

疾患に罹りやすくなったり、予備力が低下して、わずかな低栄養でも大きな障害になることが多いです。今年の夏は大変暑いですが、高齢者が熱中症になりやすいのは予備力が無いのですぐに脱水状態になってしまうためです。もともと水分が少なく、喉の渇きもあまり覚えませんので脱水症になりやすく、ミネラルの低下などをきたしやすいです。特に栄養が不良だということになりやすいのです。

高齢者の多くが低栄養で、特に脂肪やたんぱく質が足りません。年を取ったら肉や油を積極的に摂った方がいいと思います。油を極端に抑えるとうつ病になりやすいというデータがあります。脳の中のセロトニンという物質は人間の感情に影響を与えますが、そういう物質は食べ物によって作用されます。食べ物によって気分が変わる、気持ちが変わるといことは十分ありえますし、特に脂肪分は影響を与えます。特に魚の脂肪分が足りないとうつ病に

なりやすいというデータも出ています。高齢者では全体的な食事が減っているにも関わらずたんぱく質の必要量は一般成人と変わりませんので、高齢者になるほどたんぱく質や副食を中心とした食事にしなければなりません。鉄分は過剰な人の方が動脈硬化が起こりやすく糖尿病になりやすいという論文が幾つも出ています。鉄は活性酸素をどんどん作り出す触媒になります。活性酸素は老化や動脈硬化の原因になります。カテキンなどは逆に活性酸素を抑える抗酸化物質がいっぱい入っていますので、老化や動脈硬化を抑えます。鉄とは反対の働きです。女性が男性よりもずっと長生きするのは、女性の方が鉄分が少ないため、老化が遅く、動脈硬化になりにくいという人もいます。胃を切った人は心臓病になりにくいというデータもあります。また、献血を何度も行った人は動脈硬化や心臓病になりにくいというデータもあります。もちろんヘモグロビンが10

以下になるような貧血の場合は体力まで落ちてしまいますので治療は必要だと思いますが、高度の貧血でない限り血は薄い方がサラサラなので脳梗塞や心筋梗塞は防げます。

BMIによる痩せの基準値を表1に示します。これは私が米国でのデータを参考に作った基準値で、日本肥満学会では出していないものです。例えば、BMI 22というのは日本肥満学会では理想的肥満度となっているのですが、大規模な疫学調査の結果からでは60歳代ではもう痩せの範疇になります。このように年齢別に肥満度を考えないと栄養指導は上手くいかないのです。

表1.年齢別にみた体格指数(BMI)による痩せの基準値

年齢(歳)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )
20 ~ 29	18
30 ~ 39	19
40 ~ 49	20
50 ~ 59	21
60 ~ 69	22
70歳以上	23

きます。高齢者ではエネルギーの消費が少なくなるために、体がエネルギーを必要とせず食欲が低下します。

年を取ると、消化器機能が落ちてきますし、唾液の分泌が減る、歯が抜け落ちてしまう、味覚・嗅覚・視覚などが悪くなつて食欲が無くなつてしまうといったことがあります。歯が無くなつてしまうと柔らかいものばかり食べってしまうので、糖質が増加して蛋白質やカルシウムが不足してしまい、便秘をしがちになります。また、食道と胃のところの締りがなくなつて逆流性の食道炎を起こしてしまいます。食道が絶えず荒れて嚥下障害を起こしたり、胸焼けがしたりといった異常が起こつてきます。年を取ると皮膚にシワがよつて薄くなりますが、胃の粘膜も同じです。高齢者の胃を見ますと、萎縮して薄くなつて血管が透けて見えます。慢性胃炎が起こつて胃酸の分泌が悪くなつたり、あるいはバイ菌に対する抵抗力がなくなつて感染症を起こしたり、

ビタミンや鉄の吸収が悪くなつたり、小腸の浄化能力が悪くなつたりします。

高齢者では老人性うつ病が多くみられます。将来を悲観したり、生きる元気が無くなつたりして生活全般への気力が低下して食欲も落ちてしまいます。一番気をつけていたきたいのは、食欲を減退させるような薬が最近多いということですが、特に高齢者では慢性心不全でジギタリス製剤を使っていることが多いのですが、これが食欲不振の原因になっていることも多いです。

亜鉛欠乏症も高齢者に多く見られます。亜鉛の欠乏は色々な薬によつて起こってきます。ACE阻害剤は降圧剤の中では一番使われており、副作用の少ない薬ですが、亜鉛の欠乏を起こします。また、メバロチンのような高脂血症薬、抗ヒスタミン剤やバイアグラ、カルシウムや抗生物質でも亜鉛欠乏を起こすことがあります。カルシウムは亜鉛と拮抗するので、カルシウムをたくさん摂ると亜鉛が吸収されなく

なります。またストレスでも低下します。そういったことで60歳以上の味覚障害の3分の1は亜鉛欠乏症が原因ではないかといわれています。亜鉛は1

日当たり大体12mgくらい必要ですが、平均的日本人で9mgくらいしか摂れていません。亜鉛が欠乏すると舌の味蕾が萎縮してしまいます。味蕾は萎縮してしまつて再生しにくく、特に高齢者では1年以内に治療しないと回復しません。そうになると味が全然わからなくなつてしまいます。また亜鉛が欠乏すると、食欲そのものを失わせたり、傷の治りが悪くなつたり、免疫不全で肺炎などに罹りやすくなつてしまいます。また、記憶力や理解力が低下することも多く、食生活や栄養に対する配慮が少なくなり、頑固で自己中心的になる人もあり、こういう物を食べなさいと言つても、そんなものはイヤだなどと言つて、なかなか適切な食事指導がやりにくいということがあります。食事の栄養素が不良になると慢性

も、本来の身長でなら22くらいということがあります。

この2つのことがあって、年を取れば取るほど理想的なBMIが高くなります。逆に一律に理想的なBMIは22ですよと60代、70代の方に言っていますと、大変な間違いをしている可能性があります。

脂肪の全体量が多いのが肥満です。しかし、量だけでなく分布も大事だということもよくいわれています。腹部型肥満（リング型）と臀部大腿部型肥満（洋ナシ型）があり、リング型は男性に多く、洋ナシ型は女性に多く見られます。これは女性の場合は、女性ホルモンがお尻や太腿に脂肪を溜めないように、お尻や太腿に脂肪を溜めるような働きをするからです。どうして女性ホルモンがそのような働きをするかといいますが、お腹に脂肪が溜まると赤ちゃんが入らなくなってしまうからです。けれども閉経を過ぎた女性では男性と同じようにお腹に脂肪が溜まるようにな

ります。

お腹に脂肪が溜まることは健康に悪いということがいわれています。このお腹の脂肪ことを「内臓脂肪」と言ったりしていますが、私はその言い方は正しくないと思っています。私は「腹腔内脂肪」と言うのが正しいと思います。「内臓脂肪」というと肝臓の中だとかいろいろ臓器にくっついていて脂肪だと思ってしまう。でも「腹腔内脂肪」だと腸管膜や大網（たいもう・胃の前に垂れ下がっている脂肪の塊みたいなもの）にくっついていて脂肪をいいます。中年太りになってお腹が出てくるのは、大抵お腹の中に脂肪が溜まってくることによるものです。

同じウエストの大きさでも、CTスキャンを撮って見ますと、洋ナシ型では皮下脂肪が多く、リング型では腹腔内脂肪が多くあります。リング型になりやすいのは男性の中年太りです。中年になって急に太るタイプの中年太りは危険です。子どもからの肥満や女性

の肥満は大体、洋ナシ型の肥満が多いです。

理想的な体重は年を取るほど高くなった方が良く言いましたが、急に太るのは良くありません。でも、ゆっくりに太るのは悪くありません。身長170cmの人では、一生を通して10年間で約5kgの体重増加があれば各年齢での死亡率の最も低い肥満度を保つことができます。健康で長生きをするためには、病的に太っている場合は例外として、特に痩せようとせずに、年齢とともに少しずつ太っていくのが良いというわけです。若年から壮年にかけて少しずつ体重が増えていくような「中年太り」はむしろ長寿には好ましいかもしれません。

### 高齢者の栄養問題

肥満は色々な病気の原因になりますが、高齢者ではむしろ太っていた方が病気になるにくいのです。そして年を取るほど栄養の不足が問題になって

化研究所 (NIA) では10年ほどになりませんがサルを使った実験をずっと行っています。食事を十分与えるサルと7割位に食事を減らしたサルで老化の進み具合を見ています。ただ、サルは非常に長生きで、30年くらいは生きますので研究結果はまだ出ていないのですが、今わかつている範囲では、やはり食事を制限した方が老化の進み方が少し遅いようです。

しかし、食事を制限されているサルはストレスが溜まるのか、イライラして自分で自分の毛をむしり取ったり、いつも餌をくれと檻にしがみついたりガタガタと鳴らしたりしています。一方、大量の餌を与えられ糖尿病になっているサルは、肥満で動くことができず、座り込んだままで立つこともできません。そのような状態でも延々と食事をしています。でも、すごく満足そうな様子です。長寿のため食事を与えられずイライラして自分で毛を抜いてしまいうようなサルと、食べるだけ食べて肥

満しきって満足しているサルとではどちらが幸せかは、サルに聞いてみないとわかりませんが、食事がサルの寿命に関連しているということです。

人間ではラットやサルのような実験ができないのですが、はっきりしていることは理想的肥満度というものがあるということです。それぞれの年代ごとに最も病気になるにくい、あるいは死亡に結びつき難い肥満度があります。特徴的なのは年をとるほど痩せている方が危険だということです。

日本肥満学会では、理想的な肥満度をBMI22とし、BMI25以上を肥満としています。これは年齢による違いを考慮せずに一律に決めています。例えば、BMI25というのは60代にとつては理想的な肥満度です。ところが日本肥満学会では肥満に入ってしまう。この日本の基準値は、40代男性公務員約2千人の健康診断のデータを用い、異常が一番出ないBMIを求めたところ、BMI22くらいになった

というデータが基になっています。

ところが年を取れば取るほど理想的なBMIは高くなります。この理由はいくつかあります。一つには、年を取るほど予備力が必要となるからです。痩せた人は寝たきりになりますと、すぐ褥創ができてしまったり、誤嚥を繰り返して肺炎を起こしてしまったりといった状況になる方が非常に多いです。ですので年を取るほど絶えず体の中に予備力を蓄えておかないと、いざというときに助からないということがあります。

もう一つは、年を取るとどうしても背骨が曲がって、椎骨と椎骨の間が狭くなり、背が低くなってしまいます。個人差はあるのですが、5〜6cmも低くなる方が結構おられます。そうすると、本来その人のあるべき身長に比べて身長計で測る身長はずいぶん低くなってしまい、見かけ上の身長で計算するBMIは高めにでてしまいます。BMIが25くらいですよと言われて

症がガンやいろいろな慢性疾患の原因になっていくということが最近わかり始めています。そういうことから考えても清潔であるということは長生きには非常に重要ではないかと思えます。

## 理想的肥満度

肥満は、糖尿病をはじめ、いろいろな病気の原因になります。肥満は生活習慣病の一番の原因です。太っているとそれが高血圧の原因になったり、痛風の原因の高尿酸血症になったり、糖尿病や耐糖能異常、血清脂質の異常や血液がドロドロになるといったことがあり、そういうことが動脈硬化や虚血性心疾患、脳卒中などの原因になるということはよく知られている事実です。私が行った研究ですが、肥満度（BMI）と血圧の関係をみました。男女合わせて6万人以上の方のデータをとったのですが、BMIが大きくなればなるほど血圧は高くなります。これははっきりしています。つまり肥満にな

ればなるほど、ほぼ直線的に血圧は上がってきます。

では、体重を減らした時ではどうかですが、体重が1kg減ると、収縮期血圧では1mmHg位減ります。体重を10kg減らすと血圧は10mmHg位減ることになります。体重を減らせば血圧も下がるということがよくわかります。これも6万人以上のデータから計算したものです。

肥満はガンの原因でもあります。特に乳ガンや大腸ガンが肥満と関連するということがよく知られています。発ガン物質は脂肪に溶ける作用を持つものが多く、脂肪が体内に沢山あるほど発ガン物質も体内に溜まりやすいということになります。それだけではなく、脂肪が溜まることによって性腺が刺激され、それが生殖器に関連するような部分のガンになります。

昔は、脂肪組織は何もしない、エネルギーを蓄えておくだけの組織だといわれていましたが、男性ホルモン、女

性ホルモンに変換させるような作用を持っていたり、食欲を抑えるようなホルモンを出したりと、いろいろな働きが最近わかってきました。しかし、そういう組織が過剰にあると性ホルモンの異常や、沢山の脂肪食を食べることによって消化管に負担を与えたりして、消化器のガンを起こしてくることもあります。

一方、痩せているとどうかといいますが、ラットの食事を制限して寿命がどれだけ変化するかを見ました。無制限に自由に食べさせる群と、7割位に食事制限をした群とを比べてみますと、食事制限をした群で平均寿命がぐっと延びました。平均寿命だけでなく最大寿命も延びました。寿命を延ばす方法は今までのいろいろと研究されていますが、この食事の制限というのが唯一確立された方法だと言われています。ただ、これのはっきりしているのはネズミや小動物だけで、人間ではまだ全然わかっていません。アメリカの国立老

スをかけないと強い日差しの中では物が見られません。分厚い皮下脂肪は寒さに強く、低い鼻は寒い所でも凍傷になりにくいのです。厚いまぶたは寒さや紫外線から眼球を守ります。人類が農耕生活を始めたのはここ2千年くらい前で、その前の何十万年という期間はずっと獲物をとって暮らしていました。沢山獲物がとれた時には沢山食べてお腹の中に脂肪を蓄え、飢餓の時に備えるという能力は生存するために非常に重要でした。長い胴体は脂肪を沢山蓄えるのに適しています。反対に短い手足、低い背丈は体表面積が少なく、エネルギーの損失が少ないです。そして忍耐力。こういう全てが過酷な条件下での生存に適した素因であります。白人の人たちは高温や紫外線に耐えられないのでヨーロッパに限られて住み、黒人の人たちは寒冷に耐えられないのでアフリカや熱帯の地域にしか基本的には生活できなかったのです。ところが我々モンゴロイドと呼ばれる黄色人

種の人たちはどんな環境でも耐えられます。1万年前位の氷河期時代にシベリアとアラスカの間ベーリング海峡が凍結して渡れるようになる、我々の祖先は歩いて渡り、一部の人たちはアラスカに残ってエスキモーになり、一部の人たちはずっと南の方まで下ってアマゾンまで行ってその熱帯雨林の中で生活しました。このようにどんな環境でも耐えられるという特徴があるのは我々モンゴロイドだけです。特に日本人の場合は「節約遺伝子」つまりエネルギーを余分に使わずに済むような遺伝子を持っている人が半分近くいます。

また、日本人のライフスタイルも長生きの要因ではないかといわれています。日本独特の食生活、食習慣である和食は、世界で一番の健康食ではないかと私自身も思っています。和食の欠点もあります。例えばカルシウムが摂り難いとか、塩分が沢山入ってしまうとかです。しかしそれらを考えても脂

肪摂取量が先進国の中で一番飛びぬけて低いです。他の先進国では、脂肪摂取量がエネルギーの比率にして30%を超えている国がほとんどで、40%近くになっている国もあります。そんな中で日本人の場合は20〜26%位です。和食にはご飯に汁物、主菜、副菜とパターンが大体決まっています。ご飯で穀物がある程度一定の量が入り、主菜という形でたんぱく質が入るといって食生活が非常に長寿に適しているのではないかと考えられています。

そして緑茶をよく飲みます。緑茶のカテキンが動脈硬化やガンを防いでいるのではないかと言われています。

また、日本人は清潔好きで、運動意欲が高いです。清潔好きということは大事な要素です。今、感染症が恐れられています。胃潰瘍や胃ガンはピロリ菌という菌で起こってくるということが知られていますし、肝臓ガンや肝硬変がウイルスで起こってくるということとは良く知られている事実です。感染

# 高齢者の健康と栄養

## 〜栄養の管理と評価〜

国立長寿医療センター研究所 疫学研究部 部長 下方 浩史

平成十六年七月

第34回栄養学連続講義より

### 日本人はなぜ長生きか？

日本人は世界で一番の長生きです。

男性の場合はどうもアイスランドに抜かれたようですが、女性は文句なしに世界で一番長生きです。どうして長生きかということいろいろと考えてみますと、先ず、乳幼児の死亡率が低いということがあげられます。子どもの医療が非常に発達しています。

高齢者に対する医療費制度が比較的整備されているということもあげら

れます。アメリカのような医療先進国でも、高齢者が医療費の心配をして病院にかかれないという状況が沢山あります。つまり保険制度があまり整備されていないため、ものすごく高い医療費がかかり、白血病などになると全財産が無くなるというケースもよくあることです。本当に全財産が無くならないとアメリカでは国から医療費の補助が出ません。このようなことに比べると日本は安心して医療機関にかかることができます。また、高齢者の勤労意欲が高く、働けるうちは働くという考

え方の高齢者の方が非常に多いです。積極的に社会に参加することによって

生き生きとした生活を送っている方が多い、貧富の差が比較的少ない、という特徴もあります。

また、日本人は遺伝的な特徴があるのではないか、つまり持久力が非常に高いのではないかといわれています。黒い皆さん自分を鏡で見てください。黒い髪、黒い瞳、分厚い皮下脂肪、低い鼻、厚いまぶた、長い胴体、短い手足、低い背丈、忍耐力、これらに当てはまる方が随分おられると思うのですが、こういう特徴は過酷な条件の中で生存するには非常にふさわしいものなのです。黒い瞳は紫外線から眼を守ります。白人の青い目は紫外線に弱く、サンングラ

## はじめに

2003年度のWHOの報告によると、日本人の平均寿命は世界192カ国中でいちばん長く81.9歳に達している。百歳を超えるような長寿を迎えられる人は、従来は限られたごく一部の人だけだと思われていた。実際、老人福祉法が制定された1963年には百歳以上のいわ

ゆる百寿者は153人に過ぎなかった。しかし現在、日本の百寿者は2万人を超えるようになり、ふつうの人でも百歳まで生きることが、決して夢ではなくなってきた。

一方で、一人の女性が生涯に産む子どもの数は2を大きく下回り、平成14年度には1.32となっている。少子化と平均寿命の延長によって、日本の高齢者の割合は世界にほかに類をみない速度で増

大しつつある。日本の21世紀は高齢者の時代であり、長寿社会の時代となるだろう。高齢者ができる限り健康で活動的であり、社会に参画していかなければ、これからの日本の社会は成り立っていかない。したがって、きたるべき日本を豊かで活力に満ちたものとするためには、老化・老年病に関する研究を推進し、老化の制御と老年病の克服をはかり、高齢者の自立と積極的な社会参加を促進する長寿科学の展開が必要なのである。

## 長寿科学の展開

長寿科学は長寿社会を支えるための科学であり、老年医学や老年学を含んだ、さらに大きな領域の学際的な科学分野である。薬物治療やリハビリテーション、介護を中心とした従来からの高齢者医療と、画一的な栄養、運動、休養といった高齢者への古典的な健康増進支援から、今後新たな長寿科学へと展開していくと考えられ、そのなかでもとくに重要な分野について述べてみる。

### ■先端医療の老年医学への応用

老化が進み機能が障害された臓器への移植医療、どのような細胞にも分化することのできる能力をもつES細胞からの臓器の再生、遺伝子治療による臓器機能の回復と老化予防についての可能性など

高齢者の健康づくり—その現状と今後

# 長寿科学の今後の展開

長寿科学, 老年医学,  
縦断研究, 分子疫学,  
オーダーメイドサポート

国立長寿医療センター研究所  
疫学研究部

下方浩史

Shimokata, Hiroshi



は今後の展開が期待できる分野である。ナノテクノロジーによるマイクロマシンを利用した非侵襲的な検査や副作用の少ない効果的な治療なども、とくに虚弱な高齢者には有用であろう。

### ■総合ホルモン補充療法

性ホルモンを中心にさまざまなホルモンを組み合わせる総合ホルモン補充療法が「若返りの技術」として実用化されつつある。米国では食品医薬品局で老化防止に関しての有効性が認定され、米国各地の老化防止クリニックなどでは1カ月に200万円もの費用がかかる総合ホルモン補充療法による老化の予防がすでに行われている。しかし使われる性ホルモンや成長ホルモンの投与は副作用も多く、ときとして健康を害することがある。

### ■予防老年医学

痴呆や骨粗鬆症などのいわゆる老年病は慢性に経過し治療がむずかしい。医療費の増大という観点から考えても予防を重点においた医療をめざすべきである。予防老年医学 (preventive geriatrics) という分野の研究の推進が望まれる。とくに疾病の発症を予防する一次予防が重要であり、そのための基礎データやエビデンスの蓄積が長寿科学の課題となる。

### ■老年病の分子疫学

特定の老年病への罹患の危険率が遺伝子診断によってある程度予測できれば、老年病が発症する前に対象を絞っての効果的な対処ができる。老化進行や老年病の素因としての遺伝子多型と環境要因の影響解明をめざす老化・老年病の分子疫学は今後の研究の進展がもっとも望まれる分野である。分子疫学研究によって、どのような遺伝子多型が疾病発症に関与するのかを見出すことは重要な課題ではあるが、それ以上に重要なのは疾病罹患の素因があっても発症しないようにするにはどうするかを見つけることである。老化や老年病には数多くの遺伝子多型が関与し、それらの遺伝子多型間の相互作用あるいは環境および生活因子との相互作用が疾患発症には重要であるので、多数の対象者で数多くの遺伝子多型を検討するとともに多数の背景要因を観察することが必要となる<sup>2)</sup>。

### ■オーダーメイド・サポート

日本人の生活は多様化し、個人差が拡大しつつある。21世紀の日本の医療は、個人個人の素因の違いや環境および生活要因に応じた

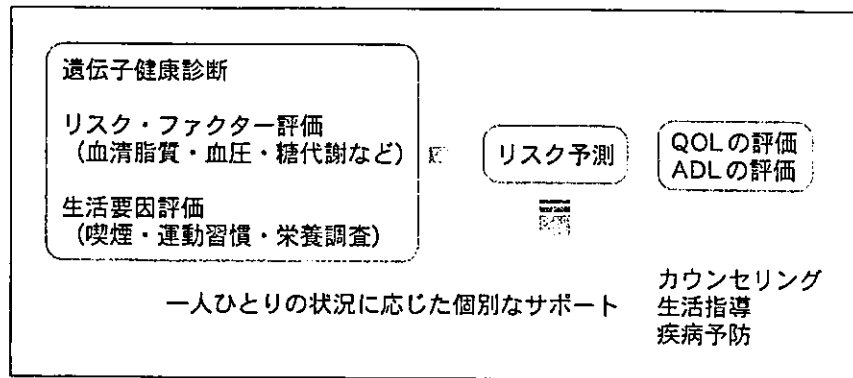


図1 オーダーメイド・サポート

疾病予防と治療，健康支援をめざすものでなければならない。これが長寿科学のめざすべきオーダーメイド・サポートである（図1）。遺伝子診断と，生活要因の評価，血清脂質や血圧などのリスクファクターの評価から疾患罹患のリスクを評価し，さらに生活の質（QOL）や日常生活動作（ADL）の評価から，一人ひとりの状況に応じた最適な個別サポートを行うことができる。

### ■包括医療

高齢者では一人の患者が同時に多くの慢性疾患に罹患しており，また介護，健康維持や社会復帰に関して，多くの専門家の関与を要する。医師や看護師だけでなく，栄養士やソーシャルワーカーなどのチームによる包括的な医療のシステムづくりが必要である。

### ■代替医療の再評価

日本では古くから用いられている生薬，温熱療法，鍼，マッサージなどの代替医療は高齢者の慢性的な症候に有効なことも多く，その再評価を行う研究も進められている。米国では国立の研究機関である National Center for Complementary and Alternative Medicine が1998年に設立され，代替医療に関する積極的な研究が行われている。

### ■サプリメント

栄養が偏りがちな高齢者には，健康維持のためにビタミン剤などのサプリメントを効率よく使っていくことが必要である。しかし疾病予防に関しての有効性についてはまだ明らかでないことが多い。高齢者を対象とした実証研究の推進が望まれる。

## ■こころの健康

高齢者には医療の現場だけでなく、退職、家族との死別など、さまざまな場面でのこころのケアが必要である。臨床心理士などの専門家によるこころの健康のケアが今後はさらに重要になってくると思われる。

## ■遠隔医療・モニタリング

高齢者のみの世帯や高齢者の一人暮らしの世帯が今後はさらに増加していく。インターネットを利用した在宅での健康管理や遠隔医療、モニタリングが身体機能の低下した高齢者の場合にはとくに有効である。また介護機器や支援機器など工学分野でも長寿科学への貢献が期待されている。

## ■共生社会

世代や障害の有無を越えて、互いに対等な関係のなかで「ともに生きる」社会をめざす。バリアフリーあるいはユニバーサルデザインといった概念で示されるように、障害をもった高齢者も若い人と同じように生活していけるような環境づくりが必要である。高齢者が積極的に社会参画できるようなシステムづくりも推進していかなければならない。

このようにさまざまな分野での長寿科学の展開が期待されるなかで、その基盤となる日本人の老化および老年病に関する詳細なデータを収集蓄積し、日本人の老化像を明らかにしていくような調査研究が今後の長寿科学の推進には不可欠である。欧米人とは大きく異なる文化、食生活、遺伝的背景をもつ日本人には、老化に関しても、欧米人のデータをそのまま利用することはできない。老化や老年病に関して独自のデータ集積を行っていく必要がある。

老化の進行、老年病の発症・進展を予測し、その予防を進めていくには、遺伝子、身体・心理状態などの要因の解明に加えて、環境要因、生活習慣、疾患などが人生のどの時期でどのようにかかわったかを明らかにしていかななくてはならない。そのためには老化が始まる以前の段階から、できるだけ詳細かつ広範なデータを集約解析することが必要である。また、老化をより正確に判定するためには、多くの対象者に繰り返し調査を行って、実際に加齢変化を観察する縦断的な検討を行っていかねばならない。

膨大なデータからの解析によって、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

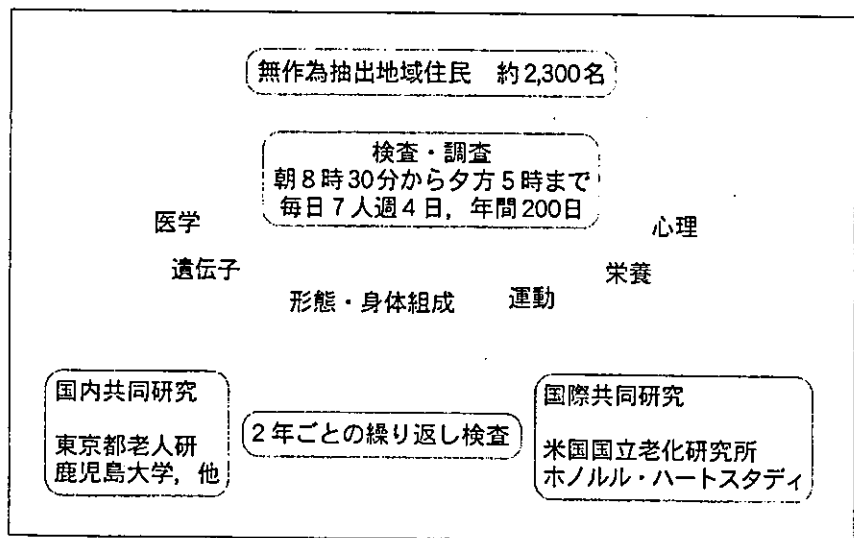


図2 国立長寿医療センター・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)の実施

方法を見出すことが可能となる。それに応えるような研究を推し進めていくことが時代の要請であろう。

## 老化に関する長期縦断疫学調査研究

平成7年に国立中部病院に国立長寿医療研究センターが併設され、その1年後に疫学研究部がセンター内に開設された。疫学研究部には長期縦断疫学研究室がつくられ、約1年半の準備期間を経て平成9年11月から「老化に関する長期縦断疫学調査研究(NILS-LSA: National Institute for Longevity Sciences - Longitudinal Study of Aging)」を開始した<sup>3-5)</sup>。

本研究の対象者は、観察開始時年齢が40歳から79歳までの無作為抽出された2,000名を超える地域住民である。毎日7名の検査を朝8時30分から夕方5時まで長寿医療研究センターの施設内で行い、年間を通して調査を続けている(図2)。調査は2年ごとに繰り返し行われ、その内容は頭部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に及んでいる。調査を行っているどの分野においても、またその内容および規模ともに、老化の縦断研究としては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、米国NIAでの縦断研究(BLSA: Baltimore Longitudinal Study of Aging)、日系米人を対象にしたホノルル・ハートスタディ(HHS)など国内外の優れた研究機関との共同の比較調査を含み、きわめて包

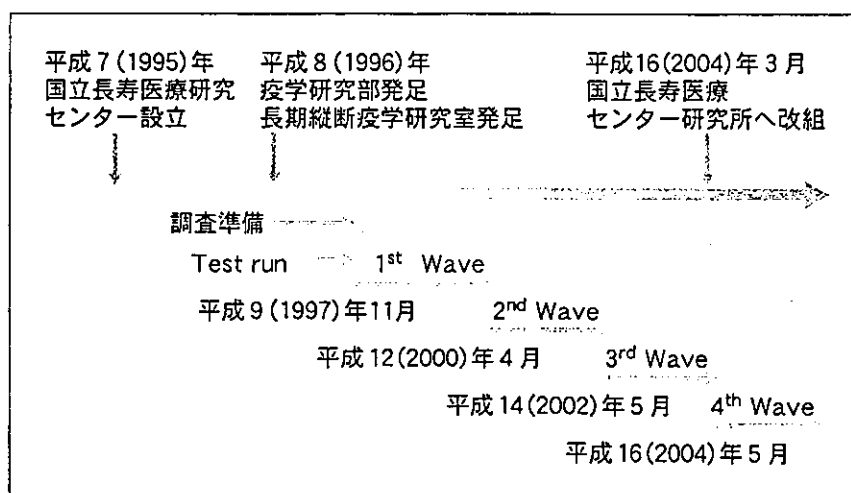


図3 国立長寿医療センター・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)の経緯

括的内容となっている。

平成11年度に終了した第一次調査で2,267名のコホートを完成させ、平成13年度には第二次調査を終了、平成16年5月に第三次調査を終了し、第四次調査を開始する(図3)。第一次および第二次調査の膨大な検査の結果はインターネットを介して公開している(<http://www.nils.go.jp/organ/ep/index.html>)。また現在までに学術専門誌や国内外の学会などに、NILS-LSAから400近い発表がなされている。

平成16年3月に長寿医療研究センターは長寿医療センター研究所に、中部病院は長寿医療センター病院に改組になった。長寿医療センターは、高齢者の医療と長寿科学の研究の拠点となる診療機関と研究機関をあわせもつナショナル・センターとして、今後の日本の長寿科学の展開に貢献していくものと期待されている。

## おわりに

長寿科学は今後の日本の未来を切り拓くもっとも重要な研究分野である。21世紀、世界一の高齢社会になると予想されている日本で、世界をリードしていくような長寿科学研究が展開していくことが望まれる。

## 文献

- 1) 厚生統計協会(編): 国民衛生の動向。厚生指標, 50: 40-64, 2003.
- 2) 下方浩史, 藤澤道子, 安藤富士子: 老化・老年病の分子疫学. *Molecular Medicine*, 39: 576-581, 2002.
- 3) Shimokata, H., Ando, F., Niino, N.: A new comprehensive study on aging—the National

Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). *J. Epidemiol.*, 10: S1-S9, 2000.

4) 下方浩史: 長期縦断研究の目指すもの. *Geriatric Medicine*, 36: 21-26, 1998.

5) 下方浩史, 安藤富士子: 健康科学における縦断加齢研究. *健康支援*, 1: 11-19, 1999.

**介護福祉士国家試験・卒業時共通試験に完全対応!**  
介護福祉を学ぶひとの教育現場と介護臨床現場をつなぐエンサイクロペディア!

Encyclopedic Studybook for Care Workers

# 介護福祉学習事典

(社)日本介護福祉士養成施設協会副会長・研修委員長

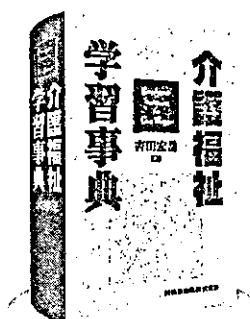
吉田宏岳 監修

編集幹事 高垣節子・橋本祥恵・喜多祐荘・藤井伸生・森 扶由彦

■A5判・1,010頁・2色刷・定価 4,830円 (本体 4,600円 税5%)

ISBN4-263-23398-0

好評発売中



◆21世紀の介護福祉を担う人びとが共通に理解しておくべき事項を体系的に一冊にまとめた、わが国で初めての介護福祉の「スタンダード」となる学習百科事典。解説事典として収載した中項目は110。五十音索引項目は約5,000!

◆わが国最新・最高の内容とデータを収載。介護福祉士の国家試験、卒業時共通試験に完全対応!

●弊社の全出版物の情報はホームページでご覧いただけます。 <http://www.ishiyaku.co.jp/>



医歯薬出版株式会社 / ☎113-8612 東京都文京区本駒込1-7-10 / TEL.03-5395-7610 FAX.03-5395-7611

2004年5月作成 TP

# 高齢者における サプリメントの利用状況

今井具子 国立長寿医療センター  
疫学研究部

Imai, Tomoko

安藤富士子 国立長寿医療センター  
疫学研究部

Ando, Fujiko

下方浩史 国立長寿医療センター  
疫学研究部

Simokata, Hiroshi

女性33.4%，70歳以上の男性25.3%，女性27.7%と、高年層では中年層や若年・青年層より利用者の割合が高い。ビタミン・ミネラルを利用する理由は約60%が「病気の予防・健康増進のため」、約30%が「不足している栄養成分を補給するため」であった。

アメリカ全国健康調査 (NHANES III) によると過去1カ月間のビタミン、ミネラル剤利用者の割合は約40%である<sup>1)</sup>。ビタミン、ミネラル剤以外のサプリメントが300種類以上も報告されており、にんにく製品、レシチンの利用者が多い<sup>2,3)</sup>。ハーブ類は「健康のため、または健康によいと思われるため」利用するものが多く、工業的に精製された医薬品よりも植物性製品のほうがより自然であると考えられている。他の調査でもビタミン・ミネラル剤あるいはハーブなどを含むサプリメントの利用者の割合は40~80%程度<sup>2,4,5)</sup>で、女性の利用者の割合が高いという報告が多い。

National Health Interview Survey (NHIS) によるとビタミン剤のなかで利用者の割合が高いものは、1.総合ビタミン、2.ビタミンC、3.カルシウム、4.ビタミンEとビタミンAであり<sup>6)</sup>、ほかにも同様の報告がある<sup>4,5)</sup>。

Stewartら<sup>7)</sup>によると、52.4%の利用者が調査時点で1種類のサプリメントを利用している

能食品には通常の食品形状をとらない錠剤、カプセル等の食品も含まれており、これをサプリメントととらえることができる。アメリカでは1994年に健康補助食品、健康、健康教育に関する法令(DSHEA)が制定され、サプリメントはビタミン、ミネラル、ハーブ類等の栄養成分を含む通常の食品形状をとらないものとされた。国際的には1997年のCodex委員会でビタミン、ミネラル剤の規格の検討がなされている。

## ●国内外のサプリメント利用状況

日本では平成13年度国民栄養調査でビタミン・ミネラルの利用状況が調査された。これによると、ふだん錠剤、カプセル、顆粒、ドリンク状のビタミンやミネラルを利用しているのは女性23.6%、男性17.0%であり、60%以上の人々が毎日利用していた。60~69歳の男性22.9%、

## はじめに

サプリメント(dietary supplement)は栄養補助食品ともいわれ、現在ではコンビニエンスストア等で簡単に購入することができる。その背景からは不規則な食生活への懸念、ストレスの増加、生活習慣病への不安、健康長寿への切実な願いなど、現在の社会状況が読める。健康食品による健康被害の報告も少なくないこと、サプリメントによる栄養素の過剰摂取の危険性が危惧されていることなど、利用が増えるにつれサプリメント利用状況を把握する必要性は増大してきていると思われる。

## サプリメントとは

サプリメントの定義はむずかしい。2001年の厚生労働省の通知により個別許可型の特定保健機能食品と規格基準型の栄養機能食品をまとめて保健機能食品と総称するようになった。保健機

一方、0.9%の利用者が5種類以上、最高では14種類を利用しており、最高20種類以上という報告もある<sup>4)</sup>。

サプリメント利用者は高齢、教育歴が高い、健康や食生活に対しての関心が高い、BMIが適当、喫煙率が低い、適度な飲酒習慣であるなど、生活習慣に多くの特徴がみられる<sup>3,4,6)</sup>。しかし高齢者のサプリメントの利用実態を詳細に検討した研究はきわめて少ない。

以上いくつかの文献からサプリメントの利用状況をまとめてみたが、サプリメント利用者の割合、サプリメントの種類、利用数等は、サプリメントの定義、範囲、対象とする調査期間、データの収集方法等が異なるため比較するのは容易でない。

サプリメントを利用すると特定の栄養素を手軽に摂取できる反面、栄養素の過剰摂取の問題が生じる。前述のStewartらはビタミン剤摂取者のなかにはビタミンB類、C、E、ナイアシン、パントテン酸を栄養所要量の10倍以上摂取しているものがあると報告しており、ほかにもいくつかのビタミン(ビタミンAも含む)・ミネラル(鉄、亜鉛など)の過剰摂取が報告されている<sup>5,9)</sup>。ビタミンA、B<sub>6</sub>、D、ナイアシンの過剰摂取による過剰症はよく知られているが、ビタミンB<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、B<sub>12</sub>、Eなどの長期にわたる過剰摂取による健康被害については明確にされて

いない部分が多い。サプリメントによる栄養素の過剰摂取、栄養のアンバランス、医薬品との相互利用による中毒・健康被害の危険性についての報告もみられる。サプリメント利用者は、食品からの栄養素等摂取量も多い傾向がみられ、食品のみで栄養所要量を十分満たしていたという報告もある<sup>3,6,8,9)</sup>。

### ● 国立長寿医療センターでの調査

国立長寿医療センター研究所疫学研究部では、1997年より無作為抽出した40歳以上の地域住民を対象に「老化に関する長期縦断疫学調査(NILS-LSA)」を行っている。この調査は医学・運動・心理調査等も含む広範な調査である。NILS-LSA第二次調査(2000年4月から2002年5月まで実施)では栄養補助食品頻度調査でサプリメントの利用状況を調査した。結果の概要はホームページ(<http://www.nils.go.jp/index-j.html>)に掲載しているが、ここでは65歳以上の高齢者のサプリメント利用状況をまとめてみた。

この調査ではサプリメントは、錠剤、カプセル等、通常の食品形状ではないものとし、ビタミン類、ミネラル類、脂肪酸類、アミノ酸類、食物繊維類、5訂日本食品標準成分表記載外のその他の有効成分を含むもの(以下その他の有効成分類と記

載)、栄養成分添加医薬品類に分類している。

栄養補助食品調査票には過去1年間に利用したサプリメントの名称、1回量、頻度を記録してもらい、管理栄養士が面接で内容を確認した。サプリメントには食品成分表のような栄養素のデータベースがないため、対象者が持参した製品のラベル、発売元・製造元から得た情報、インターネット等を参照して成分表を作成した。第二次調査では40~82歳の男女2,259名が栄養補助食品頻度調査に参加した。65歳以上の高齢者は853人(平均年齢72.0±4.4歳)で、参加者の40%弱にあたる。

高齢者の過去1年間のサプリメント利用割合は男性(50.6%)より女性(62.2%)が高く(表1)、男女とも中年よりも利用者の割合が少なかった。種類別では、その他の有効成分類の利用者がもっとも多く、そのなかではドリンク剤、複数の栄養成分が含まれているもの、ローヤルゼリー、クロレラ、にんにく卵黄等の利用が多かった。ビタミン類利用者では約半数が総合ビタミン剤、20%がビタミンE剤、15%がビタミンC剤を、ミネラル類利用者では、半数以上がカルシウム剤、15%がマグネシウム剤を利用していた。その他の有効成分類、ビタミン類、ミネラル類は女性の利用者が多かった。またサプリメントを利用していた者ではサプリメント



表1 65歳以上のNLS-LSA参加者のサプリメント利用状況

	男性(n=425)		女性(n=428)	
	人	%	人	%
総栄養補助食品	215	50.6	266	62.2
ビタミン類	116	27.3	139	32.5
ミネラル類	12	2.8	33	7.7
脂肪酸類	5	1.2	3	0.7
アミノ酸類	0	—	3	0.7
食物繊維類	1	0.2	2	0.5
その他の有効成分	147	34.6	185	43.2
栄養成分添加医薬品	33	7.8	24	5.6

平均摂取数は2.1種類、最多者は過去1年間に14種類(NLS-LSA全体では40歳代女性の53種類が最多)を利用していった。

従来の食品形状の食品から摂取される栄養素量を考えると、サプリメントからのエネルギー、たんぱく質、脂質の摂取量は少なく、ビタミン類摂取量は多かった(表2)。一般的に食品からの栄養素摂取量はビタミンCや鉄を除くと男性のほうが多い。しかしサプリメントからの摂取量は女性のほうが多い栄養素が数多くみられた。各栄養素の平均値を参加者全体で求めると、いずれの栄養素も一般の食品の摂取量分布のような正規分布ではなく、最頻値、50パーセントイルは0、90%~99%パーセントイルは、最高値は極端に高いといういびつな分布を示していた。サプリメントからの摂取量が許容上限摂取量(UL)を超えている参加者はビタミンA・5人、ビタミンB<sub>6</sub>・5人、ナイアシン・43人、マグネシウム・

2人であり(中年では鉄の摂取量がULを超えている参加者もあった)、栄養素の過剰摂取が懸念された<sup>10)</sup>。

### これからのサプリメントの役割

生活習慣病の予防や長寿に有効であるとされる栄養成分は数多く報告されており、サプリメントとして摂取されているものも多い。しかし科学的根拠が明

確なものは少ない。ビタミン類に限っても、心疾患予防にビタミンE等の抗酸化ビタミンを摂取するとよいという報告があるが、野菜や果物のがん予防効果を否定する報告や、ビタミンEの心筋梗塞予防効果を否定する報告もみられる。

米国対がん協会では2002年にがんの種類別に栄養、運動等によるがん予防の有効性についてのガイドラインを発表している。ガイドラインでは予防効果に確実な根拠があるものをA1、おそらく有効であるものをA2、有効な可能性があるものをA3、十分な根拠がないものをB、有効性がないという根拠があるものをC、有害であるという根拠があるものをDとしている。これによると野菜や果物はA2またはA3、ビタミン剤、ミネラル剤はA3であ

表2 サプリメントを利用している65歳以上のNLS-LSA参加者のサプリメントからの主な栄養素摂取量

栄養素	男性(n=215)	女性(n=263)
エネルギー(kcal)	3±14	8±28
たんぱく質(g)	0.1±0.7	0.3±1.6
脂質(g)	0.1±0.6	0.2±1.1
カルシウム(mg)	18±74	34±131
マグネシウム(mg)	9±63	9±64
鉄(mg)	0.3±1.6	0.6±2.9
ビタミンA(IU)	229±910	182±865
ビタミンD(IU)	8±34	13±56
ビタミンE(mg)	33.0±91.2	30.6±77.4
ビタミンB <sub>1</sub> (mg)	12.14±29.70	12.33±25.49
ビタミンB <sub>2</sub> (mg)	2.09±4.94	2.50±6.28
ビタミンB <sub>6</sub> (mg)	7.94±21.94	9.38±21.94
ビタミンB <sub>12</sub> (mg)	122.7±352.0	115.4±333.9
ナイアシン(mg)	8.9±21.5	8.6±20.2
ビタミンC(mg)	103±531	107±368

る。つまり現段階ではがん予防についてはビタミン、ミネラル剤の確実な科学的根拠が確立していない。サプリメントを生活に取り入れる場合は、最新の研究成果に注目してその有効性を常時見直す必要があるだろう。

## おわりに

高齢者は食品からの栄養素摂取が限定されることがあり、サプリメント利用が有効な場合もある。しかし国内外のサプリメントを取り巻く環境を眺めると、高齢者の利用状況の報告が少なく実態の把握が困難なこと、サプリメントの定義、有効性、健康被害の危険性に対する情報が少ないことなどから、慎重に対応する必要があるといわざるをえない。

## 文献

- 1) Kim, I., Williamson, D.F., Byers, T., Koplan, J.P.: Vitamin and mineral supplement use and mortality in a US cohort. *Am. J. Public Health*, 83 (4) : 546-550, 1993.
- 2) Balluz, L.S., Kieszak, S.M., Philen, R. M., Mulinare, J.: Vitamin and mineral supplement use in the United States. Results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch. Fam. Med.*, 9(3) : 258-262, 2000.
- 3) Radimer, K.L., Subar, A.F., Thompson, F.E.: Nonvitamin, nonmineral dietary supplements: issues and findings from NHANES III. *J. Am. Diet. Assoc.*, 100(4) : 447-454, 2000.
- 4) Newman, V., Rock, C.L., Faerber, S., Flatt, S.W., Wright, F.A., Pierce, J. P.: Dietary supplement use by women at risk for breast cancer recurrence. The Women's Healthy Eating and Living Study Group. *J. Am. Diet. Assoc.*, 98(3) : 285-292, 1998.
- 5) Foote, J.A., Murphy, S.P., Wilkens, L. R., Hankin, J.H., Henderson, B.E., Kolonel, L.N.: Factors Associated with Dietary Supplement Use among Healthy Adults of Five Ethnicities: The Multiethnic Cohort Study. *Am. J. Epidemiol.*, 157 : 888-897, 2003.
- 6) Slesinski, M.J., Subar, A.F., Kahle, L. L.: Dietary intake of fat, fiber and other nutrients is related to the use of vitamin and mineral supplements in the United States: the 1992 National Health Interview Survey. *J. Nutr.*, 126(12) : 3001-3008, 1996.
- 7) Stewart, M.L., McDonald, J.T., Levy, A.S., Schucker, R.E., Henderson, D.P.: Vitamin/mineral supplement use: a telephone survey of adults in the United States. *J. Am. Diet. Assoc.*, 85(12) : 1585-1590, 1985.
- 8) Rock, C.L., Newman, V., Flatt, S.W., Faerber, S., Wright, F.A., Pierce, J.P.: Nutrient intakes from foods and dietary supplements in women at risk for breast cancer recurrence. The Women's Healthy Eating and Living Study Group. *Nutr. Cancer*, 29(2) : 133-139, 1997.
- 9) American Dietetic Association : Position of the American Dietetic Association: food fortification and dietary supplements. *J. Am. Diet. Assoc.*, 101(1) : 115-125, 2001.
- 10) 今井具子 : 平成 14 年度厚生労働科学研究費補助金健康科学総合研究事業「地域住民における栄養評価の新たなストラテジー—臨床および環境因子との関連—」報告書, 30-51, 2003.

\* \* \*

# Mitochondrial Genome Variation in Eastern Asia and the Peopling of Japan

Masashi Tanaka,<sup>1,15</sup> Vicente M. Cabrera,<sup>2</sup> Ana M. González,<sup>2</sup>  
 José M. Larruga,<sup>2</sup> Takeshi Takeyasu,<sup>1,3</sup> Noriyuki Fuku,<sup>1,4</sup> Li-Jun Guo,<sup>1,3</sup> Raita Hirose,<sup>1</sup>  
 Yasunori Fujita,<sup>1</sup> Miyuki Kurata,<sup>1</sup> Ken-ichi Shinoda,<sup>5</sup> Kazuo Umetsu,<sup>6</sup> Yoshiji Yamada,<sup>7,1</sup>  
 Yoshiharu Oshida,<sup>3</sup> Yuzo Sato,<sup>3</sup> Nobutaka Hattori,<sup>8</sup> Yoshikuni Mizuno,<sup>8</sup>  
 Yasumichi Arai,<sup>10</sup> Nobuyoshi Hirose,<sup>10</sup> Shigeo Ohta,<sup>11</sup> Osamu Ogawa,<sup>9</sup>  
 Yasushi Tanaka,<sup>9</sup> Ryuzo Kawamori,<sup>9</sup> Masayo Shamoto-Nagai,<sup>1,4,12</sup>  
 Wakako Maruyama,<sup>12</sup> Hiroshi Shimokata,<sup>13</sup> Ryota Suzuki,<sup>14</sup>  
 and Hidetoshi Shimodaira<sup>14</sup>

<sup>1</sup>Department of Gene Therapy, Gifu International Institute of Biotechnology, Kakamigahara, Gifu 504-0838, Japan; <sup>2</sup>Department of Genetics, Faculty of Biology, University of La Laguna, Tenerife 38271, Spain; <sup>3</sup>Department of Sports Medicine, Graduate School of Medicine, Nagoya University, Nagoya 464-8601, Japan; <sup>4</sup>Japan Science and Technology Agency, Kawaguchi, Saitama 332-0012, Japan; <sup>5</sup>Department of Anthropology, National Science Museum, Tokyo 169-0073, Japan; <sup>6</sup>Department of Forensic Medicine, Yamagata University School of Medicine, Yamagata 990-9585, Japan; <sup>7</sup>Department of Human Functional Genomics, Life Science Research Center, Mie University, Tsu-shi, Mie 514-8507, Japan; <sup>8</sup>Department of Neurology and <sup>9</sup>Department of Medicine, Metabolism and Endocrinology, Juntendo University School of Medicine, Tokyo 113-8421, Japan; <sup>10</sup>Department of Geriatric Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo 160-8582, Japan; <sup>11</sup>Department of Biochemistry and Cell Biology, Institute of Gerontology, Nihon Medical School, Kawasaki 211-8533, Japan; <sup>12</sup>Laboratory of Biochemistry and Metabolism, Department of Basic Gerontology, and <sup>13</sup>Department of Epidemiology, National Institute for Longevity Sciences, Obu 474-8522, Japan; <sup>14</sup>Department of Mathematical and Computing Sciences, Tokyo Institute of Technology, Tokyo 152-8552, Japan

To construct an East Asia mitochondrial DNA (mtDNA) phylogeny, we sequenced the complete mitochondrial genomes of 672 Japanese individuals ([http://www.giib.or.jp/mtsnp/index\\_e.html](http://www.giib.or.jp/mtsnp/index_e.html)). This allowed us to perform a phylogenetic analysis with a pool of 942 Asiatic sequences. New clades and subclades emerged from the Japanese data. On the basis of this unequivocal phylogeny, we classified 4713 Asian partial mitochondrial sequences, with <10% ambiguity. Applying population and phylogeographic methods, we used these sequences to shed light on the controversial issue of the peopling of Japan. Population-based comparisons confirmed that present-day Japanese have their closest genetic affinity to northern Asian populations, especially to Koreans, which finding is congruent with the proposed Continental gene flow to Japan after the Yayoi period. This phylogeographic approach unraveled a high degree of differentiation in Paleolithic Japanese. Ancient southern and northern migrations were detected based on the existence of basic M and N lineages in Ryukyuan and Alnu. Direct connections with Tibet, parallel to those found for the Y-chromosome, were also apparent. Furthermore, the highest diversity found in Japan for some derived clades suggests that Japan could be included in an area of migratory expansion to Continental Asia. All the theories that have been proposed up to now to explain the peopling of Japan seem insufficient to accommodate fully this complex picture.

[Supplemental material is available online at [www.genome.org](http://www.genome.org).]

Recent analysis of global mitochondrial DNA diversity in humans based on complete mtDNA sequences has provided compelling evidence of a human mtDNA origin in Africa (Ingman et al. 2000). Less than 100,000 years ago, at least two mtDNA human lineages began to rapidly spread from Africa to the Old World (Maca-Meyer et al. 2001). The archaeological records attest that humans reached Japan, at the eastern edge of Asia, around

30,000 years ago (Glover 1980). At that time, Japan was connected to the Continent by both northern and southern land bridges, enabling two migratory routes. As early as 13,000 years ago, pottery appeared in Japan and Siberia for the first time in the world (Shiraishi 2002). Subsequent technical improvements gave rise to the Japanese Neolithic period known as the Jomon period, in which the population growth was considerable. Later, Continental people arrived in Japan from the Korean peninsula, initiating the Yayoi period, with this migration reaching its maximum at the beginning of the first millennium.

With this archaeological framework in mind, it was of an-

<sup>15</sup>Corresponding author.  
 E-MAIL [mtanaka@giib.or.jp](mailto:mtanaka@giib.or.jp); FAX 81-583-71-4412.  
 Article and publication are at <http://www.genome.org/cgi/doi/10.1101/gr.2286304>.

thropological interest to us to know whether the modern Japanese are the result of an admixture between the Paleolithic-Neolithic aborigines and more recent immigrant populations, whether the indigenous population gradually evolved to give rise to the modern Japanese, with subsequent colonizations having strong cultural influences but only minor demographic impact, or even whether the late Neolithic waves entirely replaced the indigenous residents. Morphometric data obtained from the remains of Japanese Paleolithic people are more in accordance with a southern origin for these first immigrants. Subsequent morphological studies on modern indigenous (northern Ainu and southern Ryukyuan) and mainland Japanese favored an admixture model in which the former would be descendants of the Paleolithic Japanese and the latter derived from the Continental immigrants who gave rise to the Yayoi period (Hanihara 1991). Genetic analysis using classical markers assigned a definitive northern origin to the Upper Paleolithic inhabitants of Japan; but whereas some authors favored a homogeneous background for all modern Japanese (Nei 1995), others claimed that although Upper Paleolithic and Yayoi period immigrants had probably a northern Asian origin, they were genetically differentiated (Omoto and Saitou 1997). The application of molecular markers to define maternal and paternal lineages to the peopling of Japan confirmed the dual admixture model but added some interesting novelties. For example, the study of Y-chromosome markers led to the discovery of remarkable Korean and Tibetan influences on the Japanese population (Hammer and Horai 1995); and mtDNA HVS-I sequences also confirmed the Korean input (Horai et al. 1996) and closer affinities of the Japanese to Tibetans than to southern Asians (Qian et al. 2001). In quantitative estimations of maternal admixture, it was found that ~65% of the mainland Japanese gene pool was derived from Continental gene flow after the Yayoi period. However, the indigenous Ainu from the northern island of Hokkaido and the Ryukyuan from southern Okinawa showed <20% Continental specificity, pointing to them as the most probable descendants of the Jomon people. The fact that these indigenous groups were, in turn, genetically well differentiated indicated a notable degree of heterogeneity and/or isolation among the early Japanese immigrants (Horai et al. 1996). However, two handicaps of these studies are the incomplete representation of Asian populations and the relatively small sample size of those analyzed, which weakens the reliance on the relative affinities found by genetic distance methods (Helgason et al. 2001). For mtDNA there are currently enough HVI/HVII data from eastern Asia, including Japan, to test the validity of the above-mentioned results. However, these sequences have been assorted into different clades following different insufficient criteria or even have not been classified at all. Furthermore, the phylogenetic confidence of results based only on sequences from the noncoding region (HVI, HVII) has been recently questioned (Bandelt et al. 2000). This is mainly due to the frequent occurrence of parallel mutations in independent lineages that confuse the correct classification, a source of error that is increased because the basal motif in the noncoding region for the two macrolineages that expanded throughout Asia is the same (16223). In addition, as the noncoding region has not evolved at a constant rate across all human lineages, it is considered inappropriate to use this region for dating evolutionary events (Ingman et al. 2000; Finnilä et al. 2001).

To make reliable use of this important source of available data on the mtDNA noncoding region to contrast the maternal structure and to determine the most probable origin of the modern Japanese, we have undertaken the following approach: First, we used a set of complete mtDNA sequences of 672 Japanese individuals to create a phylogenetic network (Bandelt et al. 1999) that related them to other complete sequences, already pub-

lished, belonging to the major haplogroups proposed by others (Torroni et al. 1992, 1996; Macaulay et al. 1999; Yao et al. 2002a). Discriminative positions in the noncoding region, defining additional Asian subhaplogroups, were then used to further classify 766 previously published Japanese partial sequences. For this purpose we also included other unambiguously assorted sequence data reported by other research groups (Derbeneva et al. 2002b; Yao et al. 2002a). These HVI sequences thus pooled were then compared with other published Asian sequences. Finally, using all of these classified sequences, we tested the relative affinities of modern Japanese and Continental Asians using global distance methods and phylogeographic approaches framed at different age levels.

## RESULTS

### Eastern Asia Phylogeny Based on Complete mtDNA Sequences

The phylogenetic network constructed with the complete mtDNA sequences fully coincides with those previously published at worldwide (Maca-Meyer et al. 2001; Herrnstadt et al. 2002) or regional scale (Kong et al. 2003). Moreover, their main branches are well supported by high bootstrap values on a neighbor-joining tree (Supplemental material, condensed by more than 40% bootstrap values).

From the L3 African trunk, two early branches came out of Africa and radiated extensively, originating superhaplogroups M and N, which were defined by the basic mutations depicted in Figures 1A and 2, respectively. Representatives of both superhaplogroups reached Japan. The construction of these phylogenetic trees by using our Japanese complete sequences and other published Asian sequences (Table 1) resulted in a better definition of the known haplogroups and in the identification of new clades at different phylogenetic levels. Characteristic HVI motifs and diagnostic RFLPs in the coding region, and coalescence ages for these haplogroups and subhaplogroups are given in Supplemental Tables A and B. To contribute to the unification of the mitochondrial nomenclature, we revised the previously proposed haplogroups by adding the following new information.

### Subdivisions Within Macrohaplogroup M

#### Haplogroup D

Haplogroup D has been defined by the specific RFLP - 5176 AluI (Torroni et al. 1992). Studies on Native American HVI sequences permitted further subdivision of D into subgroups D1 by mutation 16325 and D2 by mutation 16271 (Forster et al. 1996). Additional subdivisions into subhaplogroups D4 and D5 have been proposed for Asian lineages (Yao et al. 2002a). These investigators characterized D4 by position 3010. Two additional mutations, 8414 and 14668, have been proposed to define D4 (Fig. 1B; Kivisild et al. 2002). Whereas these two latter mutations seem to be rare events, 3010 has also been independently detected in haplogroups H and J. A new branch at the same phylogenetic level as D4 and D5 has been detected in Japan (Fig. 1B). It is characterized by mutations 709, 1719, 3714, and 12654 and was named D6. The subdivision of D4 into subgroups D4a and D4b was proposed on the basis of the distinctive mutational motif 152, 3206, 14979, and 16129 for the first and 10181 and 16319 for the second (Kivisild et al. 2002). Both subclades have been detected in our Japanese sample. From our data it can be deduced that mutation 8473 is also basal for D4a. In relation to D4b it seems that its ancestral branch is defined by the 8020 substitution (Fig. 1B). Consequently, the D4b subgroup proposed by Yao et al. (2002a) should be renamed D4b1 harboring 15440 and 15951 as additional basic mutations. A new subgroup character-