

200400311A

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16年度総括・分担研究報告書

$\frac{1}{2}$

主任研究者 下方浩史

平成17年（2005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  
主任研究者 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に関する長期縦断研究 (NILS-LSA)から  
分担研究者 国立長寿医療センター研究所疫学研究部部長 下方浩史
2. 地域在住高齢者における主観的健康度の経時的変化  
分担研究者 東京都老人総合研究所 副参事研究員 吉田英世
3. 耐糖能異常者の代謝改善に関する脂肪細胞由来の生理活性物質および高感度 C 反応性蛋白(CRP)の健康指標としての意義に関する研究  
分担研究者 九州大学健康科学センター教授 熊谷秋三
4. 耐糖能異常者における代謝異常症候群と精神健康度との関連性に関する介入研究  
分担研究者 九州大学健康科学センター教授 熊谷秋三
5. 日本人大規模集団による横断的および縦断的解析. 血清脂質の加齢変化と喫煙習慣－10万人の14年間の縦断的解析結果から  
分担研究者 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
6. 地域在宅高齢者における神経学的所見の長期縦断研究  
分担研究者 鹿児島大学医学部経内科・老年医学分野教授 納 光弘
7. 中高年者の歩行に関する研究  
分担研究者 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

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16年5月に2,378名の第3次調査を終了し、引き続いて第4次調査を開始し平成17年2月末現在で792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喫煙と血清脂質との縦断的関連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

吉田英世：東京都老人総合研究所副参事  
研究員

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9時から夕方4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：非薬物療法下にある肥満を伴う境界型(IGT)および2型糖尿病男性患者(Type2DM)91名を対象に、代謝異常症候群(MS)とレプチン、アディポネクチンおよびC反応性蛋白(CRP)との関連性について検討した。さらに食・運動療法による介入を行い非薬物療法による心血管系危険因子および代謝性症候群改善への病態改善に関するレプチン、アディポネクチンおよびCRPの健康指標としての意義を検討した。

研究2：未治療、未介入の耐糖能異常者55名を対象に、精神健康度に配慮した生活習慣改善プログラムが精神健康度の改善とともに全身持久力および内臓脂肪蓄積の改善、ひいてはメタボリックシンドローム(MS)の改善をもたらすか

否かを検討した。

## ③地域在宅高齢者における神経学的所見の長期縦断研究

1991年から2004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7,524名、男3,618名、女3,906名)の60歳以上の在宅高齢者(60歳以上の人口2,410名、男性1,005名、女性1,405名)を対象に、神経内科専門医による神経学的診察を隔年毎に行った。検診では、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)、栄養状態について検討した。本検診を開始した1991年から2004年までの検診受診者の延べ人数は3,189名(女性2,012名、男性1,177名)であった。今回は10年間隔で検診を受けた85名(女性60名、男性25名)を検討対象とした。

## ④日本人大規模集団による血清脂質の加齢変化と喫煙習慣に関する研究

対象は1989年から2003年にわたる14年間に間ドックを受診した103,648名(男性65,789名、女性37,859名)である。14年間の平均受診回数は男性3.1回、女性2.7回ある。採血は早朝空腹時に行い、測定項目は血清総コレステロール(TC)、中性脂肪(TG)、HDL・コレステロール(HDL)、 $\beta$ -リポ蛋白である( $\beta$ )。LDL・コレステロール(LDL)はFriedewaldの式を用いて計算した。血清脂質値の解析は、喫煙の有無別に、各血清脂質値を受診年度、BMIで調整し年齢の二次式で推定した。Mixed effect modelで個人差を調整し、また1回前の受診がある場合にはその測定値との自己

相関も調整した。

#### ⑤地域在住高齢者における主観的健康度の経時的変化

1993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(710名:男性285名、女性405名)を追跡対象者とした。解析項目は主観的健康度の他に、生活機能の指標として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)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)を用いて解析した。解析の際、調整変数として順次PADL自立度やIADL自立度を投入し、加齢変化の有無を検討した(使用した調整変数~モデル1:性別、ベースライン時年齢;モデル2:性別、ベースライン時年齢、PADL自立度;モデル3:性別、ベースライン時年齢、PADL自立度、IADL自立度)。

#### ⑥中高年者の歩行に関する研究

対象はNILS-LSAの第2次調査に参加した40-82歳の地域住民男女1241名である(年齢:59.3±11.3歳、身長:158.4±8.7cm、体重:57.9±10.2kg)。対象者が10mの木製歩行路を通常歩行および速歩行した際の動作を4台のカメラと2台のフォースプレートにより3次元映像解析法を用いて記述した。通常歩行および速歩行の速度、歩幅、ピッチに関して、

各変数に関してそれぞれの増加率を求めた。速度増加率に対する歩幅増加率およびピッチ増加率の貢献度を検討した。また下肢関節角度範囲も同様に増加率を算出し、速度、歩幅、ピッチ増加率との関連を相関係数および重回帰分析により評価した。

(倫理面への配慮)

本研究は、長寿医療センターでの基幹研究に関しては、同センター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2,267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2,259名の検査が終了し、平成16年5月には2,378名の第3次調査が終了している。引

き続いて第4次調査を開始し平成17年2月末までに792名の検査が終了している。平成16年度には第3次調査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/department/ep/index-j.html>)とともにインターネット上に公開を行っている。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。数多くの専門学術雑誌への発表や学会発表など400を超える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:横断的研究では高値群に比べLow・レプチン群およびLow・アディポネクチン群のMS発現のオッズ比(年齢調整)は、それぞれ0.128、3.650で有意であった。特にHigh-A/L比群に比べ、低値群のオッズ比は、7.6と有意に高かった。さらに、Low・CRP群に比べHigh-およびmoderate・CRP群のMS出現のオッズ比は、それぞれ2.93、5.33で有意に高かった。しかしながら、これらの有意性は、内臓脂肪面積(VFA)、BMIおよび全身持久力(VO<sub>2</sub>max)を調節因子として加えると消失した。介入研究では内臓・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、アディポネクチンおよびCRPには有意な変化を認めなかった。さらに、アディ

ポサイトカインは糖代謝指標の変化量との間にも有意な関連性は認められなかった。

研究2:対象者全体では、介入後にBMI、ウエスト囲・VO<sub>2</sub>max、VFA、空腹時インスリン(FIRI)、HDL-コレステロール(HDL-C)および危険因子の集積数が有意に改善していた。介入前のGHQ不良群の55%が介入後に精神健康度が「正常」に改善し、MS出現率も67%から22%へ有意に改善した。また、介入前のGHQ正常群も、84%は精神的健康度が「正常」のままであった。一方、介入前のMS群、非MS群における介入後のGHQ不良者の割合に有意な変化は認められなかった。GHQ不良群と正常群では、不良群にVO<sub>2</sub>max、VFA、トリグリセライドおよび危険因子集積数の有意な改善が認められた。GHQスコアの変化量とTGの変化率、危険因子の集積数の変化との間に有意な相関関係が認められた。さらに、VO<sub>2</sub>max、VFA等の影響を考慮してもGHQスコアの変化量とTGの変化率との間に有意な偏相関係数( $r=0.429$ )が得られた。

## ③地域在宅高齢者における神経学的所見の長期縦断研究

初回時の年齢は、69.7歳(女性69.4歳、男性70.5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、握力低下(36.7%)、つぎ足歩行拙劣(30.0%)、片足立ち困難(26.7%)、歩行困難(23.3%)、しゃがみ立ち困難(23.3%)、Mann試験陽性(21.7%)、アキレス腱反射低下(20.0%)、尿失禁(15.0%)などであった。男性では、



握力低下 (56.0%)、下肢振動覚低下 (40.0%)、上肢振動覚低下 (32.0%)、アキレス腱反射低下 (28.0%)、片足立ち困難 (20.0%) 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  $27.0 \pm 2.5$  から 10 年後  $26.7 \pm 2.9$  と変化がなかった。MMSE スコアの変化と年齢、神経所見、生活習慣、栄養などの因子との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血清脂質の加齢変化と喫煙習慣に関する研究

男性では喫煙習慣により全ての年齢で TC は低値を示し、加齢と共にその差は増加した。女性では喫煙による影響は 60 歳代半ばまでは男性同様喫煙者で低値であるが、それ以降逆に喫煙者で高い値を示した。このパターンは LDL の加齢変化と類似していた。TG の加齢変化は男性で 20 歳代より徐々に増加し、50 歳代にピークをもち、その後 80 歳代まで減少した。女性は 20 歳代から 80 歳代までなだらかな上昇を示した。喫煙により男性では 20 歳代から TG は非喫煙者に比べ高値をとるが、年齢と共にその差は拡大し、50 歳前後ではほぼピークに到達し、その後非喫煙者との格差は減少し、70 歳代半ばで差がなくなり、それ以降は逆に喫煙群で低値となる。女性では喫煙により、20 歳代から非喫煙者に比較し TG は高値をとり、加齢と共にその格差は拡大していた。β も TG とほぼ同様な加齢変化を示した。HDL は男性女性ともでは 50 歳代でピークを迎える加齢変化を認めた。女性では男性に比較しより強い加齢変化を認める。喫煙により男性、女性とも全ての年齢で HDL は低値を示した。

#### ⑤ 地域在住高齢者における主観的健康度の経時的変化

GEE による縦断解析の結果、7 年間の追跡において、モデル 1 (生活機能自立度なし) とモデル 2 (PADL 自立度のみ投入) では、オッズ比はとても小さいものの、主観的健康度 (健康) に有意な加齢変化が認められた。しかし、PADL 自立度と IADL 自立の両者を投入したところ (モデル 3)、主観的健康度の加齢変化は有意ではなくなってしまう。この解析結果から、主観的健康度には交絡要因として生活機能自立度が影響しており、それらの影響を調整すると、統計学的に有意な加齢変化が認められなくなることがわかった。

#### ⑥ 中高年者の歩行に関する研究

速度増加率 ( $0.27 \pm 0.13$ ) に対して、歩幅増加率は  $0.09 \pm 0.08$  (36.9%)、ピッチ増加率は  $0.16 \pm 0.09$  (59.8%) であり、ピッチ増加率の貢献度が大きい傾向が認められた。下肢関節角度範囲増加率は、股関節角度範囲増加率が  $0.09 \pm 0.09$ 、膝関節角度範囲増加率が  $-0.02 \pm 0.07$ 、足関節角度範囲増加率が  $0.06 \pm 0.20$  であり、股関節角度範囲増加率が大きい傾向が認められた。速度、歩幅、ピッチ増加率と下肢関節角度範囲増加率との関連を相関係数により検討した結果、速度増加率は股・足関節角度範囲増加率とは有意な正の相関が、膝関節角度範囲増加率とは有意な負の相関が認められた。歩幅増加率は股・足関節角度範囲増加率と有意な正の相関が、ピッチ増加率は股関節角度範囲増加率と有意な正の相関が、膝関節角度範囲の増加率と有意な負の相関が認め

られた。速度、歩幅、ピッチ増加率を目的変数、年齢、性別を調整変数とした重回帰分析の結果、速度増加率はすべての下肢関節角度範囲増加率と有意な関連（股・足関節は正、膝関節は負）が認められた。歩幅増加率は股・足関節角度範囲増加率と有意な正の関連が、ピッチ増加率は膝関節角度範囲増加率と有意な負の関連が認められた。

#### 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 16 年 5 月には第 3 次調査が終了し、引き続い

て第4次調査を開始した。今年度は第3次調査に参加した2,378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/department/ep/index-j.html>)とともにインターネット上に一般に公開を行っている。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)

各分担研究報告書に記載した。

## Ⅱ. 分担研究報告書

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。以後2年ごとに調査をくり返し行っている。第3次調査は、平成16年5月で2,378名の調査が終了し、引き続いて第4次調査を開始した。第3次調査で得られた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モノグラフとしてまとめ印刷した（添付資料）。また第1次および第2次の各調査の結果とともにインターネットにて一般に公開した(<http://www.nils.go.jp/department/ep/index-j.html>)。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。多くの専門学術雑誌への発表や学会発表など、これまでに400を超える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 16 年度から第 4 次調査を開始している。

### 2. 検査および調査項目（第 4 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

④循環機能：血圧、脈拍、安静時心電図、頸動脈エコー、心エコー、

⑤骨密度：DXA、胸腰椎 X 線写真

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

④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

③ 3 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

① 3 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ライフイベント

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

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、国立長寿医療センター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、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2,267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2,259名の検査が終了し、平成16年5月には2,378名の第3次調査が終了している。引き続き第4次調査を開始し平成17年2月末までに792名の検査が終了している。

平成16年度には第3次調査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/department/ep/index-j.html>)とともにインターネット上に公開を行っている。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。数多くの専門学術雑誌への発表や学会発表など400を超える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)を米国国立老化研究所(NIA)での老化に関する縦断研究(BLSA)を越える内容・規模で開始した。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7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、平成16年度から第4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、さらには研究生や長寿医療センター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、二重X線吸収装置(DXA)の4スキャンでの骨量評価、腹部CTに夜腹腔内脂肪量の定量、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9時から夕方4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、世界に誇ることもできるものである。

#### 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16年5月には第3次調査が終了し、引き続いて第4次調査を開始した。今年度は第3次調査に参加した2,378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/department/ep/index-j.html>)とともにインターネット上に一般に公開を行っている。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

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.

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* 53(2); 135-137, 2004.

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* 59B(1); 19-26, 2004.



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. *Ophthalmol* 24; 41-45, 2004.

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); 25-28, 2004.

Miyasaka K, Yoshida Y, Matsushita S, Higuchi S, Shirakawa O, Shimokata H, Funakoshi A. Association of cholecystokinin-A receptor gene polymorphisms and panic disorder in Japanese. *Am J Med Genet.* 127B(1):78-80, 2004.

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* 29(2); 228-235, 2005.

坪井さとみ、福川康之、新野直明、安藤富士子、下方浩史：地域在住の中高年齢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* 75(2); 101-108, 2004.

Fukukawa Y, Nakashima C, Tsuboi S, Kozakai, R., Doyo W., Niino N, Ando F, Shimokata H: Age Differences in the Effect of Physical Activity on Depressive Symptoms. *Psychol Aging* 19(2); 346-351, 2004.

Koda M, Ando F, Niino N, Shimokata H, Miyasaka K, Funakoshi A: Association of cholecystokinin 1 receptor and beta3-adrenergic receptor polymorphisms with midlife weight gain. *Obes Res* 12(8); 1212-1216, 2004.

内田育恵、中田誠一、植田広海、中島務、新野直明、安藤富士子、下方浩史：加齢及び全身性基礎疾患の歪成分耳音響反射に及ぼす影響。 *Otol Jpn* 14(2); 154-159, 2004.

Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H: Association of polymorphisms of the androgen receptor and klotho genes with bone mineral density in Japanese women. *J Mol Med* 83(1); 50-57, 2005.

Suzuki Y, Fujisawa M, Ando F, Niino N, Ohsawa I, Shimokata H, Ohta S: Alcohol Dehydrogenase 2 Variant is Associated with Cerebral Infarction, Lacunae, LDL-Cholesterol and Hypertension in Community-dwelling Japanese Men. *Neurology* 63(9); 1711-1713, 2004.

Uchida Y, Nakashima T, Ando F, Niino N,

Shimokata H: Is there a relevant effect of noise and smoking on hearing? *Int J Audiol*, 2005 (in press).

Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H: Association of a -1997G→T polymorphism of the collagen I  $\alpha$  1 gene with bone mineral density in postmenopausal Japanese women. *Hum Biol*, 2005 (in press).

Shimokata H, Ando F, Niino N, Miyasaka K, Funakoshi A: Cholecystokinin A receptor gene promoter polymorphism and intelligence. *Ann Epidemiol* 15(3); 196-201, 2005.

Yamamoto S, Mogi N, Umegaki H, Suzuki Y, Ando F, Shimokata H, Iguchi A: The Clock Drawing Test as a Valid Screening Method for Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 18: 172-179, 2004.

Tanaka M, Cabrera VM, González AM, Larruga JM, Takeyasu T, Fuku N, Guo L, Hirose R, Fujita Y, Kurata M, Shinoda K, Umetsu K, Yamada Y, Oshida Y, Sato Y, Hattori N, Mizuno Y, Arai Y, Hirose N, Ohta S, Ogawa O, Tanaka Y, Kawamori R, Shamoto-Nagai M, Maruyama W, Shimokata H, Suzuki R, Shimodaira H. Mitochondrial Genome Variation in Eastern Asia and the Peopling of Japan. *Genome Res* 14(10): 1832-1850, 2004.

高井佳子、五十嵐羊羽、佐藤慎、島本恵

美、石子智士、木ノ内玲子、長南健太郎、野村秀樹、下方浩史、吉田晃敏：利尻島における高頻度の屈折異常。 *臨床眼科* 58(9): 1673-1677, 2004.

内田育恵、中島務、新野直明、安藤富士子、下方浩史：加齢及び全身性基礎疾患の聴力に及ぼす影響。 *Otol Jpn* 14(5); 708-713, 2004.

Ohta S, Ohsawa I, Kamino K, Ando F, Shimokata H: Mitochondrial ALDH2 Deficiency as an Oxidative Stress. *Ann NY Acad Sci* 1011; 36-44, 2004.

下方浩史：痴呆症学－本邦の疫学統計。 *日本臨床* 63(増刊4); 121-126, 2004.

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

Shimokata H, Ando F, Fukukawa Y: Interactions between health and psychological changes in Japanese - the NILS-LSA. *Geriatrics and Gerontology International* 4 (Suppl) S28-S291, 2004.

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(1), 49-51, 2004.

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(1), 52-54, 2004.

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(1), 97-99, 2004.

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(1), 100-102, 2004.

下方浩史、小坂井留美、北村伊都子、安藤富士子：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); 733-739, 2004.

下方浩史：長寿科学の今後の展開。サクセスフルエイジングのための栄養ケア。臨床栄養 104(6);625-658, 2004.

安藤富士子、下方浩史：高齢者の抑うつと脂肪摂取。サクセスフルエイジングのための栄養ケア。臨床栄養 104(6);724-727, 2004.

今井具子、安藤富士子、下方浩史：高齢者におけるサプリメントの利用状況。サクセスフルエイジングのための栄養ケア。臨床栄養 104(6);769-772, 2004.

下方浩史：高齢者の健康と栄養。人間の医学 40(2); 132-141, 2004.

下方浩史：高齢者医療と栄養管理。治療学 38(7); 829, 2004.

下方浩史：高齢者の健康と栄養～栄養の管理と評価～ 若さの栄養学 122; 2-10, 2004.

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.

下方浩史：栄養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.

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.

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、2005 印刷中。

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、27-36, 2004.

下方浩史：老化に対する遺伝的要因と生活習慣の関わり。Advances in Aging and Health Research 2005 のばそう健康寿命ー老化と老年病を防ぎ、介護状態を予防する。長寿科学健康財団。愛知。2005 (印刷中)。

Miyasaka K, Kawanami T, Shimokata H,

Ohta S, Funakoshi A : Inactive aldehyde dehydrogenase-2 increased the risk of pancreatic cancer among smokers in a Japanese male population. *Pancreas* 30(2):95-98, 2005.

小笠原仁美、新野直明、安藤富士子、下方浩史：中年期地域住民における転倒の発生状況。保健の科学 47(3)：2-6,2005.

## 2. 学会発表

Mori K, Imai T, Ando F, Niino N, Shimokata H: A study of sex difference in portion size for the development of semi-quantitative food frequency questionnaire in Japan. The 16th International Congress of Dietetics. May.28-31, 2004 Chicago.

Koda M, Imai T, Okura T, Kitamura I, Ando F, Niino N, Shimokata H: Effects of dietary carbohydrate on intra-abdominal adipose tissue in Japanese men. The 13th European Congress on Obesity, May 26-29, 2004, Prague.

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：中高年齢における運動能力の縦断変化 —性・年齢との関連—。第46回日本老年医学会。千葉，2004年6月16日。

道用亘、小坂井留美、新野直明、安藤富士子、下方浩史：歩行速度増加に伴う歩幅とピッチの変化 —性、年代による特徴—。第46回日本老年医学会。千葉，2004

年6月16日。

安藤富士子、小坂井留美、道用亘、藤澤道子、新野直明、下方浩史：運動と骨密度との関連にビタミンD受容体遺伝子多型 T2C が及ぼす影響。第46回日本老年医学会。千葉，2004年6月17日。

福川康之、西田裕紀子、中西千織、坪井さとみ、新野直明、安藤富士子、下方浩史（疫学研究部）中高年の活動性の変化に及ぼす性・年齢およびソーシャルサポートの効果。第46回日本老年社会学会。仙台，2004年7月1日。

西田裕紀子、福川康之、中西千織、新野直明、安藤富士子、下方浩史：地域在住高齢者の転倒恐怖感と人格特性、ソーシャルサポートとの関連。第46回日本老年社会学会。仙台，2004年7月1日。

道用亘、小坂井留美、安藤富士子、下方浩史、布目寛幸、池上康男：歩行速度増加に伴う歩幅、ピッチおよび下肢関節運動の変化。第18回日本バイオメカニクス学会。鹿児島，2004年9月10日。

福川康之、西田裕紀子、中西千織、坪井さとみ、新野直明、安藤富士子、下方浩史：中高年期のストレス体験が抑うつに及ぼす影響と対処行動の調節効果。第68回日本心理学会。大阪，2004年9月14日。

小坂井留美、道用亘、安藤富士子、下方浩史、池上康男：中高年における筋力の