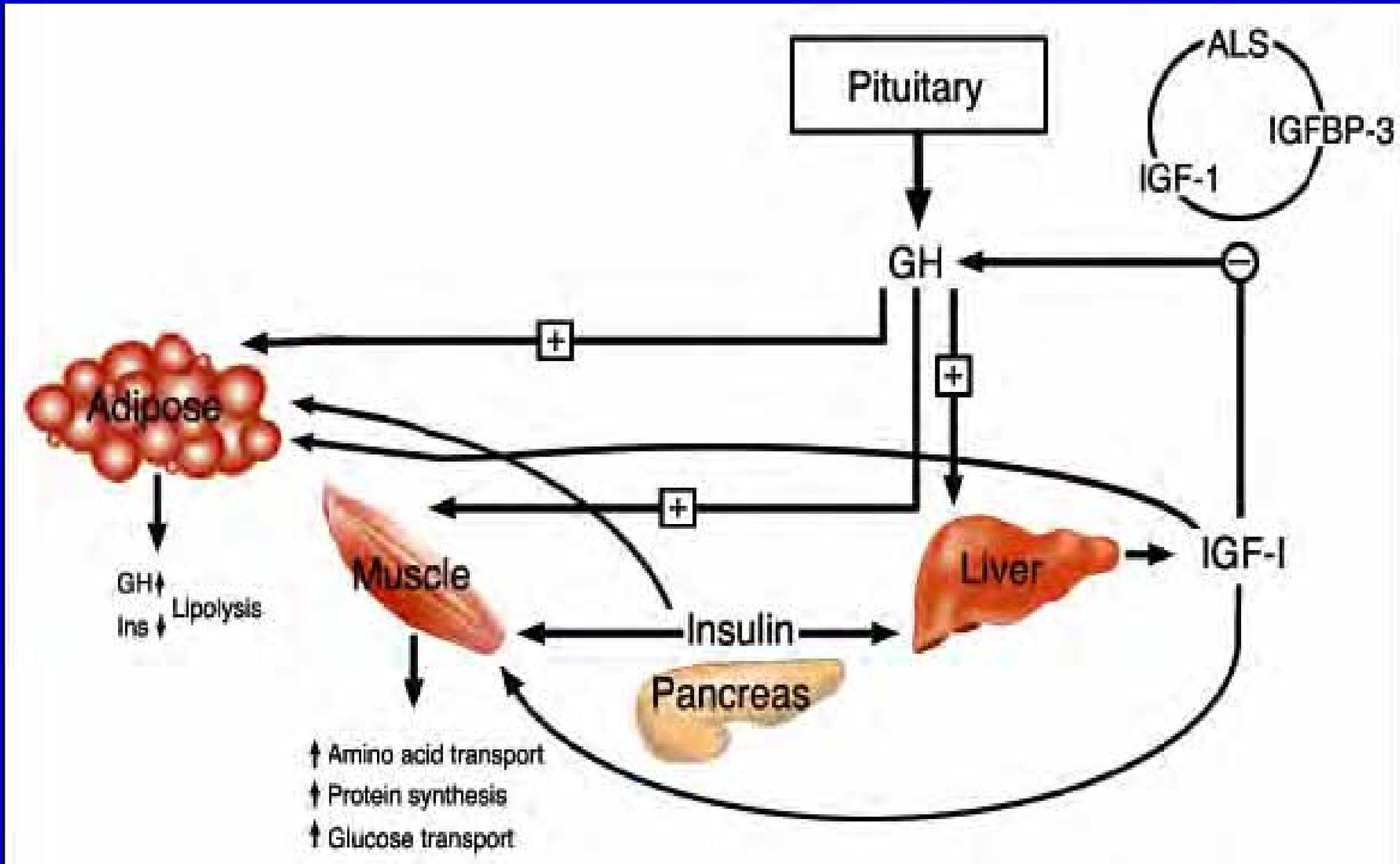
Resveratrol

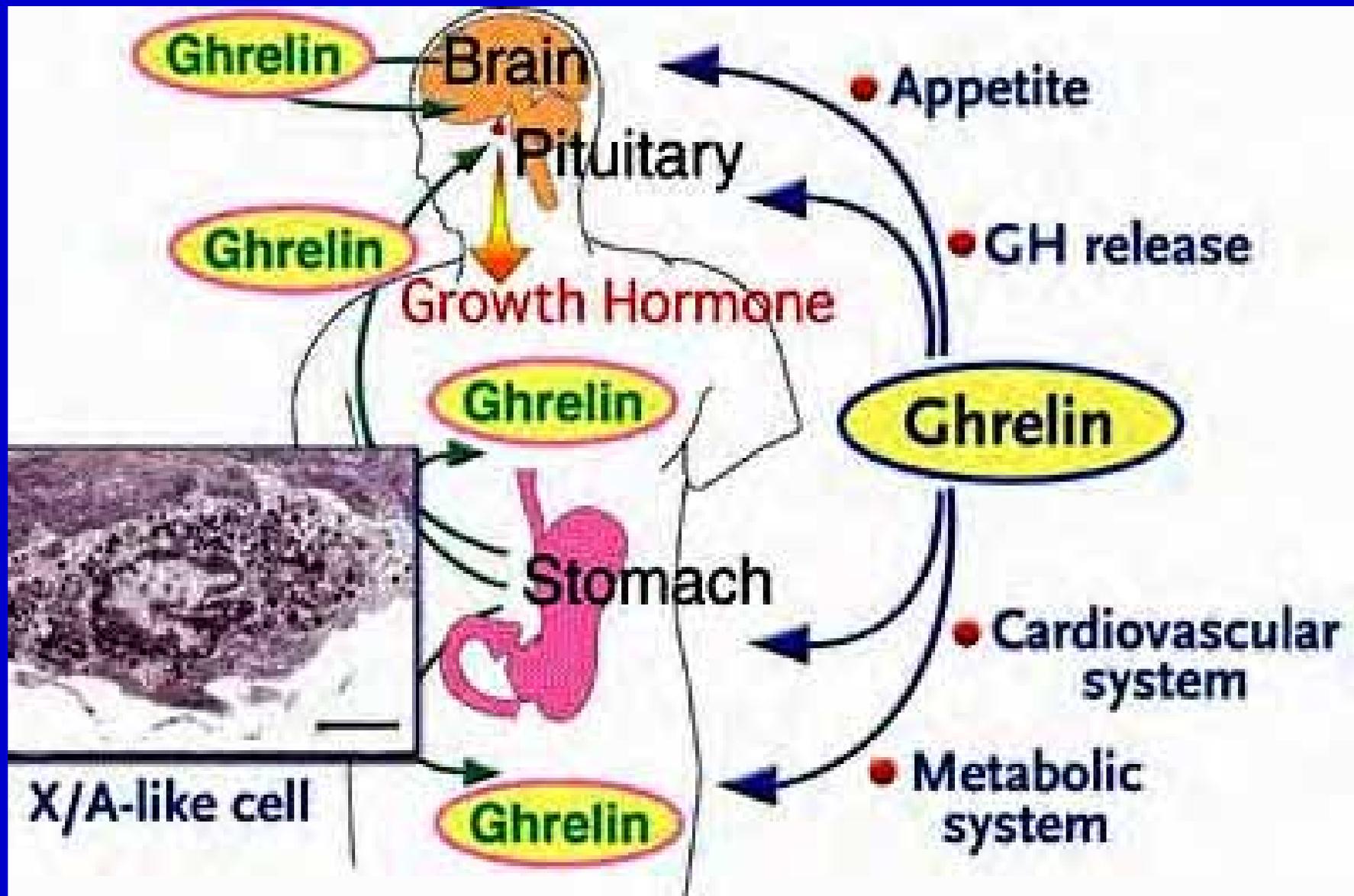
The chemical structure of resveratrol has similarities to diethylstilbestrol (DES), and both of these compounds have estrogen-like effects.

成長ホルモンと老化の研究

- Growth Hormone
- Growth Hormone Releasing Factor
- Ghrelin
- Somatostatin
- IGF1







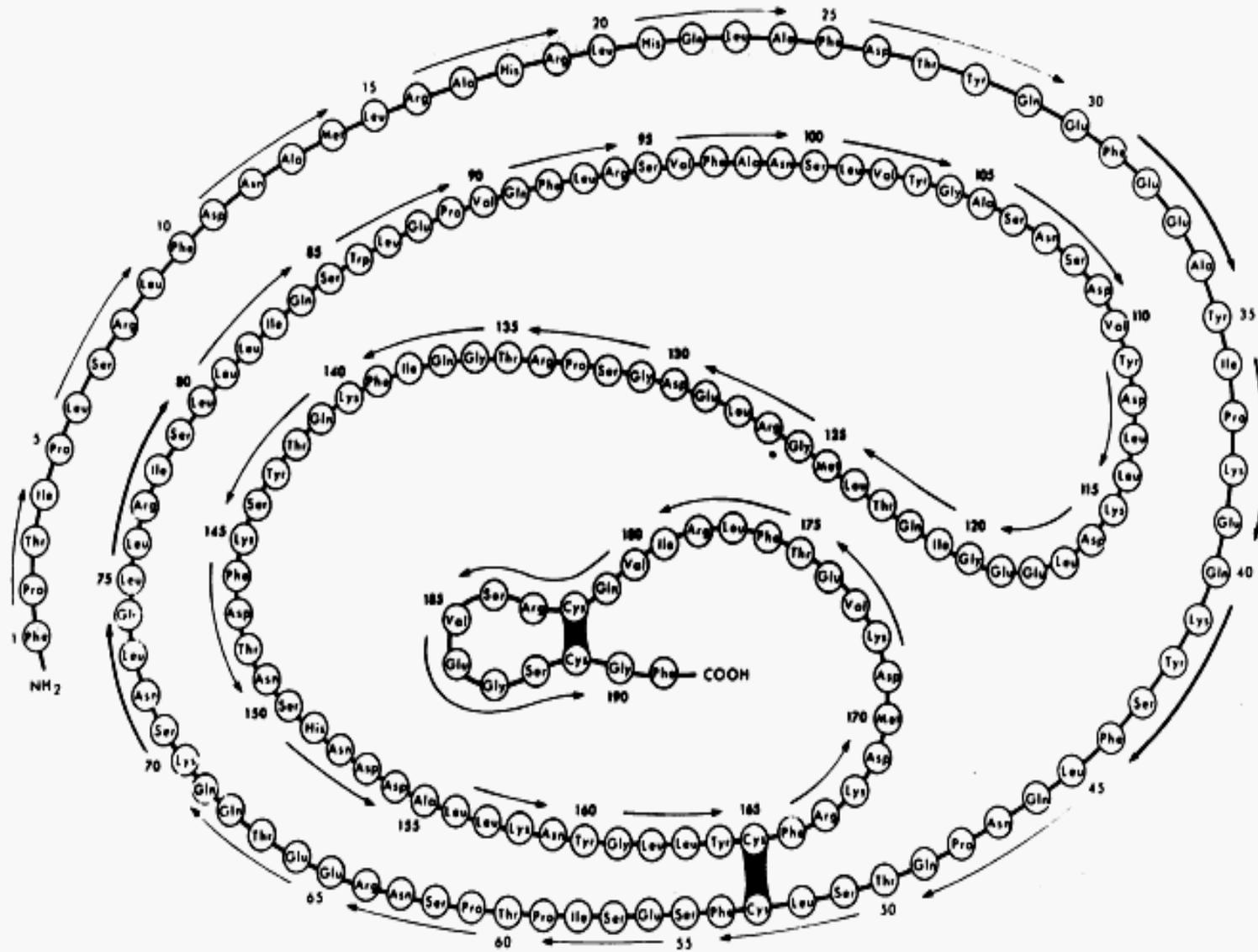
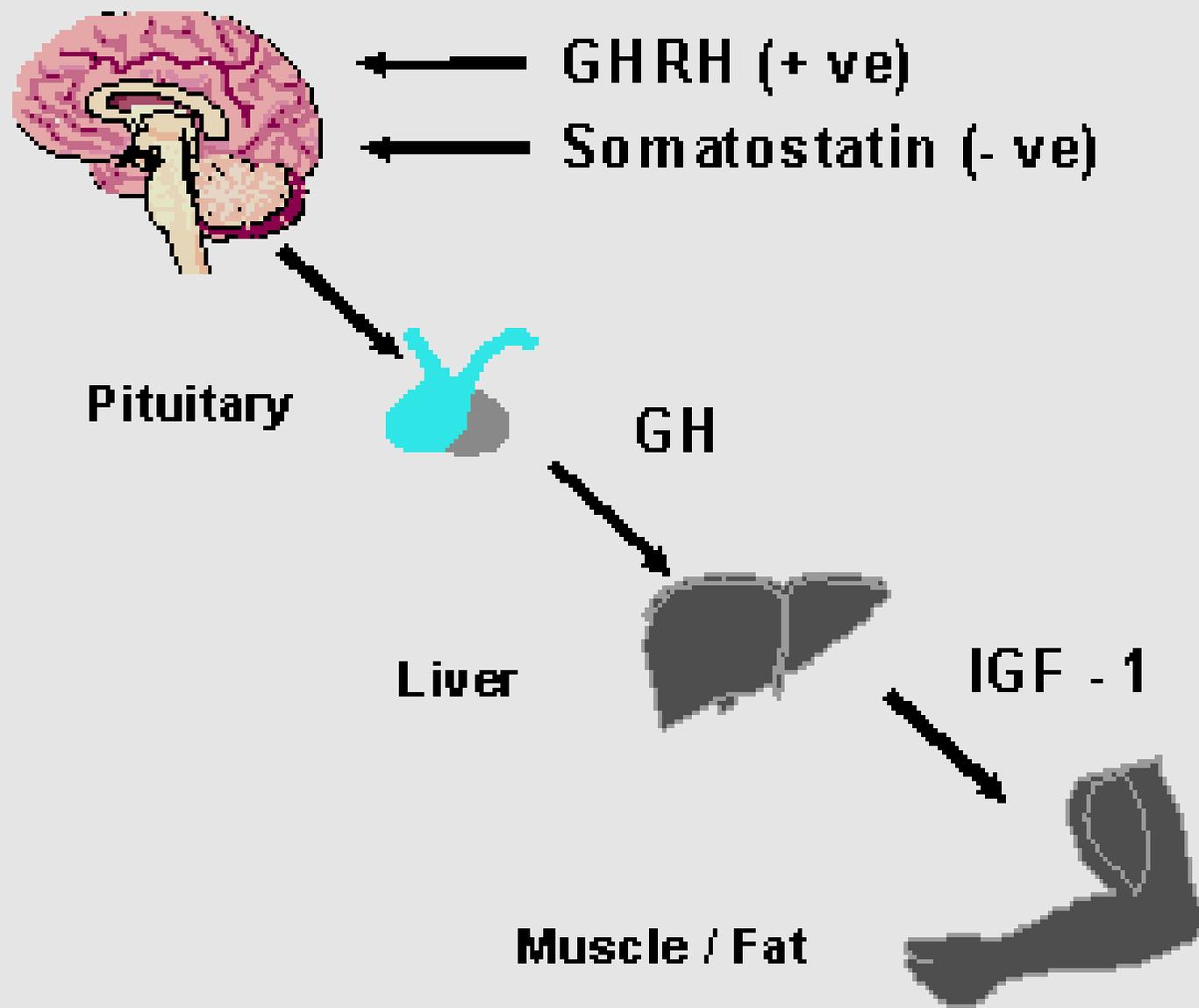


FIG. 1. Amino acid sequence of the HGH molecule.



Pituitary

GHRH (+ ve)

Somatostatin (- ve)

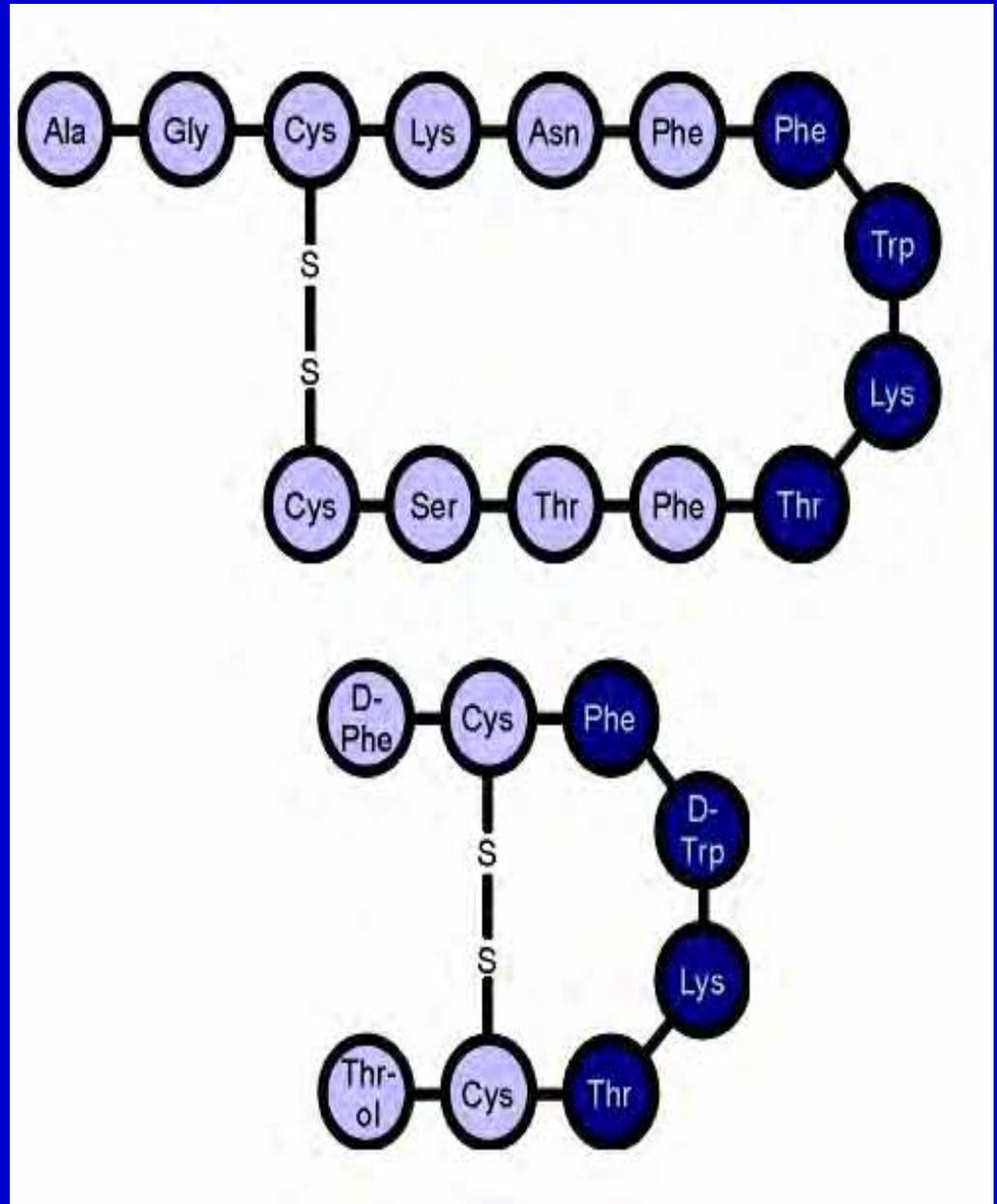
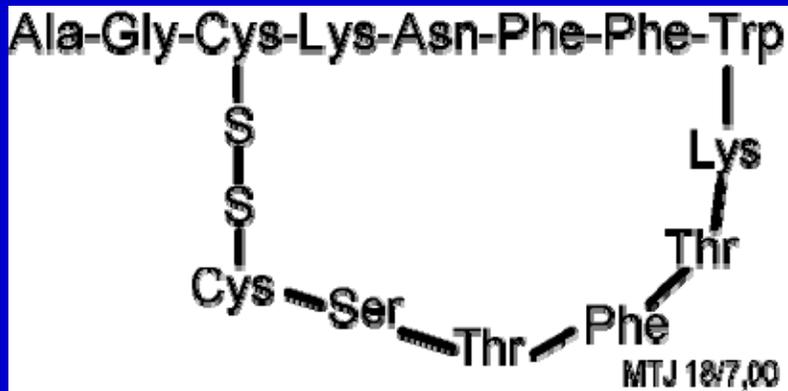
GH

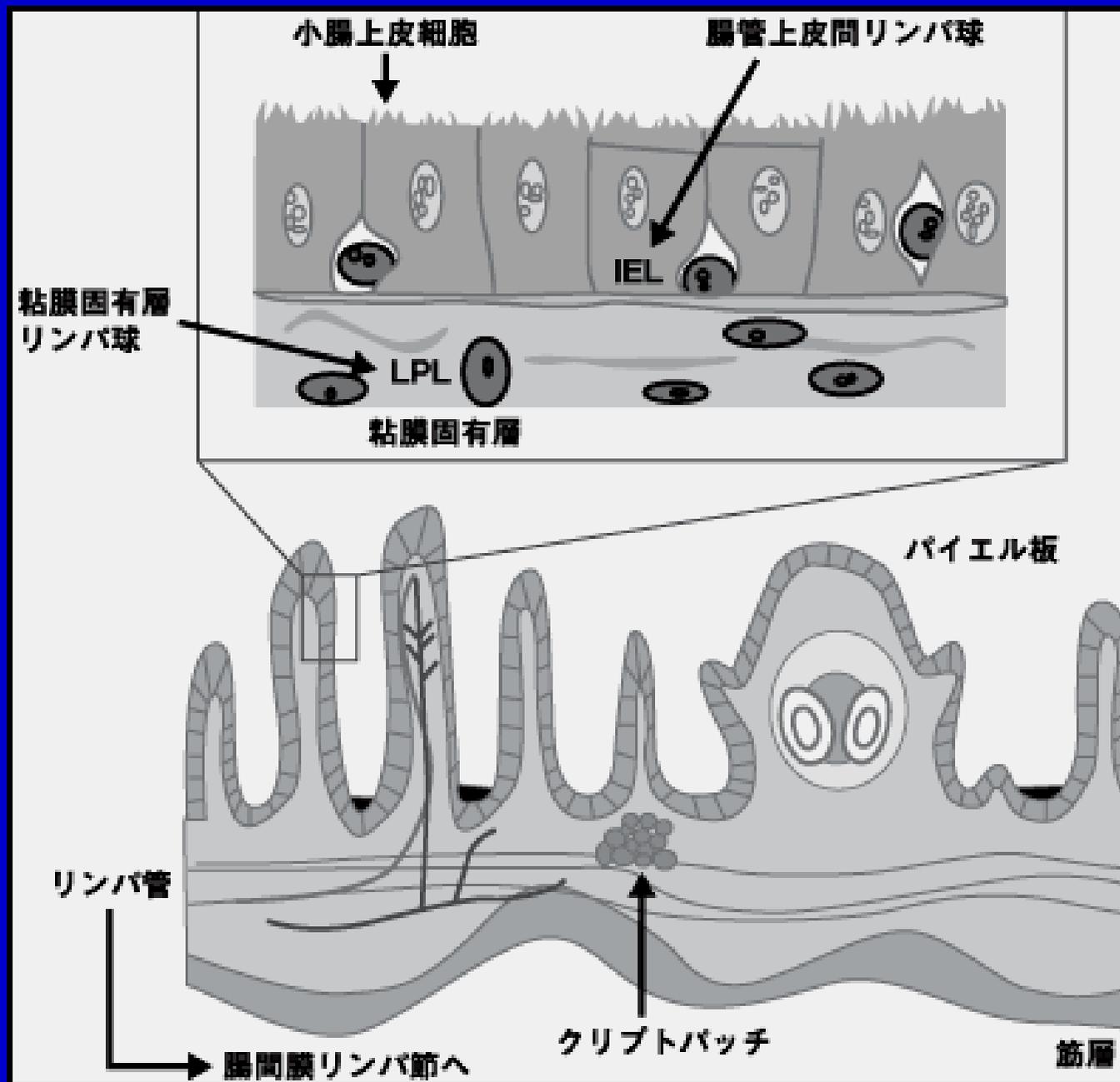
Liver

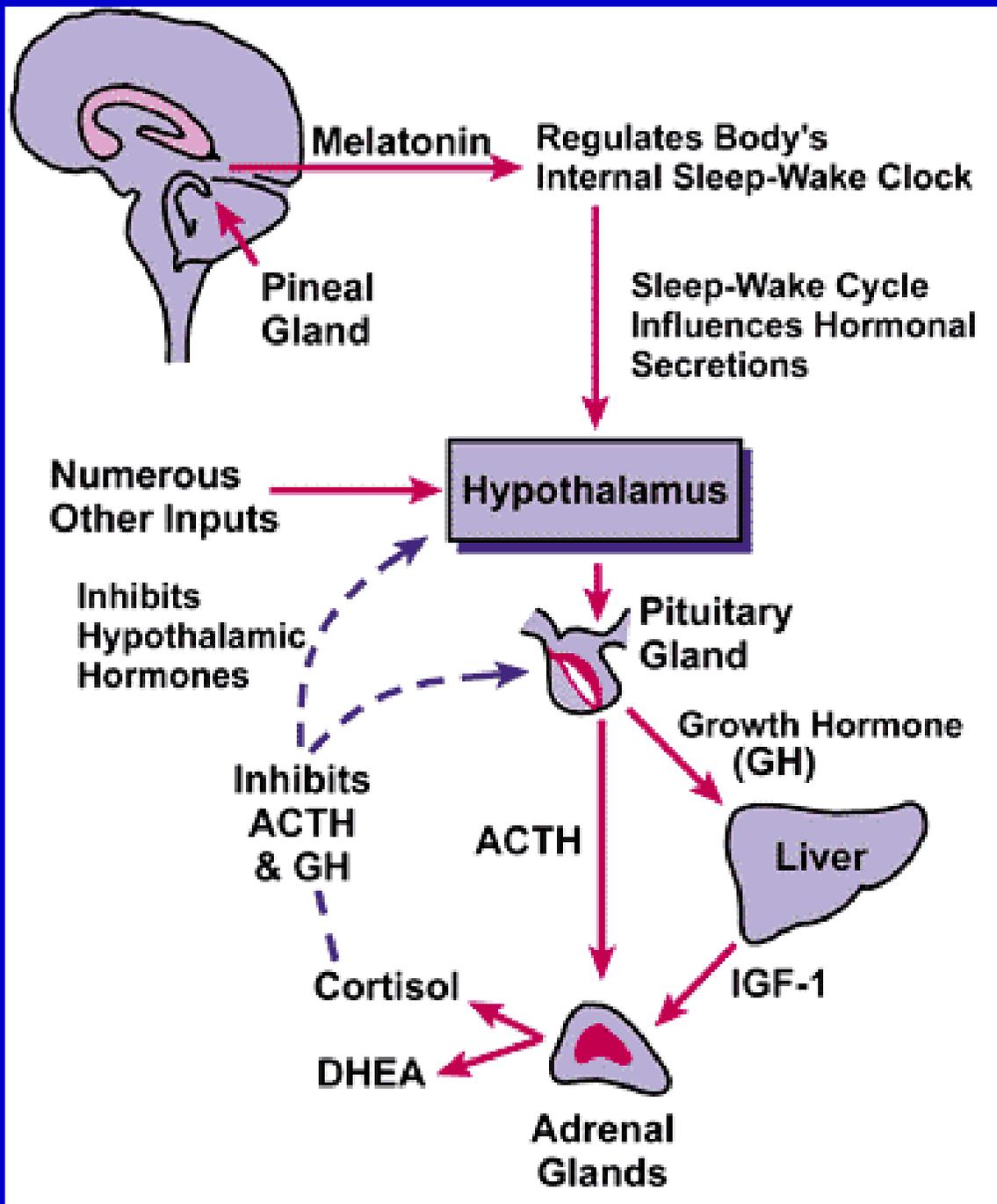
IGF - 1

Muscle / Fat

The hormone somatostatin (top) and its synthetic analogon octreotide. The receptor-binding amino acid residues are coloured dark-blue.







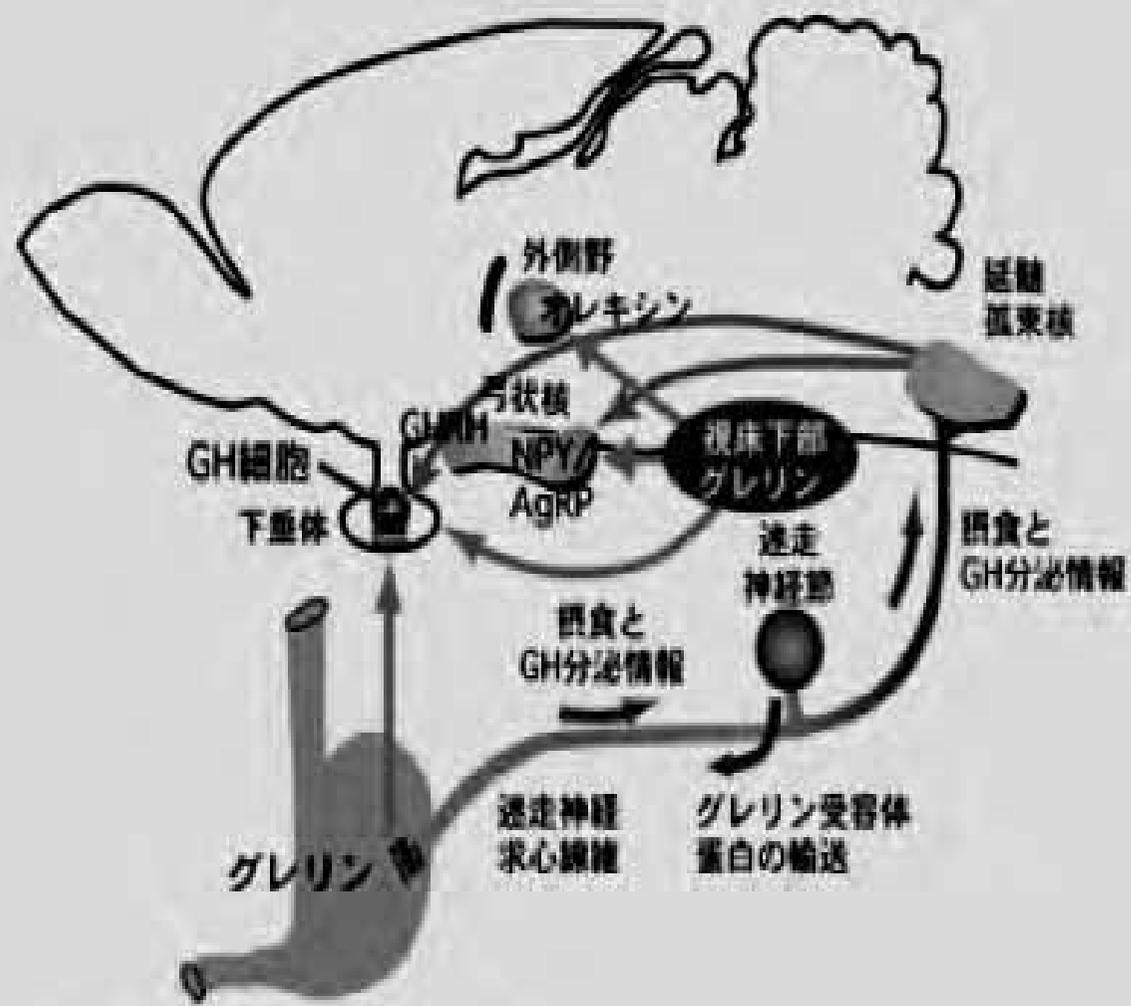


図1. 胃から分泌されたグレリンの脳と下垂体における作用経路.

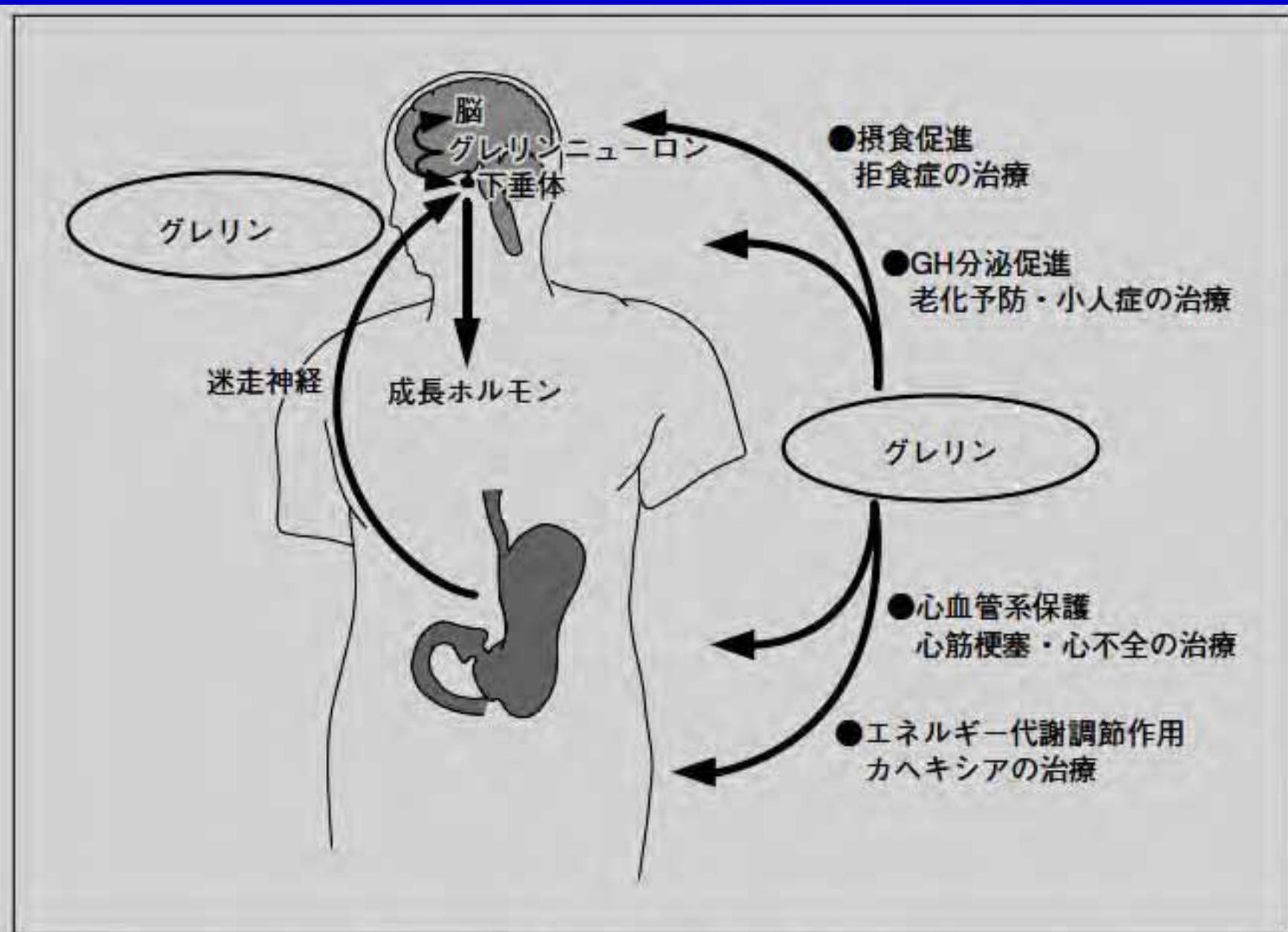


図3 グレリンの主たる生理作用と薬剤としての可能性

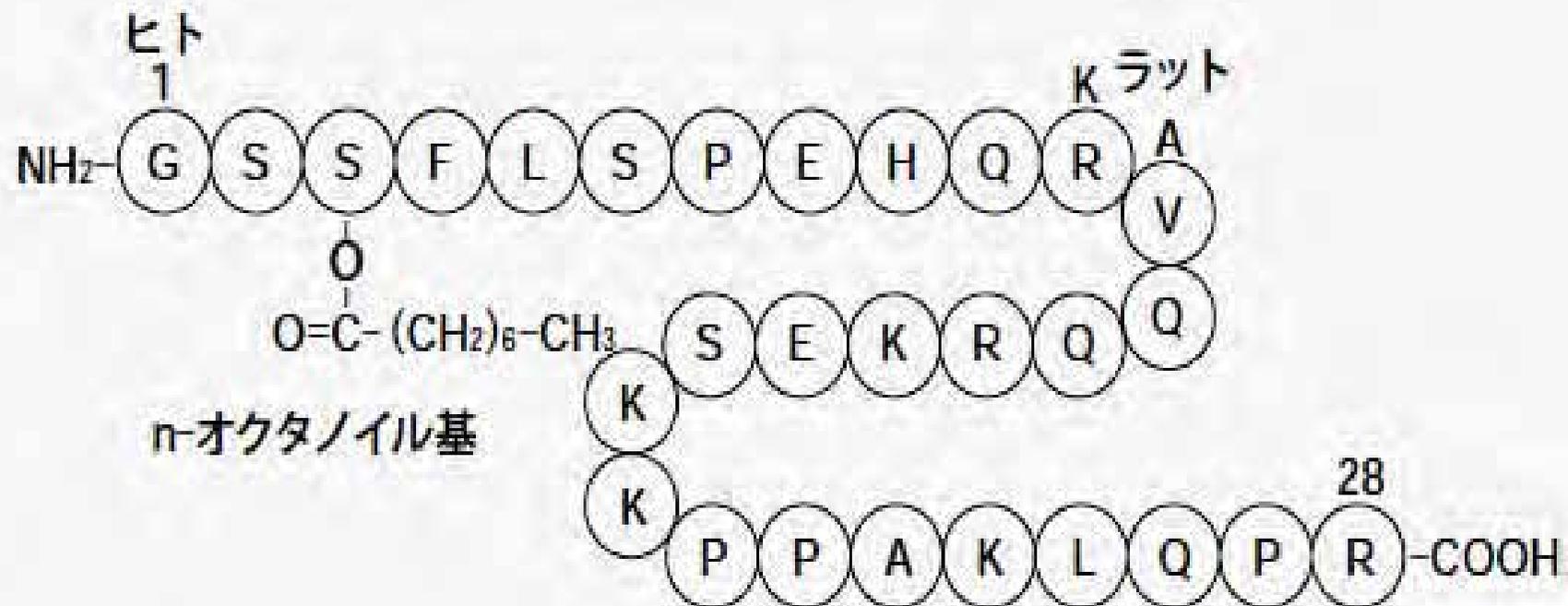


図1 ヒトとラットのグレリンの1次構造

グレリンのペプチド鎖は28アミノ酸残基からなり、3番目のセリンが炭素原子数8個からなるオクタン酸により修飾されている。アミノ酸は1文字表記で示している。ラットでは11位がリジン(K)、12位がアラニン(A)になっている。

- ※グレリン(Ghrelin)は、成長ホルモンと共に増えるが、グレリンが低い人で体のどこかに癌のある人が多い。(4月久留米セミナー 大村教授の講演より)

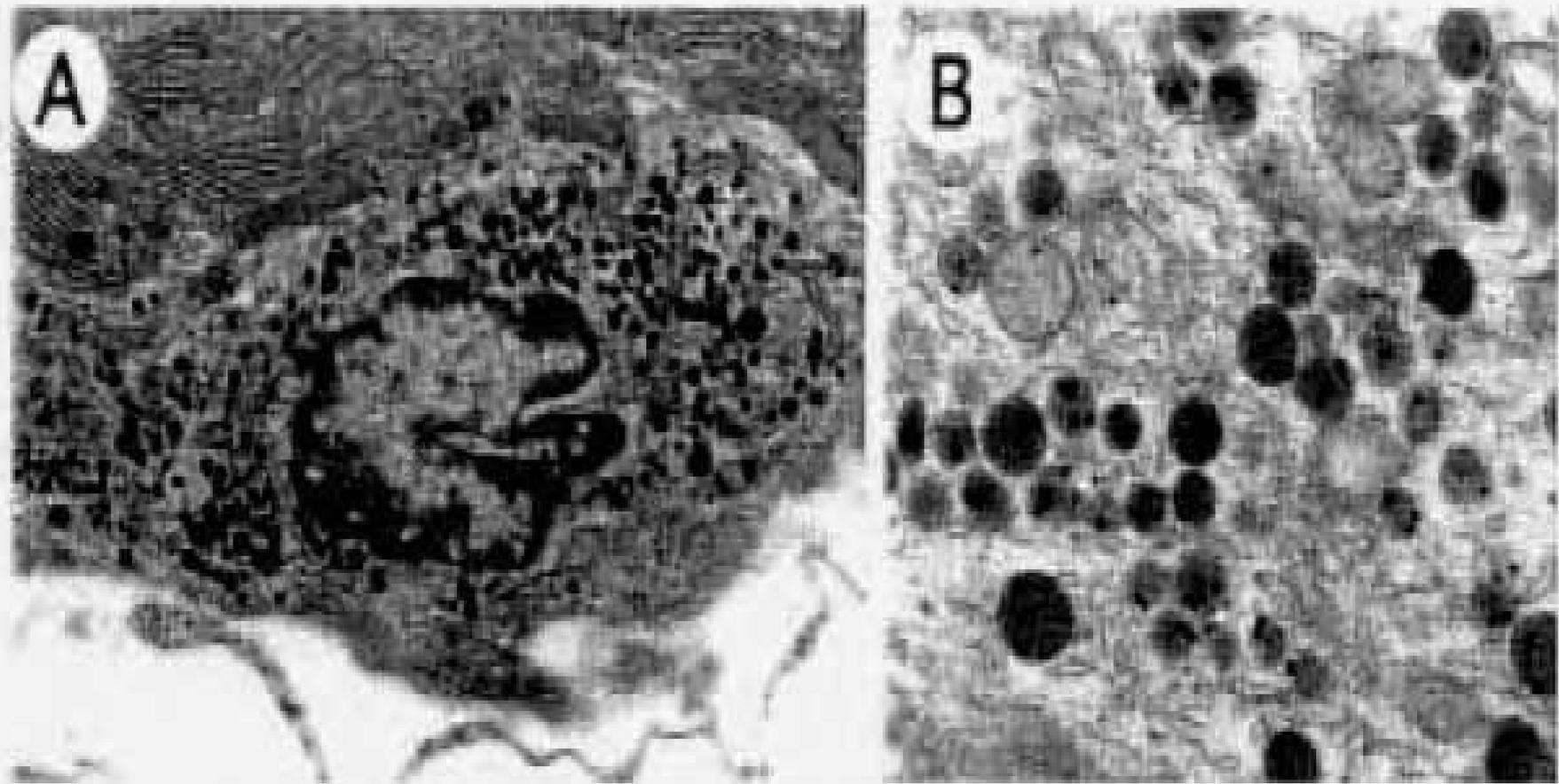
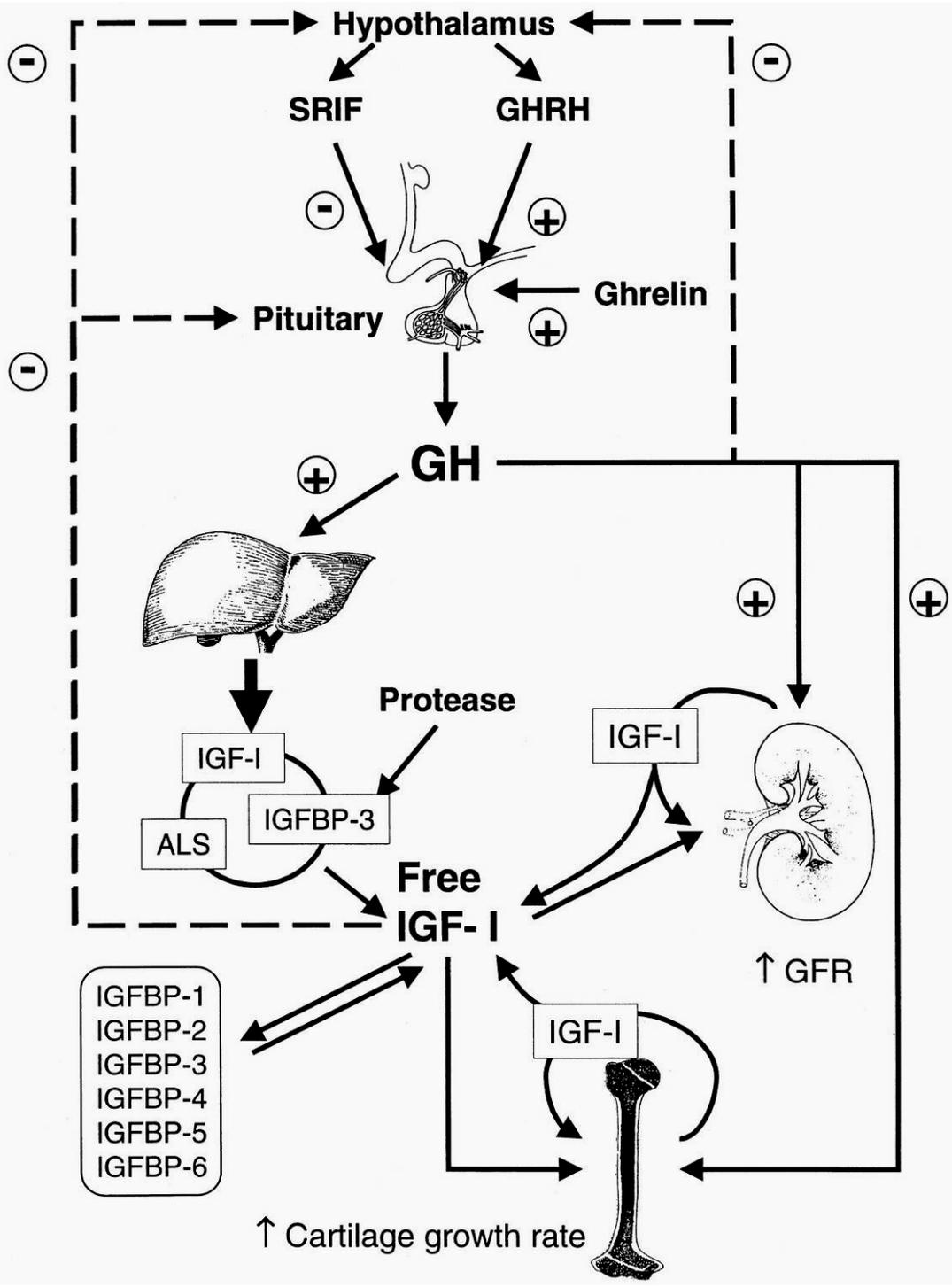
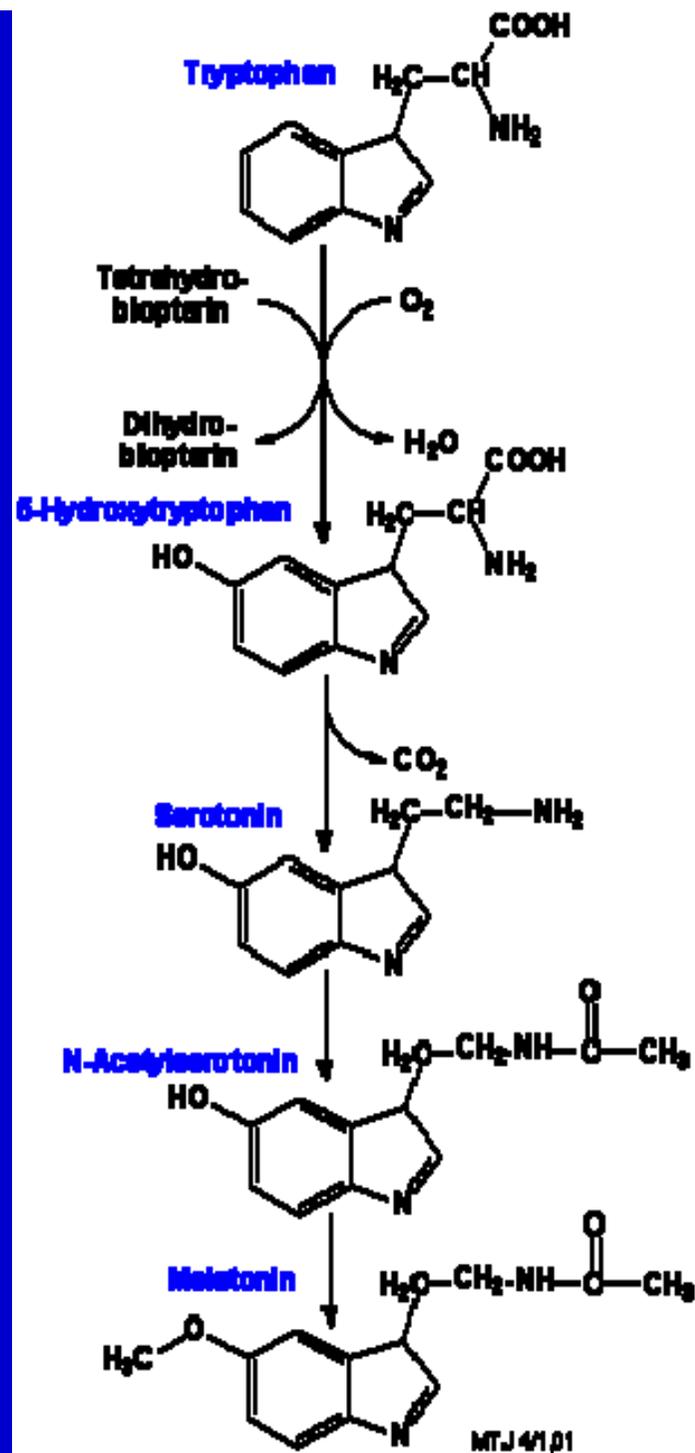


図2 ラット胃のグレリン産生細胞

(A) 胃グレリン細胞の免疫電顕像. グレリンの免疫活性は, 円形で電子密度の高い平均120nmの顆粒中に存在する.

(B) Aのグレリン貯蔵顆粒の拡大.





新しい酸化ストレスマーカー

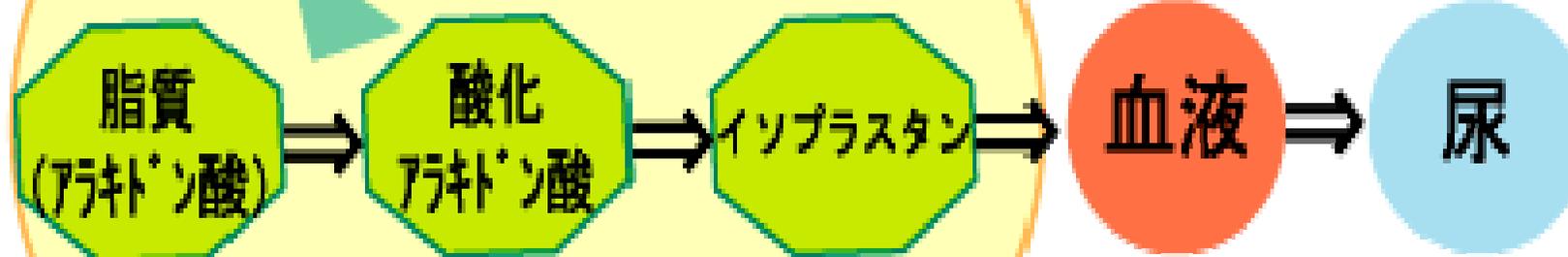
- 8-isoprostane(8-epi-PGF2 α)
- 8-OH-dG
- 癌、心臓病、アルツハイマー病等でチェックします。

酸化ストレス

過酸化障害

細胞膜

細胞膜は不飽和脂肪酸と
いう油の膜で出来ています。



★8-イソプラスタン高い=酸化ストレスが大きい
→生活習慣見直しが必要



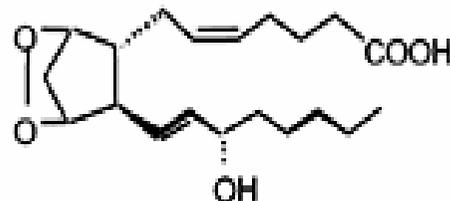
アラキドン酸

$-2O_2$

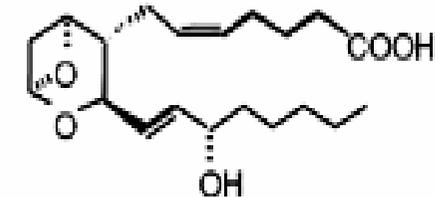
シクロオキシゲナーゼ

PGI合成酵素

TX合成酵素



プロスタグランジン(PG)H₂

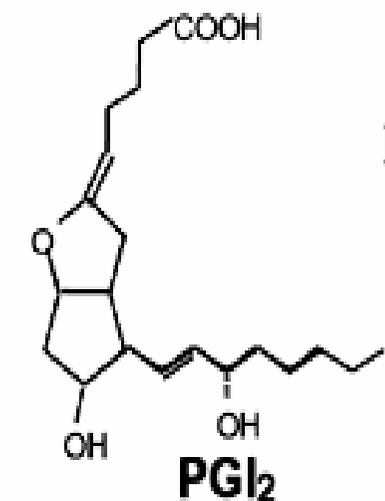


トロンボキサン (TX) A₂

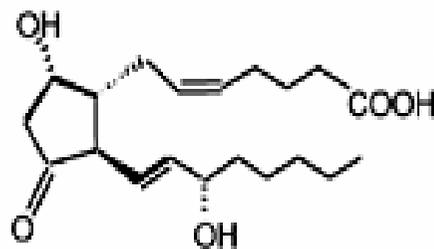
PGD合成酵素

PGE合成酵素

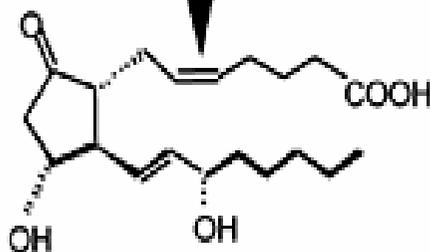
PGF合成酵素



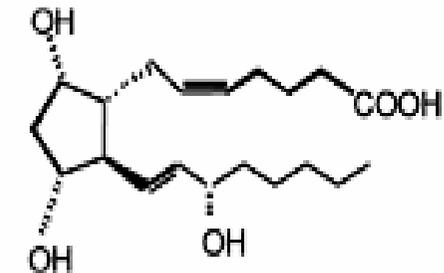
PGI₂



PGD₂

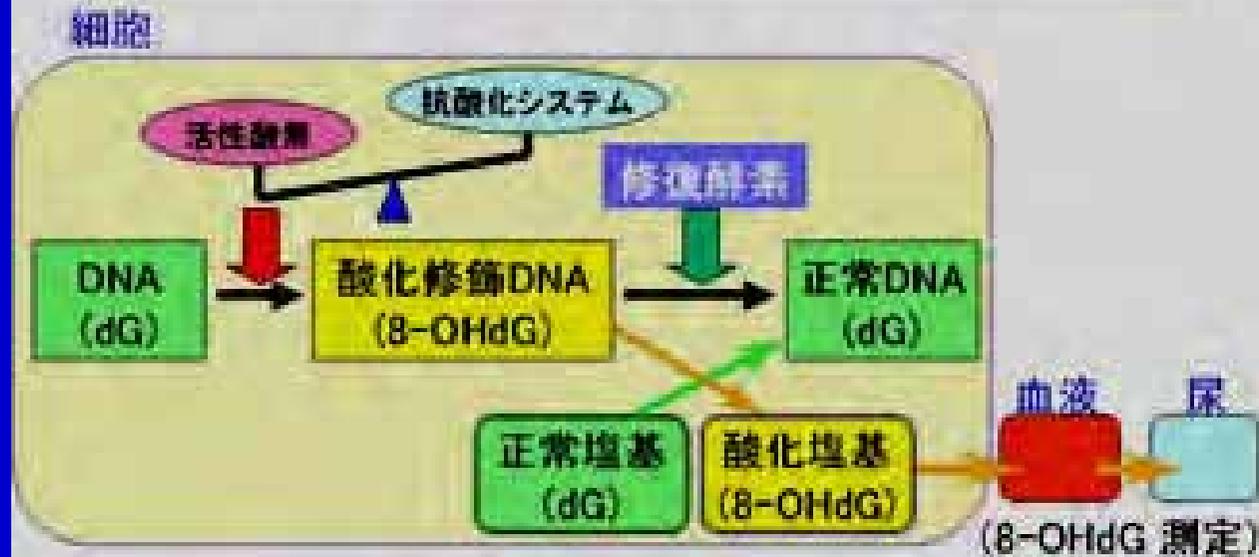


PGE₂



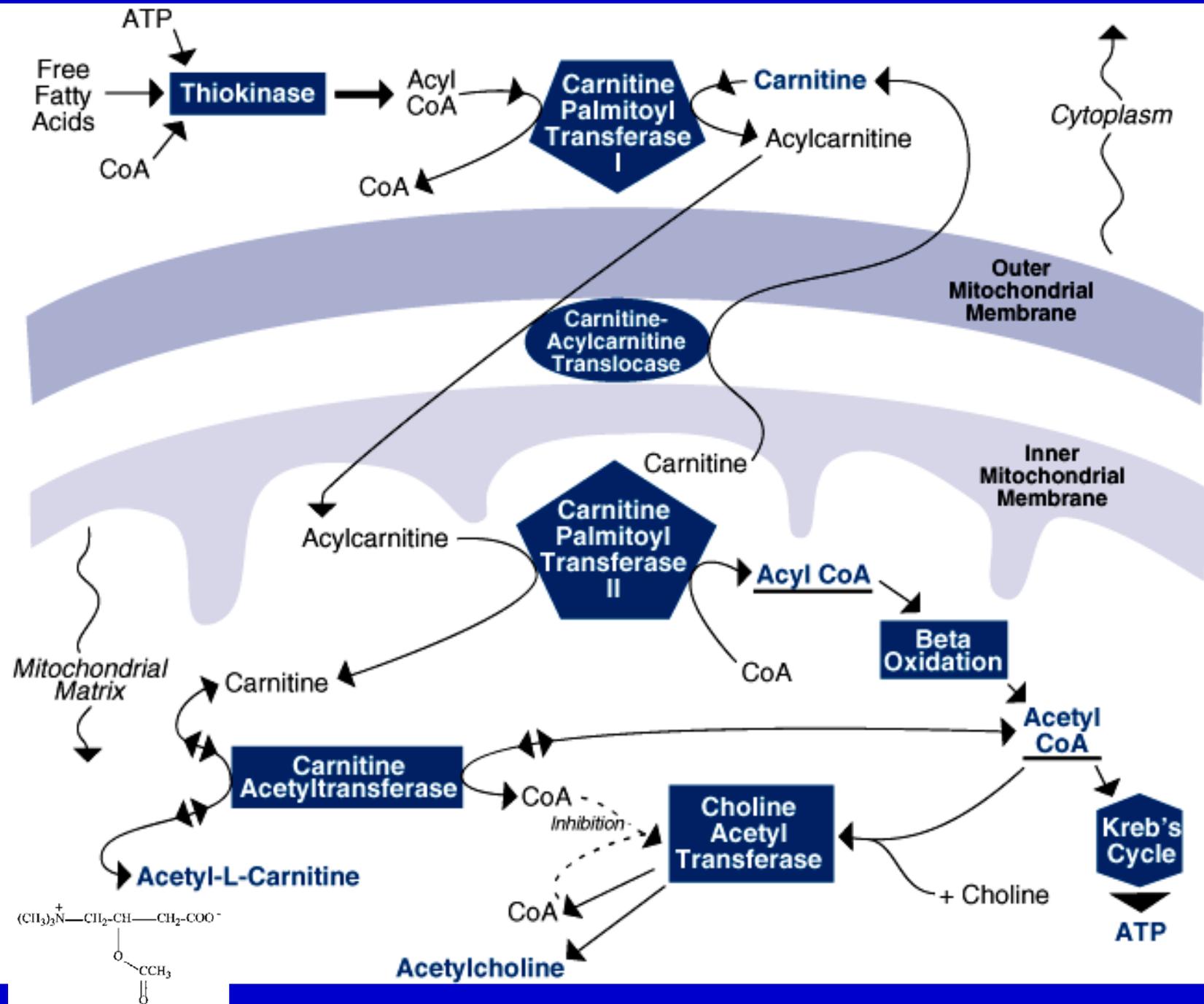
PGF_{2α}

酸化ストレス測定と生活習慣の評価

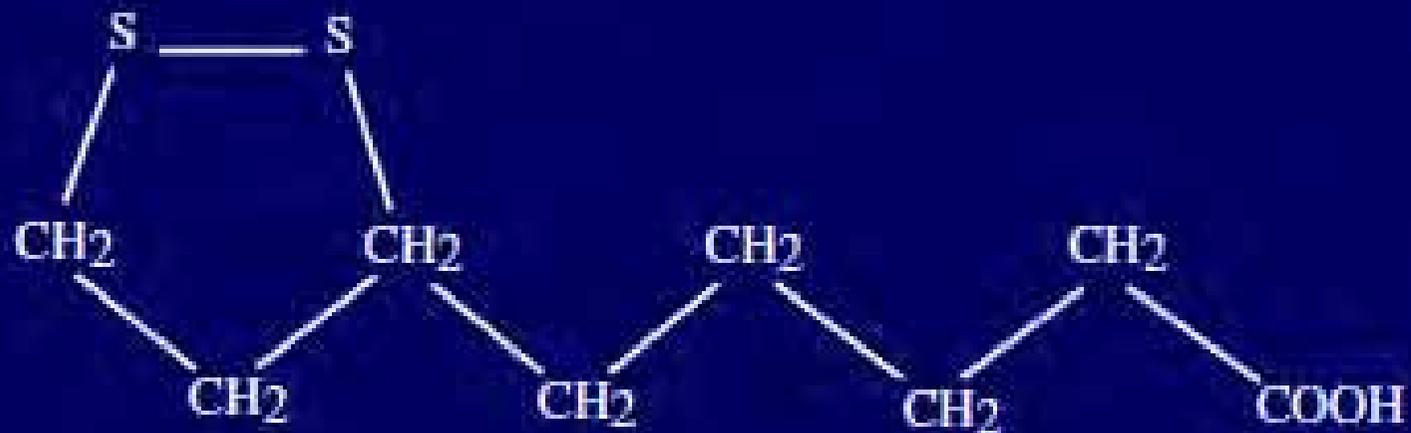


Acetyl-L-Carnitineと α -Lipoic Acid

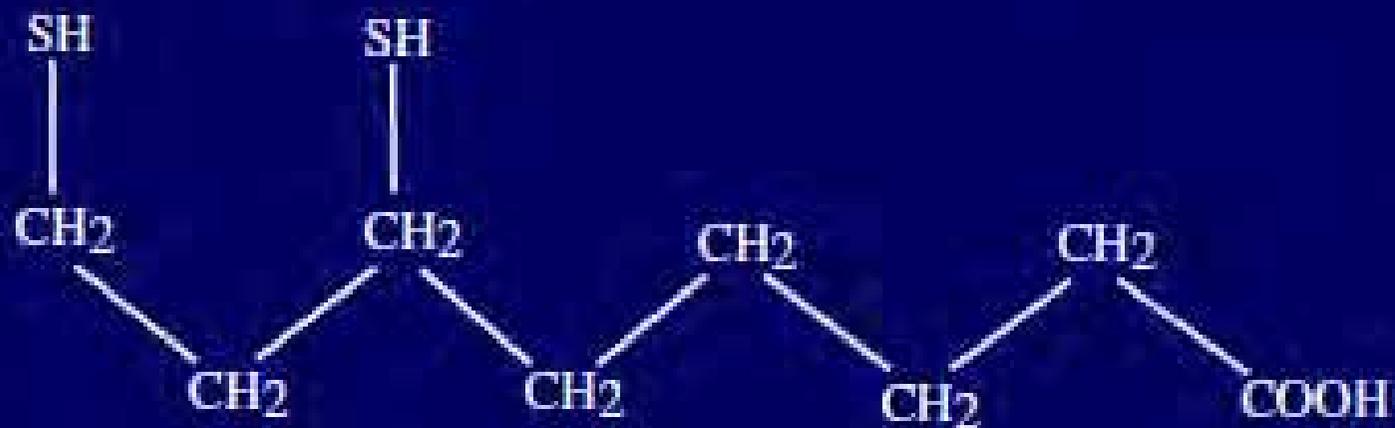
- 活性酸素を除去して、8-OH-dGの量を減らしたり、Acetylcholineの量を増やすには、Acetyl-L-Carnitineと α -Lipoic Acidの
- コンビビネーションが良い。
- ただし、市販のサプリメントはtoxic doseなので、適量を見つける。(1/3~1/2Tabletくらいの量)



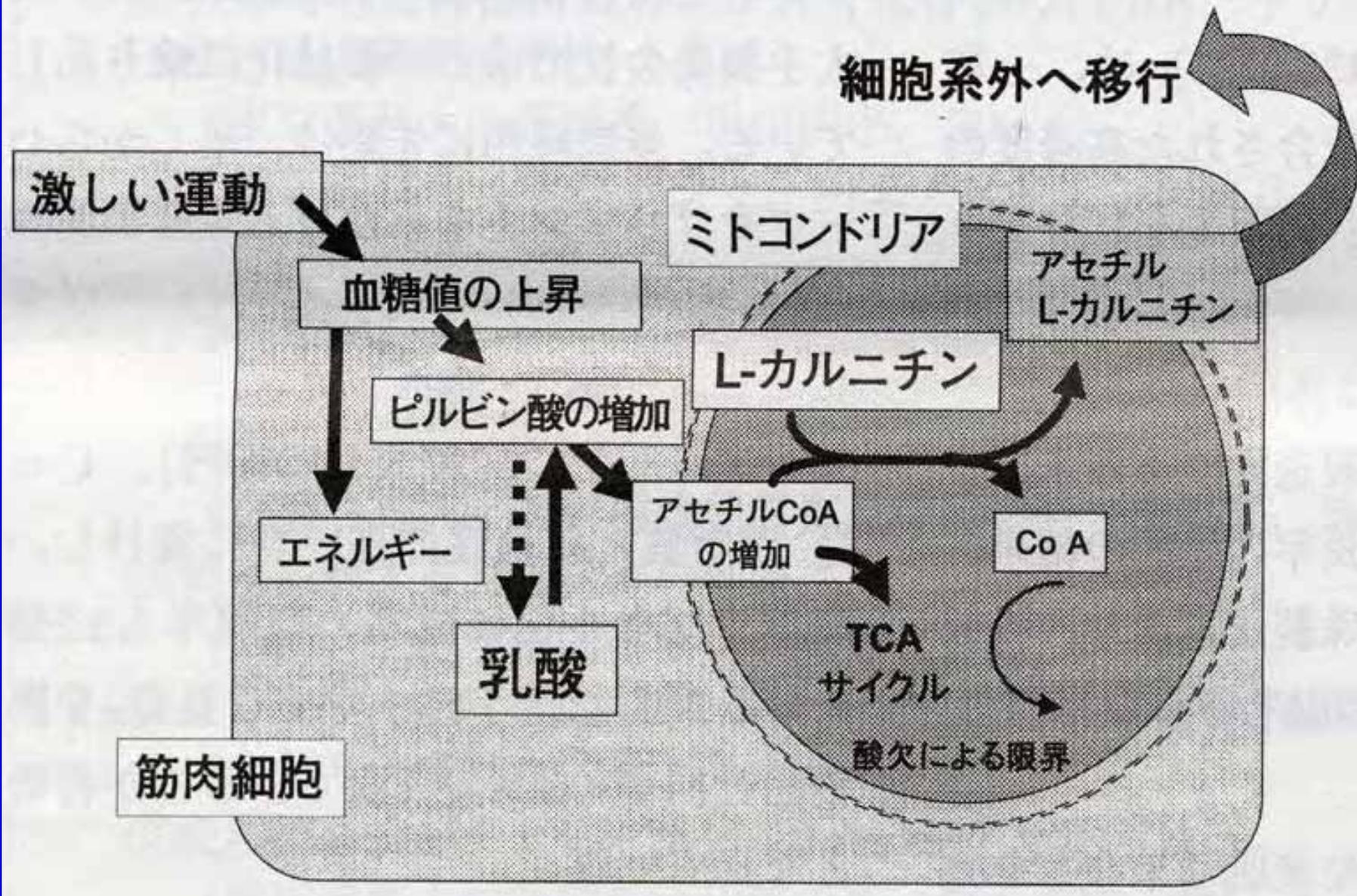
α - Lipoic Acid



Dihydrolipoic Acid



乳酸の除去に基づくL-カルニチンの筋肉疲労軽減効果



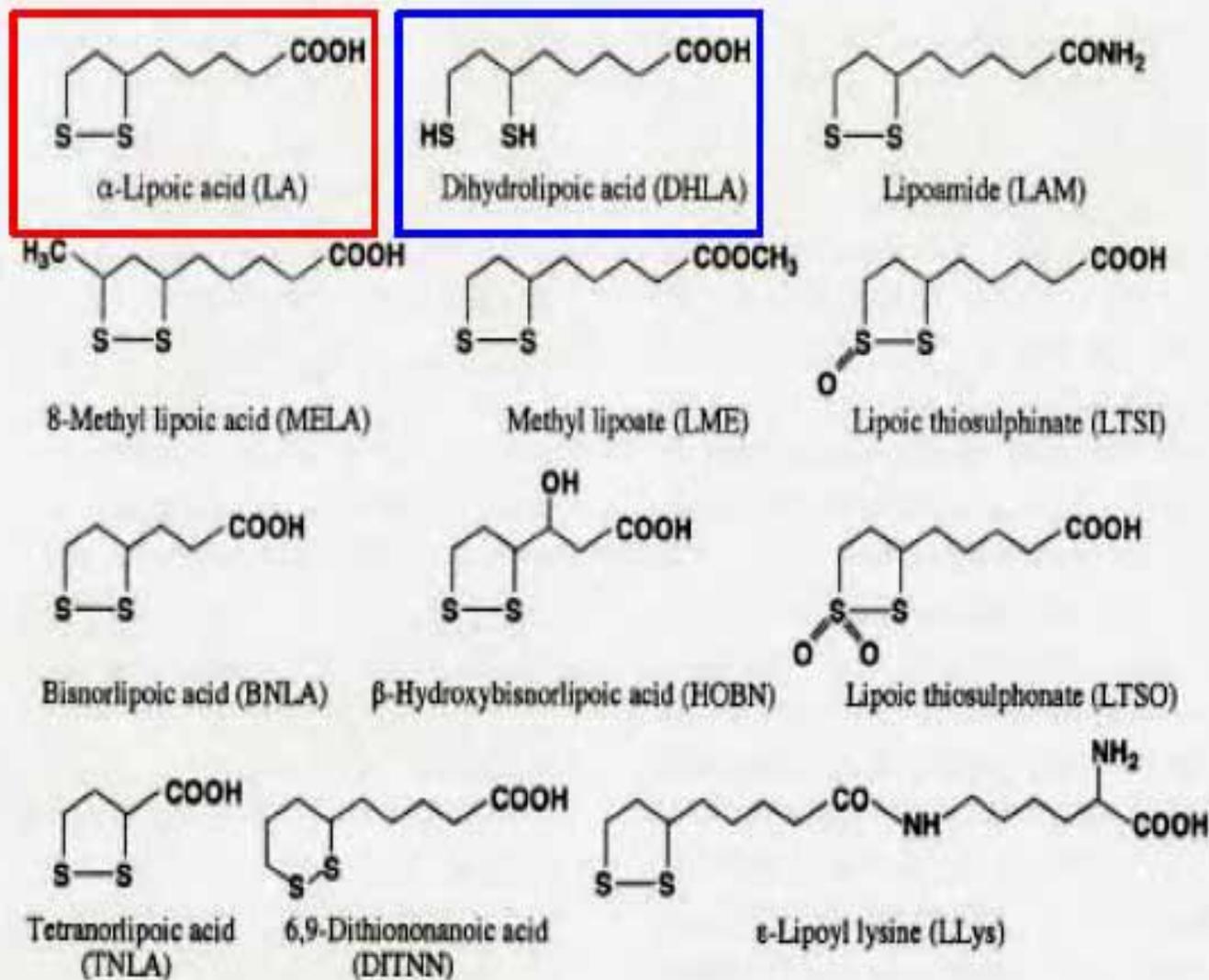


Figure 1. The structure of α -LA, dihydrolipoic acid (its reduced form) and some of its various oxidation products [6].

Figure 1. α - Lipoic Acid: Antioxidant Regeneration

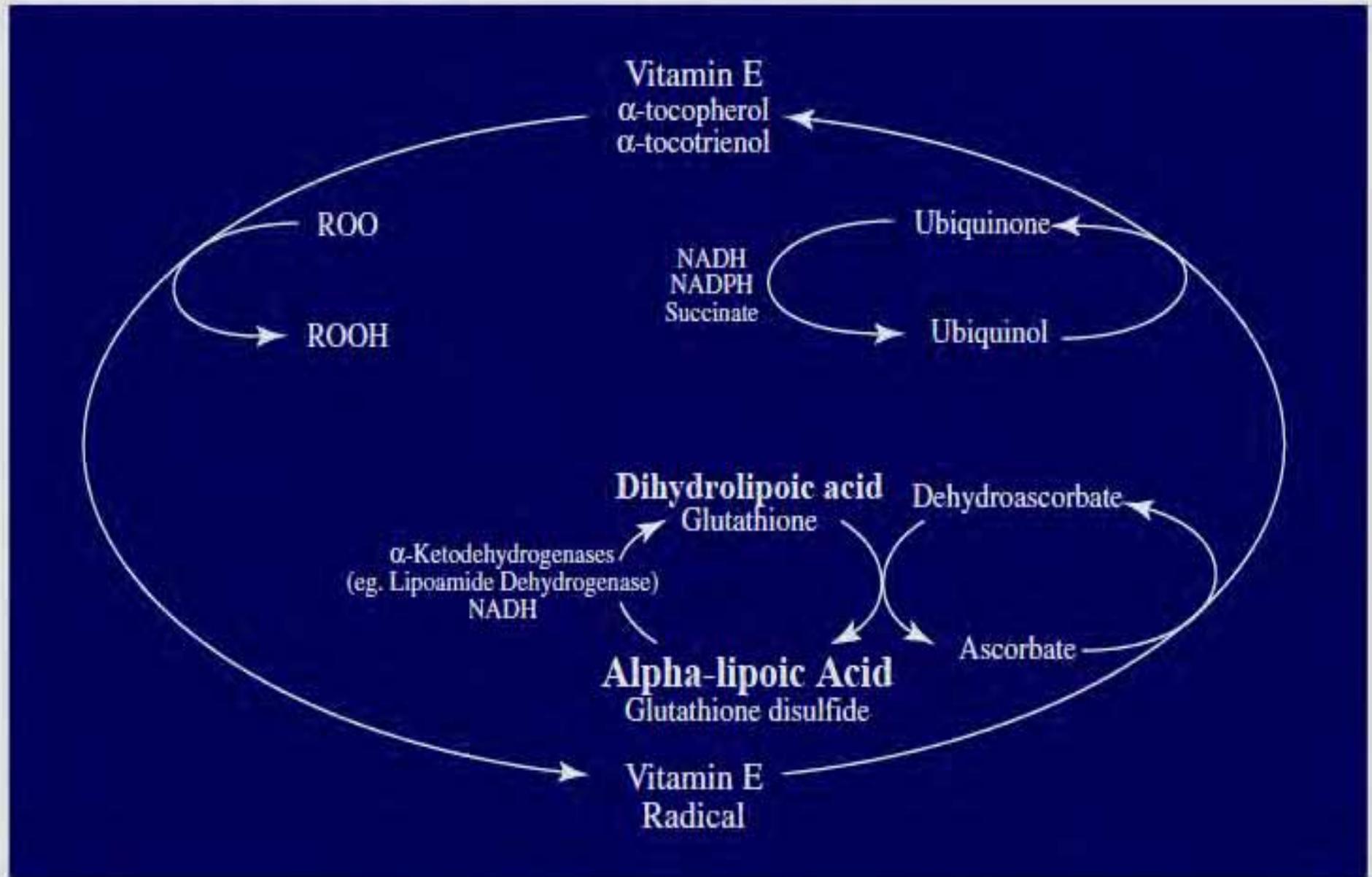


Figure 1.

Figure 1. The redox antioxidant network concept. (ROOH is a hydroperoxide, ROH is an alcohol, ROO• is a peroxy radical, and RO• is an alkoxyl radical.)

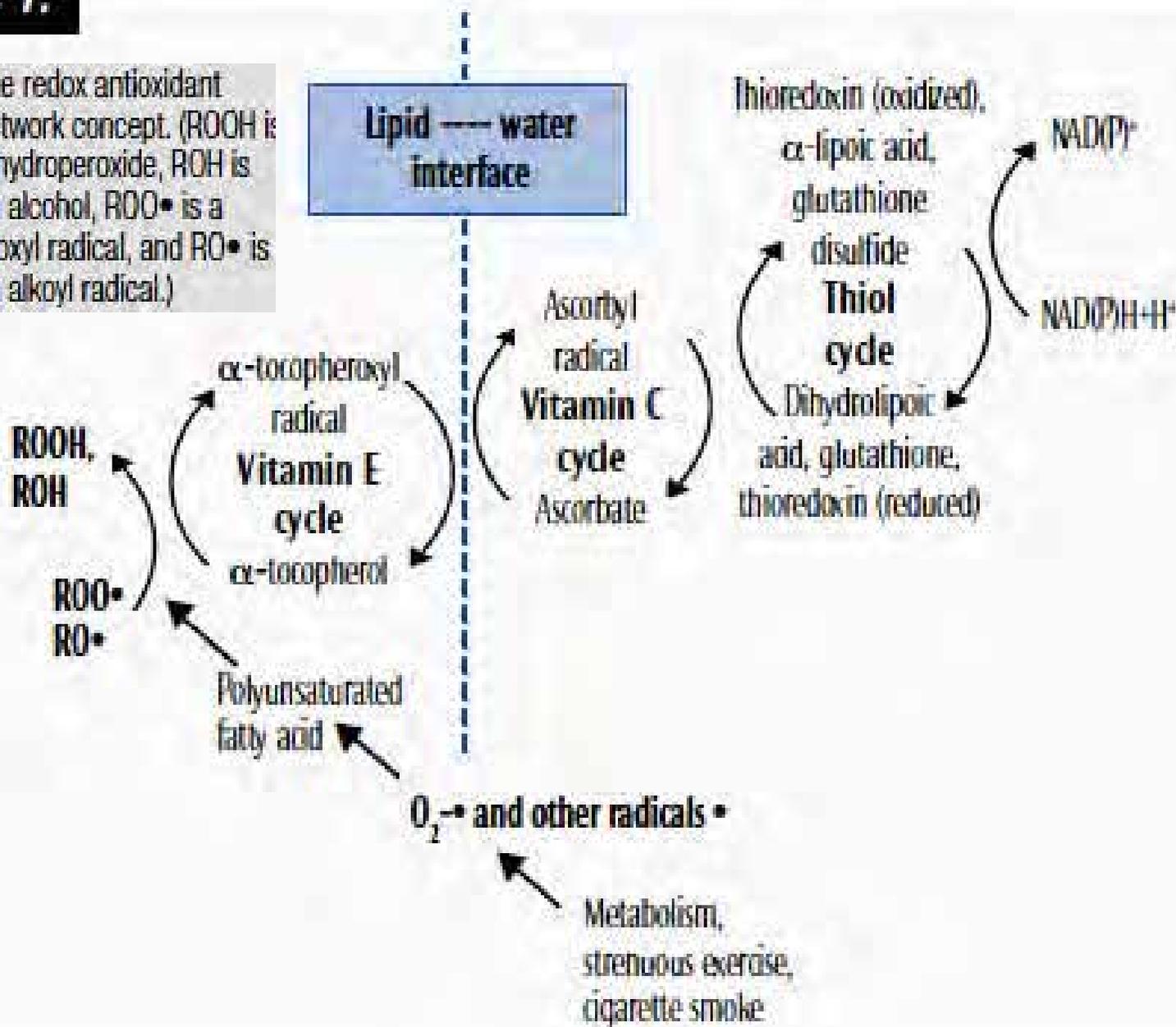
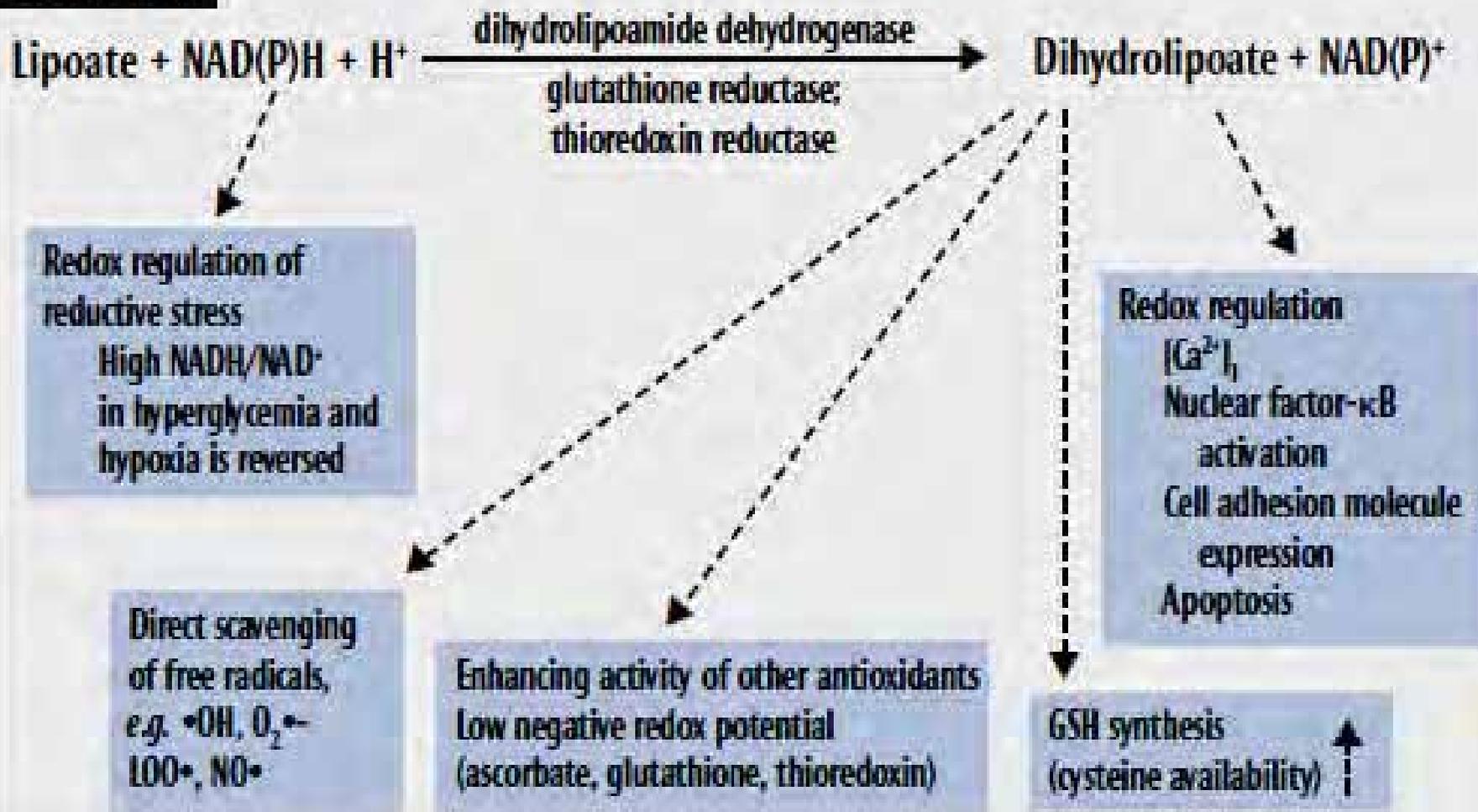


Figure 2. Protective effects of α -lipoic acid.

Figure 2.



Metal	α -LA	DHLA
Pb ²⁺	✓	✓
Cu ²⁺	✓	✓
Zn ²⁺	✓	✓
Mn ²⁺	✓	
Cd ²⁺	✓	
Co ²⁺		✓
Hg ²⁺		✓
Fe ³⁺ /Fe ²⁺	✓	✓
Ni ²⁺		✓

Table III. Transition metals chelated by α -LA and DHLA [2].

ACETYL-L-CARNITINE

Table of Contents

- Acetyl-L-carnitine in Alzheimer disease: a short-term study on CSF neurotransmitters and neuropeptides
- Clinical and neurochemical effects of acetyl-L-carnitine in Alzheimer's disease
- Neuroprotective activity of acetyl-L-carnitine: studies in vitro
- Clinical pharmacodynamics of acetyl-L-carnitine in patients with Parkinson's disease.
- The effects of acetyl-L-carnitine and sorbinil on peripheral nerve structure, chemistry, and function in experimental diabetes
- Acetyl-L-carnitine deficiency as a cause of altered nerve myo-inositol content, Na,K-ATPase activity, and motor conduction velocity in the streptozotocin-diabetic rat
- Primary preventive and secondary interventional effects of acetyl-L-carnitine on diabetic neuropathy in the bio-breeding Worcester rat
- Acetyl-L-carnitine corrects the altered peripheral nerve function of experimental diabetes
- Diabetic neuropathy in the rat: 1. Alcar augments the reduced levels and axoplasmic transport of substance P
- Neural dysfunction and metabolic imbalances in diabetic rats: Prevention by acetyl-L-carnitine

アルツハイマー病のパラメーター

1) Al: ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ > 350mg

• Hg: ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ > 200mg

• Pb: ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ > 100mg

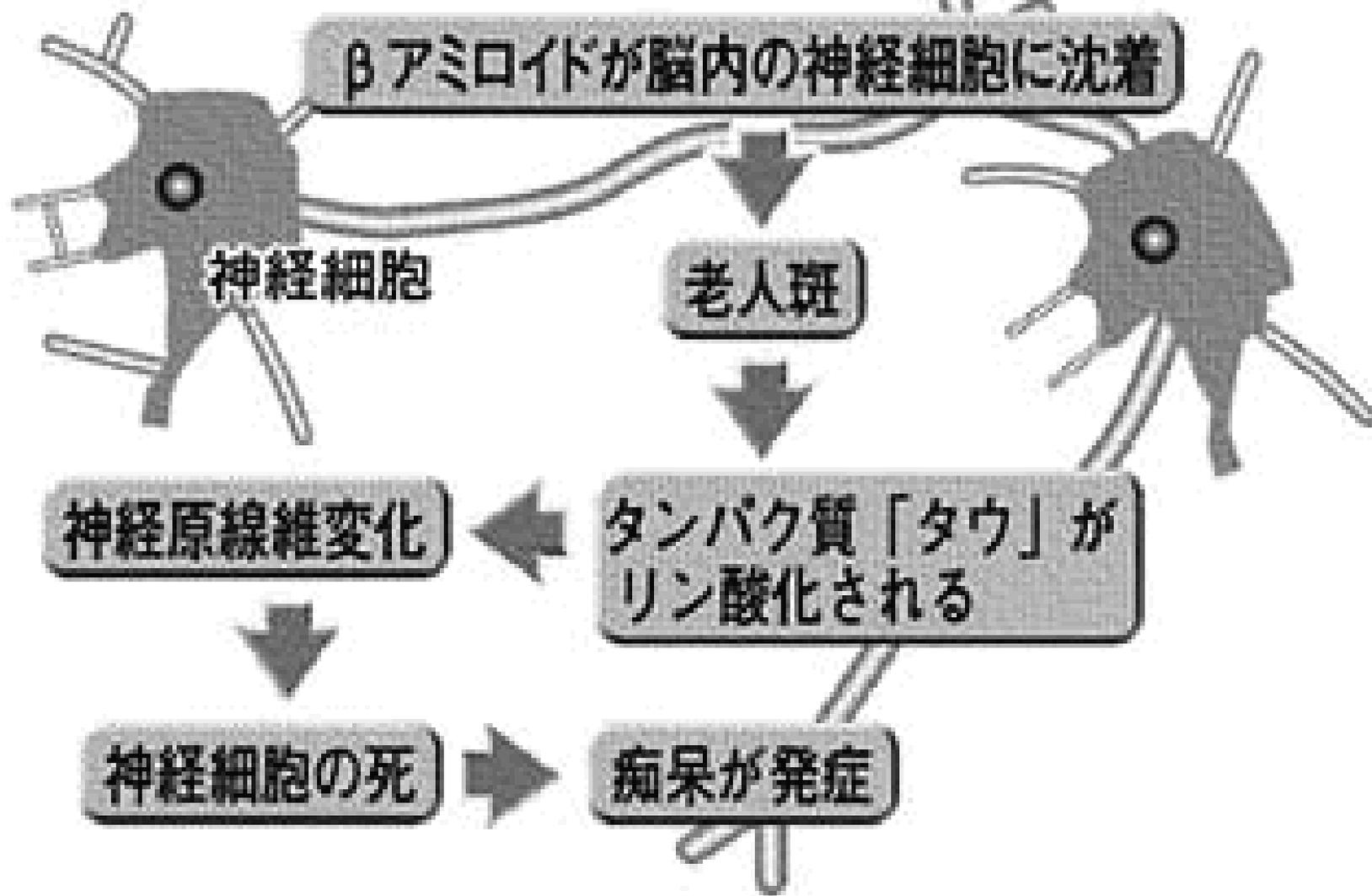
2) β -Amyloid(1-42) ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ > 7ng

3) **New** Tau Protein ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ > 7ng

4) Acetylcholine ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ < 100-150 μ g

• (5) 8-OH-dG 6) **New** 8-isoprostane(8-epi-PGF2 α))

アルツハイマー病発症の仕組み (仮説)



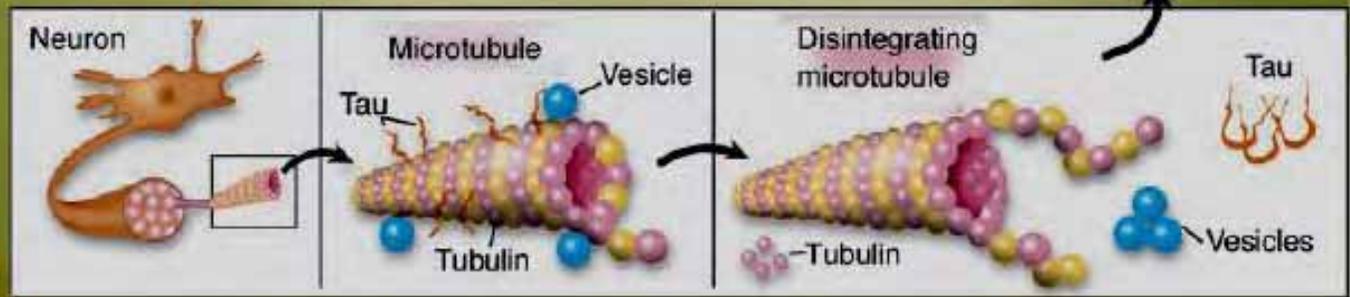
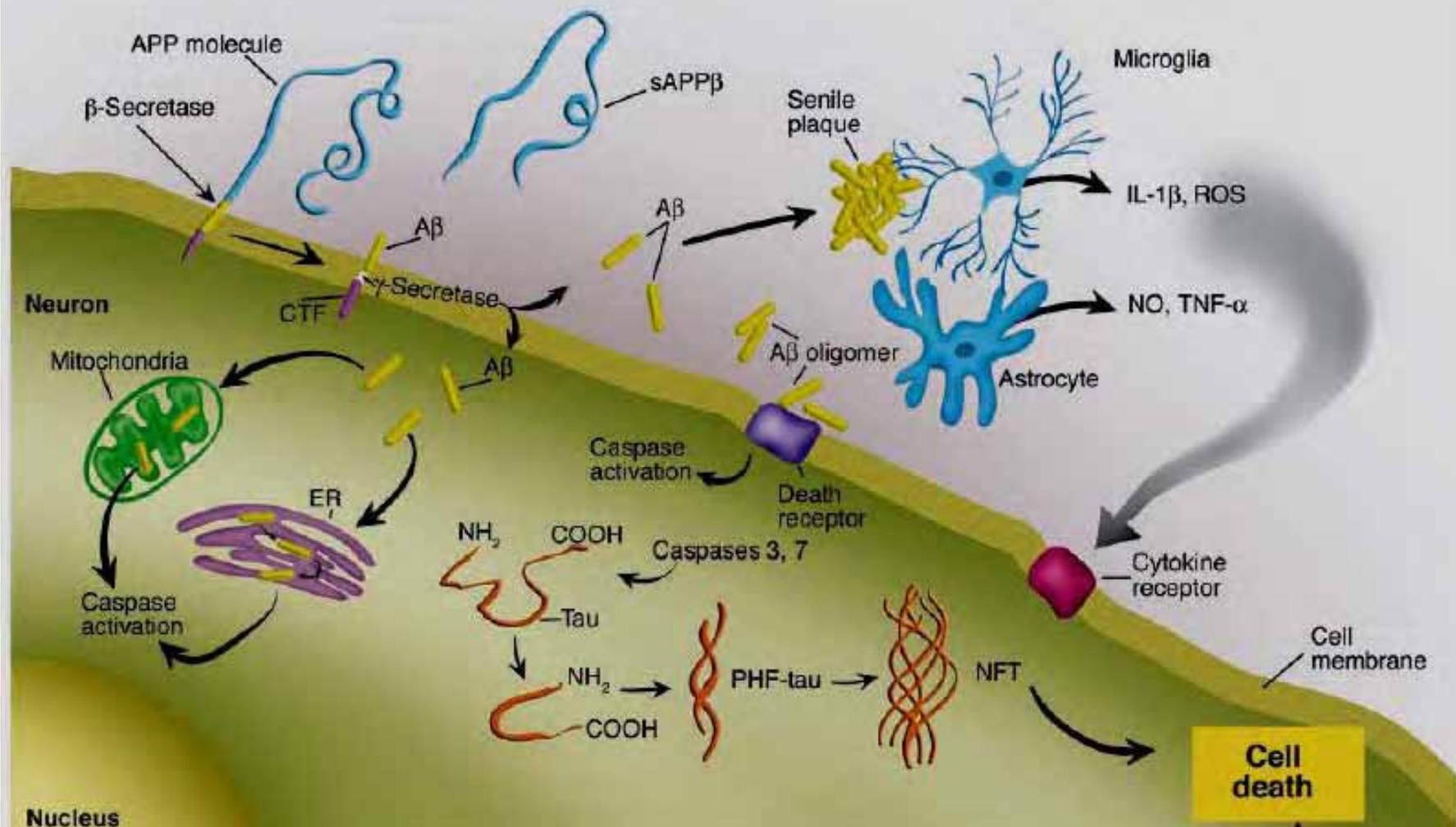


Table 1**Proteolysis in Alzheimer disease and Parkinson disease**

Protein	Proteases	Proteolytic products	Disorder
APP	α -Secretase β -Secretase α - and γ -secretases β - and γ -secretases Caspase 3	sAPP α sAPP β A β 17-40/42 (P3) A β 1-40/42, A β 11-40/42 C31	Alzheimer disease and aging
Tau	Caspases 3 and 7 Calpain	N-terminal fragment (Δ tau) Multiple truncated species	Alzheimer disease and tauopathies
α -Synuclein	Unknown	N- and C-terminal truncation	Parkinson disease and Lewy body dementia

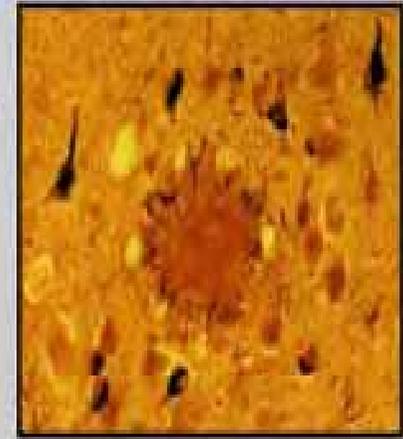
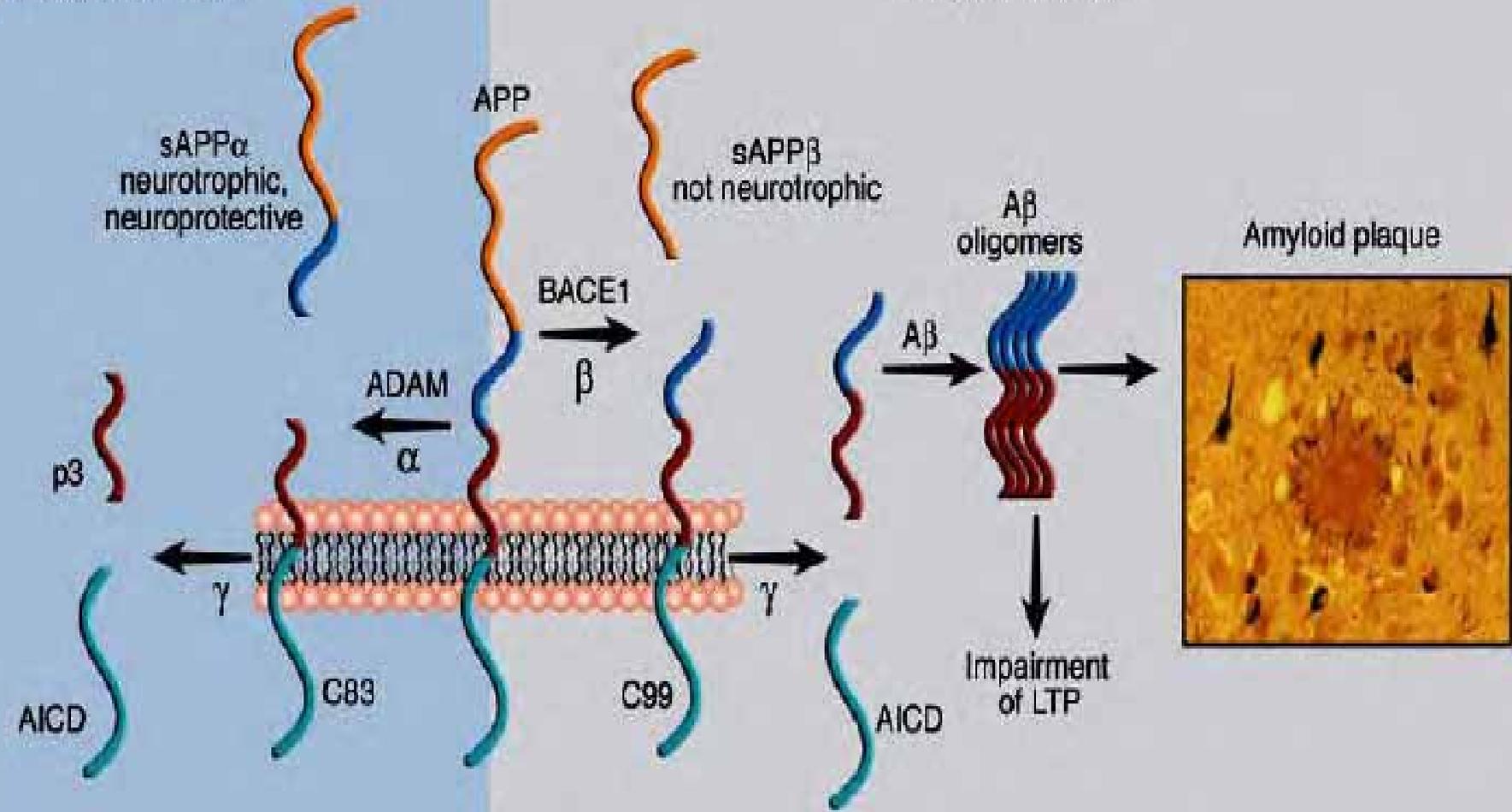
APP is cleaved by a number of different proteases to generate a range of peptide fragments that are found in the brain in AD and pathological aging. APP is cleaved by α -secretase to generate secreted APP α (sAPP α) and a carboxyl-terminal fragment. Further cleavage of this fragment by γ -secretase, generates A β 17-40/42, which is also referred to as P3. Secreted forms of APP have neurotrophic and neuroprotective properties. Similarly, β -secretase generates secreted APP β (sAPP β) and a carboxyl-terminal fragment that upon further cleavage by γ -secretase generates A β . Heterogeneity of cleavage by both β -secretase and γ -secretase generates a family of peptides starting at residues 1 and 11 and ending at residues 40 and 42. APP is a target for caspase cleavage, which produces a carboxyl terminal 31 amino acid product as well. Tau cleavage by caspases 3 and 7 generates a protein truncated at residue Asp421 in the carboxyl half of the molecule, which has been referred to as Δ Tau. Calpains also cleave tau at a number of sites, depending on the enzyme concentration and the extent of proteolysis. Tau aggregates are characteristic not only of AD, but also of a family of neurodegenerative disorders referred to as the tauopathies. The protein that accumulates in Lewy bodies in Parkinson disease and dementia with Lewy bodies, α -synuclein, is also subject to cleavage; however, the responsible proteases remain to be determined.

Antiamyloidogenic

No plaque formation

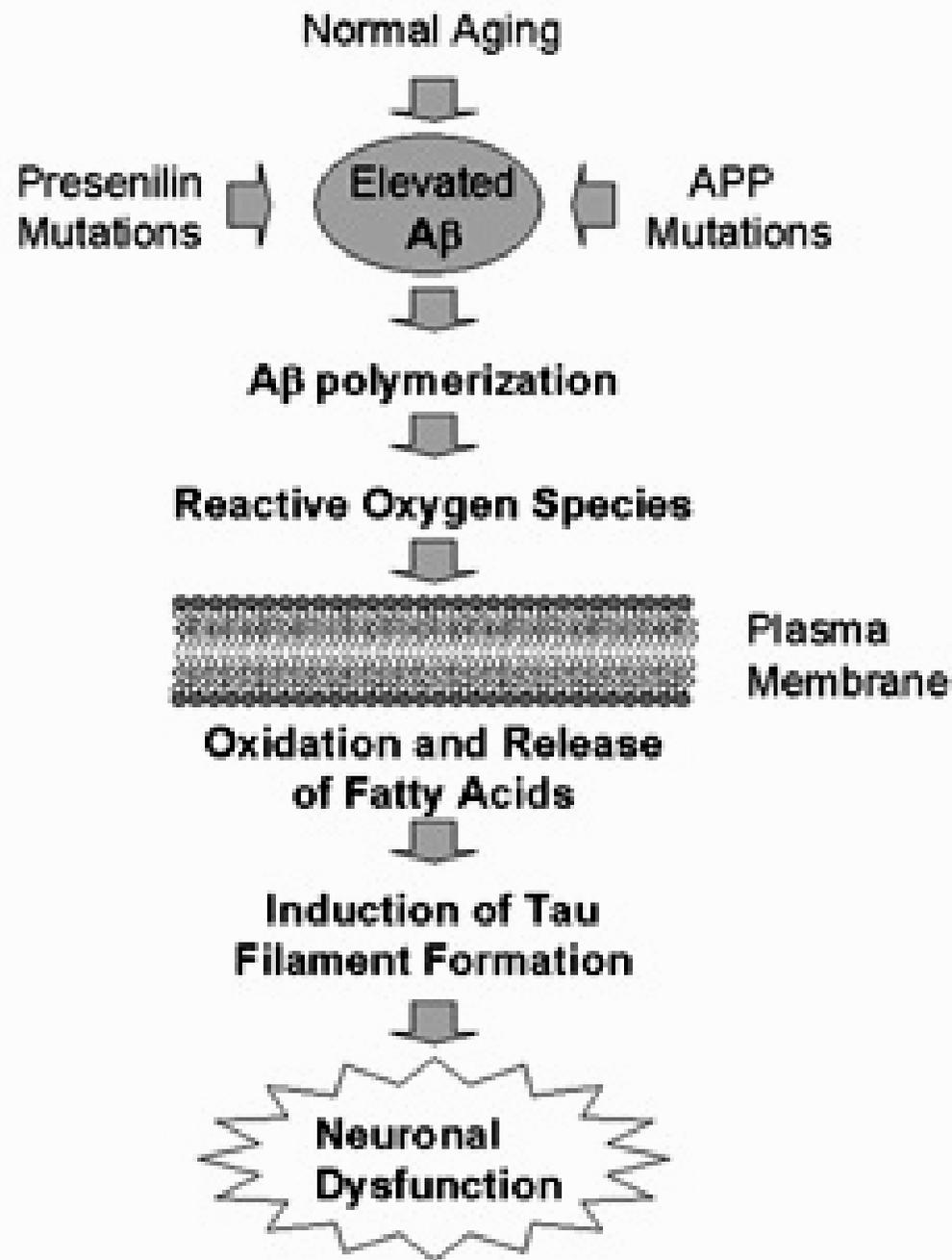
Amyloidogenic

Plaque formation



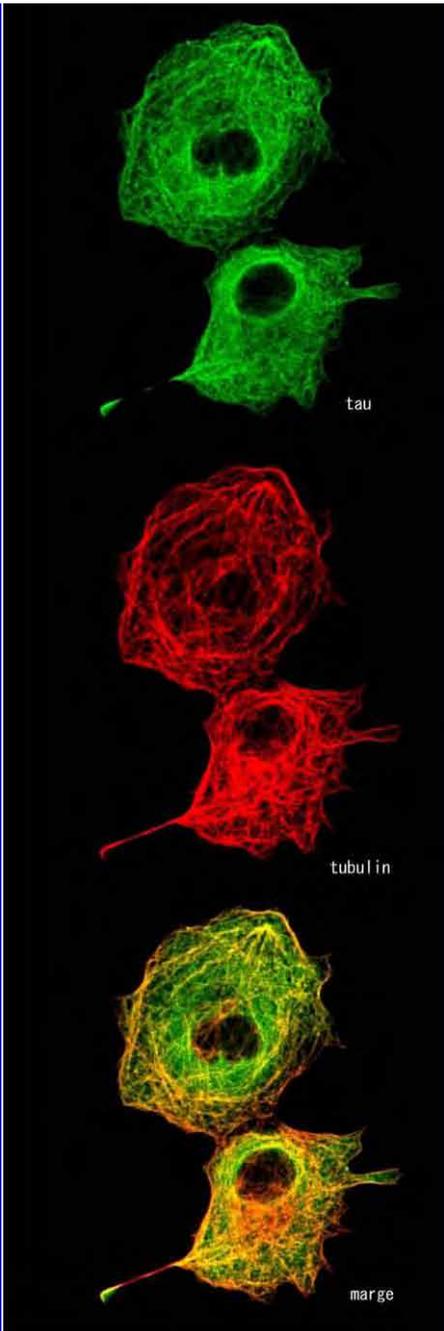
ADAM10 overexpression,
second messenger cascades activated

Inhibition of β -, γ -secretase

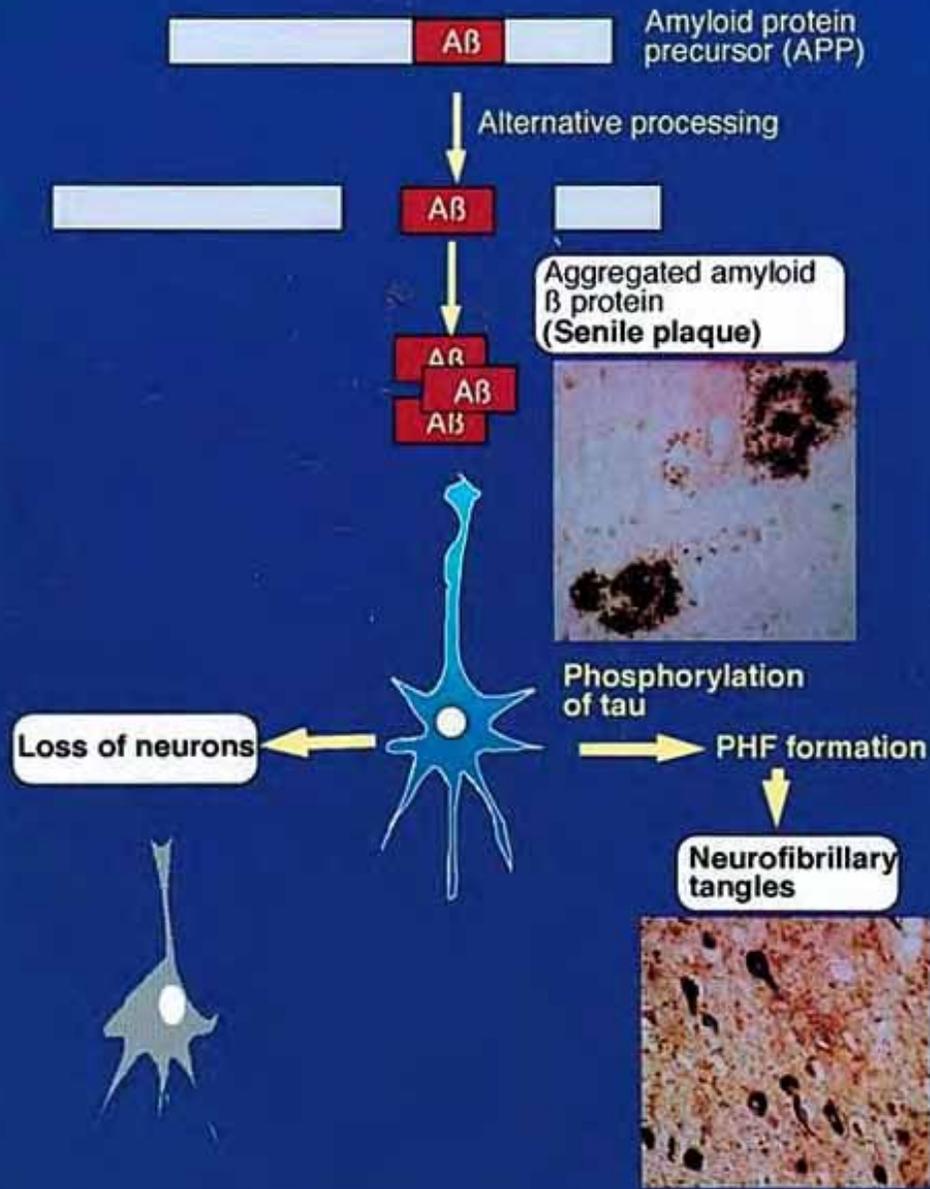




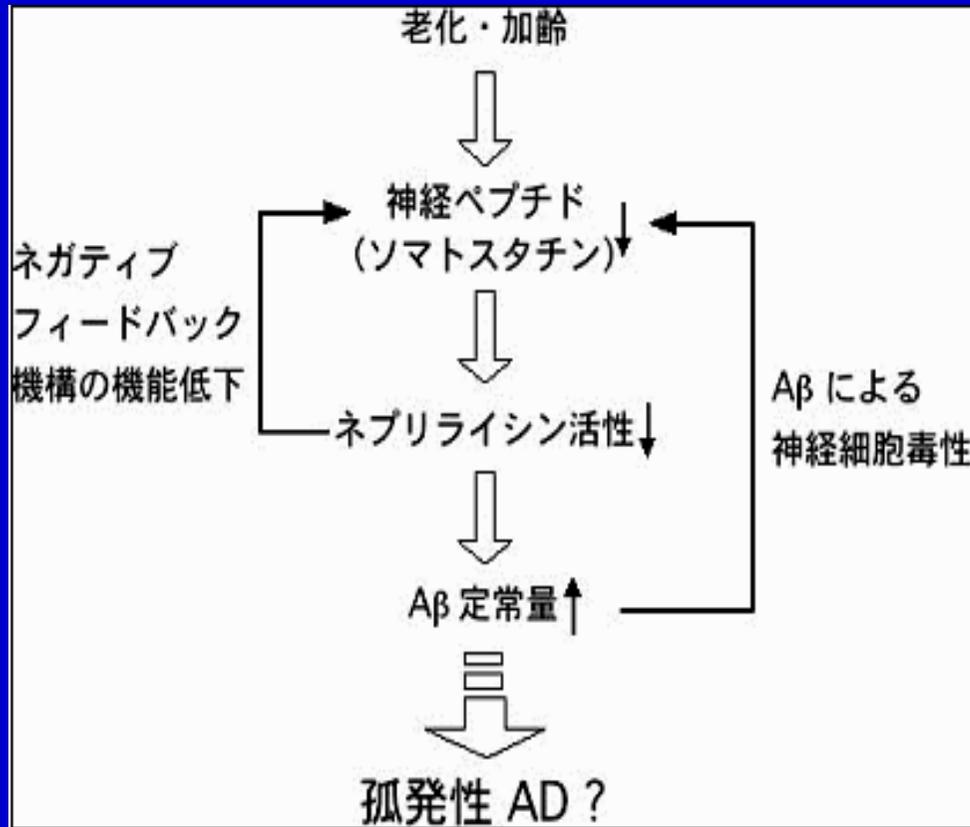
- **Left:** The arrows show accumulations of the Tau protein inside individual neurons. **Right:** Two blood vessels are surrounded by collections of brown dots. These brown specks are sticky plaques of the Ab protein.
Courtesy John Hardy and Dennis Dickson



Amyloid Hypothesis



ソマトスタチンとアルツハイマー病



脳内のソマトスタチンは加齢によって減少し、アルツハイマー病患者脳では顕著に低下していることが知られています。今回の発見とあわせて考えると、加齢によるソマトスタチン減少がネプリライシン活性を低下させ、その結果、A β 蓄積をひき起こすという可能性が浮上してきます。この仮説が正しければ、アルツハイマー病患者の大半を占める孤発性アルツハイマー病の原因が初めて解明されることとなります。

ソマトスタチンはアルツハイマー病の大脳皮質で減少しており、ソマトスタチン受容体も減少しています。このことから、ソマトスタチンは知能との関連があると考えられています。

脳内でのインスリンレベルが低下するとアルツハイマー病の初期サインである神経細胞の変性がおきる

2005-03-08 15:52:32 ラットの実験から、インスリンとその関連物質・IGF I/IIは脳内で作られており、脳内でのインスリンレベルが低下するとアルツハイマー病の初期サインである神経細胞の変性がおきると分かりました。

また、アルツハイマー病患者の脳を調べたところ、インスリンとIGF-Iのレベルが前頭皮質、海馬、視床下部で有意に低下していました。これらの領域はすべてアルツハイマー病の発病に関連がありません。

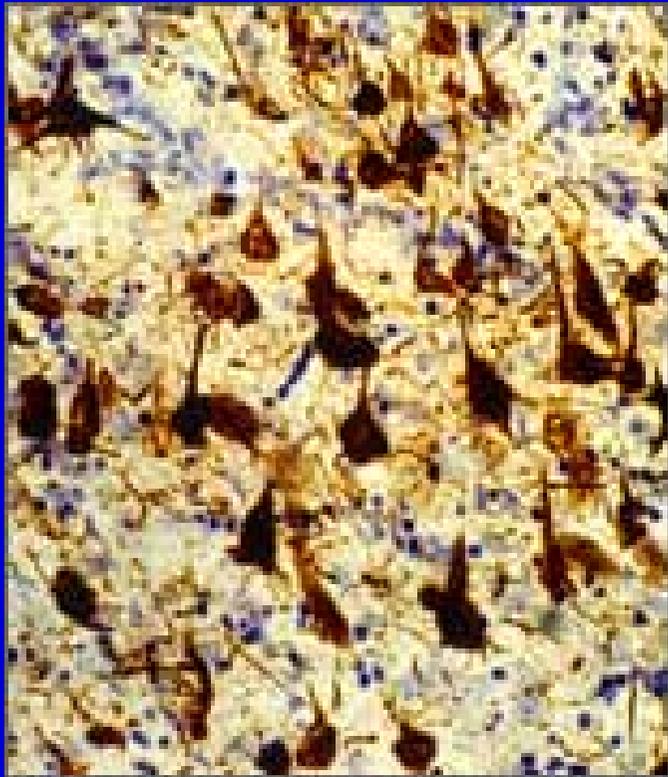
・・> News Source

+ [Researchers discover link between insulin and Alzheimer's / Eurekalert](#)

・・> Reference

[Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease - is this type 3 diabetes? J Alzheimers Dis. 2005 Feb;7\(1\):63-80.](#)

- **アルツハイマー病：
原因たんぱく質、分解促す物質を特定——理研**
- 理化学研究所の研究チームは、アルツハイマー病の原因たんぱく質を分解する酵素の働きを高める性質が「**ソマトスタチン**」にあることを突き止め、20日付の米科学誌「ネイチャー・メディシン」(電子版)に発表した。**ソマトスタチン**は、成長ホルモンの分泌を制御するたんぱく質。この物質が細胞表面の受容体に結びつくと、脳内の分解酵素が増え、病気の原因たんぱく質分解が促進されるという。もともと体内にある物質のため副作用の少ない治療物質として注目されそうだ。
- アルツハイマー病はベータアミロイドと呼ばれるたんぱく質が脳内に沈着した結果、神経細胞が死滅し、脳が萎縮(いしゆく)すると考えられている。**ソマトスタチン**の脳内の量は、加齢とともに減少することが分かっていた。
- 研究チームは、ソマトスタチンを作れなくしたマウスを調べた結果、アミロイドを分解する酵素「ネプリライシン」の脳内の量が通常マウスの6割まで減ることを確認した。また、このマウスの脳にはアミロイドの沈着が約5割も多かった。
- 研究チームの西道隆臣・神経蛋白(たんぱく)制御研究チームリーダーは「ソマトスタチンの受容体に働く薬剤を開発できれば外科治療や副作用の心配なくアミロイドの沈着を減らせる。実用化の可能性は高い」と話す。【永山悦子】
- 毎日新聞 2005年3月21日 東京朝刊



アルツハイマー病患者の脳のタングルの顕微鏡写真。正式には神経原線維変化(NFT)と言い、神経細胞内に高リン酸化したタウが凝集沈着したものが主要成分。もともとは銀染色法を用いて見いだされたものだが、この図では抗リン酸化タウ抗体を用いて酵素抗体法により免疫染色している。大脳皮質の切片で茶褐色に染色されたタングルが大型の神経細胞体を満たしている。対比染色によりグリア細胞などが薄紫色に染まっている。

アルツハイマー病における神経細胞死のメカニズム



For Physicians, Dentists & Paramedicals

New Quick Method of Detecting Diseases from Tongue

Yoshiaki Omura MD, Sc.D., FICAE, FAAIM, FRSM



Easy to Understand with Schematic Diagrams & Photos of Tongue (Including Newly Discovered Accurate Organ Representation Areas of Upper Side and Under Side of the Tongue) & Clinically Important Pathological Tongue Signs