

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

総合研究報告書

(平成14年度～16年度)

$\frac{1}{2}$

主任研究者 下方浩史

平成17年(2005年)3月

内 容

I. 総合研究報告書

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. 研究成果の刊行に関する一覧表

III. 研究成果の刊行物・別刷

IV. 第3次調査モノグラフ

I . 総合研究報告書

総合研究報告書

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9年に開始された。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名の検査が終了した。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

鈴木隆雄：東京都老人総合研究所副所長

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 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 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 3189 名 (女性 2012 名、男性 1177 名) であった。

④日本人大規模集団による長期縦断疫学研究

研究 1 : アルコールと高血圧症発症との関係への加齢の影響に関する縦断的研究
対象は 1989 年から 1998 年に愛知県内の人間ドックを受診した者で初診時高血圧症未発症者であった 17 歳から 89 歳までの 36766 人 (男性 23473 人、女性 13293 人) とした。追跡開始時の平均年齢は男性 43.7 ± 8.3 歳、女性 43.1 ± 8.0 歳であった。飲酒習慣は 60 歳未満、以上で大きな相違はなく、「ほとんど飲まない」ものが 39% 前後、「時々また毎日ビールなら 1 本程」が 49% 前後、「毎日ビールな

ら 2 本程度以上」が 12% 前後の比率であった。高血圧症発症のエンドポイントは、(1)高血圧治療開始、(2)眼底高血圧性変化、(3)高血圧発症（収縮期血圧 \geq 140mmHg または拡張期血圧 \geq 90mmHg）のいずれかが生じた時とした。性別、年齢、body mass index (BMI)、喫煙を調整要因としてアルコールおよび γ GTP の高血圧症発症への影響を、年齢群別（60 歳未満と 60 歳以上）にハザード比を算出し検討した。

研究 2：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。

研究 3：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)、 β -リポ蛋白である (β)。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 ハワイ在住日本人における栄養摂取と心理的健康との関連 : Honolulu Heart Program / Honolulu - Asian Aging Study (HHP/HAAS)はハワイ在住日本人を対象とした長期縦断疫学研究であり、当初は心疾患をエンドポイントとしたコホート研究であった(HHP)が、現在は老化や老年病をターゲットとした観察型の長期縦断疫学研究(HAAS)にその様相を変化させている。HHP/HAAS の第1回調査(Exam 1;1965年)、第3回調査(Exam 3;1971年)、郵送法調査(Mail Q;1988年)で行われた栄養調査と第4回調査(Exam 4;1991年)、第7回調査(Exam 7;1999年)で行われた抑うつ調査との間の関係から、壮年期の栄養摂取と老年期の抑うつとの関連について検討した。

⑦ 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。

⑧ 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、各変量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。

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(VO₂max)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・VO₂max、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VO₂max、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、VO₂max、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

観察開始以降 8 年間に悪化した神経所見は、下肢振動覚低下 (22.8%)、しゃがみ立ち困難 (19.3)、上肢振動覚低下 (18.5)、片足立ち困難 (18.5)、つぎ足歩行拙劣 (16.8)、Mann 試験陽性 (16.0)、聴力障害 (15.1)、MMSE スコア低下 (15.1)、視力低下 (10.9)、尿意切迫 (10.2)、便秘 (10.2)、歩行困難 (10.1) などであった。一方、Babinski 徴候 (1.7)、視野障害 (0.8)、上肢触覚低下 (0.0%)、手袋靴下型感覚障害 (0.0) などは悪化率が低かった。8 年間の MMSE スコアの変化は平均 70.20 ± 2.78 であり、男女で有意差はなかった。MMSE スコアの悪化度と年齢に有意な相関がみられた ($\beta = -0.1844$, $P=0.0002$)。ロジスティック回帰分析にて、眼球運動障害、聴力、聴力の左右差、尿失禁、片足立ちと年齢で有意な関連を認めた。MMSE スコアとカルシウム摂取量 ($P<0.001$)、たんぱく質摂取量 ($P=0.001$) との関連が認められた。

観察開始以降 10 年間では、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 ± 2.5 から 10 年後 26.7 ± 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長期縦断疫学研究

研究 1 : アルコールと高血圧症発症との関係への加齢の影響に関する縦断的研究

多変量 Cox 検定で、60 歳未満ではアルコールの多量飲酒 (毎日ビールなら 2 本程度以上)、少量飲酒 (時々または毎日ビールなら 1 本程度) および γ -GTP の高値が年齢、性別、喫煙、BMI を調整しても独立した高血圧症発症リスク増加要因となった。しかし 60 歳以上群では上記の関連要因を調整しての検討で、アルコールは少量飲酒、大量飲酒ともに有意な危険因子ではなく、また γ -GTP も有意ではなかった。

研究 2 : 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。

研究 3 : 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った。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 ハワイ在住日本人における栄養摂取と心理的健康との関連：HHP/HAAS の第 1 回調査(1965 年～)、第 3 回調査(1971 年～)、郵送法調査(1988 年)に行われた栄養調査と第 4 回調査(1991 年～)、第 7 回調査(1999 年～)に行われた抑うつ調査との間の関係から、壮年期の栄養摂取と老年期の抑うつとの関連について検討した。全体の傾向としては、肉類・肉加工食品の摂取量が多い者ではその後の抑うつ頻度が高いという結果が得られた。この結果は報告者が NILS-LSA で行った研究の結果と矛盾のないものであった。

⑦ 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。

⑧ 中高年者の歩行に関する研究

速度増加率 (0.27 ± 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 ± 0.09 、膝

関節角度範囲増加率が -0.02 ± 0.07 、足関節角度範囲増加率が 0.06 ± 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 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

1. 論文発表

Kajioka T, Tsuzuku S, Shimokata H, Sato Y: Effects of intentional weight cycling in non-obese young women. *Metabolism* 51; 149-154, 2002.

梅垣宏行、野村秀樹、中村 了、安藤富士子、下方浩史、山本さやか、葛谷雅文、井口昭久：大学病院老年科病棟における入院時総合評価と退院先との関係の検討。日本老年医学会誌 39(1); 75-82, 2002.

野村秀樹、浅野和子、田辺直樹、棚橋尚子、安藤富士子、新野直明、下方浩史、三宅養三：中高年者における日常生活視力と矯正視力。臨床眼科 56(3); 293-296, 2002.

Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H: Changes in Serum Lipid Levels During a 10-year Period in a Large Japanese Population: A Cross-sectional and Longitudinal Study. *Atherosclerosis* 163(2); 313-320, 2002.

Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H: Association of a polymorphism of the matrix metalloproteinase-1 gene with bone mineral density. *Matrix Biol* 21(5); 389, 2002.

Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H: Association of a polymorphism of the CC chemokine receptor 2 gene with bone mineral density. *Genomix* 80(1); 8-12, 2002.

Yamada Y, Ando F, Niino N,

Shimokata H: Association of polymorphisms of the estrogen receptor α gene with bone mineral density in elderly Japanese women. *J Mol Med* 80(7):452-460, 2002.

Yamada Y, Fujisawa M, Ando F, Niino N, Tanaka M, Shimokata H: Association of a polymorphism of the transforming growth factor- β 1 gene with blood pressure in Japanese. *J Hum Genet* 47; 243-248, 2002.

福川康之, 坪井さとみ, 新野直明, 安藤富士子, 小杉正太郎, 下方浩史: 中高年のストレスおよび対人交流と抑うつとの関連: 家族関係の肯定的側面と否定的側面. *発達心理学研究*, 13(1); 42-50, 2002.

Okura T, Tanaka K, Nakanishi T, Don Jun Lee, Nakata Y, Seung Wan Wee, Shimokata H: Effect of obesity phenotype on the improvement of CHD risk factors in response to weight loss. *Obest Res* 10(8):757-766, 2002.

Nomura H, Ando F, Niino N, Shimokata H, Miyake Y: The relationship between age and intraocular pressure in a Japanese population: The influence of central corneal thickness. *Curr Eye Res* 24(2); 81-85, 2002.

Kanie J, Akatsu H, Suzuki Y,

Shimokata H, Iguchi A: Mechanism of the development of gastric ulcer after percutaneous endoscopic gastrostomy. *Endoscopy* 34(6); 480-482, 2002.

Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H.: Effect of aging on serum uric Acid levels: longitudinal changes in a large Japanese population group. *J Gerontol* 57(10):M660-664, 2002.

久野孝子, 館英津子, 小笠原昭彦, 下方浩史, 山口洋子: 大学生の性に対する態度と自己同一性および自尊感情との関連. *日本公衆衛生学会誌* 49 (10); 1030-1038, 2002.

Takekuma K, Ando F, Niino N, Shimokata H.: Prevalence of hyperesthesia detected by current perception threshold test in subjects with glucose metabolic impairment in a community. *Internal Medicine* 41(12); 1124-1129, 2002.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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 Complications 18; 42-46, 2004.

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.

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.

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; 404-409, 2003.

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.

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.

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.

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.

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

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 Ia1 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.

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.

下方浩史、三木哲郎：日本における老年コホート研究。 *現代医療* 34(2);313-332, 2002.

安藤富士子、下方浩史：老化の疫学研究。 *現代医療* 34(2);382-388, 2002.

藤澤道子、安藤富士子、下方浩史：高齢者臓器疾患は認知機能低下を招く。 *Geriatric Medicine*. 20(2); 241-245, 2002.

下方浩史、藤澤道子、安藤富士子：疫学調査におけるMCI。 *Geriatric Medicine*. 20(3); 303-308, 2002.

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(5); 576-581, 2002.

藤澤道子、安藤富士子、下方浩史：
わが国における痴呆性疾患の疫学。
クリニカ 29(3); 172-176, 2002.

大蔵倫博、下方浩史：ウエストサイ
ズと寿命の関係は？肥満と糖尿病
1(1):39-41, 2002

下方浩史、安藤富士子：長期縦断研
究からみた老年疾患の動向。日本老
年医学会雑誌 39(3); 275-279, 2002.

今井具子、下方浩史：抗酸化物質。
老年病予防 1(1): 103, 2002.

大蔵倫博、下方浩史：肥満と癌の関
連。日本医事新報 4079; 93-94, 2002.

藤澤道子、安藤富士子、下方浩史：
ホモシステインと痴呆。動脈硬化予
防 1(2): 98-99, 2002.

小坂井留美、安藤富士子、下方浩史：
身体活動と肥満。生活習慣病の予防
と治療。臨床スポーツ医学臨時増刊
19; 130-133, 2002.

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.

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.

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

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

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

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.

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、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.

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.

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); 733-7

39, 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.

内田育恵、下方浩史：高齢者と難聴－疫学調査の結果から. Aging and Health, 2005 (印刷中).

下方浩史：骨粗鬆症の疫学. Advances in Aging and Health Research 2001 - 骨粗鬆症の予防と治療 -. 長寿科学健康財団. 愛知. 23-41, 2002.

Maruyama W, Yamada T, Washimi Y, Kachi T, Yanagisawa N, Ando F, Shimokata H, Naoi M: Neural (R) salsolinol N-methyltransferase as a pathogenic factor of Parkinson's disease. In Mizuno Y, Fisher A, Hanin I eds. Mapping the Progress of Alzheimer's and Parkinson's Disease. pp277-280, Kluwer Academic/ Plenum Publishers, New York, 2002.

下方浩史、安藤富士子：Overview－老化の縦断的研究の最近の展開（日本老年医学会編）、老年医学 update 2002、メディカルビュー社、東京、150-153, 2002.

下方浩史：老化度の判定．老年医学テキスト改訂版（日本老年医学会編）、メディカルビュー社、東京、13-14, 2002.

下方浩史：老年者の基準値．老年医学テキスト改訂版（日本老年医学会編）、メディカルビュー社、東京、118-120, 2002.

下方浩史：異常値の評価．老年医学テキスト改訂版（日本老年医学会編）、メディカルビュー社、東京、121-123, 2002.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

下方浩史：加齢研究の方法．長寿科