

厚生労働科学研究研究費補助金

がん予防等健康科学総合研究事業

---

離島農村地域における長寿の要因

および健康寿命に関する研究

---

平成15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 吉田浩己

平成16(2004)年4月

# 目 次

I. 総括研究報告		
離島農村地域における長寿の要因および健康寿命に関する研究	-----	1
吉田 浩己		
II. 分担研究報告		
1. 離島の地域住民における縦断的疫学調査	-----	4
納 光弘		
2. 健康長寿・環境生態に関する調査	-----	8
秋葉 澄伯		
3. 長寿と活性酸素感受性	-----	10
竹内 亨		
4. 長寿とミトコンドリアDNA障害	-----	13
馬嶋 秀行		
5. 長寿に関する環境・宿主要因の分析	-----	16
嶽崎 俊郎		
6. 長寿への食生活関与の分析	-----	18
郡山 千早		
7. 長寿への海洋要因の分析	-----	20
安部 智		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	21
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	23

# 総括研究報告

離島農村地域における長寿の要因および健康寿命に関する研究

主任研究者 吉田 浩己 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科長

研究要旨

我国は世界一の長寿大国である。特に鹿児島県の奄美離島以南には、約3千人の90歳以上の高齢者が居住し、健康高齢者も多い。中でも与論離島地区における90歳以上高齢者の割合は65歳以上の8.3%と鹿児島県全体（約4%）に比べ際だって高い（平成14年度10月）。奄美離島以南地区には健康・長寿をもたらす特徴的な自然・社会環境、文化・生態、および遺伝的な背景が存在している可能性が考えられる。本研究は同地区の特異的な面に着目し、鹿児島県と連携して、離島農村地区と鹿児島県本土の高齢者を対象に環境要因と宿主要因、および医学的所見と健康・長寿との関連を検索し、健やかな加齢に関わる要因を明らかにする。本調査を行うに当たって、まず、既の実施済みの調査から得られた結果を用いて予備的検討を行うとともに、鹿児島県離島地区と九州本土を対象に調査を開始した。平成16年度では、与論離島農村地区の高齢者を対象に本調査を行い、さらに、対照地区として鹿児島県本土の出水農村地区で同様の調査を行う予定である（平成17年度）。それぞれの地域における健康・長寿に関わる環境・宿主要因、および医学的所見を比較検討し、両地区に特異的および共通の要因や所見を明らかにする。さらに、本研究をオーダーメイドな予防医学的アプローチを開発する基盤と位置づけ、ヒト長寿研究における調査・研究モデルとして、マニュアルやガイドラインの作成も試みる。また、これらの研究で得られた結果を地域に還元し、地域における健康作りの支援を行う。

分担研究者

納 光弘・鹿児島大学大学院医歯学総合研究科教授  
秋葉 澄伯・鹿児島大学大学院医歯学総合研究科教授  
竹内 亨・鹿児島大学大学院医歯学総合研究科教授  
馬嶋 秀行・鹿児島大学大学院医歯学総合研究科教授  
嶽崎 俊郎・鹿児島大学大学院医歯学総合研究科教授  
郡山 千早・鹿児島大学大学院医歯学総合研究科助教授  
安部 智・鹿児島大学大学院医歯学総合研究科助教授

A. 研究目的

本研究により与論離島および鹿児島県本土の農村地区における長寿健康科学に関する様々な情報を収集し、データベースを構築する。さらに、健康・長寿に関わる生理的、臨床的特徴、環境、宿主要因、およびその相互作用を明らかにして、オーダーメイドな予防医学的アプローチを開発する基盤を得ることを目的とする。本研究で得られた知見は、高齢化が進む他の地域に住む者にとっても重要な情報となり、また、人類の健康・長

寿社会の実現に資するもので、国際的にも貴重な情報を発信する場ともなる。

B. 研究方法

(1) 予備的検討

まず、これまでに行われた奄美大島の笠利町、鹿児島県本土部の出水市に隣接する熊本県津奈木町などのデータを用いて解析を行い、本研究に必要な調査内容の予備的検討を行った。

(2) 疫学調査

奄美地域内の14市町村（長寿者率の高い7町村と長寿者率の低い7市町村）及び出水市の計15市町村各対象地域から無作為に抽出された20歳～100歳以上の男女1400名を対象に調査を行った。調査では、質問票による生活習慣などの調査、栄養調査のほか、採血を行った。血液は血清と血球に分離し、血清をバッフィーコートで冷凍保存した。また、リンパ球の液体窒素による保存も検討する。予備研究で得られた種々の検査のデータを用い、本研究に必要な調査内容の検討を行った。

（倫理面への配慮）

本研究を開始するにあたり、アンケート調査及びその解析に関し疫学研究等に関する倫理委員会にて承認を得た（鹿児島大学医歯学総合研究科受付番号6、承認日平成15年11月18日）。また、本研究で行う採血と遺伝子解析に関しては、生命

倫理・遺伝子解析研究倫理委員会においてアンケート調査を行うことも含めて承認を得た（鹿児島大学歯医学総合研究科受付番号3、承認日平成15年10月1日）。その上で、対象者に対しては、研究の趣旨及び方法、個人情報に関する秘密保持等について十分な説明を行うとともに、同意に基づいた調査ならびに医学的検査を開始した。また、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針（平成13年3月29日文科科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）を遵守している。

### C. 研究結果

#### 分担課題名

#### 離島の地域住民における縦断的疫学調査（納光弘）

本県における離島・島嶼環境の顕著な例として、奄美群島地域と県本土の医療事情を対比し、鹿児島県保健福祉部資料などをもとに概括した。HTLV-I ウイルス感染者率（抗体保有率）、ハブ：分布（奄美大島、枝手久島、加計呂麻島、請島、与呂島、徳之島）、ヒト糞線虫症（寄生率）、腸管感染症（人口10万人対）、貧血（人口10万人対）、悪性新生物、循環系疾患、糖尿病、精神障害、加齢性疾患（脳血管障害、骨関節疾患、痴呆性疾患）についてまとめた結果、離島・島嶼環境では様々な健康実態が浮き彫りにされた。今後、離島・島嶼環境の長寿と関連して健康調査の結果も踏まえ、健康実態を把握していく必要があると考える。

#### 健康長寿・環境生態に関する調査（秋葉 澄伯）

奄美地域内の14市町村（長寿者率の高い7町村と長寿者率の低い7市町村）及び出水市の計15市町村各対象地域から無作為に抽出された20歳～100歳以上の男女2000名を対象に健康長寿・生態環境調査を行った。現在まで、1461名から回答を得た。本件では、そのうち63名から血液を採取することができた。アンケート調査回答者と血液調査参加者の人口学的特徴、生活習慣などを現在解析中である。

#### 長寿と活性酸素感受性（竹内 亨）

世界一の長寿圏である奄美地域を対象として、長寿の医学的因子（活性酸素によるDNA損傷）の解析を行った。本年度は、奄美地域の住民33名から血液を採取し、酸化的DNA損傷の一つである8-ヒドロキシデオキシグアノシン（8OHdG）レベルを測定した。その結果、健診試料でも8OHdGの測定が可能であること、8OHdGレベルには個体差が大きいことが明らかとなった。今後酸化的損傷と生活習慣要因や遺伝要因との関連、長寿とどのような関係するかを解析する予定である。

#### 長寿とミトコンドリアDNA障害（馬嶋 秀行）

世界一の長寿圏である奄美地域を対象として、

長寿の医学的因子（遺伝子要因解析）を開始した。本年度では、奄美地域の住民52名から血液を採取し、2万個の遺伝子発現をDNAアレイ解析及びミトコンドリアDNA障害解析を開始し、現在解析中である。予備的な結果からは、2万個の遺伝子のうち、特にミトコンドリア関連遺伝子の発現が奄美地域住民で増大している結果が得られた。今後詳細に検討する予定である。

#### 長寿に関する環境・宿主要因の分析（嶽崎 俊郎）

世界一の長寿圏である奄美地域を対象として、長寿の医学的因子（遺伝子要因解析）を開始した。本年度では、奄美地域の住民52名から血液を採取し、酸化ストレスによるDNA付加体の修復に関連するhOGG1遺伝子の多型を調べた。その結果、Cys/Cys型の割合が高年齢群で低くなる傾向を示した。今後、対象数を増やすとともに、環境要因や遺伝子発現情報との関連も含め、詳細に検討する予定である。

#### 長寿への食生活関与の分析（郡山 千早）

奄美地域内の14市町村（長寿者率の高い7町村と長寿者率の低い7市町村）及び出水市の計15市町村各対象地域から無作為に抽出された20歳～100歳以上の男女900名を対象に栄養調査・生活活動調査を行った。現在まで、511名から回答を得て、その内、63名から血液を採取した。今後、対象者の特徴を詳細に解析する予定である。

#### 長寿への海洋要因の分析（安部 智）

一般的に海洋環境は長寿へよい影響を与えると考えられているが、現時点ではその医学的な根拠はほとんどない。われわれは海洋環境と長寿の関連についての基礎的知見を得るために、海水と海洋環境を利用したタラソセラピーの健康に対する影響について検討した。10例を対象として1週間タラソセラピーを行い、心理テスト、尿中8-epi-prostaglandin F2 $\alpha$ 濃度などの、タラソセラピー前後の変化を検討した。CMIではタラソセラピー後に身体的自覚症状、精神的自覚症状ともに低下傾向を示した。POMSでは、緊張・不安、怒り・いらいら感はタラソセラピー後に全例で低下し、タラソセラピー前に抑うつ、疲労感が高い症例ではタラソセラピー後のこれらの指標の低下が著明であった。尿中8-epi-prostaglandin F2 $\alpha$ 濃度もタラソセラピー後に低下傾向を示したが有意ではなかった。以上より、タラソセラピーはストレスを軽減し、身体的、精神的自覚症状を改善させることが示唆され、海洋環境が健康に対してよい影響を与えている可能性が考えられた。

### D. 考察

鹿児島県民の粗百寿率（平成10～14年の5年間平均の人口10万人当たり100歳以上者数）は、

21.52と国の10.7に比べ高いが、なかでも奄美群島民においては56.57と大変高い。高齢者人口10万人当たり（年齢調整百寿率）でみても、本県は95.4と国平均の61.66と比べ高く、さらに、奄美は219.1と有意の差で高いため、奄美は長寿者の多い地域であると言える。この地域を対象とし、長寿健康の多因子、すなわち栄養因子、健康因子、社会環境因子等の解析とともに、遺伝子発現解析、ミトコンドリア障害解析、DNA損傷修復酵素多型解析、酸化的DNA損傷の定量的解析等医学的因子解析を行なう研究は他に類を見ない研究であり、この成果が奄美から世界に発信し、高齢化社会における長寿健康対策に役に立つもの信じている。来年度はさらなる成果を生む予定である。

#### E. 結論

本調査研究は鹿児島県と連携して、離島農村地区と鹿児島県本土の高齢者を対象に環境要因と宿主要因、および医学的所見と健康・長寿との関連を検索し、健やかな加齢に関わる要因を明らかにすることを目的として開始された。本調査を行うに当たって、まず、既の実施済みの調査から得られた結果を用いて予備的検討を行なった。また、鹿児島県離島地区と九州本土を対象に栄養調査解析、血液採取調査（医学的調査）等を開始した。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

1. 論文発表
  - 1) Hamaguchi T, Matsuoka Y, Kawaguchi H, Katsumi F, Takasuka N, Ueda S, Shimizu K, Ohki M, Kusunoki M, Sakakura T, Yoshida H, Tsuda H: Terminal ednbuds and acini as the respective major targets for chemical and sporadic carcinogenesis in the mammary glands of human c-Ha-ras protooncogene transgenic rats. *Breast Cancer Res. Treat.* 83(1): 43-56, 2004.
  - 2) Nakajima Y, Gotanda T, Uchimiya H, Furukawa T, Haraguchi M, Ikeda R, Sumizawa T, Yoshida H, Akiyama S: Inhibition of metastasis of tumor cells overexpressing thymidine phosphorylase by 2-deoxy-L-ribose. *Cancer Res.* 64: 1794-1801, 2004.
  - 3) Umekita Y, Yoshida H: Expression of maspin is up-regulated during the progression of mammary ductal carcinoma, *Histopathology*, 42(6):541-545, 2003.
  - 4) Nagayoshi R, Nakamura M, Ijiri K, Yoshida H, Komiya S, Matsuyama T: LY309887, antifolate via the folate receptor suppresses murine type II collagen-induced arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 21(6): 719-725, 2003.
  - 5) Matsuoka Y, Fukamachi K, Hamaguchi T, Toriyama-Baba H, Kawaguchi H, Kusunoki M, Yoshida H, Tsuda H: Rapid emergence of mammary preneoplastic and malignant lesions in

human c-Ha-ras proto-oncogene transgenic rats: possible application for screening of chemopreventive agents. *Toxicol. Pathol.*, 31: 632-637, 2003.

#### 2. 学会発表

- 1) Kawaguchi H, Sohda M, Taguchi S, Miyamoto K, Yoshida H: Effects of the fetal administration of diethylstilbestrol (DES) and 4-n-octylphenol (n-OP) on 7, 12-dimethylbenz(a)anthracene (DMBA)-induced mammary carcinoma in SD rats. Joint International Meeting of the Japanese Society of Toxicologic Pathology & the International Federation of Societies of Toxicologic Pathologists; Co-sponsored by the International Academy of Toxicologic Pathology, Kobe, Japan, Feb. 15-18, 2004.
- 2) Miyamoto K, Taguchi S, Kawaguchi H, Umekita Y, Yoshida H: Gene Expression profiling of terminal end buds during rat mammary carcinogenesis. Joint International Meeting of the Japanese Society of Toxicologic Pathology & the International Federation of Societies of Toxicologic Pathologists; Co-sponsored by the International Academy of Toxicologic Pathology, Kobe, Japan, Feb. 15-18, 2004.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得  
無し。
2. 実用新案登録  
無し。
3. その他  
無し。

## 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（がん予防等健康科学総合研究事業）  
分担研究報告書

離島農村地域における長寿の要因および健康寿命に関する研究  
分担課題名：離島の地域住民における縦断的疫学調査

分担研究者 納 光弘 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

研究要旨

本県における離島・島嶼環境の顕著な例として、奄美群島地域と県本土の医療事情を対比し、鹿児島県保健福祉部資料などをもとに概括した。HTLV-I ウイルス感染者率（抗体保有率）、ハブ：分布（奄美大島、枝手久島、加計呂麻島、請島、与呂島、徳之島）、ヒト糞線虫症（寄生率）、腸管感染症（人口10万人対）、貧血（人口10万人対）、悪性新生物、循環系疾患、糖尿病、精神障害、加齢性疾患（脳血管障害、骨関節疾患、痴呆性疾患）についてまとめた結果、離島・島嶼環境では様々な健康実態が浮き彫りにされた。今後、離島・島嶼環境の長寿と関連して健康調査の結果も踏まえ、健康実態を把握していく必要があると考える。

A. 研究目的

本県は日本でも有数の離島県であり、離島の多くは南西諸島に位置し、本土とは隔絶された生活環境の中、離島特有の寄生虫、糞線虫等の感染症、成人型T細胞白血病、ハブ咬傷など、離島特有の疾病を数多く抱えている。また、海を隔てて点在する特殊な環境にあるため、交通基盤整備の立ち後れも手伝って、地域住民の医療需要に対して、医学医療技術の進展ほどその供給が十分に行き届かず、医療の確保が切実な課題となっている。

本県における離島・島嶼環境の顕著な例として、奄美群島地域と県本土の医療事情を対比し、鹿児島県保健福祉部資料などをもとに概括する。

B. 研究方法

鹿児島県本土と鹿児島県離島、特に南西諸島における疾病構造の違いについて、これまでに報告されている事例により整理する。

（倫理面への配慮）

これまでにすでに報告されている内容について整理した。個人情報については保護されている。

C. 研究結果

南西諸島に多い病態・疾患【鹿児島県公衆衛生統計（平成9年）】

I. HTLV-I ウイルス感染者率（抗体保有率）

・鹿児島市	3.7%
・西之表市	8.0%
・屋久島	10.4%
・名瀬市	2.8%
・徳之島	2.9%

II. ハブ：分布（奄美大島、枝手久島、加計呂麻島、請島、与呂島、徳之島）

ハブ咬傷は現在も年120名前後が受傷しており、そのうち数名が死亡している。

III. ヒト糞線虫症（寄生率）

・九州本土ではほとんど認められない。	
・種子島	1.1%
・屋久島	3.9%
・徳之島	2.3%
・奄美大島	6.5%
・与論島	6.6%

IV. 腸管感染症（人口10万人対）

・鹿児島市	36人
・奄美大島大和村	48人
・宇検村	42人
・龍郷村	68人
・笠利町	42人
・与論島与論町	80人

V. 貧血（人口10万人対）

・鹿児島市	24人
・奄美大島名瀬市	45人
・〃 瀬戸内町	50人
・〃 住用村	52人
・〃 笠利町	47人

VI. 悪性新生物

鹿児島県の離島における悪性新生物による死亡者の特徴を、「平成9年度鹿児島県の衛生統計」と、「国民衛生の動向（1997年度）」の死因別死亡統計の悪性新生物の部分を検討して、



以下の結論が得られた。

(人口 10 万人対)

	日本	鹿児島市	離島全体	西之表	屋久島	名瀬	徳之島
食道	3.3	4.8	6.4	4.0	8.2	6.4	7.9
胃	19.0	12.5	14.8	17.7	12.2	16.7	10.1
結腸	7.7	7.5	5.5	4.8	6.1	4.7	7.2
S 状・直腸	4.2	4.1	4.6	6.5	4.1	3.0	5.8
肝・肝内胆管	12.1	10.9	11.2	9.7	10.2	13.7	8.6
胆嚢・胆道	5.2	6.7	6.0	3.2	6.1	6.8	7.2
膵臓	6.1	5.6	5.1	3.2	8.2	4.7	6.5
咽頭	0.4	0.2	0.9	0.0	0.0	0.4	2.9
気管・肺	17.4	20.2	21.4	22.6	20.4	22.2	19.4
皮膚	0.3	0.3	0.7	0.0	0.0	0.9	1.4
乳房	3.0	3.6	0.5	0.8	0.0	0.9	0.0
子宮	3.6	2.4	1.8	1.6	4.1	2.1	0.7
卵巣	2.9	2.0	1.3	0.8	0.0	2.1	0.7
前立腺	4.2	2.5	2.4	0.8	6.1	3.0	1.4
膀胱	1.5	1.6	1.8	2.4	4.1	0.9	2.2
中枢神経系	0.6	0.3	0.4	0.0	2.0	0.0	0.7
悪性リンパ腫	2.4	2.4	2.6	0.8	0.0	1.7	6.5
白血病	2.3	3.8	5.3	12.1	4.1	3.1	2.9

#### Ⅶ. 循環系疾患, 糖尿病, 精神障害

鹿児島県の人口 10 万対疾患別受療率を比較してみると, 感染症, 新生物, 内分泌栄養及び代謝, 循環系の疾患で全国平均を上回っている。特に, 精神疾患及び行動の障害では, 著しく上回っているのが特徴である (1998 年国民衛生の動向)。

これらの変化は鹿児島県本土における疾病構造の変化によるものか, または, 鹿児島県で特徴とされる離島において, すでに疾病構造の変化として生じているものかを明らかにしなければならない。

以下に述べる統計的解析から, 鹿児島県離島においては, 高血圧性疾患を含む循環器疾患と糖尿病の増加が著しいことが明らかである。今後は, 高血圧や糖尿病等の生活習慣病に対する対策を, 県本土以上に強力に進める必要がある。特に精神神経疾患の増加の原因究明については急ぐ必要がある。

1. 離島の代表的市町村として, 名瀬市と徳之島町を抽出し, 県本土としては鹿児島市を選びそれぞれを比較した。

2. 村人口 10 万疾患別受療率は, 循環系 (高血圧性疾患), 精神病分裂病において, 名瀬市, 徳之島町は鹿児島市を大きく上回っているが, 糖尿病においてはむしろ鹿児島市に比して少ない傾向にある。

3. また, 全疾病総数の中で, 特定の疾病の占める割合を調べてみると, 糖尿病, 高血圧性疾患, 精神障害においては, 特に離島における市町村で多いことが明らかである。

#### Ⅷ. 加齢性疾患 (脳血管障害, 骨関節疾患, 痴呆性疾患)

(平成 7 年度統計)

1. 奄美諸島の高齢化率 (65 歳以上の比率) : 22.9% (全国平均は 14.6%)

・名瀬市を除く郡部では 26.1%と, 全国平均の 2 倍近い高齢化率である。

2. 寝たきり老人の割合 : 奄美群島 2.9%, 県本土 2.7%

(平成 9 年度統計)

脳血管死亡数 (人口 10 万村) は, 全国 111, 鹿児島県全体 147, 離島 (屋久島 207, 名瀬 160, 徳之島, 168) と離島に多く, 脳血管障害者の死亡率が 30%前後とすると, 離島にはこれの 2 倍に近い血管障害の後遺症に苦しむ多くの患者が存在している。

#### D. 考察

各項目について以下の考察を行った。

##### I. HTLV-I ウイルス感染者率 (抗体保有率)

HTLV-I ウイルスは, 成人 T 細胞性白血病 (ATL), HTLV-I 関連脊髄症 (HAM) の原因ウイルスであり, 現在も鹿児島県では毎年 40~50 人の発症が見られている。ATL 発症は鹿児島県ならびに離島地域での白血病の発症率を上げている。離島各島間で HTLV-I 抗体陽性率が異なる理由ははっきりしていない。

II. ハブ：分布（奄美大島、枝手久島 加計呂麻島、請島、与呂島、徳之島）

咬傷を受けた際にはハブ血清（ハブ毒に対する治療血清）の筋注、静注を行うが、未だに死亡にいたる例があり、ハブ血清そのものの改良が求められている。ハブ毒に対する抗体を持っていれば咬傷を受けても症状が軽く、また治療までの時間を稼ぐことができることから、ハプトキソイドの接種が現在も行われている。しかし、これのみでは咬傷にたいしては不十分であり、やはり全ての受傷者に有効なハブ血清の開発が必要とされている。

III. ヒト糞線虫症（寄生率）

結果のごとく、島嶼圏にてヒト糞線虫症が未だに認められる。ヒト糞線虫症では臨床的に初期または軽症期には下痢、便秘、体重減少、腹鳴が見られ、進行すると激しい下痢、浮腫、栄養失調が認められる。今後の検討が必要であろう。

IV. 腸管感染症（人口10万人対）

離島地域の一部では高い腸管感染症が認められる結果となった。腸管感染症の主体は寄生虫疾患であるが、これらにより慢性に腸管からの栄養吸収障害をきたし、低栄養状態を引き起こしているものと考えられる。この状態は事項の貧血その他の健康障害につながるものと考えられる。

V. 貧血（人口10万人対）

離島地域での貧血の頻度は、鹿児島市のほぼ2倍になっている。貧血の内容については詳細な検討はなされていないが、一般的に貧血の中で最も頻度が高いものは鉄欠乏性質血であり、これは慢性の栄養不足ならびに慢性の疾患（感染症、リウマチ等の膠原病、悪性腫瘍など）を伴うため、これらの要因が関わって、離島地域での貧血の頻度を押し上げているものと考えられる。

VI. 悪性新生物

日本全体と比較して、鹿児島市と離島では、食道、胆嚢、胆道、気管・節の悪性新生物と白血病での死亡が多いことが示された。鹿児島市と離島で悪性新生物による死亡者が多かったものの中で、統計的に有意な差がある可能性が示唆されたのは、離島の食道の悪性新生物と白血病であった。各離島間でも、悪性新生物での死亡者数の様相が異なり、遺伝学的、疫学的な検索の必要性があると考えられる。徳之島での食道の悪性新生物、西之島の白血病での死亡者数は、有意に多いことが示された。食道の悪性新生物の死亡者数が多いことは、種々の要因による、逆流性食道炎等の基礎疾患を起こす病院の解析が必要であるとともに、食道疾患の診断と治療の実態の比較検討を行い、医療水準の向上を図る必要がある。また、白血病の死亡者数が西之島と徳之島で高いのは、若年者に対するしては、遺伝的な白血病素因の検索が必要であり、壮年・老年期の死亡者に対するしては、同領域内に HTLV-I 感染の高度流行地域がある可能性を示唆しており、今後、他の離島を含め十分な

追跡調査と検証を早急に行い、対策を講じる必要がある。

VII. 循環系疾患、糖尿病、精神障害

離島においては糖尿病は増加しつつあるが、受療率は低く、高血圧、精神障害が増加しつつあることを示している。高血圧疾患や糖尿病は、生活習慣病として最近注目を集めているが、これらが離島の市町村で特に増えてきていることは、以下の理由が考えられるが、今後、原因を検索し、その結果に基づき、対策を急ぐ必要がある。

(1) 従来離島での生活が、県本土に比べて環境的にも厳しいもので、長年の間この厳しい環境に適応することで、自らの生命を維持してきたところ、最近の急激な文化的、経済的充足により、県本土の住民以上に糖尿病や高血圧に罹患しやすくなってきた。すなわち、体質的にこのような疾病に罹りやすい特徴が離島住民にある可能性も推察される。

(2) 生活習慣病に対する知識や啓蒙が離島においては県本土に比し遅れている。

(3) 今後は、県本土住民以上に離島住民に対する保健衛生上の取り組みが必要である。

VIII. 加齢性疾患（脳血管障害、骨関節疾患、痴呆性疾患）

加齢性疾患においても離島では高い数値が得られている。これらが、高齢化社会を反映しているのか、それとも、長寿率が高いことから反映しているのかを明かにすることは今後の課題であろう。

E. 結論

本県における離島・島嶼環境の顕著な例として、奄美群島地域と県本土の医療事情を対比し、鹿児島県保健福祉部資料などをもとに概括した。HTLV-I ウイルス感染者率（抗体保有率）、ハブ：分布（奄美大島、枝手久島 加計呂麻島、請島、与呂島、徳之島）、ヒト糞線虫症（寄生率）、腸管感染症（人口10万人対）、貧血（人口10万人対）、悪性新生物、循環系疾患、糖尿病、精神障害、加齢性疾患（脳血管障害、骨関節疾患、痴呆性疾患）についてまとめた結果、離島・島嶼環境では様々な健康実態の問題点が浮き彫りにされた。今後、離島・島嶼環境の長寿と関連して健康調査の結果も踏まえ、健康実態を把握していく必要があると考える。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 研究発表

1) 国内

口頭発表 52 件

原書論文による発表 9 件

それ以外（レビュー等）の発表 1 件

そのうち主なもの

論文発表

- 1) Kubota R, Furukawa Y, Izumo S, Usuku K, Osame M. Degenerate specificity of HTLV-I-specific CD8+ T cells during viral replication in patients with HTLV-I-associated myelopathy (HAM/TSP). *Blood* 101(8): 3074-3081; 2003.
- 2) Furukawa Y, Kubota R, Eiraku N, Nakagawa M, Usuku K, Izumo S, Osame M. Human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I)-related clinical and laboratory findings for HTLV-I-infected blood donors. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 32(3): 328-334, 2003.
- 3) Vine AM, Witkover AD, Lloyd AL, Jeffery KJ, Siddiqui A, Marshall SE, Bunce M, Eiraku N, Izumo S, Usuku K, Osame M, Bangham CR. Polygenic control of human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) provirus load and the risk of HTLV-I-associated myelopathy/ tropical spastic paraparesis. *J. Infect. Dis.* 186(7):932-939, 2002.

学会発表

- 1) Saito M, Hanada K, Kodama D, Osame M, et al. Naturally Occurring Mutations of HTLV-1 Proviral Genome within HAM/TSP Patients and Asymptomatic Carriers; Relationship between Proviral Load, Host Genotype and Disease State. 11th International Conference on Human Retrovirology: HTLV. San Francisco, USA, June 9-12, 2003.

2. 知的所有権の出願・取得状況  
無し。

厚生労働科学研究費補助金（がん予防等健康科学総合研究事業）  
分担研究報告書

離島農村地域における長寿の要因および健康寿命に関する研究  
分担課題名：健康長寿・環境生態に関する調査

分担研究者 秋葉 澄伯・鹿児島大学大学院医歯学総合研究科  
人間環境学講座疫学・予防医学分野教授

**研究要旨**

奄美地域内の14市町村（長寿者率の高い7町村と長寿者率の低い7市町村）及び出水市の計15市町村各対象地域から無作為に抽出された20歳～100歳以上の男女2000名を対象に健康長寿・生態環境調査を行った。現在まで、1461名から回答を得た。本研究班では、そのうち63名から血液を採取することができた。アンケート調査回答者と血液調査参加者の人口学的特徴、生活習慣などを現在解析中である。

**A. 研究目的**

長寿要因を探ろうとする研究は世界各国で行われており、わが国でも沖縄県などを中心に行われている。奄美及び南西諸島の地域の中には、特に健康長寿や高い合計特殊出生率が知られている地域があるが、当地域における研究は緒についたばかりである。本研究では、奄美地域における将来の少子・高齢化に対応した「21世紀の長寿社会モデル地域」の構築を促進するために、奄美の健康長寿及び環境生態の要因を科学的に分析・検証する。

**B. 研究方法**

**対象**

対象地域は、奄美地域内の14市町村及び出水市の計15市町村である。対象者は平成15年10月に各市町村にて20歳台、30歳台、40歳台、50-64歳、65-74歳、75-89歳、90歳以上の7つの年齢群から100人ずつを無作為に抽出した。対象地域別には、与論町、喜界町、天城町、宇検村、伊仙町、笠利町（長寿者の全人口に占める割合が高い地域）から男女各々350人、合計700人、住用村、瀬戸内町、大和村、名瀬市、龍郷町、徳之島町、知名町、和泊町（長寿者の全人口に占める割合が低い地域）から男女各々350人、合計700人、本土部の海浜部地域の出水市から男女各々350人、合計700人を選出した。

**アンケート調査対象者**

「一般住民を対象とするアンケート調査」：各対象地域から無作為に抽出された20歳～100歳以上の男女2000名である。本年度の調査で1461名から回答が得られた。

**血液調査対象者**

「一般住民を対象とするアンケート調査」と「栄養調査及び生活活動調査」の対象者で遺伝子等の解析目的のために血液を提供された方で52名である。

**アンケート調査**

郵送または調査員によって質問票の配布を行った。自記式質問票の外、説明文書を同封した。質問票は回答者から鹿児島県保健福祉部健康増進課または児童福祉課あてに送付された。回収された質問票は鹿児島県保健福祉部で約1年間保管・管理される。データの解析には匿名電子化ファイルを用い、鹿児島大学大学院医歯学総合研究科で行われた。

（倫理面への配慮）

**倫理的配慮**

個人情報保護に配慮して、以下の手続きを取った。

1) 調査票および電子化されたデータ（調査データファイル。全て匿名化されたデータ）は鹿児島県保健福祉部（管理責任者：千村浩）にて管理保管される。なお、記名された調査票は鍵つきキャビネットで施錠の上、保管される。

2) 血液等の解析結果と連結されたファイル（個人情報ファイルと調査データファイル）は個人情報管理者、医歯学総合研究科社会・行動医学：小片守教授（分担管理者 医歯学総合研究科人間環境学：青山公治講師）が管理し、改めて連結可能匿名化を行うとともに個人情報ファイルを作成しなおし、個人情報ファイルを個人情報管理者が保管する。

3) 調査員は原則として調査地域以外のものから選定され、調査時には共同研究責任者（吉田浩己と千村浩）が作成した身分証明を携行するものとする。

本研究に用いる情報はすべて匿名化された上でデータ解析が行われること、個人情報については匿名化担当の分担研究者以外の者がアクセスできないように厳重に管理すること、また調査結果の報告や研究成果の公表においては、集計された結果のみを発表し、個人が特定されないように

細心の注意を払うことにより、個人のプライバシーは保護されるものと考えられる。また同意書を得ている対象者へは、参加に同意した後でもそれを自由に取り消すことができることや調査への協力を断ることで個人的な不利益を被ることは無いことも十分に説明する。なお、調査データを本研究の目的以外に使用する場合は改めて倫理審査を受けるものとする。

本研究を開始するにあたり、アンケート調査及びその解析に関し疫学研究等に関する倫理委員会にて承認を得た（鹿児島大学医歯学総合研究科受付番号 6、承認日平成 15 年 11 月 18 日）。また、本研究で行う採血と遺伝子解析に関しては、生命倫理・遺伝子解析研究倫理委員会においてアンケート調査を行うことも含めて承認を得た（鹿児島大学医歯学総合研究科受付番号 3、承認日平成 15 年 10 月 1 日）。

#### 研究期間・調査票の保管方法及び破棄の方法

研究期間は本研究の承認日から約 1 年間とし、アンケートに用いた質問票および調査票は研究期間の終了時まで鹿児島県保健福祉部で保管される。すべての集計・解析が終了し調査結果を公表後、調査票は破棄する。

#### C. 研究結果

質問票は 1461 名から回収され、血液は 63 名から採取された。血液採取者と質問票回答者の分布は以下のとおりである。

表 1 対象者の地域分布

	血液採取者	質問票回答者
合計	63 例	1461 名
地域		
奄美大島	19 名	491 名
喜界島	9 名	97 名
与論島	8 名	167 名
沖永良部島	2 名	93 名
徳之島	14 名	215 名
出水市	11 名	398 名
性		
男	27 名	592 名
女	36 名	869 名
年齢		
65 歳未満	7 名	390 名
65 歳	19 名*	299 名
75 歳	19 名	276 名
85-100 歳	18 名	496 名

\* 68 歳 1 名を含む

今後、詳細に解析する予定である。

#### D. 考察

鹿児島県民の粗百寿率（平成 10～14 年の 5 年間平均の人口 10 万人当たり 100 歳以上者数）は、21.52 と国の 10.7 に比べ高いが、なかでも奄美群島民においては 56.57 と大変高い。高齢者人口 10 万人当たり（年齢調整百寿率）でも、

本県は 95.4 と国平均の 61.66 と比べ高く、さらに、奄美は 219.1 と有意の差で高いため、奄美は百寿者の多い地域であると言える。この地域を対象とし、健康長寿・生態環境調査を行うことは、高齢化を控える我が国の将来に価値のある成果をもたらすものと考ええる。

#### E. 結論

奄美地域内の 14 市町村（長寿者率の高い 7 町村と長寿者率の低い 7 市町村）及び出水市の計 15 市町村各対象地域で調査を行い、一部の者から血液を採取した。今後の解析で奄美地域で長寿者の多い理由について重要な示唆が得られることが予測される。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
無し。
2. 学会発表  
無し。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得  
無し。
2. 実用新案登録  
無し。
3. その他  
無し。

厚生労働科学研究費補助金（がん予防等健康科学総合研究事業）  
分担研究報告書

離島農村地域における長寿の要因および健康寿命に関する研究  
分担課題名：長寿と活性酸素感受性

分担研究者 竹内 亨 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科  
人間環境学講座環境医学分野教授

**研究要旨**

世界一の長寿圏である奄美地域を対象として、長寿の医学的因子（活性酸素による DNA 損傷）の解析を行った。本年度は、奄美地域の住民 33 名から血液を採取し、酸化的 DNA 損傷の一つである 8-ヒドロキシデオキシグアノシン（8OHdG）レベルを測定した。その結果、健診試料でも 8OHdG の測定が可能であること、8OHdG レベルには個体差が大きいことが明らかとなった。今後酸化的損傷と生活習慣要因や遺伝要因との関連、長寿とどのような関係するかを解析する予定である。

**A. 研究目的**

長寿要因を探ろうとする研究は世界各国で行われており、わが国でも沖縄県などを中心に行われている。奄美及び南西諸島の地域の中には、特に健康長寿や高い合計特殊出生率が知られている地域があるが、当地域における研究は緒についたばかりである。本研究では、奄美地域における将来の少子・高齢化に対応した「21 世紀の長寿社会モデル地域」の構築を促進するために、奄美の長寿と活性酸素の関係を科学的に分析・検証する。同時に、実験機器や運搬手段の乏しい地域で用いることができる試料採取法を確立する。

**B. 研究方法**

**対象**

対象地域は、奄美地域内の 14 市町村（長寿者率の高い 7 町村と長寿者率の低い 7 市町村）及び出水市の計 15 市町村である。

対象者は平成 15 年 10 月に各市町村にて無作為に抽出された者である。

「一般住民を対象とするアンケート調査」と「栄養調査及び生活活動調査」の対象者で、且つ同意を得た上で血液等を提供された方で各対象地域から無作為に抽出された 20 歳～100 歳以上の男女 900 名の中で、遺伝子等の解析目的のために血液を提供された方である。

**調査方法**

各対象者には、以下の要領で調査研究の説明を行い、調査用紙への記入を依頼する。

一般住民を対象とするアンケート調査と栄養調査及び生活活動調査の対象者全員に対して、各市町村の現地説明会の案内・依頼文を郵送することとなっている。その中で、現地説明会参加者で同意を得た上で血液等の提供をされた方に対しても、担当調査員（各市町村の食生活改善推進員

等）が戸別訪問を行い、調査研究に関する説明を文書で行う。

調査票は担当調査員が直接訪問して回収するが、その際に同意を得た上で記入漏れ等の確認を行う。確認後の調査票は調査員が回収する。また、記入漏れの確認について同意が得られなかった場合には、確認をせずに調査票を封筒に入れ、封をして調査員が回収する。

各市町村で回収された調査票は管轄保健所に集められ、鹿児島県保健福祉部にて保管・管理される（約 1 年間）。鹿児島県保健福祉部では各調査票に個人を特定できない番号が振られ、県内のシンクタンクにて電子化ファイル（調査データファイル）を作成する。

またこれらの対象者については、すべての調査票の回答内容と血液等の解析結果を連結することについても説明を行う。同意が得られた場合には、1) 個人情報と任意の番号（調査票に任意に振り当てられた番号。以下、「調査票番号」という）が電子化されたファイル（個人情報ファイル）と、2) 調査票番号と調査票の回答内容が入力されたファイル（調査データファイル）の、2 つのファイルが鹿児島県保健福祉部より総合研究科に渡される。渡された 2 つのファイルは個人情報管理者、医歯学総合研究科社会・行動医学：小片 守 教授（分担管理者 医歯学総合研究科人間環境学：青山公治講師）が管理し、改めて連結可能匿名化を行うとともに個人情報ファイルを作成しなおし、個人情報ファイルを個人情報管理者が保管する。

但し、調査票の回答内容と血液等の解析結果を連結することについて同意が得られなかった場合には、調査票の回答内容と血液等の解析結果の連結は行わない。

血液等の解析データと連結した電子化調査デ

ータファイル（調査データファイル）は総合研究科における統計学的解析に用いられる。

調査データファイル（匿名電子化ファイル）は他の調査データファイル（いずれも匿名電子化ファイル）と一緒に、保管・管理され、鹿児島県の依頼のもとに総合研究科で統計学的解析が行われる。

（倫理面への配慮）

#### 倫理的配慮

以上述べたように個人情報の保護に配慮して、以下の手続きを取る。

1) 調査票および電子化されたデータ（調査データファイル。全て匿名化されたデータ）は鹿児島県保健福祉部（管理責任者：千村浩）にて管理保管される。なお、記名された調査票は鍵つきキャビネットに施錠の上、保管される。これらのデータのみを用いた統計解析に当たっては、医歯学総合研究科の解析担当者に鹿児島県が調査データファイルを使用させるものとする。

2) 血液等の解析結果と連結されたファイル（個人情報ファイルと調査データファイル）は個人情報管理者、医歯学総合研究科社会・行動医学：小片守教授（分担管理者 医歯学総合研究科人間環境学：青山公治講師）が管理し、改めて連結可能匿名化を行うとともに個人情報ファイルを作成しなおし、個人情報ファイルを個人情報管理者が保管する。

3) 調査員は原則として調査地域以外のものから選定され、調査時には共同研究責任者（吉田浩己と千村浩）が作成した身分証明を携行するものとする。

本研究に用いる情報はすべて匿名化された上でデータ解析が行われること、個人情報については匿名化担当の分担研究者以外の者がアクセスできないように厳重に管理すること、また調査結果の報告や研究成果の公表においては、集計された結果のみを公表し、個人が特定されないように細心の注意を払うことにより、個人のプライバシーは保護されるものと考えられる。また同意書を得ている対象者へは、参加に同意した後でもそれを自由に取り消すことができることや調査への協力を断ることで個人的な不利益を被ることは無いことも十分に説明する。

また本研究で行う採血と遺伝子解析に関しては、生命倫理・遺伝子解析研究倫理委員会においてアンケート調査を行うことも含めて承認を得た（鹿児島大学医歯学総合研究科受付番号 3、承認日平成 15 年 10 月 1 日）。

なお、調査データを本研究の目的以外に使用する場合は改めて倫理審査を受けるものとする。

#### 研究期間・調査票の保管方法及び破棄の方法

研究期間は本研究の承認日から約 1 年間とし、アンケートに用いた質問票および調査票は研究期間の終了時まで鹿児島県保健福祉部で保管される。すべての集計・解析が終了し調査結果を公

表後、調査票は破棄する。

#### C. 研究結果

奄美住民 3 名から血液を EDTA 入り採血管に採取し、デキストランを加え赤血球を沈降させ、白血球を分離し、ドライアイスにて凍結保存した。凍結したサンプル研究室に持ち帰り、 $-80^{\circ}\text{C}$  で保存し、サンプルが揃った時点で、一括して 8OHdG レベルを測定した。8OHdG の測定は、嫌気的条件下で白血球から DNA を抽出し、酵素で DNA をヌクレオシドに分解後、高速クロマトグラフィーでヌクレオシドを分離し、電気化学的に測定した。損傷を受けていない正常なデオキシグアノシンも同時に測定した。その結果、正常デオキシグアニン 10 万個当たりの 8OHdG は、 $0.27 \pm 0.29$ （平均  $\pm$  標準偏差）、8OHdG レベルの範囲は、 $0.08 \sim 1.29$  であった。

#### D. 考察

実験機器類がなく試料の運搬・保存が速やかに行われない地域での白血球の分離、並びにその白血球中 8OHdG の測定が可能かどうかを検討することが本研究の一つの目的であったが、デキストランを用い白血球を分離し、ドライアイスで凍結保存することで、8OHdG を測定できることが解った。また 8OHdG 測定値についても、以前我々が都市部で行った、企業での測定値と同等の値を呈した。以前の我々のデータ、並びに他のグループからの報告と同様、今回のサンプルでも大きな個体差が観察された。血液提供者数が少なかったため十分な解析を現段階ではできないが、地区により 8OHdG レベルに差がでる可能性がある。今後各地域や各年齢層での測定数を増やす、個体差をもたらす要因を検討する、8OHdG 修復酵素の遺伝子多型並びに生活習慣や摂取食品との関連を解析し、長寿と活性酸素との関連を明らかにしたい。また、酸化損傷の測定だけでなく、損傷修復活性測定系を開発中であり、損傷修復能と長寿についても検討を行う予定である。

#### E. 結論

実験機器のない健診においても、デキストランを用いることで白血球の分取ができ、その白血球を用いて 8OHdG レベルを測定することができた。8OHdG レベルには大きな個体差が存在することがわかった。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Xu BH, Bulfone-Paus S, Aoyama K, Yu S, Haug PX, Morimoto K, Matsushita T, Takeuchi T. Role of Fas/Fas ligand-mediated apoptosis in murine

contact hypersensitivity. *Int. Immunopharmacol.* 3(7):927-38, 2003.

- 2) Afzal M., Matsugo S, Sasai M, Xu BH, Aoyama K, and Takeuchi T. Method to overcome photoreaction, a serious drawback to the use of dichlorofluorescein in evaluation of ROS. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 304: 619-624, 2003.
  - 3) Nishibayashi H, Kanayama S, Kiyohara T, Yamamoto K, Miyazaki Y, Yasunaga Y, Shinomura Y, Takeshita T, Takeuchi T, Morimoto K, Matsuzawa Y. Helicobacter pylori-induced enlarged-fold gastritis is associated with increased mutagenicity of gastric juice, increased oxidative DNA damage, and an increased risk of gastric carcinoma. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 18(12): 1384-1391, 2003.
2. 学会発表
- 1) 竹内亨、山中隆夫、荻田太、中谷浩司、山本

章人、里見佳子、阿久根都、竹下温子、胥宝会、青山公治. 酸化ストレスに注目した、運動による健康影響評価 I運動の種類による影響. 第74回日本衛生学会、2004年3月(東京)

- 2) Takeuchi T, Takeshita H, Komatsu M, Xu BH, Aoyama K. A method to determine repair activity of 8-hydroxyguanine. SFRBM's 10th Annual Meeting, Seattle, WA., 2003年11月(米国)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得  
無し。
2. 実用新案登録  
無し。
3. その他  
無し。



厚生労働科学研究費補助金（がん予防等健康科学総合研究事業）  
分担研究報告書

離島農村地域における長寿の要因および健康寿命に関する研究  
分担課題名：長寿とミトコンドリアDNA障害

分担研究者 馬嶋 秀行 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科  
腫瘍学講座顎顔面放射線学研究分教授

**研究要旨**

世界一の長寿圏である奄美地域を対象として、長寿の医学的因子（遺伝子要因解析）を開始した。本年度では、奄美地域の住民52名から血液を採取し、2万個の遺伝子発現をDNAアレイ解析及びミトコンドリアDNA障害解析を開始し、現在解析中である。予備的な結果からは、2万個の遺伝子のうち、特にミトコンドリア関連遺伝子の発現が奄美地域住民で増大している結果が得られた。今後詳細に検討する予定である。

**A. 研究目的**

長寿要因を探ろうとする研究は世界各国で行われており、わが国でも沖縄県などを中心に行われている。奄美及び南西諸島の地域の中には、特に健康長寿や高い合計特殊出生率が知られている地域があるが、当地域における研究は緒についたばかりである。本研究では、奄美地域における将来の少子・高齢化に対応した「21世紀の長寿社会モデル地域」の構築を促進するために、奄美の長寿成因における遺伝子及びミトコンドリアDNA障害要因を科学的に分析・検証する。

**B. 研究方法**

**対象**

対象地域は、奄美地域内の14市町村（長寿率の高い7町村と長寿率の低い7市町村）及び出水市の計15市町村である。

対象者は平成15年10月に各市町村にて無作為に抽出された者である。

「一般住民を対象とするアンケート調査」と「栄養調査及び生活活動調査」の対象者で、且つ同意を得た上で血液等を提供された方で各対象地域から無作為に抽出された20歳～100歳以上の男女900名の中で、遺伝子等の解析目的のために血液を提供された方である。

**調査方法**

各対象者には、以下の要領で調査研究の説明を行い、調査用紙への記入を依頼する。

一般住民を対象とするアンケート調査と栄養調査及び生活活動調査の対象者全員に対して、各市町村の現地説明会の案内・依頼文を郵送することとなっている。その中で、現地説明会参加者で同意を得た上で血液等の提供をされた方に対しても、担当調査員（各市町村の食生活改善推進員等）が戸別訪問を行い、調査研究に関する説明を文書で行う。

調査票は担当調査員が直接訪問して回収する

が、その際に同意を得た上で記入漏れ等の確認を行う。確認後の調査票は調査員が回収する。また、記入漏れの確認について同意が得られなかった場合には、確認をせずに調査票を封筒に入れ、封をして調査員が回収する。

各市町村で回収された調査票は管轄保健所に集められ、鹿児島県保健福祉部にて保管・管理される（約1年間）。鹿児島県保健福祉部では各調査票に個人を特定できない番号が振られ、県内のシンクタンクにて電子化ファイル（調査データファイル）を作成する。

またこれらの対象者については、すべての調査票の回答内容と血液等の解析結果を連結することについても説明を行う。同意が得られた場合には、1）個人情報と任意の番号（調査票に任意に振り当てられた番号。以下、「調査票番号」という）が電子化されたファイル（個人情報ファイル）と、2）調査票番号と調査票の回答内容が入力されたファイル（調査データファイル）の、2つのファイルが鹿児島県保健福祉部より総合研究科に渡される。渡された2つのファイルは個人情報管理者、医歯学総合研究科社会・行動医学：小片守教授（分担管理者 医歯学総合研究科人間環境学：青山公治講師）が管理し、改めて連結可能匿名化を行うとともに個人情報ファイルを作成しなおし、個人情報ファイルを個人情報管理者が保管する。

但し、調査票の回答内容と血液等の解析結果を連結することについて同意が得られなかった場合には、調査票の回答内容と血液等の解析結果の連結は行わない。

血液等の解析データと連結した電子化調査データファイル（調査データファイル）は総合研究科における統計学的解析に用いられる。

調査データファイル（匿名電子化ファイル）は他の調査データファイル（いずれも匿名電子化ファイル）と一緒に、保管・管理され、鹿児島県の

依頼のもとに総合研究科で統計学的解析が行われる。

(倫理面への配慮)

### 倫理的配慮

以上述べたように個人情報の保護に配慮して、以下の手続きを取る。

1) 調査票および電子化されたデータ(調査データファイル。全て匿名化されたデータ)は鹿児島県保健福祉部(管理責任者:千村浩)にて管理保管される。なお、記名された調査票は鍵つきキャビネットで施錠の上、保管される。これらのデータのみを用いた統計解析に当たっては、医歯学総合研究科の解析担当者に鹿児島県が調査データファイルを使用させるものとする。

2) 血液等の解析結果と連結されたファイル(個人情報ファイルと調査データファイル)は個人情報管理者、医歯学総合研究科社会・行動医学:小片守教授(分担管理者 医歯学総合研究科人間環境学:青山公治講師)が管理し、改めて連結可能匿名化を行うとともに個人情報ファイルを作成しなおし、個人情報ファイルを個人情報管理者が保管する。

3) 調査員は原則として調査地域以外のものから選定され、調査時には共同研究責任者(吉田浩己と千村浩)が作成した身分証明を携行するものとする

本研究に用いる情報はすべて匿名化された上でデータ解析が行われること、個人情報については匿名化担当の分担研究者以外の者がアクセスできないように厳重に管理すること、また調査結果の報告や研究成果の公表においては、集計された結果のみを公表し、個人が特定されないように細心の注意を払うことにより、個人のプライバシーは保護されるものと考えられる。また同意書を得ている対象者へは、参加に同意した後でもそれを自由に取り消すことができることや調査への協力を断ることで個人的な不利益を被ることは無いことも十分に説明する。

また本研究で行う採血と遺伝子解析に関しては、すでに生命倫理・遺伝子解析研究倫理委員会においてアンケート調査を行うことも含めて承認を得ている(鹿児島大学医歯学総合研究科受付番号3、承認日平成15年10月1日)。

なお、調査データを本研究の目的以外に使用する場合は改めて倫理審査を受けるものとする。

### 研究期間・調査票の保管方法及び破棄の方法

研究期間は本研究の承認日から約1年間とし、アンケートに用いた質問票および調査票は研究期間の終了時まで鹿児島県保健福祉部で保管される。すべての集計・解析が終了し調査結果を公表後、調査票は破棄する。

### C. 研究結果

奄美住民52名から血液を採取し、

1) その白血球からRNAを抽出し、2万個の遺伝

子についてDNAアレイ法を用いて遺伝子発現を調べる。

2) 同じく血液中の白血球からDNAを採取し、ミトコンドリアDNAを抽出し、ミトコンドリアDNAの障害を検討する。

ことを現在解析中である。

予備的な結果から、奄美地域における住民の遺伝子発現では、ミトコンドリアに関連する遺伝子発現増強が認められた。今後、詳細に検討する予定である。

### D. 考察

老化及び長寿の研究には、テロメア研究、ある特異的な遺伝子研究(Klotho, Sir 2等)の研究が行われてきた。最近では、酸化ストレスによりミトコンドリアDNAに突然変異を多く発生し、老化、および、アルツハイマー、パーキンソン、ALS等、多くの神経疾患でやはりミトコンドリアの障害がみついている。すなわち、酸化ストレスとミトコンドリア障害の関連が浮きぼりにされている。このほか、ミトコンドリアには、アポトーシスの前駆体であるチトクロームcをはじめ、apoptosis-inducing factor (AIF)、また、caspase 前駆体が存在し自らの細胞の致死に機能している。

一方、今までの老化及び長寿健康に関する研究の多くは実験動物、線虫をモデルとして行われてきた。奄美地域は、世界に誇れる長寿地域であり、また、コーホート研究が可能な地域である。

本研究の予備的な結果から、奄美地域住民の遺伝子発現を調べた結果、ミトコンドリア遺伝子の発現増強が認められた。今後詳細に調べて行く予定である。奄美長寿圏から遺伝子、及びミトコンドリアDNA障害の差が認められるならば、今後の健康長寿研究に貴重な貢献をなすものと考えられる。

### E. 結論

世界一の長寿圏である奄美地域を対象として、長寿の医学的因子(遺伝子要因解析)を開始した。本年度では、奄美地域の住民52名から血液を採取し、2万個の遺伝子発現をDNAアレイ解析及びミトコンドリアDNA障害解析を開始し、現在解析中である。予備的な結果からは、2万個の遺伝子のうち、特にミトコンドリア関連遺伝子の発現が奄美地域住民で増大している結果が得られた。

### F. 健康危険情報

特になし。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

【原著】

英文

1) Hirai F, Motoori S, Kakinuma S, Tomita K, Indo HP, Kato H, Yamaguchi T, Yen H-C, St.Clair DK, Nagano T, Ozawa T, Saisho H and Majima HJ: Mitochondrial Signal Lacking Manganese

- Superoxide Dismutase Failed to Prevent Cell Death by Reoxygenation following Hypoxia in a Human Pancreatic Cancer Cell Line, KP4. *Antioxidant & Redox Signaling*, 2004 (in press).
- 2) Yen H-C, Nien C-Y, Majima HJ, Lee C-P, Chen S-Y, Wei J-S. Increase of Lipid Peroxidation by Cisplatin in WI38 but not in SV40-transformed WI38 cells. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 17(1):1-8, 2003.
  - 3) Setsukinai K, Urano Y, Kakinuma K, Majima HJ, Nagano T: Development of novel fluorescence probes that can reliably detect reactive oxygen species and distinguish specific species. *J. Biol. Chem.* 31; 278(5): 3170-5. 2003.

## 2. 学会発表

### 【国内】

- 1) 馬嶋秀行、富田和男、岩下洋一朗、犬童寛子、石岡憲昭、東端 晃、藤高和信：ヒト神経前駆細胞における低線量放射線照射効果-DNAアレイによる遺伝子活性変化-、第20回宇宙利用シンポジウム、相模原、平成16年1月22-23日
- 2) 犬童寛子、富田和男、岩下洋一朗、小松山加與、瀬月内健一、浦野泰照、長野哲雄、松岡由起、深作昇、小澤俊彦、馬嶋秀行：ミトコンドリア由来活性酸素の検出とビタミンEの効果、座長、第3回日本ミトコンドリア研究会年会、平成15年12月18-20日
- 3) 馬嶋秀行：ミトコンドリア障害と活性酸素との関連、招待講演、第50回日本臨床検査医学会総会、広島、平成15年10月29-31日
- 4) 瀬月内健一、浦野泰照、柿沼カツ子、馬嶋秀行、長野哲雄：活性酸素種を区別して検出可能な蛍光プローブHPF、APFの開発と生物応用～活性酸素種の種選択的な役割の解明を目指して～、第25回日本フリーラジカル学会学術集会、東京、平成15年6月27-28日
- 5) 犬童寛子、富田和男、岩下洋一朗、小松山加與、瀬月内健一、浦野泰照、長野哲雄、松岡由起、深作昇、小澤俊彦、馬嶋秀行：放射線照射後細胞内に生ずる活性酸素の検出とビタミンEの効果、第25回日本フリーラジカル学会学術集会、東京、平成15年6月27日-28日

### 【国外】

- 1) Majima HJ, Indo H, Suzuki M, Kakinuma S, Yamaguchi C, Saigo K, Tomita K, Yen H-C, Setsukinai K, Urano Y, Nagano T, Ozawa T: Post X-ray-Treatment by Vitamin E Protects Cells against Apoptosis, 招待講演・座長, International Joint Meeting on Food Factors and Free Radicals in Health & Disease, Kyoto, Japan, Dec 4-7, 2003.
- 2) Majima HJ, Davidson M, Indo H, Koga Y, Tomita K, Yen H-C, Setsukinai K, Urano Y, Nagano T, Ozawa T: Intra-cellular ROS

Detections in Mitochondria Damaged Cells, 招待講演, 10th International SPACC Symposium, Auckland, New Zealand, Nov 26-28, 2003.

- 3) Indo H, Davidson M, Koga Y, Tomita K, Yen H-C, Setsukinai K, Urano Y, Nagano T, Ozawa T, Majima HJ: Microscopic Evidence of ROS Generation from Mitochondria in DNA Damaged Cells, 10th Annual Meeting of Society for Free Radical Biology and Medicine, Seattle, USA, Nov 20-24, 2003.
- 4) Yen H-C, Chang H-M, Yang Y-Y, Majima HJ, Lee C-P: Levels of Reactive Oxygen Species and Primary Antioxidant Enzymes in WI38 versus Transformed WI38 Cells Treated with Bleomycin, 10th Annual Meeting of Society for Free Radical Biology and Medicine, Seattle, USA, Nov 20-24, 2003.
- 5) Setsukinai K, Urano Y, Kakinuma K, Majima HJ, Nagano T: Development of Novel Fluorescence Probes that can Reliably Detect Reactive Oxygen Species and Distinguish Specific Species, and Their Application to Living Neutrophils, 10th Annual Meeting of Society for Free Radical Biology and Medicine, Seattle, USA, Nov 20-24, 2003.
- 6) Majima HJ, Tomita K, Kakinuma S, Iwashita Y, Indo H, Yen H-C, Hayata I, Ozawa T: Differential gene activation in mitochondrial DNA damaged cells, 招待講演・座長, 1st Biennial Meeting of SFRR Asia, Seoul, Korea, Nov. 6-8, 2003.
- 7) Majima HJ, Davidson M, Indo H, Koga Y, Tomita K, Yen H-C, Setsukinai K, Urano Y, Nagano T, Ozawa T: Differential Expressions of ROS in Mitochondria DNA deletion Cybrids, MITOCHONDRIA 2003, San Diego, USA, June 12-14, 2003.

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得  
無し。
2. 実用新案登録  
無し。
3. その他  
無し。

厚生労働科学研究費補助金（がん予防等健康科学総合研究事業）  
分担研究報告書

離島農村地域における長寿の要因および健康寿命に関する研究  
分担課題名：長寿に関する環境・宿主要因の分析

分担研究者 嶽崎 俊郎 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科  
国際島嶼医療学講座国際離島医療分野教授

**研究要旨**

世界一の長寿圏である奄美地域を対象として、長寿の医学的因子（遺伝子要因解析）を開始した。本年度では、奄美地域の住民 52 名から血液を採取し、酸化ストレスによる DNA 付加体の修復に関連する *hOGG1* 遺伝子の多型を調べた。その結果、Cys/Cys 型の割合が高年齢群で低くなる傾向を示した。今後、対象数を増やすとともに、環境要因や遺伝子発現情報との関連も含め、詳細に検討する予定である。

**A. 研究目的**

長寿要因を探ろうとする研究は世界各国で行われており、わが国でも沖縄県などを中心に行われている。奄美及び南西諸島の地域の中には、特に健康長寿や高い合計特殊出生率が知られている地域があるが、当地域における研究は緒についたばかりである。本研究では、奄美地域における将来の少子・高齢化に対応した「21世紀の長寿社会モデル地域」の構築を促進するために、奄美の長寿成因における遺伝子要因を科学的に分析・検証する。

**B. 研究方法**

**対象**

対象地域は、奄美地域内の 14 市町村（長寿率の高い 7 町村と長寿率の低い 7 市町村）及び、鹿児島県本土（出水市）の計 15 市町村である。

対象者は平成 15 年 10 月に鹿児島県の事業として各市町村にて「一般住民を対象とするアンケート調査」と「栄養調査及び生活活動調査」に無作為に抽出されたもののうち、遺伝子検査として採血を依頼することを文書と口頭で説明し、且つ文書による同意を得た男女である。県のアンケート調査に関する対象者は 20 歳以上の男女を市町村ごとの人口比率に応じて抽出し、合計 2300 例を候補と抽出した。このうち、長寿率が高い与論町と宇検村については、対象者数を若干上のせし、100 歳以上では全例に調査を依頼した。また、「栄養調査及び生活活動調査」は上記アンケート調査対象者のうち、900 名に調査を依頼した。

**調査方法**

アンケート調査と栄養調査及び生活活動調査のために無作為に抽出された男女に対しては、各市町村が、それぞれ現地説明会の案内・依頼文を郵送した。採血対象者は、1) この現地説明会に参加、もしくは、2) 高齢のため説明会会場に来

られない場合に家庭を訪問することを電話で了解し、それぞれ、会場もしくは自宅で研究担当者が文書と口頭で説明を行った後に、文書での承諾書にサインが得られた男女である。

（倫理面への配慮）

**倫理的配慮**

調査票および電子化されたデータ（調査データファイル。全て匿名化されたデータ）は鹿児島県保健福祉部（管理責任者：千村浩）にて管理保管される。なお、記名された調査票は鍵つきキャビネットに施錠の上、保管される。これらのデータのみを用いた統計解析に当たっては、医歯学総合研究科の解析担当者に鹿児島県が調査データファイルを使用させるものとする。

血液等の解析結果と連結されたファイル（個人情報ファイルと調査データファイル）は個人情報管理者、医歯学総合研究科社会・行動医学：小片守教授（分担管理者 医歯学総合研究科人間環境学：青山公治講師）が管理し、改めて連結可能匿名化を行うとともに個人情報ファイルを作成しなおし、個人情報ファイルを個人情報管理者が保管する。

本研究に用いる情報はすべて匿名化された上でデータ解析が行われること、個人情報については匿名化担当の分担研究者以外の者がアクセスできないように厳重に管理すること、また調査結果の報告や研究成果の公表においては、集計された結果のみを発表し、個人が特定されないように細心の注意を払うことにより、個人のプライバシーは保護されるものと考えられる。また同意書を得ている対象者へは、参加に同意した後でもそれを自由に打消すことができることや調査への協力を断ることで個人的な不利益を被ることは無いことも十分に説明する。

本研究を開始するにあたり、アンケート調査及びその解析に関し疫学研究等に関する倫理委員