

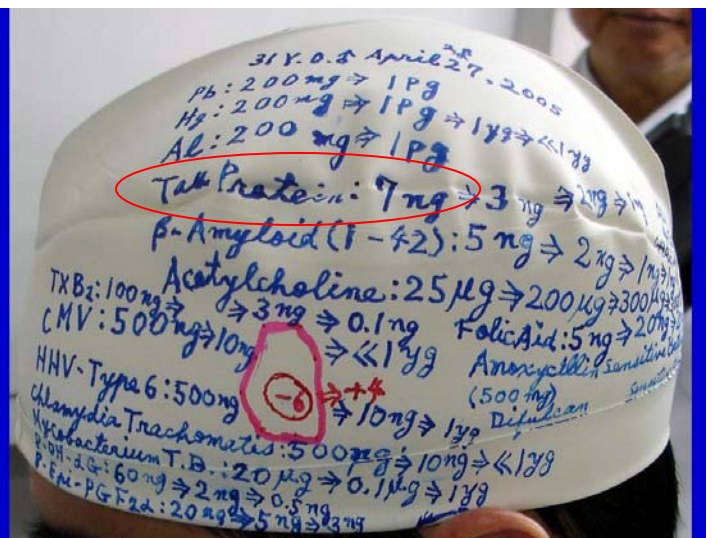
タウ蛋白 (Tau protein)

タウ蛋白は神経軸索内の分子量約 5 万の微小管結合蛋白であり、微小管の重合を促進したり安定化したりする。タウではエキソン 2、エキソン 3、エキソン 10 の選択的スプライシングにより6本のアイソフォームがある。このうち C 端側に繰り返す微小管結合領域を 3 つ有するものを 3 リピートタウ、4 つ有するものを 4 リピートタウと呼ぶが、この違いはエキソン 10 の挿入の有無により生じる。その遺伝子発現は種、年齢により異なり、ヒト胎児期の脳では 3 リピートタウのみが発現しているが、成人脳では 6 種類のタウアイソフォームが認められる。微小管は細胞骨格を形成し細胞内の蛋白質の輸送や細胞内小器官輸送のレールとして機能している。タウ蛋白はアルツハイマー病の paired helical filaments (PHF) の主要構成成分であるが、他の神経変性疾患においてもその異常蓄積が報告されている。認知症をしめす神経変性疾患のなかで Pick 病様の臨床症状をもつ一群の疾患を前頭側頭葉型認知症(痴呆)(frontotemporal dementia: FTD)とか前頭葉型認知症(frontal lobe dementia: FLD)と呼ぶことが提唱された。これらの疾患群は性格変化や人格変化に伴う行動異常が先行し、記憶力障害や空間認知障害が後に出現するのが特徴であり、病理学的には前・側頭葉を中心とする大脳萎縮と神経細胞脱落、タウ蛋白を含む細胞内封入体や神経原線維変化の出現があり、 β 蛋白の沈着や老人斑の形成がないことを特徴とする。FTD のうち常染色体優生遺伝形式を示しパーキンソニズムを高頻度に伴う家系から“第 17 染色体遺伝子に連鎖しパーキンソニズムを伴う家族性 FTD”(frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17, FTDP-17)が分離された。1998 年になって原因遺伝子としてタウ遺伝子の点突然変異が相次いで報告され、タウ遺伝子の変異が神経変性を導くことが明らかになった。高齢化社会の進展に伴い老年期の痴呆性疾患は増加しつつあり、その対策は医学的にも社会的にも重要な問題である。アルツハイマー病(Alzheimer's disease 以下 AD)は進行性の痴呆性疾患であるが、現在老年期の痴呆性疾患の半数以上を占めている。その診断は死後の病理解剖によって確定され、神経細胞の脱落、老人斑(Senile Plaque 以下 SP)、神経原線維変化(Neuro-Fibrillary Tangle 以下 NFT)等の特徴的な病理所見を示す。SP は β アミロイド(Amyloid-beta 以下 $A\beta$)と呼ばれる 40 または 42 アミノ酸の不溶性のペプチドが神経細胞外の空間に蓄積したものである。 $A\beta$ は約 700 アミノ酸の前駆体タンパク(Amyloid Precursor Protein 以下 APP)の一部がタンパク切断酵素(β , γ -secretase)に切り出されることによって産生される。一方、NFT は過剰にリン酸化した微小管結合タンパクであるタウタンパク(tau-protein)が螺旋状に絡まった繊維状の構造物で、神経細胞内に蓄積する。SP は疾患特異性が高く、AD において最初期に出現する病変であるのに対し、NFT は AD 以外の神経変性を起こす疾患でも出現すること、また遺伝性の家族性 AD 家系において APP 遺伝子および γ -secretase の構成タンパクの遺伝子(presenilin-1,2)に突然変異が発見され、より凝集しやすい $A\beta$ 42 分子種が増加していることから、現在では $A\beta$ 蓄積が AD の本態であるとするアミロイド仮説が提唱され、支持されている。アミロイド仮説では、AD の進行過程において、まず最初に $A\beta$ の蓄積が起これと考えられている。蓄積した $A\beta$ は老人斑を形成し、その神経毒性により周囲の神経細胞に障害を与え神経細胞の変性を引き起こす。そして神経変性の結果、NFT が形成されることとなる。模式的に示すと $A\beta$ 蓄積(老人斑形成)→神経毒性→神経変性→神経細胞の脱落、NFT

というプロセスで、AD の病理過程が進行すると考えられている。APP は神経毒性を持つと考えられる $A\beta$ をその一部に含むが、正常の神経細胞でも発現している。その生理的機能について、近年神経伝達物質や神経栄養因子との相互作用が明らかになり注目を集めている。アルツハイマー病の他、ダウン症、パーキンソン病などの神経変性疾患においても、タウ

アルツハイマー病のパラメーター

- ① Acetylcholine: $\leq 100 \mu\text{g}$ ($\leq 200 \mu\text{g}$)
- ② β -Amyloid(1-42): $\geq 7\text{ng}$ (5ng)
- ③ アルミニウム(Al): $\geq 350\text{mg}$
- ④ L-Glutamic acid: $\geq 10\text{mg}$
- ⑤ 8-OH-dG : $\geq 10\text{ng}$
- ⑥ Tau Protein : $\geq 7 \text{ ng}$
- ⑦ 8-epi-PGF₂ α : $\geq 10\text{ng}$
- ⑧ Mycobacterium tuberculosis, Chlamydia trachomatis, CMV, HHV6 etc.
- ⑨ L-homocysteine



が発症に関与しているとの報告があります。 β — Amyloid(1-42)だけでは、つかめない症例があり、Taut 蛋白もアルツハイマー病のパラメーターとして加えられました。

Tau Protein キット (307013) ng (400,300,200,100,40,30,20,10,4,3,2,1) 12 枚 ¥32,000

Ghrelin (グレリン)

グレリンは、わが国の研究者により新たな成長ホルモン分泌促進物質としてヒトとラットの胃から発見された28アミノ酸残基よりなるペプチドで、脂肪酸修飾という特徴的な構造を有している。グレリンは主として胃内分泌細胞で産生され、摂食亢進や体重増加、消化管機能調節などエネルギー代謝調節に重要な作用を持ち、今まで知られている中で唯一の末梢で産生される摂食促進ペプチドである。胃から分泌されるグレリンの空腹と成長ホルモン分泌に関する情報は、求心性迷走神経を介して脳へ伝達される。グレリンは、摂食や成長ホルモン分泌調節の中枢である視床下部に働き、これらの促進作用を発現する。グレリンの発見により、胃が消化機能だけでなく、エネルギー代謝や成長ホルモンの分泌調節にも機能していることが明らかになった。肥満や摂食障害などの病因におけるグレリンの意義も解明されつつある。カヘキシアの治療に合成グレリンを用いる臨床研究も、わが国ですでに始まっており、グレリンの持つ幅広い生理作用の解明や薬剤としての臨床応用研究が急速に進展しつつある。

グレリンは下垂体から成長ホルモンを分泌させるだけでなく、摂食促進作用を示すなどその生体調節機序の新たな側面が浮かび上がってきた。

■摂食促進作用

マウス、ラットなどにグレリンを投与すると、強力な摂食促進作用を示し、連続投与により脂肪組織の蓄積を伴った体重の増加を認めた。

■グレリンmRNA発現の絶食・摂食による変動

胃のグレリンのmRNAの発現や分泌は絶食において上昇し、摂食においては低下した。このことから胃より分泌されたグレリンが中枢に空腹シグナルとして作用し、レプチンと拮抗的な関係になると考えられる。

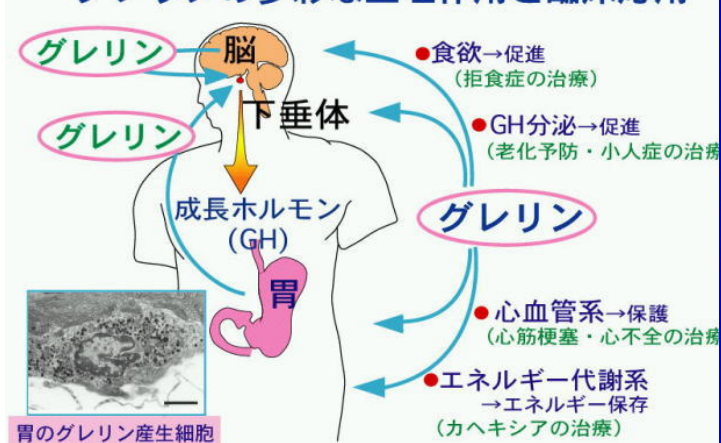
■エネルギー消費抑制

グレリンの脳室内および皮下投与により酸素消費量が抑制されることから、グレリンはエネルギー消費を抑制することで、体重を増加させることが分かった。

グレリンの血中濃度が低いことは2型糖尿病の危険因子になることなど、さまざまな働きが分かり、海外でも積極的に研究されている。グレリンのインスリン分泌抑制機能の低下が高インスリン血症の成因の一つになるとする仮説も立つ。さらに、グレリンの働きを維持する治療が可能になれば、糖尿病予備軍、特に高インスリン血症を示す患者に有効になることが見込まれ、糖尿病の発症予防と治療への展開が期待される。メタボリックシンドロームの発症機構や病態の解明にも結びつく可能性もあるという。

重症心不全や胃癌でカヘキシアの強い症例では血漿グレリン濃度が低下しており、食思低下の原因の1つと考えられています。グレリン受容体は全身臓器に発現していて、骨形成や強心作用、糖代謝などにも機能しています。

グレリンの多彩な生理作用と臨床応用



Parameters of Cancer

- 1. Oncogene C-fos Ab2 : 350ng or higher
- 2. Integrin $\alpha 5 \beta 1$: 350ng or higher
- ※ Screening & Mapping (60 ng)
- 3. Acetylcholine Chloride (Normal : >1500 μ g) : <1pg
- 4. Hg (Mercury) : 350mg or higher
- 5. Virus Infection
- 6. Telomere (TTAGGG)
Cancer Cell Telomere = Normal Cell Telomere $\times$ 5-10
- 7. 8-OH-dG : 60ng or higher
- 8. Folic Acid : <1zg 9. Ghrelin : <5ng (2ng)
- 10. IGF-1 : <5ng (2ng)
- 11. Strong Resonance with Microscopic Slide of Specific Cancer Tissue of Specific Internal Organ

※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) 2ng 以下では、癌を疑う。

307007	Ghrelin(グレリン)	ng(400,300,200,100,40,30,20,10,4,3,2,1)NEW	12 枚	価格¥32,000
--------	---------------	--	------	-----------

Leptin（レプチン）

レプチン(leptin)とは、ヒト体内の脂肪組織、胃、胎盤で合成される 146 アミノ酸よりなるホルモン/サイトカインである。強力な摂食抑制とエネルギー消費増加作用（体温上昇、運動量や酸素消費量の増加、交感神経活動の亢進など）を有することからギリシャ語で「痩せる」を意味する leptos に由来して命名された。脂肪滴を豊富に有する成熟脂肪組織より分泌されたレプチンは、視床下部に存在する受容体に結合し、その作用を発現する。種々の遺伝性や後天的肥満モデル動物及びヒト肥満者でレプチン遺伝子発現は亢進している。血中レプチン濃度も上昇しており、体格指数(BMI)や体脂肪率と正の相関を示すの報告がされている。**脂肪組織から分泌され、摂食抑制やエネルギー消費を促進するホルモン。体脂肪量と関連し、肥満者で高値傾向を示す。**

高値を示す病態	肥満、Cushing 症候群
低値を示す病態	痩、神経性食思不振症

レプチンは記憶機能を改善する

2005-07-20 00:00:00 これまでの研究で、食欲抑制ホルモン・レプチンは、海馬において神経シナプスの長期増強(LTP)を促進し、記憶機能を改善することが明らかとなっています。2001 年 12 月の J Neurosci 誌([J Neurosci. 2001 Dec 15;21\(24\):RC186.](#))には「レプチンは NMDA 受容体を介して短期増強(STP)を長期増強に変換することで、海馬のシナプスの可塑性を高める」ことを示す研究成果が発表されました。この研究を主導した Dundee University の Jenni Harvey が、英国グラスゴーで開催中の [BioScience2005](#) において「レプチンと認知機能に関する科学的知見のレビュー」を報告しています。肥満患者は認知機能が劣っているという研究成果があります。それにはレプチンの機能障害が関与しているのかもしれない。

●肥満にかかわる2つのホルモン

日本生活習慣病予防協会理事長で、タニタ体重科学研究所長の池田義雄氏が説明する。

「最近、**グレリンとレプチンという2つのホルモンが、食欲やエネルギー消費を通して肥満に関係することが分かってきた。**今回の調査は、そのホルモンと睡眠不足との関係を疫学的に調べ、その一部を証明した」コロンビア大学の場合、約1万8000人(32－59歳)のデータを分析し、睡眠が7－9時間の人にくらべて、4時間の人は73%も肥満になりやすかったという。「もともと肥満は、体脂肪が過剰に蓄積された状態をいう。それはエネルギーを必要以上に摂取するか、逆にエネルギーの消費が少ないために起こる。余ったエネルギーは脂肪としてたまるからだ」と、池田氏(以下同)。そのエネルギーの出し入れに食欲が関係し、さらに食欲を2つのホルモンがコントロールする、というのだ。

●肥満の敵、グレリンとは

グレリンは1999年に発見された。このホルモンは胃から空腹時、食事の直前に分泌され、食欲をかき立てる。「1日3食ならグレリンは3回、さらに夜中に起きていて空腹を感じればそのたびに分泌される。つまり1日に4食、5食と、しっかりと食べ、しっかりと太るようになってしまう」一方、レプチンは、「脂肪細胞から分泌され、『もう食べなくてもいい』という信号を脳に送る」。食欲を抑えると共に、エネルギーの消費を高める働きがある。2つには相反する働きがあるわけだ。ふつう2つのホルモンがバランスを取り、肥満を防ぐ。しかし、睡眠不足になると、なぜかレプチンが利かなくなり、バランスがくずれてしまうという。その証明は今後の課題だが、レプチンが利きにくくなれば、食欲が抑えられないだけではない。エネルギーの消費を高めることもできず、グレリンの独り勝ちで太ることになる。

307014	レプチン (Leptin)	ng(400,300,200,100,40,30,20,10,4,3,2,1) NEW	12 枚	価格 ¥ 32000
--------	---------------	--	------	------------