

表1. 骨密度・骨代謝マーカーと体力との関連（男性）

	pQCT			DXA				骨代謝マーカー				
	D50	D100	P100	全身	腰椎	大腿骨頸部	大転子	ワード三角	オステオカルシン	BAP	NTx	DPD
体力												
体前屈					-							
握力(右)	+			+	+	+	+	+		-	-	-
閉眼片足立ち時間												
全身反応時間												
脚伸展パワー				-		-	-	-		+	+	+
上体起こし				+	+	+	+	+				
脚筋力(右)				+		+	+	+		-	-	-
普通歩行・歩幅						+	+	+		-	-	-
普通歩行・ピッチ												
普通歩行・速度						+	+	+		-	-	-
速歩行・歩幅				+		+	+	+				
速歩行・ピッチ												
速歩行・速度				+		+		-				-
重心												
動揺												
開眼面積								+				
開眼前後径												
開眼左右径								+				
開眼軌跡長										+	+	+
閉眼面積										+	+	+
閉眼前後径										+	+	+
閉眼左右径										+	+	+
閉眼軌跡長										+	+	+
万歩計												
総消費エネルギー				+	+	+	+	+				
総運動量						+						
歩数						+					+	+

年齢・BMIを調整したSpearman偏相関による（有意な正の相関を+で、負の相関を-で表した）

表2. 骨密度・骨代謝マーカーと体力との関連（女性）

	PQCT			DXA				骨代謝マーカー				
	D50	D100	P100	全身	腰椎	大腿骨頸部	大転子	ワード三角	オステオカルシン	BAP	NTx	DPD
体前屈												
握力(右)				+	+	+	+	+			-	-
閉眼片立ち時間	+			+	+		+					
全身反応時間							-				+	+
脚伸展パワー		-					-					-
上体起こし				+	+		+				-	-
脚筋力(右)				+		+	+	+				
普通歩行・歩幅			-			+	+					
普通歩行・ピッチ												
普通歩行・速度			-				+			+		
速歩行・歩幅			-			+	+		+	+		
速歩行・ピッチ												
速歩行・速度			-				+					
開眼面積												
開眼前後径												
開眼左右径												
開眼軌跡長												+
閉眼面積												
閉眼前後径												
閉眼左右径												
閉眼軌跡長											+	+
総消費エネルギー				+	+	+	+	+				
総運動量				+		+	+			+		
歩数				+		+	+			+		

年齢・BMIを調整したSpearman偏相関による（有意な正の相関を+で、負の相関を-で表した）

表3. 骨密度・骨代謝マーカーと日常生活活動度との関連（男性）

	POCT			DXA						骨代謝マーカー			
	D50	D100	P100	全身	腰椎	大腿骨頸部	大転子	ワード三角	オステオカルシン	BAP	NTx	DPD	
	総活動時間			-						+			+
総余暇活動時間				+		+	+		-			-	
2.5Mets以上													
4.5Mets以上	+			+	+	+	+	+	-	-			
6.5Mets以上												-	
総労働活動時間								+	-				
1.5Mets以上													
2.5Mets以上												+	
4.5Mets以上				+	+	+	+	+	-				
7.5Mets以上						+	+						
青年期余暇身体活動	+	+		+	+	+	+	+					

年齢・BMIを調整したSpearman偏相関による（有意な正の相関を+で、負の相関を-で表した）

表4. 骨密度・骨代謝マーカーと日常生活活動度との関連 (女性)

	pQCT			DXA					骨代謝マーカー			
	D50	D100	P100	全身	腰椎	大腿骨頸部	大転子	ワード三角	オステオカルシン	BAP	NTx	DPD
	総活動時間											
総余暇活動時間				+	+	+	+					
2.5Mets以上												
4.5Mets以上											+	
6.5Mets以上				-		-						
総労働活動時間					-							
1.5Mets以上												
2.5Mets以上	-										+	
4.5Mets以上												
7.5Mets以上												
青年期余暇身体活動				+	+	+	+	+				

年齢・BMIを調整したSpearman偏相関による (有意な正の相関を+で、負の相関を-で表した)

表5. T2CビタミンD受容体遺伝子多型別にみた骨密度

	男性			女性		
	CC	CT/TT	p	CC	CT/TT	p
pQCT (mg/cm <sup>3</sup> )						
D50	273.8 ± 3.3	262.5 ± 2.7	**	181.3 ± 3.6	187.6 ± 3.0	NS
D100	547.6 ± 4.7	536.6 ± 3.8	+	480.3 ± 5.9	488.8 ± 5.0	NS
P100	1193.1 ± 7.3	1180.5 ± 5.9	NS	1143.4 ± 10.1	1159.8 ± 8.5	NS
DXA (g/cm <sup>3</sup> )						
全身骨	1.094 ± 0.005	1.083 ± 0.004	+	0.960 ± 0.006	0.969 ± 0.005	NS
大腿骨頸部	0.764 ± 0.005	0.747 ± 0.004	*	0.672 ± 0.005	0.682 ± 0.005	NS
大転子	0.676 ± 0.005	0.664 ± 0.004	+	0.564 ± 0.005	0.575 ± 0.004	NS
ワード三角	0.565 ± 0.007	0.544 ± 0.005	+	0.499 ± 0.008	0.513 ± 0.007	NS
腰椎	0.987 ± 0.008	0.981 ± 0.006	NS	0.863 ± 0.008	0.868 ± 0.007	NS

Student t検定による。(+: p<0.10, \*: p<0.05, \*\*: p<0.01, NS; not significant)

表6. A3731-GピタミンD受容体遺伝子多型別にみた骨密度

	男性				女性			
	GG	GA/AA	P	P	GG	GA/AA	P	
pQCT (mg/cm <sup>3</sup> )								
D50	265.7 ± 3.5	266.7 ± 2.6	NS		186.2 ± 3.7	183.6 ± 2.9	NS	
D100	540.2 ± 5.0	540.5 ± 3.7	NS		488.0 ± 6.2	482.9 ± 4.8	NS	
P100	1182.3 ± 7.8	1186.4 ± 5.7	NS		1155.7 ± 10.6	1149.9 ± 8.3	NS	
DXA (g/cm <sup>3</sup> )								
全身骨	1.088 ± 0.005	1.087 ± 0.004	NS		0.965 ± 0.006	0.964 ± 0.005	NS	
大腿骨頸部	0.750 ± 0.006	0.754 ± 0.004	NS		0.679 ± 0.006	0.676 ± 0.004	NS	
大転子	0.667 ± 0.005	0.669 ± 0.004	NS		0.571 ± 0.005	0.570 ± 0.004	NS	
ワード三角	0.548 ± 0.007	0.555 ± 0.0	NS		0.509 ± 0.008	0.505 ± 0.006	NS	
腰椎	0.985 ± 0.008	0.981 ± 0.0	NS		0.869 ± 0.008	0.863 ± 0.007	NS	

Student t検定による。(+: p<0.10, \*: p<0.05, \*\*: p<0.01, NS; not significant)

表7. T2C多型別の全身反応時間と骨密度との関係

	男性			女性		
	CC	回帰係数の差	CT/TT	CC	回帰係数の差	CT/TT
D50						
D100						
P100			-			
全身骨	+++	>>>	++		<	+
大腿骨頸部	+++	>>>	+++			+
大転子	+++	>>>	+++	+	<<	
ワード三角	+++	>>>	++			
腰椎						
オステオカルシン						
骨性ALP						
NTx						
DPD					>	-

年齢、BMIを調整した一般化線形解析による  
全身反応時間と骨密度との関係

正の回帰係数 +; p<0.05, ++; p<0.01, +++; p<0.001  
負の回帰係数 -; p<0.05, --; p<0.01, ---; p<0.001

回帰係数のSNP多型間での差の検定

不等号の向きは回帰係数の大小関係を示す  
< または >; p<0.05, << または >>; p<0.01  
<<< または >>>; p<0.001

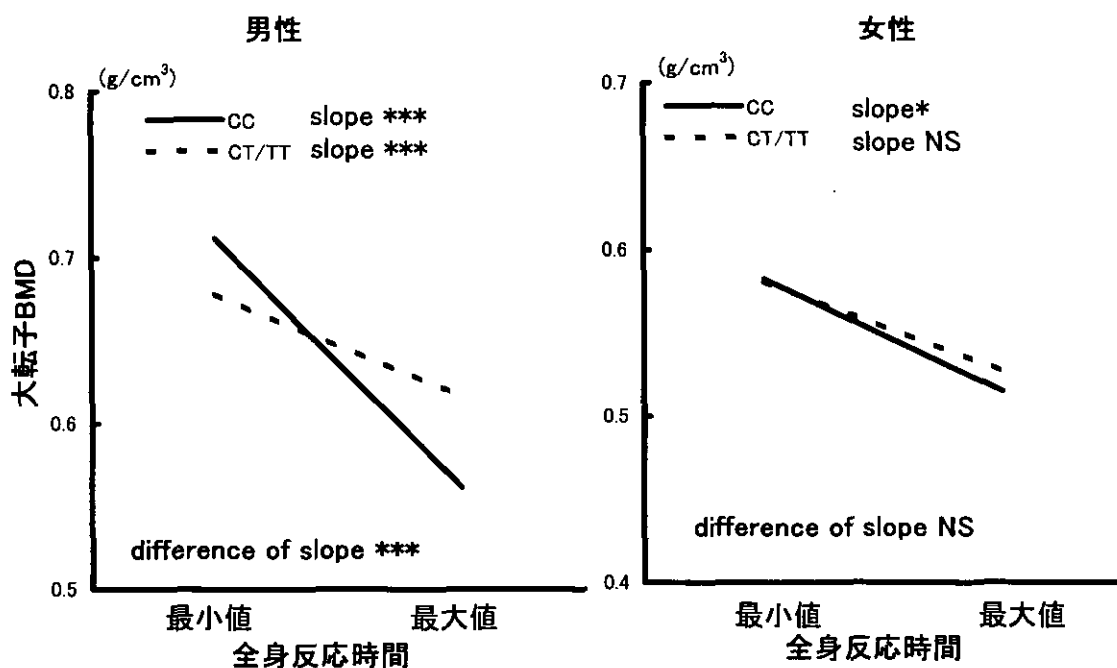


図1. T2C多型別の全身反応時間と大転子骨密度との関係

年齢、BMIを調整した一般化線形解析による  
回帰係数の有意性、回帰係数の差

\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001, NS; not significant

X軸の全身反応時間はNILS-LSAにおける最小値と最大値を示す

表8. T2C多型別の脚伸展パワーと骨密度との関係

	男性			女性		
	CC	回帰係数の差	CT/TT	CC	回帰係数の差	CT/TT
D50						
D100						
P100			-			
全身骨	+++	>>>	++	<		+
大腿骨頸部	+++	>>>	+++			+
大転子	+++	>>>	+++	+	<<	++
ワード三角	+++	>>>	++			
腰椎						
オステオカルシン						
骨性ALP						
NTx						
DPD				>		-

年齢、BMIを調整した一般化線形解析による  
脚伸展パワーと骨密度との関係

正の回帰係数 +; p<0.05, ++; p<0.01, +++; p<0.001  
負の回帰係数 -; p<0.05, --; p<0.01, ---; p<0.001

回帰係数のSNP多型間での差の検定

不等号の向きは回帰係数の大小関係を示す  
< または >; p<0.05, << または >>; p<0.01  
<<< または >>>; p<0.001

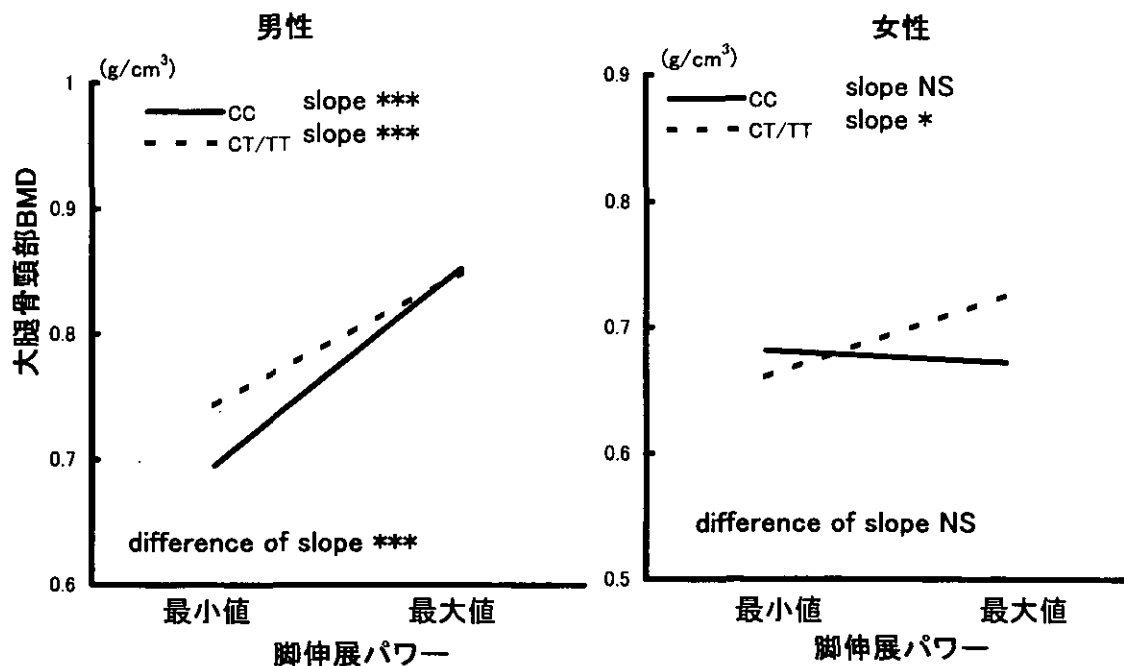


図2. T2C多型別の脚伸展パワーと大腿骨頸部骨密度との関係

年齢、BMIを調整した一般化線形解析による  
回帰係数の有意性、回帰係数の差

\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001, NS; not significant  
X軸の脚伸展パワーはNILS-LSAにおける最小値と最大値を示す



表9. T2C多型別の4.5Mets以上の余暇時間と骨密度との関係

	男性			女性		
	CC	vs	CT/TT	CC	vs	CT/TT
D50	++	>>				
D100						
P100						
全身骨	+++	>>>				
大腿骨頸部	+++	>>				
大転子	+++	>>>				
ワード三角	++	>				
腰椎	++	>				
オステオカルシン	---	<<<	-	+	>	
骨性ALP			-			
NTx						+
DPD						

年齢、BMIを調整した一般化線形解析による

4.5Mets以上の余暇時間と骨密度との関係 正の回帰係数 +; p<0.05, ++; p<0.01, +++; p<0.001  
負の回帰係数 -; p<0.05, --; p<0.01, ---; p<0.001

回帰係数のSNP多型間での差の検定

不等号の向きは回帰係数の大小関係を示す  
< または >; p<0.05, << または >>; p<0.01  
<<< または >>>; p<0.001

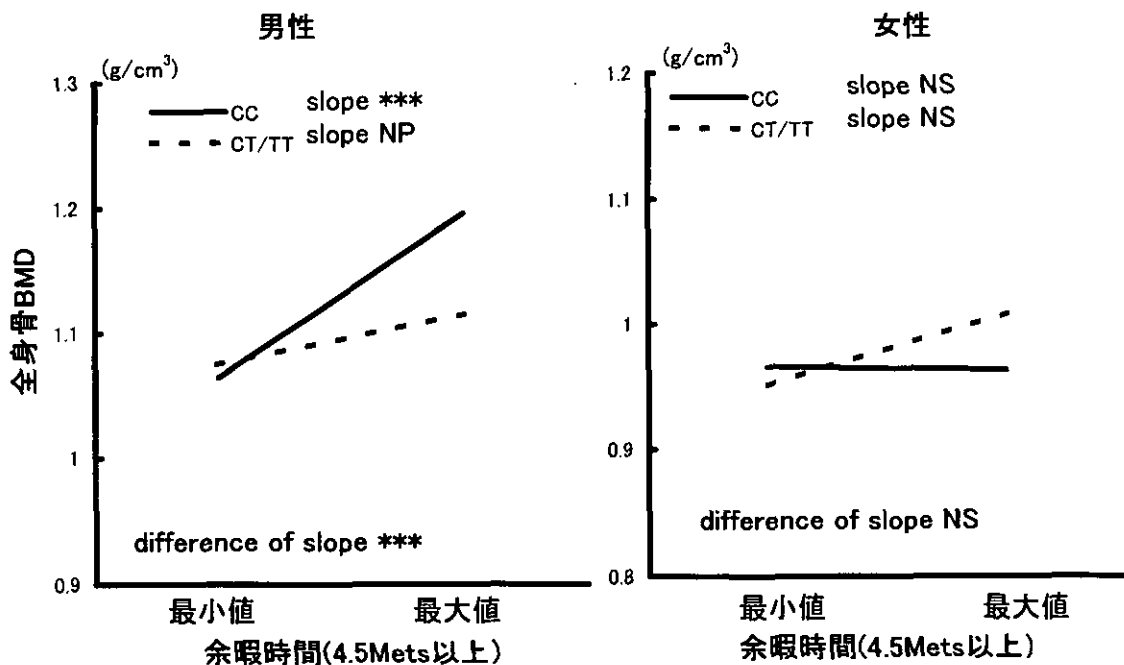


図3. T2C多型別の4.5Mets以上余暇活動時間と全身骨骨密度との関係  
年齢、BMIを調整した一般化線形解析による  
回帰係数の有意性、回帰係数の差

\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001, NS; not significant

X軸の4.5Mets以上の余暇時間はNILS-LSAIにおける最小値と最大値を示す

表10. A-3731G多型別の上体起こし回数と骨密度との関係

	男性			女性		
	GG	vs	GA/AA	GG	vs	GA/AA
D50						
D100						-
P100		<	+			-
全身骨		<	+			
大腿骨頭部						
大転子		<<	+++		<<<	+++
ワード三角		<	++			
腰椎	+					
オステオカルシン						
骨性ALP						
NTx						
DPD	-	>>>	---		>	-

年齢、BMIを調整した一般化線形解析による  
上体起こし回数と骨密度との関係

正の回帰係数 +; p<0.05, ++; p<0.01, +++; p<0.001  
負の回帰係数 -; p<0.05, --; p<0.01, ---; p<0.001

回帰係数のSNP多型間での差の検定

不等号の向きは回帰係数の大小関係を示す  
< または >; p<0.05, << または >>; p<0.01  
<<< または >>>; p<0.001

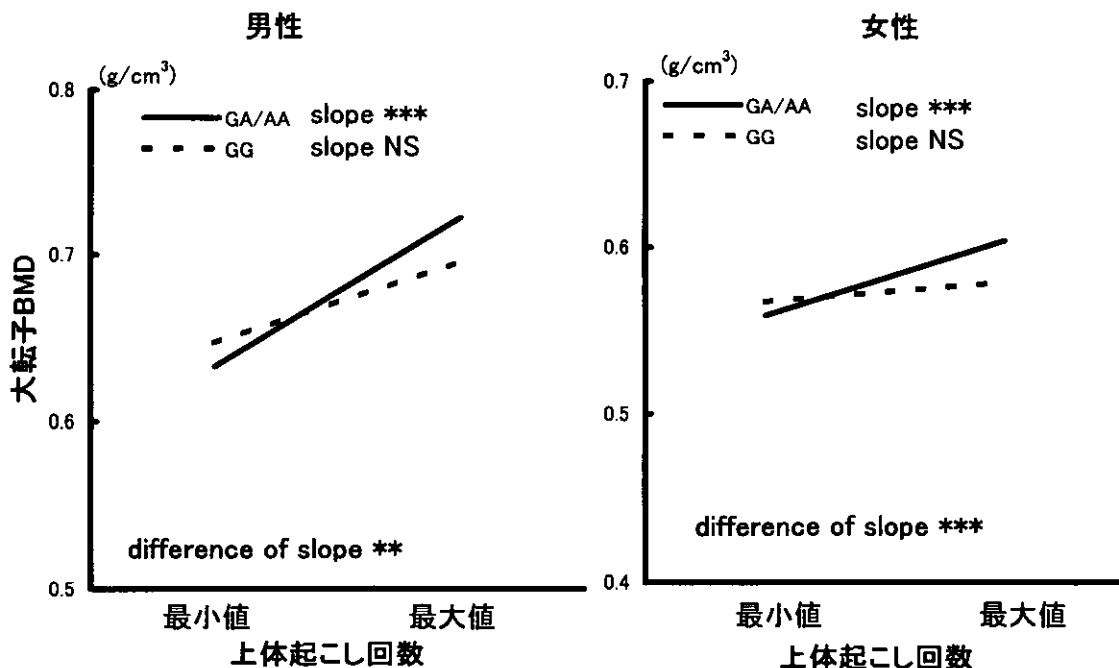


図4. A-3731G多型別の上体起こし回数と大転子骨密度との関係

年齢、BMIを調整した一般化線形解析による  
回帰係数の有意性、回帰係数の差

\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001, NS; not significant  
X軸の上体起こし回数はNILS-LSAにおける最小値と最大値を示す

表11. A-3731G多型別の一日常消費エネルギーと骨密度との関係

	男性		女性	
	GG	vs GA/AA	GG	vs GA/AA
D50				
D100				
P100	-	<<		
全身骨		<<<	<	++
大腿骨頸部	+	<<<	<<	+++
大転子		<<<	<<	+++
ワード三角		<<	<<	++
腰椎		<<	<	++
オステオカルシン				
骨性ALP				
NTx				
DPD		>		-

年齢、BMIを調整した一般化線形解析による  
一日常消費エネルギーと骨密度との関係

正の回帰係数 +; p<0.05, ++; p<0.01, +++; p<0.001  
負の回帰係数 -; p<0.05, --; p<0.01, ---; p<0.001

回帰係数のSNP多型間での差の検定

不等号の向きは回帰係数の大小関係を示す  
< または >; p<0.05, << または >>; p<0.01  
<<< または >>>; p<0.001

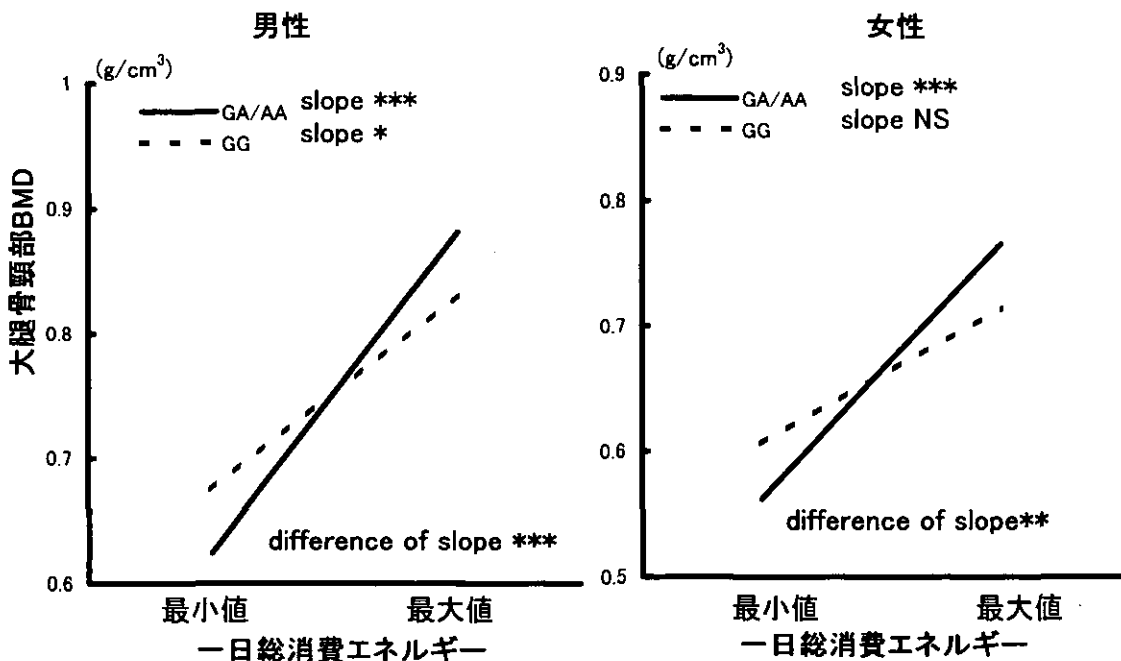


図5. A-3731多型別の一日常消費エネルギーと大腿骨頸部骨密度との関係  
年齢、BMIを調整した一般化線形解析による  
回帰係数の有意性、回帰係数の差

\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001, NS; not significant  
X軸の一日常消費エネルギーはNILS-LSAにおける最小値と最大値を示す

表12. A-3731G多型別の総余暇時間と骨密度との関係

	男性			女性		
	GG	vs	GA/AA	GG	vs	GA/AA
D50						
D100						
P100						
全身骨		<	++		<	+
大腿骨頸部		<<<	+	+	<<<	+++
大転子		<<	++		<<	+++
ワード三角			+			+
腰椎			+			+
オステオカルシン			-			
骨性ALP						
NTx						
DPD		>	--			

年齢、BMIを調整した一般化線形解析による  
総余暇時間と骨密度との関係

正の回帰係数 +; p<0.05, ++; p<0.01, +++; p<0.001  
負の回帰係数 -; p<0.05, --; p<0.01, ---; p<0.001

回帰係数のSNP多型間での差の検定

不等号の向きは回帰係数の大小関係を示す  
< または >; p<0.05, << または >>; p<0.01  
<<< または >>>; p<0.001

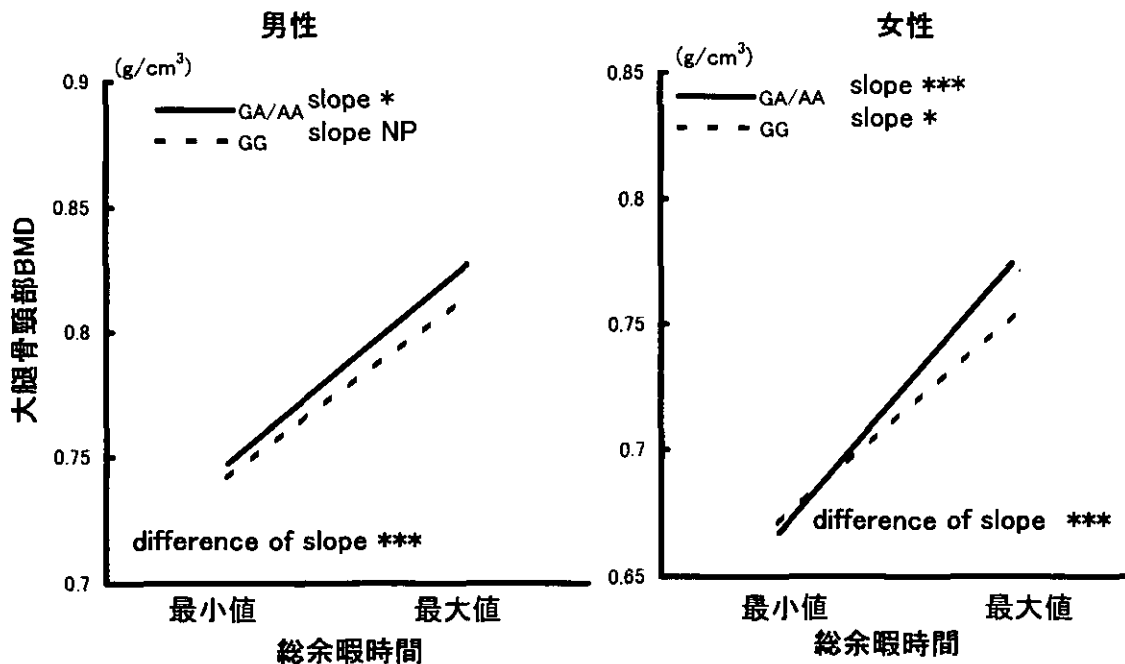


図6. A-3731G多型別の総余暇活動時間と大腿骨頸部骨密度との関係  
年齢、BMIを調整した一般化線形解析による  
回帰係数の有意性、回帰係数の差

\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001, NS; not significant  
X軸の総余暇時間はNILS-LSAにおける最小値と最大値を示す

分担研究報告書

栄養摂取の骨量減少予防効果と遺伝子の関与に関する研究

分担研究者 下方 浩史

長寿医療研究センター疫学研究部長

研究要旨 「老化に関する長期縦断疫学研究（NILS-LSA）」の第1次調査参加者を対象に栄養摂取と骨密度の関連を検討するとともに、ビタミンD受容体(VDR)のA-3731GおよびT2Cの多型がカルシウムと骨密度との間の関係に及ぼす影響について検討した。食物摂取量、栄養素摂取量は骨密度と関連していたが、男女で有意な相関を示す項目に違いがあった。VDRは男性のT2C多型で骨密度に有意な差が得られ、A-3731G多型では骨密度に差はなかったが、カルシウム摂取量と骨密度との関連に注目すると、どちらの多型でも変異の有無によってカルシウム摂取量の骨密度への影響が異なり、特に全体としての骨密度に差が認められなかったA-3731G多型でも、カルシウム摂取量による骨密度に大きな違いがあった。カルシウムの骨密度減少予防効果は男性ではVDRの多型によって異なることが示唆された。今後、さまざまな環境因子まで含めた遺伝子多型と骨粗鬆症との間の幅広い検討を行っていく必要がある。

A. 研究目的

加齢に伴う骨密度の減少は、高齢者の骨粗鬆症や骨折の最も重要な要因であり、骨密度の減少に影響を与える因子についての検討、そしてその結果から予防医療への展開は老年医学の大きな課題のひとつである。骨粗鬆症は遺伝的な素因も重要であるが、素因があっても必ずしも発症するわけではない。遺伝的要素とともに環境因子や生活習慣など多くの要因が複雑に関与する。本研究の目的は生活要

因のうちでも重要な要因のひとつである栄養摂取の骨密度との関連と、骨密度に対する栄養と遺伝子と相互作用について明らかにすることである。

B. 研究方法

1. 対象

研究の対象は、「国立長寿医療研究センター老化に関する長期縦断疫学研究（NILS-LSA）」の第1次調査参加者1962名である。調査参加者は愛知県大府

市および知多郡東浦町の40歳から79歳までの住民から年齢、性別に層化し無作為抽出されて選ばれている。

## 2. 骨密度

### 1) pQCT

末梢骨骨定量CT (pQCT)はスイスScanco社のDensiscan 1000を使用して測定を行った。スキャンは橈骨遠位端で10スキャン、橈骨骨幹部で6スキャン、合計16スキャンである。スキャン厚は1mm、スキャンの間隔は1.5mmである。橈骨遠位端は海綿骨と皮質骨から成り、全断面の骨密度D100と、中央部の海綿骨部の骨密度D50を計算している。また橈骨骨幹部は皮質骨であり、全断面の骨密度P100を計算している。

### 2) DXA

米国Hologic社の二重X線吸収装置(DXA)QDR4500にて全身骨、左右の大腿骨(頸部、大転子部、ワード三角)、腰椎の計4スキャンの各測定を行った。

## 3. 栄養調査

秤量法と写真記録法を併用した3日間の食事調査によって、食物摂取量および栄養素摂取量を推定した。

## 4. 遺伝子検査

調査参加者のEDTA採血血漿からDNAを分離し、凍結保存している。この保存DNAを用いて、ビタミンD受容体(VDR)のA-3731GおよびT2Cの多型について、蛍光法によるアレル特異DNAプライマー測定システム(東洋紡)を用いてタイピングを行った。

## 5. 解析方法

栄養摂取と骨密度に関しては性別に、年齢及びBMIでおよびエネルギー

摂取量で調整した偏相関係数を求めた。遺伝子多型は多数を占める多型を野生群、少数の多型のホモおよびヘテロの多型を変異群とし、野生群と変異群との間での骨密度の違いについてt検定で解析した。カルシウム摂取量と骨密度との関連についての遺伝子多型の影響は、一般線形モデルで年齢、BMI、エネルギー摂取量を調整して、骨密度に対するカルシウム摂取量の回帰係数を野生群および変異群で求めてそれぞれの有意性の検定を行うとともに、野生群と変異群の回帰係数の差についても有意性を検討した。

### (倫理面への配慮)

本研究は、国立中部病院における倫理委員会での研究実施の承認を受けた上で実施し、基幹施設調査の対象者全員からインフォームドコンセントを得ている。

## C. 研究結果

### 1. 栄養摂取と骨密度

骨密度と食物摂取量との関係では男性で乳製品、野菜、果実類(表1)、女性でキノコ類、嗜好飲料類が正の相関を、は卵類が骨密度と負の相関を示した(表2)。男女ともにエネルギー摂取量は骨密度と強く相関していた。男性ではカルシウム、リン、カリウム、食物繊維、ビタミン類と(表3)、女性では脂質およびビタミン類と骨密度が正相関し、女性では炭水化物摂取量が骨密度と負の相関を示した(表4)。

### 2. VDR遺伝子多型と骨密度

VDRのT2C多型では男性で野生型(C

C) が変異型 (CT/TT) 比して骨密度が高かったが (表 5)、A-3731G 多型では変異による骨密度の差は男女とも認められなかった (表 6)。

### 3. カルシウム摂取と骨密度との関連に対する VDR 遺伝子多型の影響

カルシウム摂取量の骨密度への影響が男性では T2C の野生型 (CC) が変異型 (CT/TT) よりも、A-3731G 多型では変異型 (GA/AA) が野生型 (GG) よりも強かった。女性では T2C 多型および A-3731G 多型の影響はほとんど認められなかった (表 7, 8)。この関係を図で示すと、pQCT での橈骨遠位海綿骨の骨密度は A-3731G 多型に変異があると、カルシウム摂取で有意に高くなるが ( $p=0.004$ )、変異がない者ではカルシウム摂取による骨密度への影響はない。またカルシウム摂取の骨密度への影響は野生群と変異群で有意な違いがある ( $p=0.015$ )。一方、女性では変異のあるなしにかかわらずカルシウムの骨密度への影響はなかった (図 1)。同様な関係は DXA による腰椎の骨密度でも認められる (図 2)。T2C 多型は pQCT の橈骨皮質骨の骨密度である P100 について男性では野生群でも変異群でもカルシウム摂取により有意に骨密度は増加するが (それぞれ  $p=0.032$ ,  $p=0.018$ )、その増加量は野生群が変異群よりも有意に大きかった ( $p=0.011$ )。女性では野生群、変異群ともにカルシウム摂取による骨密度の違いは認められなかった。腰椎骨密度とカルシウム摂取との関係では、男性の野生群のみで有意な関連が認められた ( $p=0.015$ )。

### 4. ビタミン D 摂取量と骨密度との関連に対する VDR 遺伝子多型の影響

ビタミン D の摂取量と骨密度との関連については VDR の多型による影響は男女ともに認められなかった (表 9, 10)。

### D. 考察

食物摂取量、栄養素摂取量は骨密度と関連していたが、男女で有意な相関を示す項目に違いがあった。また VDR は男性の T2C 多型で骨密度に有意な差が得られ、A-3731G 多型では骨密度に差はなかったが、カルシウム摂取量と骨密度との関連に注目すると、どちらの多型でも変異の有無によってカルシウム摂取量の骨密度への影響が異なり、特に全体としての骨密度に差が認められなかった A-3731G 多型で、カルシウム摂取量による骨密度に大きな違いがあった。カルシウムの骨密度減少予防効果は男性では VDR の多型によって異なることが示唆された。VDR と骨密度については多くの報告がなされているがその結果は必ずしも一致しない。今回の VDR の検討でも A-3731G 多型は全体として骨密度との関連は認められなかったが、カルシウム摂取の少ない群では変異群の方が骨密度は低く、カルシウムの摂取が多い群では骨密度が高かった。したがって対象集団のカルシウム摂取量で遺伝子変異と骨密度の関係が逆転してしまう。こうしたことがあって必ずしも遺伝子多型と骨密度との関連についての結論が報告によって一致しないと思われる。今後、さまざまな環境因子まで含めた遺伝子多型と骨粗鬆症との間の幅広い検討を行っていく必

要がある。

## E. 結論

食物摂取量、栄養素摂取量は骨密度と関連しており、男女で有意な相関を示す項目に違いがあった。また男性では VDR の遺伝子多型によりカルシウムと骨密度との間の関係に違いが認められた。

## F.健康危険情報

なし

## G.研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Shimizu N, Nomura. H, Ando F, Niino N, Miyake Y, Shimokata H: Refractive Errors and Associating Factors with Myopia in Adult Japanese Population. *Jpn J Ophthalmol* 47; 6-12, 2003.
- 2) Okura T, Koda M, Ando F, Niino N, Shimokata H: Relationship of resting energy expenditure with body fat distribution and abdominal fatness in Japanese population.. *J Physiol Anthropol* 22(1); 47-52, 2003.
- 3) 坪井さとみ、新野直明、安藤富士子、藤本よし子、斎藤伊都子、加藤美羽子、下方浩史：高齢者の入院または死が家族の「死への不安」に及ぼす影響。家族看護学研究 8(2), 181-187, 2003.
- 4) Kohara K, Fujisawa M, Ando F, Tabara Y, Niino N, Miki T, Shimokata H: MTHFR Gene Polymorphism as Risk Factor for Silent Brain Infarcts and White Matter Lesions in Japanese General Population: NILS-LSA Study. *Stroke*, 34(5); 1130-1135, 2003.
- 5) Uchida Y, Nakashima T, Ando F, Niino N, Shimokata H: Prevalence of self-perceived auditory problems and their relation to audiometric thresholds in a middle-aged to elderly population.. *Acta Otolaryngol* 123(5):618-626, 2003.
- 6) Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H: Association of polymorphisms of interleukin-6, osteocalcin, and vitamin D receptor genes, alone or in combination, with bone mineral density in community-dwelling Japanese women and men *J Clin Endocrinol Metab* 88(7); 3372-3378, 2003.
- 7) Okura T, Koda M, Ando F, Niino N, Ohta S, Shimokata H: Association of polymorphisms in the estrogen receptor alpha gene with body fat distribution in middle-aged and older Japanese population. *Intern J Obes* 27(9):1020-1027, 2003.
- 8) Nomura H, Ando F, Niino N, Shimokata H, Miyake Y: Age-related change in contrast sensitivity among Japanese adults. *Jpn J Ophthalmol* 47;299-303, 2003.
- 9) Okura T, Koda M, Ando F, Niino N, Tanaka M, Shimokata H: Association of the mitochondrial DNA 15497G/A polymorphism with obesity in a middle-aged and elderly Japanese population. *J Hum Genet* 113; 432-436, 2003.
- 10) Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H: Association of polymorphisms of the osteoprotegerin gene with bone mineral density in Japanese women but not men.



Mol Genet Metab 80; 344-349, 2003.

11) Mogi N, Umegaki H, Hattori A, Maeda N, Miura H, Kuzuya M, Shimokata H, Ando F, Iguchi A: Cognitive Function in Japanese Elderly with Type 2 Diabetes Mellitus. J Diabetes and its complication, 2003 (in press).

12) Yamada Y, Ando F, Niino N, Miki T, Shimokata H: Association of Polymorphisms of Paraoxonase 1 and 2 Genes with Bone Mineral Density in Community-Dwelling Japanese. J Hum Genet 48(9):469-75, 2003.

13) Iwano M, Nomura H, Ando F, Niino N, Miyake Y, Shimokata H: Visual Acuity in a Community-Dwelling, Japanese Population and Factors Associated with Visual Impairment. Jpn J Ophthalmol 48, 37-43, 2004.

14) Ohsawa I, Kamino K, Nagasaka K, Ando F, Niino N, Shimokata H, Ohta S: Genetic deficiency of a mitochondrial aldehyde dehydrogenase increases serum lipid peroxides in community-dwelling females. J Hum Genet 48; 407-409, 2003.

15) Umegaki H, Ando F, Shimokata H, Yamamoto S, Nakamura A, Endo E, Kuzuya M, Iguchi A: Factors associated with long hospital stay in Geriatric wards in Japan. Geriatrics and Gerontology International 3(2):120-127,2003.

16) Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H: Association of a polymorphism of the dopamine receptor D4 gene with bone mineral density in Japanese men. J Hum Genet 48: 629-633, 2003.

17) Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H: Association of a polymorphism of the matrix metalloproteinase-9 gene with bone mineral density in Japanese men. Metabolism 2003 (in press).

18) Fukukawa Y, Nakashima C, Tsuboi S, Niino N, Ando F, Kosugi S, Shimokata H: The impact of health problems on depression and activities in middle-aged and older adults: Age and social interactions as moderators. J Gerontol B Psychol Sci 2003 (in press).

19) 福川康之、中島千織、坪井さとみ、齊藤伊都子、小杉正太郎、下方浩史：交代勤務スケジュールが看護師の気分変動に及ぼす影響。心理学研究，74(4); 354-361,2003.

20) Nomura H, Ando F, Niino N, Shimokata H, Miyake Y. The relationship between intraocular pressure and refractive errors adjusting for age and central corneal thickness. Ophthalm Physiol Opt 24; 41-45, 2004.

21) Miyasaka K, Yoshida Y, Matsushita S, Higuchi S, Maruyama K, Niino N, Ando F, Shimokata H, Ohta S, Funakoshi A: Association of cholecystokinin-A receptor gene polymorphism with alcohol dependence in a Japanese population. Alcohol & Alcoholism 39(1); 1-4, 2003.

22) Miyasaka K, Yoshida Y, Matsushita S, Higuchi S, Shiorakawa O, Shimokata H, Funakoshi A: Association of cholecystokinin-A receptor gene polymorphisms and panic disorder in Japanese. American Journal of Medical

Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics 118B; 29-31, 2003.

23) Iwao N, Iwao S, Muller DC, Koda M, Ando F, Shimokata H, Kobayashi F, Andres R: Differences in the relationship between lipid CHD risk factors and body composition in Caucasians and Japanese. *Int J Obes* 2004 (in press).

24) 坪井さとみ、福川康之、新野直明、安藤富士子、下方浩史：地域在住の中高年者の抑うつに関連する要因：その年齢差と性差。心理学研究 2004（印刷中）

25) 下方浩史、安藤富士子：日本人の長寿要因。日本医事新報 4119;100, 2003.

26) Shimokata H. ed: Monograph National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging NILS-LSA The First Wave November, 1997~April, 2000, 2003.

27) Shimokata H. ed: Monograph National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging NILS-LSA The Second Wave April, 2000 ~ May, 2002, 2003.

28) Ohta S, Ohsawa I, Kamino K, Ando F, Shimokata H: Mitochondrial ALDH2 Deficiency as an Oxidative Stress. *Ann NY Acad Sci*, 2003 (in press).

29) 下方浩史、安藤富士子：生理的老化と病的老化。Medicina 40(10); 1636-1637, 2003.

30) 安藤富士子、下方浩史：加齢変化と老年症候群。総合臨床。52(7): 2060-2065, 2003.

31) 下方浩史：痴呆症学－本邦の疫学統

計。日本臨床 2004 印刷中

32) 下方浩史：高齢者の栄養と健康－新たな考え方。全国在宅訪問栄養指導研究会ニュースレター 15; 2, 2003.

33) 下方浩史：老化と生活習慣病。からだの科学 233(11); 97, 2003.

34) 下方浩史：高齢者栄養管理の必要性。ヘルスケア・レストラン 11(12); 16-17, 2003.

35) Shimokata H, Ando F, Fukukawa Y: Interactions between health and psychological changes in Japanese - the NILS-LSA. *Geriatrics and Gerontology International* 2003 (in press).

36) 下方浩史、安藤富士子：日本の老化・老年病疫学への新たなストラテジー。日本老年医学会雑誌 40(6); 569-572, 2003.

37) 安藤富士子、福川康之、中島千織、藤澤道子、新野直明、下方浩史：男性ホルモンの加齢変化と生活機能自立度（活動能力指標）との関連 日本未病システム学会雑誌 9(2)275-278, 2003.

38) 下方浩史、西田裕紀子、新野直明、安藤富士子：Klotho 遺伝子 G-395A 多型と認知機能障害 日本未病システム学会雑誌 10(2), 2004 印刷中。

39) 安藤富士子、藤澤道子、新野直明、下方浩史：Werner helicase の遺伝子変異と地域在住中高年者の血圧・心疾患。日本未病システム学会雑誌 10(2), 2004 印刷中。

40) 西田裕紀子、新野直明、小笠原仁美、福川康之、安藤富士子、下方浩史：地域在住高年者の転倒恐怖感に関連する要因の検討。日本未病システム学会雑誌 10(2), 2004 印刷中。

- 41) 譽田英喜、新井康司、角保徳、藤澤道子、安藤富士子、新野直明、下方浩史：中高年者の口腔所見に関する研究。日本未病システム学会雑誌 10(2), 2004 印刷中。
- 42) 下方浩史：体脂肪分布と合併症、身体活動量、フィットネスの関連。臨床スポーツ医学 21(7), 2004 印刷中。
- 43) 下方浩史：長寿科学の今後の展開。臨床栄養 104(6), 2004 印刷中
- 44) 下方浩史：高齢者の検査値－高齢者における基準値と評価の留意点。老年医学(荻原俊男編)。朝倉書店、東京、pp42-46、2003。
- 45) 下方浩史、安藤富士子：老化に関する長期縦断疫学研究。老年医療史と展望(日本老年医学会編)、メディカルビュー社、218-221、東京、2003。
- 46) 下方浩史：老年病へのアプローチ。長寿科学事典(祖父江逸朗監修)。医学書院、東京、186、2003。
- 47) 下方浩史：老化と加齢。長寿科学事典(祖父江逸朗監修)。医学書院、東京、186、2003。
- 48) 下方浩史：生物学的年齢。長寿科学事典(祖父江逸朗監修)。医学書院、東京、188-189、2003。
- 49) 下方浩史：加齢曲線。長寿科学事典(祖父江逸朗監修)。医学書院、東京、189、2003。
- 50) 下方浩史：老化と生理機能。長寿科学事典(祖父江逸朗監修)。医学書院、東京、196、2003。
- 51) 下方浩史：検査値の変動。長寿科学事典(祖父江逸朗監修)。医学書院、東京、254-255、2003。
- 52) 下方浩史：老化と老年病の疫学。長寿科学事典(祖父江逸朗監修)。医学書院、東京、284、2003。
- 53) 下方浩史：加齢研究の方法。長寿科学事典(祖父江逸朗監修)。医学書院、東京、284-285、2003。
- 54) 下方浩史：疫学。標準理学療法学。専門分野 基礎理学療法学。内山 靖編 東京、医学書院、2003 (印刷中)。
- 55) 下方浩史：高齢者の栄養管理とチームケア－栄養評価。高齢者の疾病と栄養改善へのストラテジー(斎藤昇、高橋龍太郎編)、pp412-416。第一出版、東京、2003。
- 56) 下方浩史：日本初「老化の総合的研究」が明かす、「老ける人」と「老けない人」はここが違う！扶桑社、東京、2003。
- 57) 下方浩史：高齢者の栄養と食生活。ウエルネス公衆栄養学 第5版(沖増哲編)、pp.195-205、医歯薬出版、東京、2004。
- 58) 下方浩史：公衆疫学の考え方と方法。ウエルネス公衆栄養学 第5版(沖増哲編)、pp.35-47、医歯薬出版、東京、2004。
- 59) 下方浩史：公衆栄養学における情報処理をどうおこなうか。ウエルネス公衆栄養学 第5版(沖増 哲編)、pp.64-70。医歯薬出版、東京、2004。
- 60) 下方浩史：高齢者の定義および人口動態。老年学。標準理学療法・作業療法学。専門基礎分野(改訂版)。大内尉義編 東京、医学書院、2004 印刷中。
- 61) 下方浩史：高齢者の喫煙と生活習慣病。老年病ガイドブック 第3巻 高齢者の生活習慣病の診療の実際。井藤英喜編 東京、メジカルビュー社、2004 印刷

中.

## 2. 学会発表

- 1) 丹下智香子、福川康之、中島千織、坪井さとみ、新野直明、安藤富士子、下方浩史：成人中・後期における死に対する態度(4)－加齢に伴う変化の縦断的検討. 日本心理学会第 67 回大会. 東京. 2003 年 9 月 13 日～15 日
- 2) 坪井さとみ、福川康之、中島千織、丹下智香子、新野直明、安藤富士子、下方浩史：中高年期の主観的年齢－自己若年視の年代差・性差・その関連要因. 第 67 回日本心理学会. 東京. 2003 年 9 月 13 日～15 日
- 3) 福川康之、中島千織、坪井さとみ、丹下智香子、新野直明、安藤富士子、下方浩史：友人との死別が中高年の抑うつ傾向に及ぼす影響. 第 67 回日本心理学会. 東京. 2003 年 9 月 13 日～15 日.
- 361) 今井具子、森圭子、安藤富士子、新野直明、下方浩史：地域在住者の栄養調査における栄養補助食品の影響. 第 57 回日本栄養・食糧学会. 福岡. 2003 年 5 月 19 日.
- 4) Ando F, Fujisawa M, Abbott RD, Niino N, Shimokata H: The Association Between Serum Sialic Acid and Intima-Media Thickness of the Common Carotid Arteries in Japanese Men with Diabetes . Second Asia Pacific Scientific Forum of American Heart Association. June 8-10, 2003.
- 5) 下方浩史：日本の老化・老年病疫学への新たなストラテジー 特別講演「日本の長寿科学基礎研究の最前線」 第 4 5

回日本老宇年医学会学術集会. 名古屋、2003 年 6 月 19 日

- 6) 安藤富士子、藤澤道子、新野直明、下方浩史：高齢期 Andropause の循環器系検査における特徴. 第 4 5 回日本老宇年医学会学術集会. 名古屋. 2003 年 6 月 20 日
- 7) 梅垣宏行、安藤富士子、下方浩史、山本さやか、中村了、遠藤英俊、葛谷雅文、井口昭久：大学附属病院老年科病棟における長期入院に関わる因子の検討. 日本老年医学会
- 8) 新野直明、福川康之、中島千織、小坂井留美、安藤富士子、下方浩史、野村秀樹、安村誠司、杉森裕樹：高齢者における抑うつ症状の有無と関連する要因について. 第 4 5 回日本老宇年医学会学術集会. 名古屋. 2003 年 6 月 18 日.
- 9) 甲田道子、大蔵倫博、竹村真理枝、松井康素、安藤富士子、新野直明、下方浩史：高齢者の部位別身体組成の特徴. 第 4 5 回日本老宇年医学会学術集会. 名古屋. 2003 年 6 月 20 日.
- 10) 野村秀樹、福川康之、坪井さとみ、安藤富士子、新野直明、下方浩史：中高年者における眼底動脈硬化と抑うつ傾向との関連. 第 4 5 回日本老宇年医学会学術集会. 名古屋. 2003 年 6 月 20 日.
- 11) 道用亘、小坂井留美、新野直明、安藤富士子、下方浩史：中高年齢地域住民における歩行支持期中の歩幅と下肢関節運動の関係. 第 4 5 回日本老宇年医学会学術集会. 名古屋. 2003 年 6 月 20 日.
- 12) 小坂井留美、道用亘、都竹茂樹、竹村真理枝、松井康素、新野直明、安藤富士子、下方浩史：中高年者における余暇