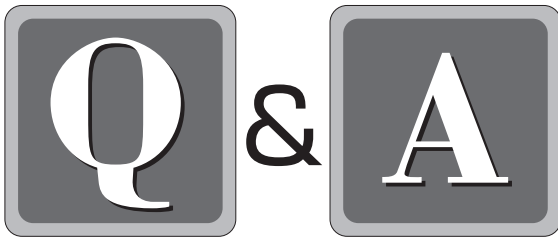


抗加齢専門医・ 指導士認定試験のための



清水 孝彦 *Takahiko Shimizu*

国立長寿医療研究センター
老化ストレス応答研究プロジェクトリーダー

✉ shimizut@ncgg.go.jp

指導士のためのQ&A

Q1

ヒトの老化や寿命を制御する要因で正しいのはどれか。

解答肢

- a. 遺伝子要因がすべてを制御する。
- b. 栄養が制御する。
- c. 環境要因がすべてを制御する。
- d. 遺伝子要因と環境要因が制御する。
- e. ストレスや運動が制御する。

A :

解説

双子研究から、ヒトの寿命や老化は遺伝素因と環境要因によって規定されることがわかっており、前者が20～

30%、後者が70～80%を決めるとされる。

(答え：d)

専門医のためのQ&A

Q1

ヒトで虚弱遺伝子と呼ばれる遺伝子で正しいのはどれか。

解答肢

- a. FoxO
- b. アポリポプロテイン E4
- c. サーチュイン
- d. インスリン
- e. mTOR

A :

解説

長寿者のなかでアポリポプロテインE4をもつ割合が、アポリポプロテインE2やアポリポプロテインE3よりも有意に少ない。人種を超えたさまざまな国での研究結果から、

アルツハイマー病のリスク遺伝子に加え、虚弱遺伝子とも呼ばれる。

(答え：b)

Q2

老化細胞を除去したり、悪玉作用だけを緩和する薬剤開発が進んでいる。正しいものを2つ選べ。

解答肢

- a. SASP
- b. Senolytics
- c. SA- β -galactosidase
- d. Senostatics
- e. p16

A :

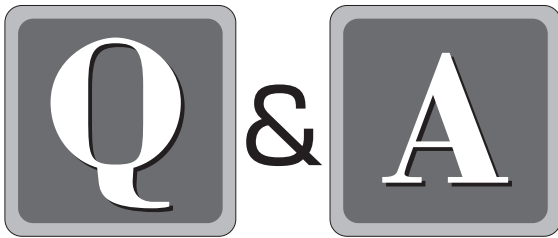
解説

細胞老化関連分泌形質 (SASP) は、細胞老化を起こした細胞が、炎症性サイトカインなどの炎症関連遺伝子の発現を亢進させる現象。善玉と悪玉作用の二面性をもつことが知られている。アポトーシス経路の活性化など

で老化細胞を選択的に殺す薬剤が Senolytics と呼ばれている。さらに SASP だけを緩和する薬剤を Senostatics と呼び、精力的な開発が進められている。

(答え：b, d)

抗加齢専門医・ 指導士認定試験のための



新村 健 *Ken Shinmura*

兵庫医科大学内科学総合診療科主任教授

✉ ke-shimmura@hyo-med.ac.jp

指導士のためのQ&A

Q1

認知症の危険因子として誤っているものはどれか。

解答肢

- a. 喫煙
- b. 難聴
- c. 運動不足
- d. 社会的孤立
- e. アポB遺伝子多型

A :

解説

以前、喫煙は認知症の予防因子であるとの報告もあったが、その後の疫学研究で否定され、危険因子であることが確立した。遺伝的要因で確立しているのはアポBではなく、アポE遺伝子多型であり、 $\epsilon 4$ をまったくも

たない遺伝子型に対し、 $\epsilon 4$ を1つないし2つもっているとアルツハイマー型認知症の発症リスクは約3倍~12倍高くなる。

(答え：e)

Q2

軽度認知機能障害（Mild Cognitive Impairment：MCI）に関する文章で誤っているものはどれか。

解答肢

- a. 日常生活は自立している。
- b. 有病率は、高齢者の3%と報告されている。
- c. 適切な介入により健常な状態に回復しうる。
- d. 正常老化と認知症の中間的な位置づけである。
- e. フレイルの精神的側面を構成する要素でもある。

A

:

解説

b. MCI の有病率は、65歳以上の高齢者の15～25%と報告され、日本では最大で800万人が該当すると推定さ

れている。他の文章は正しい。よって正解はbとなる。

(答え：b)

専門医のためのQ&A

Q1

認知症とその特徴の組み合わせとして誤っているものはどれか。

解答肢

- a. 正常圧水頭症 ⇔ 歩行障害
- b. 脳血管性認知症 ⇔ まだら認知症
- c. 前頭側頭型認知症 ⇔ 人格変化
- d. レビー小体型認知症 ⇔ 錐体外路症状
- e. アルツハイマー型認知症 ⇔ 幻視

A

:

解説

認知症はその原因によって障害される脳領域に相違があることから、特徴的な症候を呈することが知られている。e. 幻視はレビー小体型認知症に特徴的な症状で、アルツハイマー型認知症ではまれである。一方、d. レ

ビー小体型認知症では錐体外路症状も高頻度で認められるのでこの組み合わせは正しい。よって正解はeとなる。

(答え：e)

Q2

介入することで認知症を予防できることが証明されていないものはどれか。2つ選べ。

解答肢

- a. 飲酒
- b. 糖尿病
- c. 高血圧
- d. 睡眠時無呼吸症候群
- e. 高ホモシステイン血症

A :

解説

適度な飲酒は認知症の危険を下げるが、飲酒の適量に関しては個人差も大きく、飲酒しない人への飲酒は勧められない。糖尿病や高血圧への適切な介入は認知症の危険を低下させる。睡眠時無呼吸症候群に対する持続的陽圧呼吸療法は認知機能低下を改善した。一方、高ホモシ

ステイン血症も認知症の危険因子とされるが、介入治療により認知症を予防しうるかは現時点では明らかではない。よって正解は a と e である。

(答え : a, e)

Q3

認知症に関する文章として正しいものはどれか。2つ選べ。

解答肢

- a. 認知症の有病率は加齢に伴い上昇する。
- b. 今後、先進国における認知症患者の増加が危惧されている。
- c. 日本における認知症有病率の増加は、脳血管性認知症の増加による。
- d. 高齢者において抗コリン薬使用と認知症との関連が示唆されている。
- e. 失行は認知症の Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD) とされる。

A :

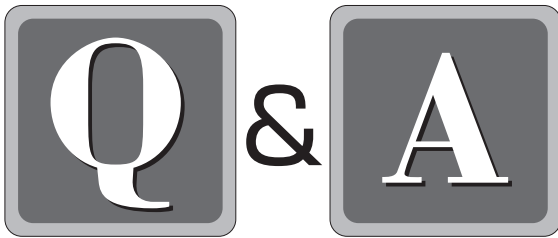
解説

a. これは事実である。b. 今後、認知症患者の著増が危惧されているのは発展途上国であり、先進国の一部の国(米国, 英国, オランダ, スウェーデン, カナダなど)では、高齢化の影響を除外すると認知症発症はすでに減少しつつある。c. 日本における認知症有病率の上昇は、多くの疫学調査ではアルツハイマー型認知症の増加によると考えられており、脳血管性認知症は増加傾向にはない。

d. Mate KE, et al. Drugs Aging 2015;32:159-67. Gray SL, et al. JAMA Intern Med 2015;175:401-7などの論文で報告されている。e. BPSD とは不安, 抑うつ, 興奮, 徘徊, 不眠, 被害念慮, 幻覚・妄想などを指し, 失行・失認などは認知機能障害の中核症状と位置付けられる。よって正解は a と d である。

(答え : a, d)

抗加齢専門医・ 指導士認定試験のための



阪井 丘芳 *Takayoshi Sakai*

大阪大学大学院歯学研究科高次脳口腔機能学講座
顎口腔機能治療学教室教授

✉ sakai@dent.osaka-u.ac.jp

専門医のためのQ&A

Q1

摂食嚥下の5期モデルで、口腔機能の低下により主に障害される期はどれか。3つ選べ。

解答肢

- a. 第1期
- b. 第2期
- c. 第3期
- d. 第4期
- e. 第5期

A :

解説

抗加齢医学において、食べる機能を維持することは重要であり、摂食嚥下の5期モデルが老化に伴い、どのような影響を受けるかを理解する。

(答え : b, c, d)

Q2

気道防御能を評価できるのはどれか。3つ選べ。

解答肢

- a. 咳テスト
- b. 頸部聴診法
- c. 嚥下造影検査
- d. サクソンテスト
- e. オーラルディアドコキネシス

A :**解説**

老化に伴い、機能低下する気道防御能を評価する検査について説明できる。

(答え：a, b, c)

指導士のためのQ&A**Q1**

耳下腺からの唾液分泌がほぼ停止するのはどれか。1つ選べ。

解答肢

- a. 安静
- b. 運動
- c. 食事
- d. 睡眠
- e. 発声

A :**解説**

抗加齢医学に重要な口腔機能管理と唾液分泌の時期を理解できる。

(答え：d)

Q2

口腔粘膜の消毒に用いるのはどれか。1つ選べ。

解答肢

- a. グルタラール
- b. ポビドンヨード
- c. 70%エタノール
- d. 陰性表面活性剤
- e. マーキュロクロム

A :

解説

口腔粘膜の消毒薬としては、十分な抗菌作用をもつことのほかに、組織為害性が低く安全前であることが要求される。ただしヨードアレルギー患者には禁忌である。

(答え：b)

専門医・指導士のためのQ&A

Q1

88歳の男性。介護老人福祉施設が実施するミールラウンド（食事場面の観察）にて食事時のむせが認められた。まず行う検査はどれか。1つ選べ。

解答肢

- a. 頸部聴診法
- b. 超音波検査
- c. 嚥下造影検査
- d. 嚥下内視鏡検査
- e. ブローイング検査

A :

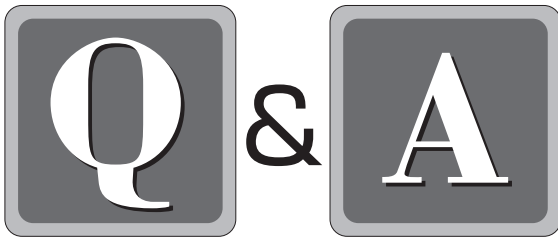
解説

高齢化社会の進行に伴って、加齢による嚥下障害の患者は増加している。嚥下機能検査にはいくつかあり、ここでは「まず行う検査」が問われている。特殊な設備を

必要とせず、簡便に行うことのできる検査が適している。

(答え：a)

抗加齢専門医・ 指導士認定試験のための



齋藤 義正 *Yoshimasa Saito*

慶應義塾大学薬学部・薬学研究科薬物治療学教授

✉ yoshimasa.saito@gmail.com

専門医のためのQ&A

Q1

発がんの過程において、細胞内に認められる変化はどれか。2つ選べ。

解答肢

- a. テロメアの短縮
- b. 細胞周期の抑制
- c. 染色体の不安定化
- d. アポトーシスの亢進
- e. がん抑制遺伝子の DNA メチル化

A :

解説

発がんの過程では、テロメア長の維持、細胞周期の亢進、染色体不安定性、アポトーシスの抑制などにより、細胞の増殖能が亢進している。また、発がん過程におけるエピジェネティクス変化として、がん抑制遺伝子のプ

ロモーター領域のDNAメチル化やヒストン脱アセチル化などが報告されている。

(答え : c, e)

専門医・指導士のためのQ&A

Q1

ヘリコバクター・ピロリ感染と関連のある疾患はどれか。2つ選べ。

解答肢

- クローン病
- 萎縮性胃炎
- 過敏性腸症候群
- 胃過形成性ポリープ
- マロリー・ワイス症候群

A :

解説

ヘリコバクター・ピロリ感染と関連のある疾患として、萎縮性胃炎、胃・十二指腸潰瘍、胃過形成性ポリープ、胃癌、胃 MALT リンパ腫などがあげられる。従って、

ヘリコバクター・ピロリが陽性であった場合は、積極的な除菌治療が推奨されている。

(答え : b, d)

Q2

DNA の塩基配列の変化を伴わずに、DNA やヒストンにおける化学修飾により遺伝子発現を制御する機構を何と呼ぶか。

解答肢

- 遺伝子変異
- アポトーシス
- オートファジー
- エピジェネティクス
- LOH (ヘテロ接合性の消失)

A :

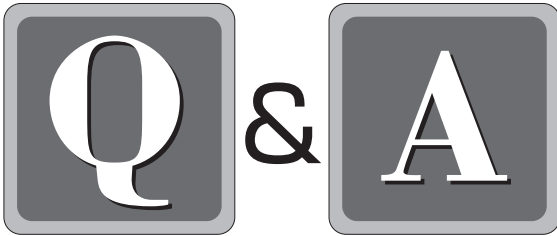
解説

DNA の塩基配列の変化を伴わずに、DNA やヒストンにおける化学修飾により遺伝子発現を制御する機構をエピジェネティクスと呼んでいる。加齢とともに、細胞におけるエピジェネティクス変化が蓄積し、遺伝子発現

が変化することで、老化やがんなどの疾患につながると考えられている。

(答え : d)

抗加齢専門医・ 指導士認定試験のための



米井 嘉一 *Yoshikazu Yonei*

同志社大学生命医科学部アンチエイジングリサーチセンター教授

✉ yyonei@mail.doshisha.ac.jp

専門医のためのQ&A

Q1

糖化ストレスが免疫応答細胞に及ぼす影響はどれか。3つ選べ。

解答肢

- a. 好酸球増多
- b. リンパ球の幼若化
- c. 形質細胞の抗体産生の低下
- d. マクロファージ貪食能の低下
- e. 多核白血球の化学走性の低下

A :

解説

After or Withコロナの時代を迎え、正常な免疫力を保つことは重要である。新型コロナウイルス肺炎は糖尿病患者では発症しやすく、重症化しやすいことは歴然たる事実である。糖化ストレスは免疫力を低下させる。糖化ストレスが免疫応答細胞に及ぼす作用について、理解する必要がある。

糖化ストレスは二つの経路から細胞機能を低下させる。第一は、終末糖化産物 (advanced glycation end products ; AGEs) がスカベンジャー受容体を介して細

胞内に入り込む経路 (その結果 ER ストレスが増大する)、第二は高血糖・高アルデヒド・高 AGEs によるミトコンドリア機能の低下である。その結果、形質細胞では抗体産生が低下する。マクロファージや多核白血球では貪食能が低下する。また、多核白血球では化学走性が低下し、免疫応答における初期反応が遅れることになる。

(答え : c, d, e)

Q2

糖尿病患者では、TCA サイクルのうちミトコンドリア内にもっとも増えやすい物質はどれか。

解答肢

- a. クエン酸
- b. コハク酸
- c. フマル酸
- d. リンゴ酸
- e. オキサロ酢酸

A :

解説

糖化ストレスによるミトコンドリア機能の低下について理解を深めよう。

ミトコンドリアの役割として大きいのは、TCA サイクルによるエネルギー産生である。高血糖など糖化ストレスが高い状態に陥ると、このサイクルがうまく回らなくなる。その詳細な機序については不明な点があるが、 NAD^+ の枯渇が関連しているといわれている。図1のなかで、 $\text{NAD}^+ \rightarrow \text{NADH} + \text{H}^+$ の反応を利用している部位が3カ所ある(図中番号③, ④, ⑧)。 NAD^+ が枯渇すると、その手前のイソクエン酸, α ケトグルタル酸, フマル酸が溜まりやすくなる。このなかでフマル酸がもっとも増えやすい。その理由については詳細不明であるが、代謝経路がもっとも少なく、逃げ道が少ないためと考えられている。

フマル酸が過剰になると、非生理的な蛋白翻訳後修飾を惹起しやすくなる。ペプチドを構成するシステイン残基(SH基)がフマル酸と結合して、サクシニル化が引き起こされる。この反応は2SC化とも呼ばれる。2SCはS-(2-succinyl)cysteineの略である。このため蛋白質の立体構造が変化し、酵素蛋白の活性低下やペプチドホルモンの機能低下が生じる。2SC-アディポネクチン, 2SC-GAPDH (glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase)などが知られている。GAPDHは細胞質内蛋白の10~20%を占め、glyceraldehydeという毒性の強いアルデヒドから細胞, 組織そして身体を防御する重要な酵素である。

(答え:c)

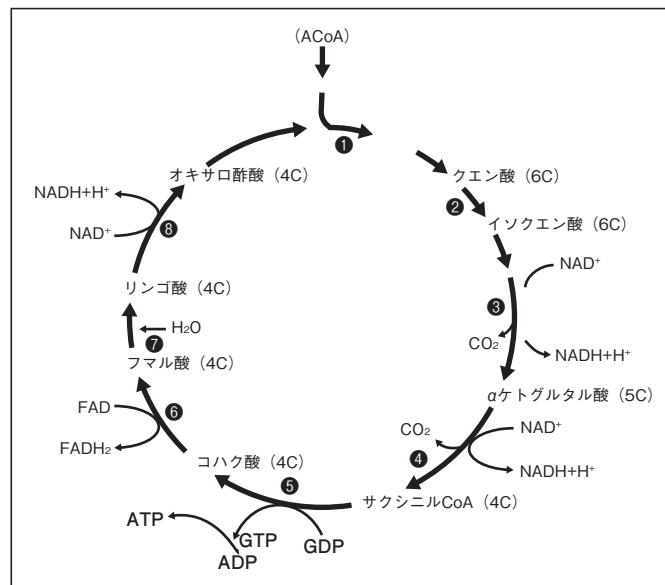


図1. TCA サイクル

Q3

糖化ストレスとインスリンに関する記述で誤りはどれか。

解答肢

- a. 血中に糖化インスリンが増加する
- b. AGEs により膵β細胞からのインスリン分泌が低下する
- c. ミトコンドリアの機能低下によりインスリン分泌が低下する
- d. 糖化インスリンはグルコースを細胞内に取り込む作用を有する
- e. 膵β細胞内でプロインスリンからインスリンへの代謝が阻害される

A :

解説

膵β細胞におけるインスリン合成経路は、図2のようにプレプロインスリン → プロインスリン → インスリンの順をたどる。ペプチドを構成するアルギニン(Arg)、リジン(Lys)はアミノ基(NH₂-)を2つ有し、1つはペプチド結合に使用され、もう1つのアミノ基は糖化修飾を起こしやすい。図2をみるとアルギニンとリジンがプロインスリン → インスリンへ切断される部位の近傍に存在することがわかる。この部位のアミノ酸残基が糖化修飾を受けると、プロインスリンからインスリンへの移行が妨げられる。

としては、高血糖やAGEs負荷により細胞内ERストレスの増加する経路と、ミトコンドリア機能が低下する経路の2つの経路があるので、bとcは正しい。また2型糖尿病患者血清中の9%が糖化インスリンであることが報告されている。インスリンの血中半減期は短いことを考慮すると、きわめて高い割合といえる。糖化インスリンはインスリン受容体に結合してグルコースを細胞内に取り込む作用がないため、インスリンとしての作用を果たさない(dは誤り)。

糖化ストレスによって膵β細胞の機能が低下する機序

(答え：d)

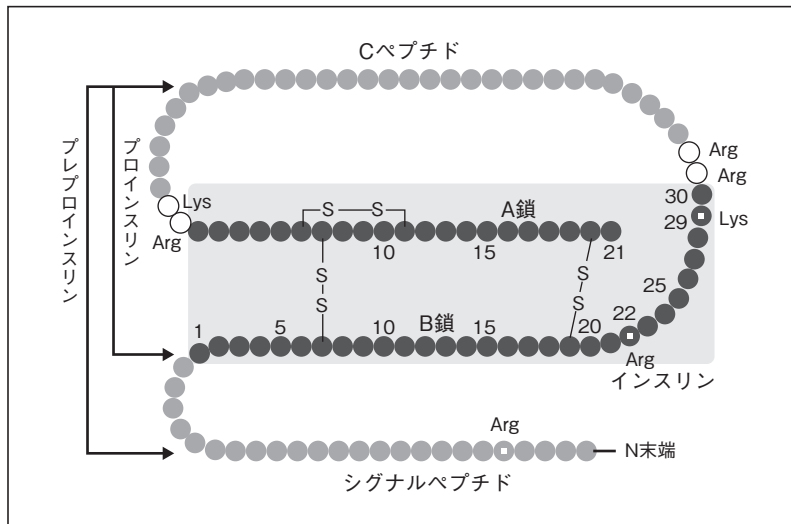


図2. インスリン合成経路

指導士のためのQ&A

Q1

免疫応答細胞の機能低下に対する対策として誤りはどれか。

解答肢

- a. 適度な運動
- b. 睡眠の質の向上
- c. 心身ストレスの軽減
- d. 糖化ストレスの軽減
- e. 全粒穀物の摂取を避ける

A :

解説

私たちの身体はバクテリア、ウイルスなどの病原生物と常に闘っている。健康維持のためには、免疫機能の恒常性を保つために生活習慣が大切である。適度な運動は免疫機能の維持に重要であるが、過剰な運動は免疫機能をかえって低下させるので注意を要する。睡眠を高めることで、1日の活動により蓄積された心身ストレスが緩和され、睡眠中のストレスホルモン（コルチゾール）の血中濃度が低めに抑えられる。コルチゾールはリンパ球を減らす作用があるため、免疫力が低下する。前述の専門医問題の解説で述べたように、糖化ストレスは免疫応答細胞の機能を低下させる。睡眠の質と糖代謝は双方向性に影響を及ぼし合う。たとえば、睡眠時無呼吸は耐糖能を損ない、糖尿病を悪化させる。睡眠の質が改善すると糖代謝が改善する。

食育の観点からみると、栄養バランスのうち6割を占める主食（炭水化物が主体）の質の確保はきわめて重要である。玄米を代表とする全粒穀物はビタミン、食物繊維、プレバイオティクス、リポポリサッカライド(LPS)を豊富に含む。LPSは腸内で自然免疫を活性化する作用がある。オリゴ糖などのプレバイオティクスは腸内細菌叢を整える。玄米を正しく調理し、よく噛んで食べれば、この利点が享受できる（eは誤り）。しかし消化吸収が悪いと消化不良や腸内異常発酵を引き起こすので注意を要する。また、現在さまざまな玄米加工食品（発芽玄米、超高压加工玄米、金芽米など）が開発されている。

(答え：e)

Q2

糖化ストレス亢進時における TCA サイクルの障害を緩和する可能性がある成分はどれか。

解答肢

- a. クエン酸
- b. コハク酸
- c. フマル酸
- d. リンゴ酸
- e. オキサロ酢酸

A :

解説

糖化ストレスが強い時に TCA サイクルの障害が起きてサイクルがうまく回らなくなり、フマル酸が蓄積することは、前述の専門医問題の解説ですでに述べた。動物実験ではクエン酸摂取によって TCA サイクルが回復することが示されている。クエン酸摂取の効用として疲労回復が挙げられる。この作用機序には、ミトコンドリア機能の回復が関与している可能性がある。正解は a である。

抗疲労効果を発揮する機能性成分としてはミトコンドリアの機能維持と向上に関連する成分に期待が集まっている。ニコチンアミド・モノヌクレオチド (NMN) は NAD^+ を増やす作用があり注目されている。糖化ストレ

スによって中間体アルデヒドの一つであるグリオキサールが増加し、ミトコンドリアにダメージを与える。抗糖尿病薬にメトフォルミン、グルタチオンの抗酸化前駆体である N-acetyl cysteine (NAC)、 β -アラニンとヒスチジンからなるジペプチドのカルノシンは、グリオキサールをトラップして消去する作用がある。ミトコンドリアの電子伝達系で発生するフリーラジカルを消去する物質 (α -リポ酸、コエンザイム Q10 を始めとする抗酸化物質) もミトコンドリアの機能維持に貢献している。

(答え : a)