

生活習慣病予防を目的とした利尻島産海藻の調査研究

岡田嘉仁¹⁾・王 威¹⁾・鈴木龍一郎¹⁾・佐藤雅彦²⁾・奥山 徹¹⁾

¹⁾ 〒 204-8588 東京都清瀬市野塩 2-522-1 明治薬科大学 天然薬物学教室

²⁾ 〒 097-0311 北海道利尻郡利尻町仙法志字本町 利尻町立博物館

Search for seaweeds growing in Rishiri Island for prevention against the life-style related disease

Yoshihito OKADA¹⁾, Wang WEI¹⁾, Ryuichiro SUZUKI¹⁾, Masahiko SATO²⁾ and Toru OKUYAMA¹⁾

¹⁾Meiji Pharmaceutical University, Department of Natural Medicine & Phytochemistry,

2-522-1 Noshio, Kiyose-shi, Tokyo, 204-8588 Japan

²⁾Rishiri Town Museum, Senhoshi, Rishiri Is., Hokkaido, 097-0311 Japan

Abstract. Diabetes is a common condition with multiple complications. In diabetic patients, a large quantity of sorbitol is produced from glucose by aldose reductase through the polyol pathway, which is accumulated as intercellular sorbitol, to cause cellular damages. This is implicated in the development of some chronic complications in the diabetics, such as cataracts, neuropathy and retinopathy. Diabetic mellitus is also known to be associated with a variety of vascular complications like myocardial infarction and peripheral vessel disease. We examined several materials derived from marine algae growing in Rishiri Island for their effects on human-aldose reductase (recombinant), to find out naturally occurring substances useful for the prevention of the complications of diabetes. Fu-shi-su-ji-mo-ku, *Sargassum confusum* and A-na-me, *Agarum cribrosum*, showed aldose reductase inhibitory effects. In this paper, the author mainly describes diabetic complications related to the polyol pathway and glycation, and a part of results from our studies obtained so far.

はじめに

海藻は海における生態系の構成要素であるばかりでなく重要な植物資源でもある。海藻は昔から日本人には大変なじみが深く、食文化とも密接に関係している。ところが、海藻は以下のような理由で陸上に生育する植物にくらべて医薬品資源としてあまり注目されてこなかった。

それは天然物研究の原料としての素材供給がある程度陸上のもので満足されていたこともあるが、一般的に採集や鑑定また後処理が陸上の植物と比較して困難であること、食物繊維、一次代謝産物、無機

物が成分の多くを占めるため、成分研究を行うにはあまり効率的ではないこと、また、腐敗しやすいし、頑丈で、水分を多く含むため、取扱いが困難である、などがあげられよう。

しかしながら、成長は早く3~4ヶ月で成体になる。多くものは1年藻であり、脱落するため、陸上の落ち葉と同様に考えられる。陸上では落ち葉は腐葉土として利用されるが、イチョウの例をはじめ、葉を医薬品資源として有効利用する発想は環境への配慮からも重要である。

褐藻類の一種であるジャイアントケルブは特に成

長が早く、大きいものでは全長で 100m と陸上植物以上の大きさになるためバイオマスとしても十分考えられる。薬として使用されている例は少ないが、具体例をあげると、生薬として海藻は日本薬局方に海人草、寒天が収載されている。また、中薬では、海帯、海藻、昆布がある。

一方、近年我が国においても高齢人口が増大し、それを支える生産人口が激減していることは大きな社会問題になっている。その解決法の一つとして、老人にも生産性を求めること、また、生産人口に依存している老年人口を減らすことが必要である。最終的な目標として高齢者もできれば生産人口と数えられることが望ましい。そのために必要なのは「生き甲斐・モチベーション」とさらに重要なのはなんといっても「健康な身体」である。

加齢による疾患は病因因子が永年蓄積された結果であるため、日々の努力により避ける、もしくは発症を遅らせることが可能である。この考え方は予防医学だけでなく予防薬学においても重要である。予防薬学は薬により疾病の発症、増悪を予防しようという考え方である。予防は一生続く。そのような長期投与あるいは連用を考えた時気になるのは副作用の有無である。医薬品（薬）を長期投与することにより疾病を誘発したのでは本末転倒である。しかるに、たとえ作用はさほどではなくとも副作用の極力少ないものが望まれる。これは「医食同源・薬食同源」の考え方に通じる。

当研究室では従来より、「生活習慣病の予防」に有効な天然薬物に関する研究を行っている。なかでも“がん”と“糖尿病合併症”の予防に有効な素材の探索を中心に、国内はもとより世界各国の伝承薬物などをはじめ幅広く行っている。本稿では糖尿病合併症に関して、当研究室の研究との関連を中心に専門書を引用して概説し、その一環として行った、利尻島産海藻類に関するこれまでの研究の一端を紹介したい。

研究を行うに至った経緯

私供は生活習慣病なかでも近年増加が著しい糖尿病合併症や老化の予防に有効な食材をはじめ各種の天然資源、素材の探索を行っている。各種の素材に

ついて試験を行い、その有効性を評価しているが、これまでいくつかの植物にその効果を認めている。特に日常食する食材による予防という観点から、その一つとして海藻類に着目し検討した結果、アラメなどいくつかのものに効果を認めた。

植物は産地その他の条件により成分含量の変動など品質に差のある場合もあり、有効性に対しても異なる場合がある。これは、場合によっては、地域、産地の特長にもなり得る。

利尻はコンブを中心に海藻資源が豊富である。コンブをはじめ、スジメ、アナメ、ワカメ、ツルアラメなどの褐藻類が生育し、多くの紅藻類が打ち上げられている。それらの食習慣を詳細に調査するとともに、その他利尻特産の素材また利尻島に生育する植物について上記疾患の予防に対する効果を検討し、その有用性を見出し、地域における活性化ならびに発展と、未病を治す予防医学、高齢化社会における医療への寄与を目的として今回の調査研究を行う機会を頂くことが出来た。

本稿においては、まず、当研究室で行っている糖尿病合併症の予防に関する試験について、簡単にふれ、さらに今回の調査で採集したいくつかの海藻等について行った試験結果、また、活性のあったフシスジモクについて行った実験結果について記述する。

糖尿病および合併症について

糖尿病はなんらかの原因でインスリンの作用不足によって生じる慢性の高血糖を主徴とし、特徴のある代謝異常をきたす症候群で、主として1型と2型に大別される。1型糖尿病はインスリンを分泌する膵ランゲルハンス島β細胞の破壊などがインスリン不足の主な原因である。2型はインスリン分泌低下をきたす素因に加え、さらに、複数の遺伝的素因が原因となり、過食、肥満、運動不足、ストレスなどの生活習慣を含む環境因子及び加齢が加わり発症する。我が国における糖尿病患者の大部分がこのタイプで、中年期以降の肥満者に比較的多く見られる。糖尿病初期は、ほとんど無症状であるが、進行すると口渇、多飲、多尿、体重減少、疲労感などがしばしば出現する。したがって、極めて不均一な疾病で、

発症の原因は多彩であり、糖尿病薬物治療が各種行われている。

糖尿病が問題視されている理由の一つに合併症の存在がある。慢性合併症は、細小血管障害と大血管障害に大別されるが、罹患すると完治させることが困難であり、治療が長期に及ぶためクオリティ・オブ・ライフ (QOL) を大いに損なう事があげられる。これは世界的に見ても有効な糖尿病合併症治療薬がほとんどないことが原因である。現在、市場性と需要の面で最も有望な薬剤の一つとして合併症治療薬が注目されている。代表的な合併症として、網膜症、腎症、神経障害があげられているが、高血圧、高脂血症、肥満の誘導因子、死亡原因の上位を占める脳血管疾患、心疾患、悪性腫瘍の併発要因ともなることが知られている。

以上の事から、糖尿病合併症の予防は非常に重要であり、合併症予防薬および治療薬の開発は世界的に急務であるといえる。

糖尿病合併症の発症・進展因子として、高血糖に起因する代謝異常が最も重要である。代謝因子の主なものとして、1)ポリオール代謝経路の活性化、2)グリケーションの亢進、3)PKC(protein kinase C)の活性化、4)酸化ストレス説などが提唱されているが、これらは独立に存在するものではなく、互いに密接に関連しながら病態発症に関与しているものと考えられている。

当研究室では合併症に関わる様々な因子のうち、ポリオール代謝経路と蛋白の非酵素的糖化反応 (グリケーション) および血管障害に関わる血小板凝集に着目し、これらの系を利用した各種スクリーニングを行い、糖尿病合併症に対する天然資源の有効性を検討している。

以下に、関連するポリオール代謝経路について、総説などの解説を引用して述べる。併せて当研究室で行っているスクリーニングの概略と、近年特に注目されている蛋白の非酵素的糖化反応についても引用して簡単に触れたい。

ポリオール代謝経路

ポリオール代謝経路は糖の副代謝経路で通常糖代

謝の3~4%を占めるといわれている。グルコースはインスリンの作用により、細胞内に取り込まれ、ほとんどは解糖系の最初の律速酵素ヘキソキナーゼにより、グルコース-6-リン酸に変換され各種代謝経路に活用されていく。しかし、神経、腎糸球体、水晶体、網膜などのように糖尿病合併症の発症と関連の深い組織では、糖の取込みは細胞外グルコース濃度にしたがってインスリン非依存的に起こるため、糖尿病の高血糖状態では解糖系に飽和が生じる。このとき活性化される糖の副代謝経路がポリオール代謝経路である。

インスリンはこの系を直接には阻害しえない。したがって、インスリン作用の相対的、絶対的不足と拮抗ホルモンの相対的上昇を示す糖尿病状態では、ポリオール代謝は亢進しやすい。

ポリオール代謝経路ではグルコースからソルビトールの産生に対してソルビトールからフルクトースの産生は遅い。またソルビトールの細胞膜透過性の低さから、細胞内にソルビトールが過剰蓄積し、水晶体などでは細胞内浸透圧の上昇を招き、細胞浮腫状態から酸素及び栄養不足となり細胞機能を正常に維持する代謝調節が不可能になる。また、ソルビトールの蓄積は細胞内ミオイノシトール含量低下と Na^+/K^+ -ATPaseの活性の低下をもたらす。細胞機能異常を引き起こす。ミオイノシトールは細胞膜機能の維持に大切なイノシトールリン脂質の一部を構成しているため、欠乏により細胞内の情報伝達に支障を来す。さらに Na^+/K^+ -ATPaseの活性の低下という悪循環に陥り、神経伝達速度の遅延が引き起こされて糖尿病性神経障害に陥る。このことからポリオール代謝経路の活性を低下させることは合併症予防に有効であると考えられている。

実際に、糖尿病動物にアルドース還元酵素 (Aldose Reductase, 以下ARと略) 阻害剤を投与すると、組織内ポリオール生成の抑制とともに、白内障の進行や網膜の血管病変が阻止され、末梢神経伝達速度の低下も改善されることが報告されており、臨床的にも効果が認められている。ポリオール代謝経路の活性を低下させる薬剤としてAR阻害剤が数多く開発されてきているが、現在臨床で用いられているものは世界的に見ても少なく、適用が糖尿病性神経障害

に限られてはいるが、我が国で認可されているのはエパルレストアットのみである。よって、AR 阻害剤の開発は非常に重要であると考えられる。

非酵素的糖化反応

非酵素的糖化反応（グリケーション）は蛋白と糖の酵素非依存的な不可逆反応で、反応発見者の名にちなんでメイラード反応と呼ばれ、食品の保存・毒性などに関するテーマとして、主に食品科学者の間で研究が進められてきた。しかし、60年代初頭にこの反応が生体内においても普遍的に起こりうることが明らかにされ、生化学者や医学者により、研究が一段と活発化した。この反応は、アマドリ転位産物を生成する前期反応とその後 **Advanced Glycation End products** (AGEs) へと変化する後期反応におおまかに分けられる。AGE の種類はいくつかあり、pyrraline, pentosidine, crossline, carboxymethyl lysine などが知られている。蛋白質の AGE 化は、蛋白質の機能に障害を与え、さらにこの AGE は蛋白質の分子内、または分子間の架橋形成の原因となる。このため、現在、蛋白質の AGE 化が糖尿病合併症の原因となっていると推察されている。また、老化にも関わっている事が言われている。血管壁の細胞外基質や皮膚のコラーゲン、目の水晶体のように寿命の長い蛋白ではグリケーションが進行し、AGEs が形成される。AGE が形成されると蛋白はこれを介して架橋され、組織の硬化、脆弱化が起こり、また、水晶体ではクリスタリンプロテインが混濁し、白内障を起こすとされている。腎臓の基底膜のラミニンに AGE が形成されると血液成分の露出が増加するので、腎症のような細小血管症の原因の一つになると考えられている。血管基底膜では IV 型コラーゲンに AGE が形成されコラーゲン分子間の結合が阻害されて正常な網状構造を形成することが出来にくくなることによって、種々血管障害を引き起こす。

マクロファージ、血管内皮細胞、メサングウム細胞は AGE に対する特異的な受容体を持ち AGE の結合により、種々サイトカインを産生放出する。これらのサイトカインや成長因子は腎糸球体の IV 型コラーゲンの合成を刺激し、また、血管内皮細胞、メサングウム細胞あるいは平滑筋細胞の増殖を促進するので、腎症や動脈

硬化の発症に関与する。最近、AGE はこのような蛋白構造の変化による組織機能の障害だけでなく、より多彩な生物活性を示す事が知られるようになり、それらの作用が糖尿病合併症の成因として重要な役割を持つと考えられている。このことから、AGE の形成を阻害することにより、合併症の発症を予防することができると考えられており、実際、糖尿病動物を用いた動物実験によりその有用性が実証されてきている。しかし、現在臨床で使用されている AGE 阻害剤は全世界的に見ても全くなく、最も有力と見られていた、アミノグアニジンもアメリカにおける第3相臨床試験において発がん性が認められ、中止されている。それだけにアミノグアニジンに代わる新たな AGE 阻害剤の開発に期待が寄せられている。

当研究室でも既にスクリーニングシステムを立ち上げ、グリケーション阻害活性物質の探索を行っており、若干の知見が得られつつある。

AR 阻害活性試験

アルドース還元酵素 (Aldose Reductase: AR, [EC 1.1.1.21]) が神経障害など、種々の糖尿病性合併症発症機序の一つに関与することが明らかになるにつれ、治療を目的とした AR 阻害剤の開発がさかんに行われるようになった。これまで多くの研究はヒト由来 AR の入手が困難であったことなどの理由からウサギ、ラット、ウシなど動物の水晶体やその他の臓器、組織由来の酵素を用いてきた。しかし、阻害剤の種類によっては動物の種間で阻害効果に有意な差を示すものもある。それゆえ治療薬として AR 阻害剤を開発していくには、ヒト由来酵素の使用が必要となる。ヒト組織から酵素を大量に得ることは困難であるが、遺伝子工学的手法を用いることにより、ヒト AR の入手が可能となった。

当研究室は、ヒト由来 AR をスクリーニングに用い、有効性の評価の指標として、各種の天然素材から糖尿病合併症に有効な物質の探索を行った。今回、採集した利尻産海藻などについてもこの試験を行った。

<スクリーニング方法>

緩衝液 0.2 M Na Phosphate buffer (pH 6.2)

基質溶液 100 mM DL-glyceraldehyde
 補酵素溶液 1.5 mM NADPH
 AR 溶液 3.0 × 10⁻² units*/mL (final conc. 3.0 × 10⁻³ units*/mL)
 Human Aldose Reductase, Recombinant (Source: Human muscle cell)

試料溶液

compound 1.0 mg/mL (final conc. 3 μg/mL)
 extract 3.3 mg/mL (final conc. 9.9 μg/mL)

* one unit of the enzyme activity was defined as the amount of enzyme reducing 1 μmol on NADPH per min. under the above assay conditions.

阻害率 (%) = {1 - (Δ As - Δ Ab) / (Δ Ac - Δ Ab)} × 100

Δ As Sample Δ ABS/min; Δ Ab Blank Δ ABS/min; Δ Ac Control Δ ABS/min

試料溶液 3 μL, 緩衝液 700 μL, 補酵素溶液 100 μL, 酵素溶液 100 μL に基質溶液 100 μL を加えて 25 °C で反応を開始する。反応開始時 30 秒後から 3 分後までの波長 340 nm における NADPH の吸光度変化を測定し、吸光度変化率を求め、上式によって阻害率を求める。測定はすべて duplicate で行う。

IC₅₀ は、試料を必要に応じ終濃度が 10, 3, 1, 0.3, 0.1 μg/mL になるように調整し、阻害活性を測定

したのち、dose-response curve を作成し算出した。

実験の部

各種植物を粉碎用ミキサーで粉末にし、メタノールを 1 当たり 5 mL 用いて一昼夜冷浸抽出した。抽出した液をろ過後、濃縮乾固して試料とした。抽出は 3 度行い、残渣については熱水抽出を行い、ろ液を凍結乾燥し試料とした、熱水抽出はメタノール抽出後の試料のうち、10g を用いて行った。

フシスジモクの成分研究

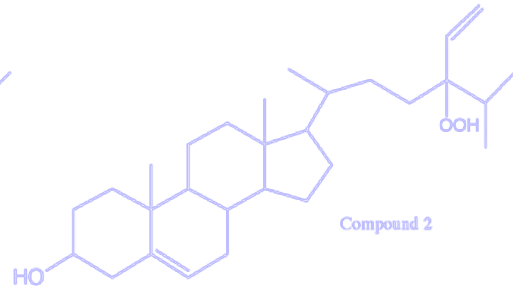
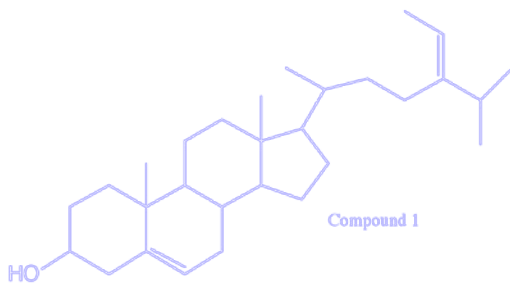
収集したフシスジモクを直ちに水道水で洗浄し、冷凍した後、凍結乾燥し、抽出用原料とした。その 485g を 5 L のメタノールで一昼夜冷浸し、メタノールをろ過した。これを 3 回くり返し、ろ液を合わせ後、減圧濃縮を行いメタノールエキスを作成した。(収量 26.1g)

メタノールエキス(24.6g)を水 800 mL に懸濁し、n-ヘキサン、酢酸エチル、n-ブタノールそれぞれ 400mL で 3 回ずつ抽出を行った。(収量：n-ヘキサンエキス：10.9g, 酢酸エチルエキス：0.7g, n-ブタノールエキス：1.3g)

n-ヘキサンエキス(10.9g) についてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、1～11 のフラクションに分画した。これらのフラクションの内いくつかのものについてさらにシリカゲルカラムクロマトグラフィーや高速液体クロマトグラフィー(HPLC) などを行い、フラクション 3 からは化合物 1 をフラクション 8 からは化合物 2 を

海藻	乾燥重量	エキス重量*	AR 阻害率	収集経路
アナメ <i>Agarum cribrosum</i>	51.5g	Me 1.5g W 0.5g	34 66	採集品
ギンナンソウ <i>Rhodolossium japonicum</i>	112.1g	Me 3.11g W 2.4g	10 4	市販品
スジメ <i>Costaria costata</i>	390.0g	Me 30.0g W 2.33g	20 11	採集品
リシリコンブ <i>Laminaria japonica</i>	46.2g	Me 1.4g W 1.7g	31 24	採集品
ワカメ <i>Undaria pinnatifida</i>	339.8g	Me 41.6g W 4.9g	15 33	採集品
フシスジモク <i>Sargassum confusum</i>	485.3g	Me 26.2g W 1.6g	61 79	採集品

* Me: メタノールエキス, W: 水エキス



それぞれ単離した。

化合物1および2はNMRをはじめ各種スペクトルデータの解析によりそれぞれ、fucosterolおよび24-hydroperoxy-24-vinylcholesterolと同一した。その他の単離した化合物の構造については現在検出中である。

今後の予定

今回採集した海藻の中ではフシスジモクおよびアナメにアルドース還元酵素 (AR) 阻害活性が認められた。しかしながら、フシスジモクから単離した化合物はいずれも AR 阻害活性が認められず、活性本体は別の成分と考えられる。今後、さらに成分検索を行い活性本体を単離すべく実験を行う。

また、モデル動物実験として、フシスジモクのエキスをを用いたガラクトース誘発ラット白内障実験を行い、さらなる有用性を検討したい。あわせて、グリケーション阻害活性試験、 α -グルコシダーゼ阻害活性試験も行い、幅広く糖尿病合併症予防への有用性を検討したい。

利尻はコンブがあまりにも有名なためか、これらの海藻にはさほど食習慣がないと考えられる。しかしながら、大量に存在しながら未利用の資源もまた魅力的な素材である。今後これらのこともふまえて検討したい。

おわりに

生薬や薬草の中には似たような成分がたくさんあって AR 阻害剤として有効なものの中にも少し構造が違うだけのものがたくさんあるようである。し

たがってそれらの総合的な作用ではないかと考えられる。代謝系、神経系、循環系の種々の障害に対して、生薬の多成分ならではの効果を期待すれば、各生薬の効果がオーバーラップして、糖尿病そのもの本態にも迫っているのかもしれない。

ビンクリスチンとビンブラスチンはもともと糖尿病治療薬を目的として研究されたが、毒性からかえって抗がん作用の研究へと転用されたことが知られている。西洋医学でもアスピリンは長年使われてきているが、本当の作用機序がわかったのは比較的最近である。また、アスピリン常用者には心筋梗塞などの少ない事が知られている。

われわれは「予防」ということを第一のコンセプトとして、有用な天然資源の探索を行っているが、このように新規化合物の探索と併せてそれを世の中に提供する事により新たな活性が見出される事を期待しても研究を行なっている。

新薬登場も待ち遠しいが、副作用や実際の臨床効果については、まだまだ未知数のところがある。上述のように、臨床で使用されているのはエパルレスタットだけであるが、中止あるいは臨床初期で中断した AR 阻害剤は多い。これは主に薬剤の血漿中濃度の半減期が長い事と関係している。半減期の長いものは副作用につながる可能性もある。

AR 阻害剤が臨床に用いられることになれば疾患の性質からその長期服用は避けられない。今後とも副作用の少ない長期服用にも耐えうる薬剤の開発が望まれるところである。とくに、糖尿病とその合併症の治療には薬を相当長期に渡って投与しなければならない。そのうえ、肝臓や腎臓の機能の衰えた比

較的高齢の人を対象にすることが多く、副作用の心配が少ない生薬や日常食する素材などがこれからも現代医学の薬の主役（主薬）あるいは補完薬として有用であることは変わらない。

高齢社会、少子社会の国民医療のあり方そのものが注目され、様々な社会制度の変革が懸念されるようになってきている。未病にいかに対策を講じていくかが重要である。ポストゲノムの医療とともに、21世紀の医療システムに貢献できるものと考えている。

謝辞

本研究は利尻町立博物館による平成14年度利尻島調査研究事業の研究助成制度の一環として行なわれたものである。今回の調査・研究を行うにあたり、このような貴重な機会を与えていただいた利尻町に厚く御礼申し上げる。

また、海藻を採集するにあたり、斉藤喜好氏（利尻町産業振興課水産係長）、石橋円彦氏（仙法志漁業協同組合）ほか、宗谷支庁利尻地区水産技術普及指導所ならびに仙法志漁業協同組合の方々からの格段のご配慮とご協力をいただいた。貴重な一年ものの利尻コンブについては、高橋延昭先生（札幌医科大学医学部附属臨海医学研究所）から提供をいただいた。ここに記して、協力をいただいた方々に心からお礼を申し上げる。

参考文献

- 岩堀禎廣, 2001. 博士論文 (明治薬科大学).
- Iwahori Y., Enomoto S., Okada Y., Tanaka J., & Okuyama T., 1999. Naturally occurring substances for prevention of complications of diabetes. IV Screening of sea vegetables for inhibitory effect on aldose reductase. *Natural Medicines*, 53, 138-140.
- Iwata S., Nagata N., Omae A., Yamaguchi S., Okada Y., Shibata S., & Okuyama T., 1999. Inhibitory effect of chalcone derivatives on recombinant human aldose reductase. *Biol. Pharm. Bull.*, 22, 323-325.
- 榎本茂樹, 2000. 修士論文 (明治薬科大学).

Okada Y., Miyauchi, N., Suzuki, K., Kobayashi T., Tsutsui C., Mayuzumi K. & Okuyama T., 1994. Search for naturally occurring substances for prevention against the complications of diabetes. Inhibitory effect on aldose reductase and platelet aggregation. *Natural Medicines*, 48, 325-330.

Okada Y., Miyauchi N., Suzuki K., Kobayashi T., Tsutsui C., Mayuzumi K., & Okuyama T., 1995. Search for naturally occurring substances to prevent the complications of diabetes. II. Inhibitory effect of coumarins and flavonoids derivatives on bovine lens aldose reductase and rabbit platelet aggregation. *Chem. Pharm. Bull.*, 43, 1385-1387.

岡田嘉仁, 2001. 明治薬科大学研究紀要.

Omae A., Miyauchi N., Okada Y., Kuang H. X., Li Y., Ren S., & Okuyama T., 1998. Flavonoids from *Syneilesis aconitifolia*. *Natural Medicines*, 52, 459.

Tachibana K., Okada Y., & Okuyama T., 1995. Search for naturally occurring substances to prevent the complications of diabetes. III. Studies on active substances from *Gnaphalium affine* D. Don. *Natural Medicines*, 49, 266-268.

参考図書

- バイオクリニカ 糖尿病薬物治療の戦略 Vol.16 No.14 DEC. 臨時増刊号, 北陸館 (2001).
- 臨床検査 Vol. 44 No.3 (2000).
- 日本臨床 特集 臨床糖尿病学 第57巻, 第3号 (1999).
- 医学のあゆみ 特集 糖尿病 Vol. 188 No.5 医歯薬出版株式会社 (1999).
- 蛋白の糖化 AGEの基礎と臨床 繁田幸男, 谷口直之 編集 医学書院 (1997).
- 和光純薬時報 Vol. 60 No. 1 (1992).
- 医学のあゆみ Vol. 156 No. 13 (1991).
- その他