20030196 (1/2)

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

老化因子と加齢に伴う身体機能変化に関する長期縦断的疫学研究

平成15年度総括・分担研究報告書

1/2

主任研究者　下 方 浩 史

平成16年（2004年）３月

内　容

Ⅰ．総括研究報告書
老化因子と加齢に伴う身体機能変化に関する長期縦断的疫学研究
国立長寿医療センター研究所疫学研究部部長　下方浩史

Ⅱ．分担研究報告書
1．施設型長期縦断疫学研究－長寿医療センター老化縦断研究（NILS-LSA）から
国立長寿医療センター研究所疫学研究部部長　下方浩史

3．地域在住高齢者における老年症候群の状況－認知機能・尿失禁について
東京都老人総合研究所副所長　鈴木隆雄

3．耐糖能異常者における健康感認知変容プログラムによる長期介入研究
九州大学健康科学センター・大学院人間環境学研究院教授　熊谷秋三

4．日本人大規模集団による横断的および縦断的解析－飲酒習慣と血清脂質に関する研究
名古屋大学大学院医学系研究科発育・加齢医学講座学助教授　葛谷雅文

5．地域在宅高齢者における神経学的所見の縦断的観察
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経病学講座
神経内科・老年病学分野教授　納　光弘

6．血中シアル酸と総頸動脈内膜中膜厚（IMT）－糖尿病との関連
国立長寿医療センター研究所長期縦断疫学研究室長　安藤富士子

Ⅲ．研究成果の刊行に関する一覧表

Ⅳ．研究成果の刊行物・別刷

Ⅴ．モノグラフ

Ⅰ．総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

総括研究報告書

老化因子と加齢に伴う身体機能変化に関する長期縦断的疫学研究

主任研究者　下方浩史　　国立長寿医療センター研究所疫学研究部長

研究要旨　日本人の老化および老年病に関する詳細な縦断的基礎データを収集蓄積し、日本人の老化像を明らかにし、老化および老年病に関する危険因子を解明して、高齢者の心身の健康を守り、老年病を予防する方法を見いだすことを目的に、医学・心理学・運動生理学・形態学・栄養学などの広い分野にわたっての学際的かつ詳細な老化の長期縦断研究を継続して行っている。基幹施設である長寿医療センターで行っている地域住民への詳細な疫学的調査に基づく老化に関する長期縦断疫学研究（NILS-LSA）は平成 14 年度に第 3 次調査を開始し、平成 16 年 2 月末現在で 2131 名の調査が終了している。また、各班員はそれぞれのコホートで縦断的個別研究を行い、NILS- LSA で実施できない詳細な神経学的所見の加齢変動や大規模な集団での検討で初めて証明できる出生コホート効果の検討などについて、班研究の中でそれぞれに成果が得られた。

下方浩史:国立長寿医療センター研究所疫学研究部長
鈴木隆雄：東京都老人総合研究所疫学研究部長
熊谷秋三：九州大学健康科学センター・大学院人間環境学研究院教授
葛谷雅文：名古屋大学医学部助教授
納　光弘：鹿児島大学医学部教授
安藤富士子:国立長寿医療センター研究所長期縦断疫学研究室長

A．研究目的

当研究班は老化や老年病の成因を疫学的に解明しその予防を進めていくために、医学・心理学・運動生理学・形態学・栄養学などの広い分野にわたっての学際的かつ詳細な老化に関する縦断的調査データの収集および解析を行うことを目的にしている。

B．研究方法

①国立長寿医療センター老化に関する長期縦断疫学研究（NILS-LSA）：基幹施設での地域住民を対象とした老化の学際的縦断調査である。調査対象者は、当センター周辺の愛知県大府市および知多郡東浦町の観察開始時年齢が 40 歳から 79 歳

までの地域住民からの無作為抽出者である。調査内容資料の郵送後、参加希望者に調査内容に関する説明会を実施し、文章による同意（インフォームドコンセント）の得られた者を対象者とした。対象は40、50、60、70代男女同数とし2年ごとに調査を行っている。追跡中のドロップアウトは、同じ人数の新たな補充を行い、定常状態として約2,400人のコホートとする。長寿医療研究センターの施設内で、頭部MRI、末梢骨定量的CT(pQCT)および二重X線吸収装置(DXA)の4スキャンでの骨量評価、老化・老年病関連DNA検査、包括的心理調査、運動調査、写真記録を併用した栄養調査など2000名をこえる対象者の全員に2年に一度ずつ、毎日7名を朝8時半から夕方5時まで業務として行っている。

②耐糖能異常者における長期介入研究

研究1：男性IGT/Type2DM患者37名を対象に約1年間の生活療法を行い、その前後に性ホルモン、75gOGTT、内臓脂肪面積、最大酸素摂取量(VO2max)などを測定した。研究2：男性IGT・Type2DM患者19名を対象に同様な介入を行い、その前後に研究1で測定した項目に加えレプチン、アディポネクチンを分析した。また、Type2DM（77名）に関して、レプチン、アディポネクチンの濃度3区分に対する代謝性症候群発現のオッズ比をロジスティック回帰分析より求めた。

③地域在住高齢者における神経所見の縦断的研究

1991年から2003年にわたり、人口流動の比較的少ない鹿児島県大島郡K町（人口7524名、男3618名、女3906名）の60歳以上の在宅高齢者（60歳以上の人口2410名、男性1005名、女性1405名）を対象に、神経内科専門医による神経学的診察を行った。K町を東西の2地区に分けて、それぞれの地区を隔年毎に健診した。

健診では、神経学的診察以外に、既往歴、生活習慣に関する問診、血圧、Mini Mental Scale Examination (MMSE)、心電図、血液検査、体脂肪率および管理栄養士による食生活を含む栄養状態の調査(エネルギー、たんぱく質、脂質、糖質、食物繊維リン、カリウム、鉄、ビタミンA、ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンC)を行った。

今回は、1991年－2001年、1992年－2002年、1993－2003年の各10年間隔で健診を受けた44名(初回健診時69.2±4.7歳、男性15名(平均年齢69.3±4.6歳)、女性29名（69.1±4.9歳）を対象として解析を行った。栄養調査との関連については、1995年から2000年の調査結果を用いて検討した。

④日本人大規模集団による飲酒習慣と血清脂質に関する縦断的研究

対象は2000年と2001年に愛知県内の人間ドックを受診した男性である。横断的解析の対象者は2000年のドック男性受診者で高脂血症の治療中の者を除く12550名である。縦断的解析の対象は2000年と2001年のドック検診を両方とも受診した男性で高脂血症の治療中の者を除く7579名である。飲酒習慣は生活基本調査をもとに、1）非飲酒群：飲まな

い（ほんの少量は飲む）、2）飲酒（非習慣的）群：2合位飲む（休肝日あり）、3）飲酒（習慣的）群：毎日2合以上飲む（休肝日なし）、とした。さらに喫煙習慣ならびに運動習慣についても調査を行った。採血は 12 時間以上の絶食後の早朝空腹時に行った。

⑤地域在住高齢者における生活機能や主観的健康度の7年間の経時的変化

1992 年7月に秋田県 N 村に在住していた 65 歳以上の村民のうち、会場招待型健康診査の受診者（748 名：男性 300 名、女性 448 名）を追跡対象者とした。調査項目は主観的健康度の他に、生活機能の指標として基本的日常生活動作（PADL：起立、入浴、食事、更衣）、手段的日常生活動作（IADL:老研式活動能力指標の下位尺度「手段的自立」の5項目）、知的能動性（老研式活動能力指標の下位尺度「知的能動性」の4項目）、社会的役割（老研式活動能力指標の下位尺度「社会的役割」の4項目）である。生活機能はそれぞれ「自立」・「非自立」の2段階で、主観的健康度は「健康」・「不健康」の2段階で評価した。

ベースライン調査翌年の 1993 年から 2000 年まで毎年実施された追跡調査のデータを、Generalized Estimating Equations（GEE）を用いて解析し（解析対象者 710 名：男性 285 名、女性 425 名）、生活機能や主観的健康度に加齢変化が認められるかどうか検討した。

⑥血中シアル酸と総頸動脈内膜中膜厚(IMT)—糖尿病との関連

血中炎症性物質の一つであるシアル酸と総頸動脈内膜中膜厚(IMT)との関係を耐糖能障害の有無に着目し subclinical な動脈硬化と炎症との関わりが糖尿病の存在によって異なるかどうかを明らかにすることを目的としている。対象は NILS-LSA の第一次調査参加者の中の男性 1139 名である。この中で分析に必要なデータの欠損値のある者(n=78)を除外した 1061 名を糖尿病の既往歴および空腹時血糖、ヘモグロビン A1c(Hb-A1c) の値を用いて非糖尿病群（n=623)、糖尿病群（n=130)、耐糖能異常群（n=308）の3群に分類した。解析に用いた測定項目は総頸動脈内膜中膜厚(IMT)、空腹時血清によるシアル酸、空腹時血糖、Hb-A1c、総コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪、早朝空腹時の身長、体重、血圧、質問票を用いての糖尿病の既往、喫煙歴である。

（倫理面への配慮）

本研究は、長寿医療研究センターでの基幹研究に関しては、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、全員からインフォームドコンセントを得ている。人間ドック受診者に関しては、個人名や住所など識別データをファイルにしないなど個人のデータの秘密保護に関して十分に配慮し、研究を実施している。また分担研究でのフィールド調査では個々の研究者がその責任において、それぞれのフィールドで、自由意志での参加、個人の秘密の保護など被験者に対して十分な説明を行い、文書での合意を得た上で、倫理面での配慮を行って調査を実施している。

C．研究結果

①長寿医療センター老化に関する長期縦断疫学研究（NILS-LSA）

平成9年 11 月から国立長寿医療センターにて老化の長期縦断疫学調査(NILS-LSA)を NIA での BLSA を超える内容・規模で開始した。平成 11 年度に第1次調査を終了し、40 歳から 79 歳までの地域住民2267名でのデータ収集を終えた。平成14年5月には第2次調査2259名の検査が終了し、引き続いて第3次調査を開始した。平成16年2月末現在で2131名の調査が終了している。今年度は平成15年9月までの第3次調査に参加した1657 名の千項目以上の各種検査についてデータのチェック・修正等を行い、性別年齢別標準値を老化の基礎データとして英文で第3次調査の中間結果のモノグラフを作成した（添付資料）。またすでにインターネットに公開をしている第1次調査、第2次調査の結果(http://www.nils.go.jp/ organ/ep/index.html)と並べてインターネット上に公開を行う予定である。このように包括的かつ詳細な老化の基礎データの公開は他に例のないものである。*JAMA* を始めとする多くの専門学術雑誌への発表や学会発表など400を近い成果の発表を調査開始以来今年度までに行っている。

②耐糖能異常者における長期介入研究

研究1）肥満度、耐糖能は有意に改善し、VO2max および性ホルモン結合蛋白（SHBG)は有意に増加した。また両者の変化量との間に有意な相関を認めた。さらに、SHBG と遊離テストステロンの変化と耐糖能指標の改善との間にも有意な関連が観察された。

研究 2）横断的研究：代謝性症候群発現のオッズ比（年齢調整）は、レプチン（L）高値群に比し、低値群（0．21）において有意に低下した。なた、アディポネクチン（A）高値群に比し、低値（3．65）・中間値群（4．23）において有意に増加した。A/L 比高値群に比べ、低値群のオッズ比（7．6）は有意に高かった。介入研究：内臓・皮下脂肪面積、インスリン抵抗性指標、危険因子数は有意に低下し、最大酸素摂取量は有意に増加したが、レプチン、アディポネクチンには有意な変化を認めなかった。

③地域在住高齢者における神経所見の縦断的研究

初回時の年齢は、69.2 歳（女性 69.1 歳、男性 69.3 歳）であった。10 年間に症状悪化が症状改善より 10％以上高かった神経所見は、女性では、しゃがみ立ち困難（34.5%)、握力低下（34.5%)、片足立ち困難（27.6%)、つぎ足歩行拙劣（20.7%)、Mann 試験陽性（17.2%)、歩行困難（17.2%)、アキレス腱反射低下（17.2%）などであった。男性では、握力低下（46.7%)、アキレス腱反射低下（33.3%)、下肢振動覚低下（53.3%)、上肢振動覚低下（40.0%)、片足立ち困難（33.3%）であった。MMSE スコアは、悪化例と改善例がほぼ同数で、平均では初回 26.7±2.7 から 10 年後 26.8±2.9 と変化がなかった。一方、聴力、嚥下、表在感覚、ADL では変化を認めなかった。MMSE スコアの悪化度と初回時年齢および 10 年後年齢に有意な相関はみられなかった。

④日本人大規模集団による飲酒習慣と血清脂質に関する縦断的研究

飲酒習慣があるほど総コレステロール、LDLコレステロール、βリポ蛋白は低値で、逆に中性脂肪、HDLコレステロールは高値を示した。一年間で飲酒習慣が変化し、非習慣だったものが習慣になると、LDLコレステロールは低下し、中性脂肪、HDLコレステロールは増加した。

⑤地域在住高齢者における生活機能や主観的健康度の7年間の経時的変化

GEEによる縦断解析の結果、7年間の追跡期間において統計学的に有意な加齢変化が認められた生活機能はPADL、IADL、社会的役割であった。7年後の非自立者割合のオッズ比は、PADLで4.13（95％信頼区間：2.63, 6.49；p<0.001)、IADLでは2.10（95％信頼区間：1.61, 2.73; p<0.001)、社会的役割では1.63（95％信頼区間：1.30, 2.04; p<0.001）であった。主観的健康度については、7年後の不健康者割合のオッズ比は1.30（95％信頼区間：1.01, 1.68; p=0.042）と統計学的には有意であったが、変化の程度は小さかった。

⑥血中シアル酸と総頸動脈内膜中膜厚(IMT)—糖尿病との関連

糖尿病群では、年齢調整後もシアル酸とIMTとの間に有意な正の関連が認められた。シアル酸およびその他の動脈硬化関連要因を独立変数、IMTを目的変数とした多変量解析の結果、糖尿病患者群ではシアル酸、体格(BMI)、年齢がIMTと有意に関連し、血中シアル酸が高いほど、IMTが肥厚しているという結果であった。一方非糖尿病群では、年齢、BMI、総コレステロール、高血圧がIMTと有意に関連していた。炎症と動脈硬化との関わりは糖尿病の存在下でより重要であると考えられた。

D．考察

老化の疫学研究には個人の老化を経時的に追跡する縦断的研究が不可欠である。老化や老年病に関する疫学的な研究は、さまざまな臓器にかかわり、さらには医学的な問題だけでなく生活要因や環境因子、心理学的な側面までをも含むものであり、学際的な知識や経験を要する。フラミンガム・スタディのような世界各地で行われている縦断研究の多くは癌や循環器疾患などの特定の疾患をエンドポイントとしたコホート研究であり、老化の研究を目指したものではない。老化の縦断研究には長期にわたる繰り返しの観察が重要であり、一般に10年以上の年月、膨大な専門的人材、費用を要する。このため施設での設備を利用した総合的な老化に関する縦断的研究は、国際的に見ても米国国立老化研究所（NIA）におけるBaltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA)など少数である。BLSAは人件費を除いても年間5億円以上もの費用をかけて実施され、研究結果は欧米人の真の老化をとらえたものとして高く評価されており、その調査法は老化の疫学研究の基礎となっている。しかし日本ではこうした施設型の老化の疫学研究はほとんど実施されていない。縦断疫学研究には多くの検査および調査が必要で、多くの分野の専門スタッフが必要なため膨大な研究費がかかる。また研究が長期にわたる

ことや、老化、老年病全体に幅広い知識を持つ研究者数がきわめて少ないことも日本で研究がすすまない原因となっている。本研究では、長寿医療研究センターの施設内で、頭部 MRI、末梢骨定量的CT(pQCT)および二重X線吸収装置(DXA)の4スキャンでの骨量評価、老化・老年病関連 DNA 検査、包括的心理調査、運動調査、写真記録を併用した栄養調査などを 2,000 名をこえる対象者の全員に2年に一度ずつ毎日の業務として行っている。調査を行っているどの分野においても、その内容および規模ともに世界に誇ることのできるものである。さらに東京都老人総合研究所などの優れた研究機関との多施設共同での分担比較調査を含み、極めて包括的内容となっており、アジア地域における初の老化の大規模縦断疫学調査としてきわめて重要である。

E. 結論

本研究は老化や老年病の成因を疫学的に解明しその予防を進めていくために、医学・心理学・運動生理学・形態学・栄養学などの広い分野にわたっての学際的かつ詳細な縦断的調査研究を行うことを目的にしている。基幹施設である長寿医療センターでの地域住民への詳細な疫学的調査に基づく縦断研究では平成 14 年度に第3次調査を開始し、平成 16 年2月末現在で 2131 名の調査が終了している。第3次調査の中間結果から性別年齢別標準値を老化の基礎データとして英文で作成した。またすでにインターネットに公開をしている第1次調査、第2次調査の結果(http://www.nils.go.jp/organ/ep/index.html)と並べてインターネット上に公開を行う予定である。各班員はそれぞれのコホートで縦断的個別研究を行い、日本人における老化縦断研究をすすめた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

各分担研究報告書に記載した。

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

なし

Ⅱ. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

施設型長期縦断疫学研究
国立長寿医療センター老化に関する縦断的研究（NILS-LSA）から

分担研究者　下方　浩史
国立長寿医療センター研究所疫学研究部長

研究要旨　老化に関する長期縦断疫学調査(NILS-LSA)は国立長寿医療センターにて平成9年11月に開始された。平成11年度に第1次調査を終了し、40歳から79歳までの地域住民2267名でのデータ収集を終えた。平成13年度には第2次調査2259名の検査が終了し、平成14年度に第3次調査を開始し、平成16年2月末現在で2131名の調査が終了している。第1次および第2次の各調査で得られた千項目以上の各種検査について性別年齢別標準値を老化の基礎データとして英文でモノグラフとしてまとめインターネットにて公開した(http:// www.nils.go.jp/organ/ep/index.html)。さらに第3次調査の中間結果として平成15年9月までの1657名のデータのチェック・修正等を行い、同様にモノグラフとしてまとめ（添付資料）、またその内容をインターネットにて公開する。このように包括的かつ詳細な老化の基礎データの公開は他に例のないものである。*JAMA*を始めとする多くの専門学術雑誌への発表や学会発表など400近い成果の発表を調査開始以来行っている。

A．研究目的

本研究の目的は老化や老年病の成因を疫学的に解明しその予防を進めていくために、医学・心理学・運動生理学・形態学・栄養学などの老化に関わる広い分野にわたっての学際的かつ詳細な縦断的調査データの収集および解析を行うことを目的にしている。高齢化が急速に進む日本の社会において、高齢者の健康を増進させ、疾病を予防し、老化の進行を少しでも遅らせて、医療費を低減させることは急務である。厚生行政に関連する基本的研究を目指す長期縦断疫学調査は時代の要請と考えられる。

日本人における加齢による身体的および精神的変化の包括的基礎的データの蓄積が縦断的に得られることは、(1)基礎医学から社会科学まで長寿科学総合研究事

業全体の基礎データとなるばかりでなく、(2)正常老化と加齢に関連した身体諸臓器の病的変化を明確に区別し、老化機序の解明に貢献するともに、(3)環境・遺伝要因による老化や老年病に与える影響が解明され、予防法が明らかになり、(4)研究成果は国民全体の保健や医療・福祉の向上を通して、社会に大きく貢献する。日本におけるこの老化に関しての大規模な長期縦断研究から得られたデータは、国内ばかりでなくインターネットなどを通して世界へも情報を発信することにより、今後の長寿科学の発展へ大きく貢献できるものと期待される。

B．研究方法

1．対象

対象は国立長寿医療センター周辺（大府市および知多郡東浦町）の地域住民からの無作為抽出者（観察開始時年齢 40～79 歳）である。調査内容資料の郵送後、参加希望者に調査内容に関する説明会を開催し、文書による同意（インフォームドコンセント）の得られた者を対象としている。対象者は 40,50,60,70 歳代男女同数とし２年ごとに観察を行う。一日６人ないし７人、年間 200 日で約 1,200 人について以下の老化関連要因の検査を行う。追跡中のドロップアウトは、同じ人数の新たな補充を行い、定常状態として約 2,400 人のコホートとする。平成 14 年度から第３次調査を開始している。

2．検査および調査項目（第３次調査）

（１）医学分野

①問診、聴打診、検尿、生活調査、病歴調査、嗜好調査、使用薬物調査、

②血液・尿検査：血球計算、一般生化学検査、糖代謝、過酸化脂質、脂肪酸分画、微量元素、ビタミン、各種ホルモン、老年病マーカー

③神経系：頭部 MRI、末梢知覚機能、二点識別能

④循環機能：血圧、脈拍、安静時心電図、頸動脈エコー、指尖脈波、心エコー、

⑤骨密度：pQCT および DXA

⑥歯科検診

（２）形態学分野

①形態測定：身長、体重、腹囲、腰囲、腹部前後幅等

②体脂肪率：DXA 法

③細胞内液・細胞外液量測定：バイオインピーダンス法

④脂肪厚・筋肉厚測定（腹膜上、腹部、大腿前部、上腕三頭筋部）：超音波法

⑤腹腔内脂肪量：腹部ＣＴ

（３）運動生理学分野

①体力計測（タケイ体力診断システム）、

②重心動揺

③３次元歩行分析、

④身体活動調査、モーションカウンタ（１週間）

（４）栄養学分野

①３日間食事記録調査（秤量法、写真記録併用）

②サプリメント調査

（５）心理学分野

①知能（MMSE、WAIS-R-SF）

②ライフイベンツ

③ストレス尺度

④ADL(Katz Index、老研式活動能力指標)

⑤パーソナリティー
⑥生活満足度（LSI-K、SWLS）
⑦家族関係、
⑧ストレス対処行動
⑨死生観
⑩うつ（CES-D, GDS）
⑪ソーシャルサポート、ソーシャルネットワーク

（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

平成９年 11 月から国立長寿医療センターにて老化の長期縦断疫学調査(NILS-LSA)を NIA での BLSA を超える内容・規模で開始した。平成 11 年度に第１次調査を終了し、40 歳から 79 歳までの地域住民 2267 名でのデータ収集を終えた。平成 14 年５月には第２次調査 2259 名の検査が終了し、引き続いて第３次調査を開始した。平成 16 年２月末現在で 2131 名の調査が終了している。今年度は平成 15 年９月までの第３次調査に参加した 1657 名の千項目以上の各種検査についてデータのチェック・修正等を行い、性別年齢別標準値を老化の基礎データとして英文で第３次調査の中間結果のモノグラフを作成した（添付資料）。またすでにインターネットに公開をしている第１次調査、第２次調査の結果(http://www.nils.go.jp/ organ/ep/index.html)と並べてインターネット上に公開を行う予定である。このように包括的かつ詳細な老化の基礎データの公開は他に例のないものである。JAMA を始めとする多くの専門学術雑誌への発表や学会発表など 400 を近い成果の発表を調査開始以来今年度までに行っている。

D．考察

国立長寿医療センターでは日本で唯一の長期縦断疫学研究室が設置されたのを機に、平成９年 11 月から老化の長期縦断疫学調査研究(NILS-LSA)を開始した。最初の６ヶ月は一日２名の検査から始め、平成 10 年度から一日６名の検査を開始している。2 年半で第 1 次調査を終了し、平成１２年度から第２次調査を、平成１４年度から第３次調査を行っており、縦断的解析が可能になり始めている。

本調査研究は、施設ですべての検査を実施する利点を生かし、医学のみならず、運動生理学、栄養学、心理学研究を最新の機器を用いて、世界的にも最高水準の検査を広汎に実施することを目指している。調査項目は非常に多岐にわたっており、医学、運動機能、心理、栄養の各分野で、最先端の機器を使用し、精度の高い検査を実施している。これに要するスタッフは常勤の研究者に加えて、事務、データ管理、臨床検査技師、栄養士、臨床心理士、放射線技師など、非常勤のアシスタント等、さらには研究生や国立中部病院からの研究参加者を含めて現在総勢９０名を越えている。

世界各地で行われている縦断疫学調査の多くは癌や循環器疾患などの特定の疾患をエンドポイントとしたコホート研究

である。老化の縦断研究には 10 年以上にわたる年月、膨大な専門的人材、費用を要し、施設での総合的な老化に関する縦断的研究は、国際的に見ても米国 NIA における Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA)など少数である。BLSA は人件費を除いても年間 5 億円以上もの費用をかけて実施され、研究結果は欧米人の真の老化をとらえたものとして高く評価されており、その調査法は老化の疫学研究の基礎となっている。

本研究は、長寿医療センターの施設内で、頭部 MRI、末梢骨定量的 CT(pQCT)および二重 X 線吸収装置(DXA)の 4 スキャンでの骨量評価、包括的心理調査、運動調査、写真記録を併用した栄養調査などの調査を、2,000 名をこえる対象者の全員に 2 年に一度ずつ、毎日 7 名を朝 8 時半から夕方 5 時まで年間を通して業務として行っている。調査を行っているどの分野においてもその内容および規模ともに老化および老年病の縦断的研究としては、世界に誇ることのできるものである。

E．結論

老年学、老年医学の研究には加齢変化を経時的に観察する長期縦断研究の実施が必要である。国立長寿医療センターが主体となって行われている老化に関する長期縦断研究(NILS-LSA)は。平成 11 年度に 2267 名のコホートを完成させ、以後 2 年ごとの繰り返し調査を行っている。平成 14 年 5 月には第 2 次調査が終了し、引き続いて第 3 次調査を開始した。今年度は平成 15 年 9 月までの第 3 次調査に参加した 1657 名の千項目以上の各種検査についてデータのチェック・修正等を行い、第 3 次調査の中間結果から性別年齢別標準値を老化の基礎データとして英文で作成した（添付資料）。またすでにインターネットに公開をしている第 1 次調査、第 2 次調査の結果(http://www.nils.go.jp/organ/ep/index.html) と並べてインターネット上に公開を行う予定である。また、医学、栄養、運動、心理、身体組成の各分野で解析が進められている。日本におけるこの老化に関しての大規模な長期縦断研究は、本研究は今後の予防医療の方向を決定づけるものとなり、医療面での世界への貢献の一助となるものと期待される。

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. Ophthal 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 alchol 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: Mitochondial 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ズレター 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ー栄養評価．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.
5) 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.
6) 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.

7) 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４５回日本老宇年医学会学術集会．名古屋、2003 年 6 月 19 日

8) 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４５回日本老宇年医学会学術集会．名古屋、2003 年 6 月 20 日

9) 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

10) 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４５回日本老宇年医学会学術集会．名古屋、2003 年 6 月 18 日．

11) 甲田道子、大藏倫博、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４５回日本老宇年医学会学術集会．名古屋、2003 年 6 月 20 日．

12) 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４５回日本老宇年医学会学術集会．名古屋、2003 年 6 月 20 日．

13) 道用亘、小坂井留美、新野直明、安藤富士子、下方浩史：中高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４５回日本老宇年医学会学術集会．名古屋、2003 年 6 月 20 日．

14) 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身体活動および青年期の運動経験と骨密度との関連．第４５回日本老宇年医学会学術集会．名古屋、2003 年 6 月 20 日．

15) 藤澤道子、安藤富士子、新野直明、今井具子、武隈　清、下方浩史：抗酸化ビタミン摂取量と脳微小血管障害に関する縦断的検討．第４５回日本老宇年医学会学術集会．名古屋、2003 年 6 月 20 日．

16) 森圭子、安藤富士子、新野直明、葛谷雅文、下方浩史：アルコールと高血圧症発症との関係への加齢の影響．第４５回日本老宇年医学会学術集会．名古屋、2003 年 6 月 20 日

17) 中島千織、福川康之、坪井さとみ、新野直明、安藤富士子、下方浩史：高年期における家事遂行と抑うつとの関連．第４５回日本老年社会科学会大会．名古屋、2003 年 6 月 21 日．老年社会科学 25(2); 116, 2003.

18) 福川康之，中島千織，坪井さとみ，小坂井留美，道用　亘，新野直明，安藤富士子，下方浩史：中高年期における就労状況の変化と抑うつとの関連　第 45 回日本老年社会科学会　名古屋 2003 年 6 月 21 日．老年社会科学 25(2); 117, 2003.

19) Shimokata H: A Longitudinal Study of Aging for Geriatric Medicine in the 21st century - the NILS-LSAThe 3rd Korea

-Japan Joint Symposium "Trend of Geriatric Research in Korea and Japan". The 31st Academic Meeting of the Korean Geriatric Society. Pusan, May 5, 2003. J Korea Geriat Soc 7 (Supple1); 9, 2003.

20) 下方浩史：高齢者の栄養と健康－新たな考え方．在宅訪問栄養指導研修会．岡崎、2003 年 5 月 25 日

21) 下方浩史：認知機能障害の危険因子に関する疫学的研究．第 6 回神経内科痴呆研究会　名古屋．2003 年 6 月 27 日．

22) Shimokata H: Cognitive impairment and its risk factors in Japanese cohort the NILS Longitudinal Study of Aging. The 1st International Symposium on Chronic Diseases. Seoul, Sep 4, 2003

23) Shimokata H: Risk Factors of Life-style Related Disease. Lfe-style related diseases prevention. Japan International Cooperation Agency (JICA) lecture, Obu, Aug 27, 2003

24) 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－．第 67 回日本心理学会．東京，2003 年 9 月 13 日．

25) 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期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 14 日．

26) 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 15 日．

27) 福川康之，中島千織，坪井さとみ，小坂井留美，道用　亘，新野直明，安藤富士子，下方浩史：日常歩行が中高年の抑うつに及ぼす影響に関するパネルデータの解析．第 14 回日本老年医学会東海地方会大会．名古屋，2003 年 9 月 27 日．

28) 西田裕紀子，福川康之，中西千織，坪井さとみ，新野直明，安藤富士子，下方浩史：高年期における認知機能検査（MMSE; Mini-Mental State Examination）の年代別特徴．第 14 回日本老年医学会東海地方会大会．名古屋，2003 年 9 月 27 日．

29) 森圭子、今井具子、安藤富士子、下方浩史：判定量食物摂取頻度法開発のためのポーションサイズに関する研究－性差の検討．第 50 回日本栄養改善学会学術総会．倉敷、2003 年 9 月 1 7 日

30) 小笠原仁美、新野直明、小坂井留美、道用亘、安藤富士子、下方浩史：地域中高齢者における転倒の発生状況と関連要因．第 5 8 回日本体力医学会．静岡、2003 年 9 月 19 日．

31) 小坂井留美，道用亘，都竹茂樹，安藤富士子，新野直明，下方浩史，池上康男，宮村実晴：中高年女性における余暇身体活動状況，青年期の運動と筋力特性との関係．第 2 回 NILS サマーワークショップ．愛知，2003 年 9 月 14 日．

32) 今井具子，森圭子，安藤富士子，新野直明，下方浩史：3 日間食事記録調査による地域在住者の栄養補助食品摂取状況．第 2 回 NILS サマーワークショップ．愛知，2003 年 9 月 14 日．

33) 道用　亘、小坂井留美、新野直明、