

表1 コホート研究と老化の縦断研究の比較

	コホート研究	老化の縦断研究
目的	曝露要因とエンドポイントの因果関係を証明	検査値の縦断的変動を観察
対象者数	曝露要因に関する有意差を得るのに十分な数のエンドポイント発症者が生ずる数。比較的小人数な疾患をエンドポイントにすれば、膨大な対象者数が必要	検査値の縦断的変動が有意となる数で、通常数千人の範囲
開始時検査項目	曝露要因に限って実施	加齢に関連する詳細な項目
追跡検査項目	エンドポイントを追跡	詳細な検査項目を繰り返し実施
追跡期間	曝露要因に関する有意差を得るのに十分な数のエンドポイント発症者が生ずる期間	世代が交代する30年間をめぐりに
多施設協同研究	限られた共通の検査を実施しエンドポイントに関する追跡を多数の対象者に行うことは多施設協同研究に適している	多くの詳細な検査項目を多数の施設で、全く同じ方法、精度で行うのは事実上不可能
実施方法	調査項目を絞り、できるだけ多数の対象を調査	対象者数を絞り、できるだけ詳細な検査項目を実施

このように、老化の観察を行うためには、そのときの集団の平均のみを観察する横断的研究のみでは、観察結果に偏りを生じることがあり、老化による変化を正確にとらえることができない。経時的な追跡を行う縦断的研究は、横断的方法に比べて、結論が出るまでに何年もの期間を要し、調査を継続するための費用や人材の確保も困難を要することが多いが、老化の研究には縦断的方法が欠かすことはできない。

縦断的疫学調査のなかでも保健所をベースとして、あるいは地域の公民館などに住民を集めて、数日間、医師や研究者が泊まり込んで、聞き取り調査や、栄養調査、血液検査、心電図などの簡単な臨床検査を行い、これを何年間かにわたって毎年繰り返すという形での地域における調査は、日本でもいくつか行われ優れた成果も出ている。しかし、老化に伴う数多くの変化をできるだけ広範囲にとらえ観察するには最新の機器を利用した医学検査と詳細な生活調査に加え、食事調査、運動機能調査、心理検査など、学際的な精度の高い調査・検査を繰り返し同一の参加者に行うことが必要である。加齢・老化による変化を多くの設備の整った施設での検査、調査によって詳細に観察し、疾患や障害の発症をとらえて、その病因を探す長期縦断疫学研究を実施することが必要である。

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大規模疫学研究の多くは、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。コホート研究と老化の縦断的研究には表1に示したように目的や方法論に大きな違いがある。老化の縦断的研究には長期に渡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、国際的にみても米国国立老化研究所（NIA）におけるBaltimore Longitudinal Study of Aging（BLSA）など少数に限られている<sup>8)</sup>。

### 縦断研究の新たな課題

老化の疫学研究の目的は、積極的介入による寿命の延長を目指した老化制御だけでなく、むしろ高齢者の生活に關与するADLおよびQOLの維持を目指している。老年症候群、特に高齢者の自立に影響を与えるような軽度の認知機能障害（Mild Cognitive Impairment；MCI）や、軽度の身体機能障害（frailty）は最近の老年医学の重要な課題にもなっている。さまざまな老年病や老年症候群のハイリスクの集団を特定し、効果的な検診や教育、予防医療を行っていくオーダーメイドサポートを実施するためには分子疫学への展開も欠かせない。今後の縦断研究のなかへ積極的に取り入れていくべき課題である。

高齢化社会への対応には医学ばかりでなく、高齢者の経済、人権、介護、ソーシャルサポート、家族関係、死別体験、ストレス、自尊心、自立などの研究も重要である。高齢者と若年者、健常者と障害者、すべてが共存できる共生社会を目指す社会学的研究が重要な意味をもってくるだろう。これからの長期縦断疫学研究もこうした社会学的側面を包括した学際的研究でなければならない。

環境要因や文化、生活習慣などの老化・老年病への影響を観察するためには、世界で行われている老化の疫学的調査研究と国際比較研究を行っていく必要もある。

分子生物学から社会学まで学際的展開、さらには研究の国際的展開が、老化の疫学的研究の中心となる縦断研究にも、今求められている。

### 老化・老年病の分子疫学と縦断研究

最近のゲノム科学の進歩は、老化や老年病罹患の素因としての遺伝子多型の探索を可能にした。小児期に起こってくる稀な遺伝性疾患は原因遺伝子がはっきりしており、その遺伝子の変異があれば必ず疾患が発症する。しかし老化や老年病に関連する遺伝子の多型は、単一ではなく数多くの遺伝子が関わっており、それぞれの遺伝子多型間の相互作用や、さらには環境要因の影響があり、解析が難しい。老年病に関連する遺伝子多型は疾患の発症への寄与率が一般に低く、多くの生活環境因子との交絡があるため、解析を行うのに十分な対象者数が必要である。例えば高脂血症でも食事や体格、年齢、運動量などを一定に調整した上で遺伝子多型の寄与の推定が求められる。こうした検討を科学的に行うためには多変量解析や多くの検査結果の時間的変化を重視した縦断的解析が必要である。

このようなことを考慮すると、老化や老年病の分子疫学的研究には少なくとも数千人規模の基礎集団を設定することが望ましい。できれば無作為抽出された中高年の一般住民を対象とし、老化や老年病に関連する多数の遺伝子多型の検査を行うと同時に、さまざまな環境因子、医学的所見、疾患マーカーの検査や臨床検査を実施する。さらに

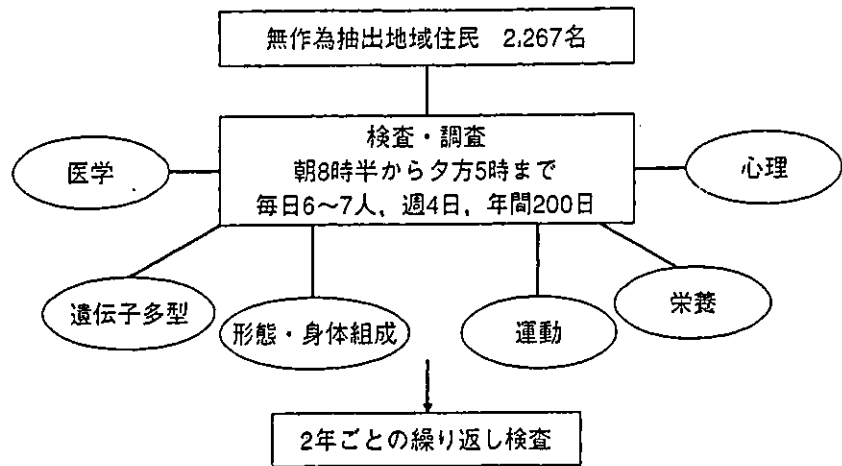
環境因子の経時的な影響をみるために、継続的に繰り返して調査を行う包括的な縦断研究を実施していく。一般の調査では多くの遺伝子多型について検査を行おうとすると、検体が枯渇してしまう危険性があるが、縦断研究では同一の人が繰り返し参加するため、遺伝子検体の繰り返しの採取が可能であり、検体量を心配することなく研究を行うことができるという利点もある。

### 長寿医療研究センター長期縦断疫学研究

平成8年度に国立長寿医療研究センター (NILS) では長期縦断疫学研究室が作られ、平成9年度の11月より老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA) を開始した<sup>13)</sup>。対象者は40歳から79歳までの男女である。1日の検査人数は6名ないし7名で、毎日年間を通して詳細な老化に関連する検査を行っている (図1)。平成12年4月に2,267名の基礎集団が完成し、以後は2年ごとに検査を繰り返し実施している。対象者は長寿医療研究センター周辺の地域住民とし、地方自治体 (大府市および東浦町) の協力を得て、地域住民から年齢・性別に層化した無作為抽出を行っている。抽出によって選定された者を説明会に招いて、検査の目的や方法などを十分に説明し、インフォームドコンセントを得たうえで検査を実施している。名古屋市南部のこの地域は、大都市のベッドタウンであり、トヨタグループを中心とした機械工業を近隣に控えた地域であるとともに、果樹園や田園地帯を残す地域であり、都市と農村の両方の要素を有している。また全国4,400万世帯から都道府県別に層化した3,000世帯の無作為抽出世帯による調査結果と比較して、この地域は地理的に日本の中心に位置し、気候風土が全国の平均であるだけでなく、この地域に住む人々の多くの生活習慣が、やはり全国平均に近いものであることがわかっている<sup>14)</sup>。

検査および調査は、ほとんどすべて施設内に設けた専用の検査センターで行っている。朝8時半から夕方5時までの間に分刻みでスケジュールを組んで、MRIや超音波断層、骨密度測定など最新の機器を利用した医学検査のみならず、詳細な生活調査、栄養調査、運動機能調査、心理検査など

図1 国立長寿医療研究センター  
長期縦断疫学研究 (NILS-LSA)



広汎で学際的な、しかも精度の高い調査・検査を実施している。

調査開始当初より、調査参加者のほぼ全員からの血液サンプルを用いてDNAを自動抽出装置で抽出し蓄積している。これほど背景因子が詳細に検討されている一般住民のDNA検体の蓄積は、国内外でも他にはないと思われる。現在、老化・老年病に関連する約70の遺伝子多型について検討を行っており、さまざまな老化関連疾患、疾患や老化そのもののパラメータなどとの関連について数多くの背景因子を考慮した検討を行っており<sup>13)14)</sup>、その成果が期待される。

### おわりに

高齢化が急速に進むなかで、老化や老年病に関しての基礎的なデータを集積する縦断研究は重要な意味をもつ。医学だけでなく心理学や社会システムまでも含む学際的な研究の展開が求められている。特に最近のゲノム科学の進歩を取り入れた分子疫学の分野は、老化の進行や疾患罹患のリスク予測と効果的な予防法の開発には欠かせない。分子疫学の手法を縦断研究の中に取り入れていくことで、今後の老化および老年病に関わる遺伝子多型の探索、環境因子、生活習慣との相互作用など、老年医学における新たな展開が期待できよう。

### 文献

1) 下方浩史：高齢者の疫学。これからの老年学－サイエンスから介護まで（井口昭久編）。名古屋大学出版会、名古屋、2000、p41-45。

2) 葛谷文男, 下方浩史：老年病の疫学的考察. *Advances in Aging Study* 1992. 長寿科学振興財団, 東京, 1993. p8-19.

3) 下方浩史, 安藤富士子：老化の疫学. *JJPEN* 1998 ; 20 : 711-715.

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

5) 安藤富士子, 下方浩史：老年病の予防医学. *カレントセラピー* 1998 ; 16: 164-167.

6) 下方浩史：加齢研究の方法－横断的研究と縦断的研究. *新老年学* (折茂肇編). 東京大学出版会, 東京, 1999. p281-290.

7) 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* 1999 ; 1: 11-19.

8) Shock NW, Greulich BC, Andres R, Arenberg D, Costa P, Lakatta EG, Tobin JDI : *Normal Human Aging : The Baltimore Longitudinal Study of Aging*. NIH Publication No. 84 : 2450, 1984.

9) 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* 2000 ; 10 : S1-S9.

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

11) 下方浩史, 安藤富士子, 新野直明：老化に関する長期縦断疫学研究. *Advances in Aging and Health Research* 1998. 長寿科学振興財団, 東京, 1999, p59-69.

12) 吉峯 徳：老化関連要因の地域差および集団の質による差の検討. 厚生省厚生科学研究費補助金長寿科学総合研究. 平成8年度研究報告書. 長寿科学総合研究費中央事務局編, 1998, p113-117.

13) Funakoshi A, Miyasaka K, Matsumoto H, Yamamori S, Takiguchi S, Shimokata H, et al. : Gene structure of human cholecystokinin (CCK) type-A receptor: Body fat content is related to CCK type A receptor gene promoter polymorphism. *FEBS Lett* 2000 ; 466 : 264-266.

14) Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H : Transforming Growth Factor-beta1 Gene Polymorphism and Bone Mineral Density. *JAMA* 2001 ; 285 : 167-168.

# NEUTRAL (R)SALSOLINOL N-METHYLTRANSFERASE AS A PATHOGENIC FACTOR OF PARKINSON'S DISEASE

Wakako Maruyama\*, Takako Yamada, Yukihiro Washimi, Teruhiko Kachi, Nobuo Yanagisawa, Fujiko Ando, Hitoshi Shimokata, and Makoto Naoi

## 1. INTRODUCTION

The pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease (PD) remains to be an enigma. PD at cellular level is characterized by selective degeneration of dopamine (DA) neurons in the substantia nigra. The discovery of MPTP suggested that endogenous or xenobiotic neurotoxins might account for the selective cell death. *N*-Methyl(*R*)salsolinol [*NM*(*R*)Sal] has a chemical structure similar to MPTP and the cytotoxicity selective to DA neurons was proved by *in vivo* experiments. The mechanism underlying the induction of apoptotic cell death was examined *in vitro*. The analyses of human materials suggest the increased level of *NM*(*R*)Sal in PD brains. Possible involvement of *NM*(*R*)Sal in the pathogenesis of idiopathic PD is discussed.

## 2. METABOLISM AND DISTRIBUTION OF DOPAMINE-DERIVED ISOQUINOLINES IN THE HUMAN BRAIN

*NM*(*R*)Sal is synthesized in DA neurons by 2 enzymatic steps, (*R*)salsolinol synthase and neutral (*R*)salsolinol *N*-methyltransferase (NMT) (Naoi et al., 1996b; Maruyama et al., 1992). In control human brain, DA, *NM*(*R*)Sal and the oxidized isoquinolinium ion (DMDHIQ<sup>+</sup>) were detected in the nigro-striatum. Only the (*R*)-enantiomer of Sal and *N*-MSal were identified, suggesting their enzymatic synthesis. (*R*)Sal distributes ubiquitously, but *NM*(*R*)Sal accumulates in the nigro-striatum, and

---

\* W. Maruyama, Department of Basic Gerontology, National Institute for Longevity Sciences, Obu, Aichi 474-8511, Japan. T. Yamada, Y. Washimi, T. Kachi, N. Yanagisawa, Department of Neurology, Chubu National Hospital, Obu. F. Ando, H. Shimokata, Department of Epidemiology, National Institute for Longevity Sciences, Obu. M. Naoi, Institute of Applied Biochemistry, Mitake, Gifu, Japan.

DMDHIQ' only in the substantia nigra (Maruyama et al., 1997a). The activity of the enzymes involved in the metabolism of *NM(R)Sal* was examined in the human brain. It was found that the activity of NMT in the caudate-putamen well correlated with the amount of DMDHIQ' in the substantia nigra (Naoi et al., 1997). These results indicate that the activity of NMT may be the rate-limiting step in synthesis of *NM(R)Sal* in the brain.

### 3. TOXICITY OF DOPAMINE-DERIVED ISOQUINOLINES ON DOPAMINE NEURONS

The toxicity of dopamine-derived isoquinolines was examined by *in vivo* and *in vitro* experiments. *NM(R)Sal* and its related isoquinolines were continuously injected in the striatum of male Wistar rats for 3 days to 1 week (Naoi et al., 1996a). Only *NM(R)Sal* induced parkinsonism in rats. DA contents and the activity of tyrosine hydroxylase were decreased in the substantia nigra. Immunohistological observation confirmed selective depletion of DA neurons in the substantia nigra, indicating selective toxicity of *NM(R)Sal*.

The cytotoxicity of *NM(R)Sal* and related isoquinolines was examined using human dopaminergic neuroblastoma SH-SY5Y cells, as a model of DA neurons. *NM(R)Sal* was proved to induce apoptosis in a dose-dependent way, but neither its (*S*)-enantiomer, *NM(S)Sal*, nor other isoquinolines did (Maruyama et al., 1997; Maruyama et al., 2001). The mechanism of the cytotoxicity by *NM(R)Sal* was proved to be initiated by the decrease in mitochondrial membrane potential, followed by caspase-3 activation and nuclear translocation of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH), and finally DNA fragmentation (Akao et al., 1999; Maruyama et al., 2001b). The results suggest that a molecule in mitochondria, which can distinguish the enantiometric configuration of *NM(R)Sal*, may initiate death program.

### 4. *N*-METHYL(*R*)SALSOLINOL AND ITS METABOLIZING ENZYMES IN PARKINSONIAN PATIENTS

The level of *NM(R)Sal* was determined using lumbar CSF obtained from patients with untreated PD and multiple system atrophy (MSA), and normal subjects. The level of *NM(R)Sal* was found to increase significantly in parkinsonian CSF compared to that of MSA patients and control (Maruyama et al., 1996). To examine the mechanism of the increase in *NM(R)Sal* in PD, the activities of the enzymes related to its metabolism were analyzed using lymphocytes. The activity of NMT with the optical pH at 7 (neutral NMT) increased significantly in the lymphocytes prepared from PD patients compared to normal and disease control (Naoi et al., 1998). The significant positive correlation was confirmed between *NM(R)Sal* level in CSF and the activity of NMT in the lymphocyte prepared from the same PD patients (Fig. 1). These results suggest that the increased activity of the rate-limiting enzyme in the synthesis may account for the

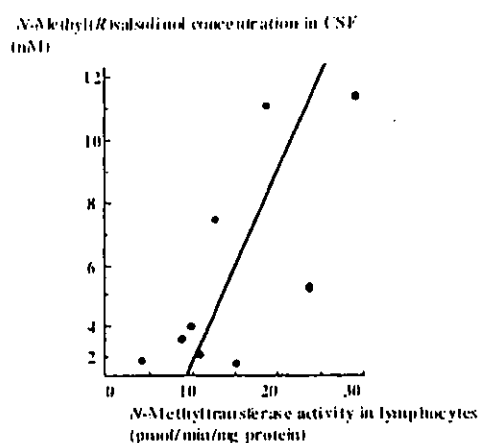


Fig. 1. Correlation between the level of *NM(R)Sal* in CSF and the activity of NMT in lymphocytes. The amount of *NM(R)Sal* and NMT activity was analyzed using HPLC with electrochemical detection.

increased level of *NM(R)Sal* in the brain. The activity of NMT was found to be slightly higher in PD patients with akinesia as the main symptom than that in those with tremor (Fig. 2). However, the sex, age, age of onset, duration of the illness, medication and Hohen and Yahr stage did not affect NMT activity.

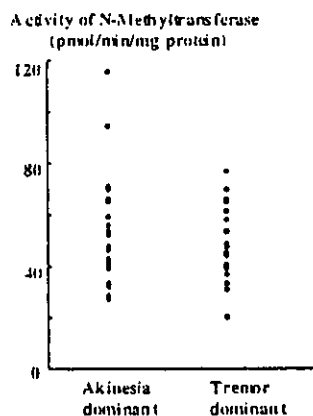


Fig. 2. The activity of NMT prepared from PD patients whose main symptoms are akinesia and tremor.

## 5. CONCLUSION

Our clinical and experimental data strongly suggest that a DA-derived endogenous isoquinoline, *NM(R)Sal*, and its synthesizing enzyme, neutral NMT, may be involved in the pathogenesis of idiopathic PD. Increased activity of NMT in the lymphocyte and probably also in the brain may be a causative factor of PD. The environmental and genetic factors, which regulate the activity of NMT, should be further investigated. In

addition, the enantio-selective induction of apoptosis mediated by the disruption of mitochondrial membrane potential indicates that mitochondria may play a key role in the apoptotic cell death induced by NM(*R*)Sal. A molecule, which regulates the apoptotic signal transduction and is activated by NM(*R*)Sal or other neurotoxins, may be a target to control the cell death in PD and other neurodegenerative disorders. Further studied will bring us a clue to understand the role of neutral NMT in the pathogenesis of PD and to develop novel methods to rescue the declining of nigro-striatal DA neurons.

## REFERENCES

- Akao, Y., Nakagawa, Y., Maruyama, W., Takahashi, T., and Naoi, M., 1999, Apoptosis induced by endogenous neurotoxin, *N*-methyl(*R*)salsolinol, is mediated by activation of caspase 3. *Neurosci. Lett.* 267: 153-156.
- Maruyama, W., Nakahara, D., Ota, O., Takahashi, T., Takahashi, A., Nagatsu, T., and Naoi, M., 1992, *N*-Methylation of dopamine-derived 6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, (*R*)-salsolinol, in rat brains: In vivo microdialysis study. *J. Neurochem.*, 59: 395-400.
- Maruyama, M., Abe, T., Tohgi, H., Dostert, P., and Naoi, M., 1996, A dopaminergic neurotoxin, (*R*)-*N*-methylsalsolinol, increased in parkinsonian CSF. *Ann. Neurol.*, 40: 119-122.
- Maruyama, W., Sobue, G., Matsubara, M., Hashizume, Y., Dostert, P., and Naoi, M., 1997a, A dopaminergic neurotoxin, 1(*R*),2(*N*)-dimethyl-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, *N*-methyl(*R*)salsolinol, and its oxidation product, 1,2(*N*)-dimethyl-6,7-dihydroxyisoquinolinium ion, accumulate in the nigro-striatal system of the human brain. *Neurosci. Lett.* 223: 61-64.
- Maruyama, W., Naoi, M., Kasamatsu, T., Hashizume, Y., Takahashi, T., Kohda, K., and Dostert, P., 1997b, An endogenous dopaminergic neurotoxin, *N*-methyl(*R*)salsolinol, induces DNA damage in human dopaminergic neuroblastoma SH-SY5Y cells. *J. Neurochem.* 69: 322-329.
- Maruyama, M., Boulton, A. A., Davis, B. A., Dostert, P., and Naoi, M., 2001, Enantio-specific induction of apoptosis by an endogenous neurotoxin, *N*-methyl(*R*)salsolinol, in dopaminergic SH-SY5Y cells: Suppression of apoptosis by *N*-(2-heptyl)-*N*-methylpropargylamine. *J. Neural Transm.* 108: 11-24.
- Maruyama, W., Akao, Y., Youdim, M. B. H., Davis, B. A., and Naoi, M., 2001, Transduction-enforced Bcl-2 overexpression and an anti-Parkinson drug, rasagiline, prevent nuclear transduction of glyceraldehydes-3-phosphate dehydrogenase induced by an endogenous neurotoxin, *N*-methyl(*R*)salsolinol. *J. Neurochem.*, in press.
- Naoi, M., Maruyama, W., Dostert, P., Hashizume, Y., Nakahara, D., Takahashi, T., and Ota, M., 1996a, Dopamine-derived 1(*R*), 2(*N*)-dimethyl-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, *N*-methyl(*R*)-salsolinol, induced parkinsonism in rat: Biochemical, pathological and behavioral studies. *Brain Res.*, 709: 285-295.
- Naoi, M., Maruyama, W., Dostert, P., Kohda, K., and Kaiya, T., 1996b, An novel enzyme enantio-selectively synthesizes (*R*)salsolinol, a precursor of a dopaminergic neurotoxin, *N*-methyl(*R*)salsolinol, *Neurosci. Lett.*, 212: 183-186.
- Naoi, M., Maruyama, W., Matsubara, K., and Hashizume, Y., 1997, A neutral *N*-methyltransferase activity in the striatum determines the level of an endogenous MPP<sup>+</sup>-like neurotoxin, 1,2-dimethyl-6,7-dihydroxyisoquinolinium ion, in the substantia nigra of human brains. *Neurosci. Lett.* 235: 81-84.
- Naoi, M., Maruyama, W., Nakao, N., Ibi, T., Sahashi, K., and Strolin Benedetti, M., 1998, (*R*)Salsolinol *N*-methyltransferase activity increases in parkinsonian lymphocytes. *Ann. Neurol.* 43:212-216.

# 骨粗鬆症の疫学

国立療養所中部病院長寿医療研究センター疫学研究部部长  
下方 浩史



## はじめに

骨粗鬆症では、骨量が減少するため、骨が脆く、また弱くなり、軽度の衝撃で骨折をきたすようになる。特に大腿骨頸部の骨折は、加齢とともに頻度が高くなり、また整復治療には大きな侵襲をきたす。また、大腿骨頸部骨折は高齢者の寝たきりの大きな原因の一つになっている。現在、日本では年間9~10万人が大腿骨頸部骨折をきたしていると推定されている<sup>1)</sup>。

本稿では、長寿科学総合研究事業で行ってきた長期縦断疫学研究について紹介するとともに、長期縦断研究の中から骨の加齢変化や骨粗鬆症について、最新の骨密度測定装置であるpQCTのデータと加齢変化について紹介する。

骨粗鬆症は骨量あるいは骨塩量が減少し、

骨の微細構造が破綻をきたし、骨折しやすい状態になっていることを指す。骨は皮質骨と海綿骨から成っている。過去、皮質骨の骨密度には加齢による変化は少ないと言われていた。しかし、皮質骨の加齢変化についても皮質骨と海綿骨を分けて骨密度を測定できる装置が開発され、その骨密度の変化を詳細に検討できるようになった。骨量減少は加齢とともに進行するため、高齢者が多くなれば、骨粗鬆症の患者は当然増えていく。特に女性では若い頃の最大骨密度が男性よりも低い上に、閉経後のエストロゲンの減少に伴う急激な骨量低下により、骨粗鬆症になりやすい<sup>2)</sup>。

骨粗鬆症は原発性と続発性に大きく分類される。続発性は薬剤や栄養障害、胃切除、甲状腺疾患など内分泌疾患、廃用症候群など長期の臥床生活によるものなどがあり、また宇宙生活など無重力状態でも起こる。原発性骨粗鬆症は若年期に発症することもまれにはあ

プロフィール

Hiroshi Shimokata

1982年 名古屋大学大学院医学系研究科修了、82年 名古屋大学医学部老年科医員、36年 米国国立老化研究所(NIA)客員研究員、90年 広島大学原爆放射能医学研究所疫学・社会医学研究部門助教授、96年より現職。医学博士。



るが、ほとんどが成長期を終え、中高年に達してから加齢とともに進行する退行期骨粗鬆症である<sup>3)</sup>。

特に女性では閉経後に骨量低下の加速現象が認められるが、いわゆる fast loser と呼ばれるような急速に骨密度が低下する女性と、骨量低下がそれほどはなはだしくはない normal loser に分かれる。このような加齢変化の差異には遺伝的素因の影響が大きいと考えられる<sup>4)</sup>。

## 1. 骨量および骨密度の評価方法

骨密度の評価にはいろいろな方法があるが、それぞれに長所短所があり、場合に応じたの適応を考えることが必要である。

### (1) MD法

手の甲を用いて、この部のX線撮影を行い、その画像を処理して、濃度を解析し、全身の骨量を推定する microdensitometry (MD法)は、わが国で15年以上前に開発された方法であるが、dual energy X-ray absorptiometry (DXA法：二重X線吸収法)の普及とともに徐々に使われなくなってきた。しかし、MD法はどの診療所にもあるX線撮影装置で撮影でき、また最近ではコンピュータのグラフィック処理能力の向上により、骨粗鬆症の予防検診などに使われている<sup>5)</sup>。

### (2) 超音波法

超音波法は、かかとの骨である踵骨で測定される。これは踵骨のほとんどが海綿骨であり、また周囲に皮膚以外の軟部組織がないためである。測定は骨への超音波の伝播速度や減衰率から骨密度を推定するもので、直接骨

密度を計測するわけではない。妊婦や小児でも使える、あるいは機種によっては簡単に持ち運びできるという利点のため、疫学研究や検診事業に広く使われるようになってきた<sup>6)</sup>。

### (3) DXA法

DXA法は2つの異なるエネルギーのX線を用いて、平面に投影した「影」の密度を求めて、それを骨密度とする2次元密度である。測定は仰向けに寝た状態で行い、腰椎や大腿骨頸部などの骨密度を計測するとともに、全身をスキャンして全身の骨密度を測定することもできる。また体脂肪量や脂肪分布など身体組成にかかわる評価も可能である。DXA法は優れた骨密度の測定方法であるが、高齢者では変形性脊椎症や腹部大動脈の石灰化により、特に腰椎の骨密度が実際よりも高値となったりして、正確な評価ができない場合が多い。大腿骨頸部の骨密度では、こうした動脈硬化や変形の影響は少ないが、測定位置を正確に決めるのが難しいという問題点もある<sup>7)</sup>。

### (4) 定量的X線CT法

定量的X線CT法は通常のX線CT撮影装置を使って3次元的に骨密度を測る方法である。DXA法などによる2次元的な「影」を計測するのと異なり、絶対的な密度を測定できる利点がある。通常、腰椎海綿骨の骨密度が測定されるが、他の検査法に比べてX線被曝量が多くなってしまう<sup>8)</sup>。

### (5) 末梢骨定量CT法

末梢骨定量CT (pQCT)法は、橈骨遠位部での骨密度を3次元的に測定する。再現性が極めてよい。また被曝量が極めて少ないのが特徴である。骨断面を描写でき、解像度の高

い機種では、骨内部の構造の変化までが観察可能である。さらに皮質骨、海綿骨を分離して密度を測定することができる。優れた利点を多く持つ方法であるが、機械がまだ高価で、導入している施設は少ない。このため測定の基準値や評価方法がいまだ確立していない<sup>9-11)</sup>。

## 2. 老化に関する長期縦断疫学研究

加齢研究の実際の方法としては、大きく分けて横断的方法と縦断的方法の2つがある。このうち若年者から高齢者まで、なるべく多数の集団で種々の検査を一度に実施し、検討を行う方法が横断的研究である。一方、縦断的研究は同一の個人を継続して観察し、加齢による実際の変化、加齢に関連する要因、寿命などを捉えようとするものである。一般には縦断的研究は長期にわたっての継続が必要で、一度の調査で終了してしまう横断的研究に比べて実施が困難であることが多いが、個人個人を追跡することで真の老化を観察することができる<sup>12)</sup>。

### (1) ボルチモア加齢縦断研究(BLSA)

米国国立老化研究所(NIA)では1958年から継続して老化の包括的縦断的研究であるボルチモア加齢縦断研究(BLSA)を行っている。老化を主な研究対象としたスタディでは世界で最も包括的で権威あるものである。対象者は地域在住のボランティアで、追跡検査は原則として2年に一度、センターに2日半入院して行われている。死亡や移動などで追跡不能となった対象者の数だけ新たに対象者を募集し補充しており、現在の追跡者数は男女約1,200名である。老化現象は成人のすべての

期間を通して観察するべきであるとの観点から、高齢者だけでなく20歳代の若年者も対象に含まれている<sup>13)</sup>。

### (2) 日本における縦断研究

日本でも東京都老人総合研究所で行われている小金井スタディのような優れた老化の縦断研究があり、多くの成果を上げているが<sup>14,15)</sup>、研究者が地域にでかけて行って調査を行う形式の調査研究であることによる時間的制約や設備の問題から、老化に関連する多くの調査や検査を行うことは不可能である。NIAで行われているような施設型の調査は、年間を通して検査を行うための専用の検査センターと多くのスタッフを必要とし、実施が困難であり、日本では行われていなかった。

1989年、昭和天皇在位60年の記念慶祝事業の一環として、長寿科学の推進が図られ、長寿科学総合研究事業が当時の厚生省のもとで始まった。日本における老化の基礎研究として縦断研究の重要性が認識され、「老化に関する縦断的研究」が研究班として結成された。長期縦断疫学プロジェクトとして、老化の指標の検討、縦断的研究の方法論についての検討、既存のコホートを中心とした実際の追跡調査での問題点の提起やその解決方法の検討などが行われ、92年度からは縦断的研究のためのパイロットスタディが開始された。96年度には「老化に関する縦断的研究マニュアル」を編集出版した<sup>16)</sup>。

### (3) 日本人の老化に関する縦断的疫学研究(NILS-LSA)

1995年7月に名古屋市近郊の大府市に国を代表する老化および老年病の研究機関として、国立長寿医療研究センターが設立され、

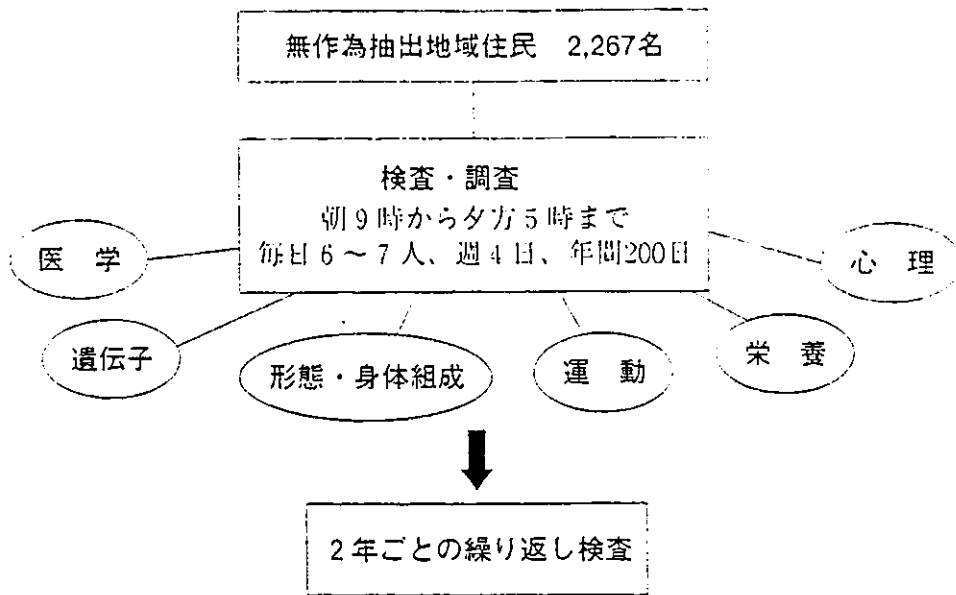


図1 国立長寿医療研究センター長期縦断疫学研究(NILS-LSA)実施  
模式図

96年度には、日本での本格的な老化の縦断研究を実施するための長期縦断疫学研究室が疫学研究部に設置された。

それまでの研究班での成果、準備に基づいて、97年10月にボランティアを対象としたテストランを実施、11月より日本人の老化に関する縦断的疫学研究(NILS-LSA)(図1)が本格的に開始した<sup>17)</sup>。

### 1) 調査参加者

施設での詳細な検査および調査を行うため、縦断研究への参加者は長寿医療研究センター周辺の地域住民とし、地方自治体(大府市および知多郡東浦町)の協力を得て、地域住民から年齢・性別に層化した無作為抽出を行い、選定された者の中から自由意志によって参加者を募集した。

名古屋市南部のこの地域は、大都市のベッドタウン、トヨタグループを中心とした機械工業を近隣にひかえた地域であるとともに、

果樹園や田園地帯を残す地域であり、都市と田舎の両方の要素を有している。また全国4,400万世帯から都道府県別に層化した3,000世帯の無作為抽出世帯による調査結果と比較して、この地域は地理的に日本の中心に位置し、気候風土が全国の平均であるだけでなく、この地域に住む人々の多くの生活習慣が、やはり全国平均に近いものであることがわかった。この地域での調査で得られた結果は日本を代表するものといっていよう<sup>18)</sup>。

### 2) 調査実施方法

調査参加者には説明会へ参加していただき、参加者に調査・検査内容とその継続の意義を十分に説明し、文章による了承(インフォームド・コンセント)の得られた者のみを実際の検査の対象としている。遺伝子解析、血液などの凍結保存については特に十分に説明を行っている。参加者は男女を同数で、観察は2年ごと、各年全体の半数ずつの検査を

表1 長寿医療研究センター長期縦断疫学研究での検査項目

(1) メディカルチェック

問診・聴打診

血圧測定(自動血圧計)

検尿(試験紙法)

蛋白、糖、ウロビリノーゲン、ケトン体、亜硝酸塩、pH、潜血

生活調査(生活習慣、環境)、病歴調査(既往歴、家族歴)

服薬調査

採血(血液検査)

血球計算:赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数

血液生化学検査:GOT、GPT、蛋白分画、血清総蛋白、LDH、アルカリフォスファターゼ、

コリンエステラーゼ、 $\gamma$ GTP、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、カルシウム、シアル酸、

ビタミンA、遊離T3、遊離T4、TSH、DHEA-S、総コレステロール、

HDLコレステロール、中性脂肪、過酸化脂質、脂肪酸分画、空腹時血糖、ヘモグロビンA1c、

空腹時インスリン、鉄、マグネシウム、亜鉛、エストラジオール、遊離テストステロン、

総テストステロン、性ホルモン結合グロブリン、アポリポ蛋白など

老化・老年病関連DNA検査

アルツハイマー病関連遺伝子

骨粗鬆症関連遺伝子

パーキンソン病関連遺伝子

脳卒中・動脈硬化関連遺伝子

肥満関連遺伝子

老化関連遺伝子

神経系検査:頭部MRI、末梢知覚機能検査(ニューロメータ)、2点識別能

呼吸機能検査:肺活量、1秒率、血液酸素飽和度

循環機能検査:心電図、指尖脈波(ポリグラフ)、頸動脈超音波検査、心臓超音波検査

眼科検査:視力、動体視力(動体視力計)、視野(自動視野計)、眼底検査(無散瞳眼底カメラ)、

眼圧(非接触型眼圧計)、色覚変化(色覚調査表SPP-II)、立体視(立体視調査表)、

コントラスト感度、水晶体屈折率および角膜曲率(オートリフラクトメータ)、角膜・水晶体透化度検査

次ページに表1続く

実施している。観察開始時の年齢は40歳代から70歳代までで、第1回調査の参加者は2,267名であった。1日6ないし7名で火曜から金曜までの週4日、年間200日の検査を実施している。

老化の長期縦断疫学研究では、施設で実施する利点を生かし、表1に示すように、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、多岐にわたる詳細な検査・調査を実施している。こうした膨大な検査および調査に要するスタッフは、常勤の研究者、病院や大学からの研究生に加えて、事務、データ管理の要員、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を含めて現在のところ総勢約80名である。

この規模の検査・調査を2,000名以上の参加者に2年ごとに継続して実施するわけであり、検査の内容、規模とも世界有数のものであると自負している。検査および調査の結果は老化研究のための資料としてモノグラフという形で出版するとともに、インターネット上で最新のものを毎年公表している。

表1 続き

耳鼻科検査：純音気導、骨導聴力（オージオメータ）、中耳機能検査（インピーダンスオージオメトリ）、  
内耳機能検査（耳音響放射）、鼓膜撮影（ビデオ・オトスコープ）  
骨密度測定：p Q C T（橈骨）、D X A（全身骨、左右大腿骨頭、腰椎）、胸腰椎X線撮影  
形態測定  
身長、体重、BMI  
長囲：下肢長  
周径囲：最小胴囲、臍位腹囲、殿囲、大腿囲中部、下腿最大囲、上腕囲  
幅：腹部  
体脂肪率：空気置換体脂肪測定装置（BodPod）、インピーダンス体脂肪率計、  
D X A（骨検査と同時に実施）  
体水分測定（細胞外液、細胞内液：バイオインピーダンス・スペクトロスコピー）  
脂肪厚、筋肉厚（超音波検査）：腹膜上、腹部、大腿前部、上腕三頭筋部  
腹腔内脂肪量：腹部C T検査

(2) 体力測定

体力計測（体力診断システム）：閉眼片足立ち、全身反応時間、長座位体前屈、握力、脚伸展パワー、  
上体起こし  
重心動揺（重心動揺計）  
歩行分析（歩行検査装置、三次元動作解析装置）  
身体活動調査（聞き取り調査、モーションカウンター週間装着）

(3) 栄養調査

食物摂取頻度調査・食習慣調査  
食事調査  
3日間計量調査（使い捨てカメラも併用し、すべての食事内容を写真に記録する）

(4) 心理調査

面接調査  
知能：MMSE（痴呆スクリーニング用テスト・65歳以上）、  
WAIS-R-SF（簡易版・知識／絵画完成／符号／類似）  
ライフイベント、ストレス尺度  
基本的ADL：Katz Index  
質問紙調査  
情動（CES-D）  
パーソナリティ（Self-esteem尺度、EPSI、自立性尺度、NEO-FFI）  
苛立ち度尺度  
認知年齢、比較年齢  
社会環境（ソーシャルサポート、ソーシャルネットワーク）、家族関係  
生活満足度（QOL）：LSI-K（生活満足度尺度）  
ストレス対処行動（ストレス対処行動尺度）  
日常生活動作能力（ADL）：老研式活動能力指標  
死生観：死の態度尺度

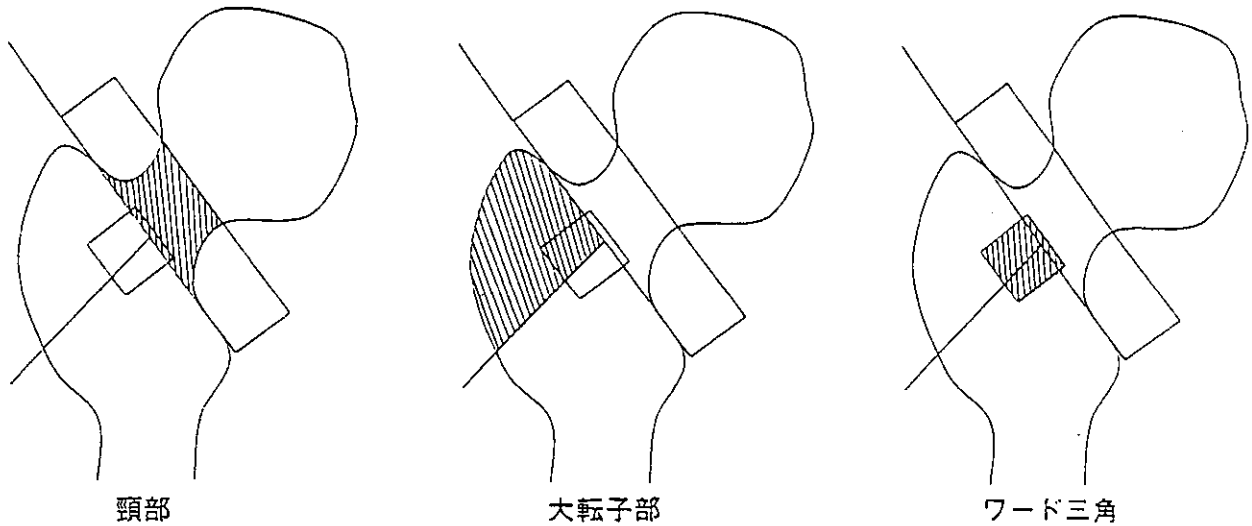


図2 DXAによる大腿骨近位部骨密度計測の部位

### 3. NLS-LSAにおける骨密度検査

#### (1) 骨密度検査方法

NLS-LSAではDXA法による骨密度測定として、米国Hologic社のQDR4500にて全身骨、左右の大腿骨(頸部、大転子部、ワード三角)、腰椎の計4スキャンの各測定を行っている(図2)。全測定の時間は15分以内である。

また、pQCTはスイスScanco社のDensiscan 1000を使用して測定を行っている。Densiscan 1000による断層写真では骨梁の分布もわかり、微細骨折の診断も可能である。ドーナツ上の測定装置の中に非利き手の前腕を固定し、スキャンを行う。スキャンは橈骨遠位端で10スキャン、橈骨骨幹部で6スキャン、合計16スキャンである。スキャン厚は1mm、スキャンの間隔は1.5mmである。橈骨遠位端は海綿骨と皮質骨から成り、全断面の骨

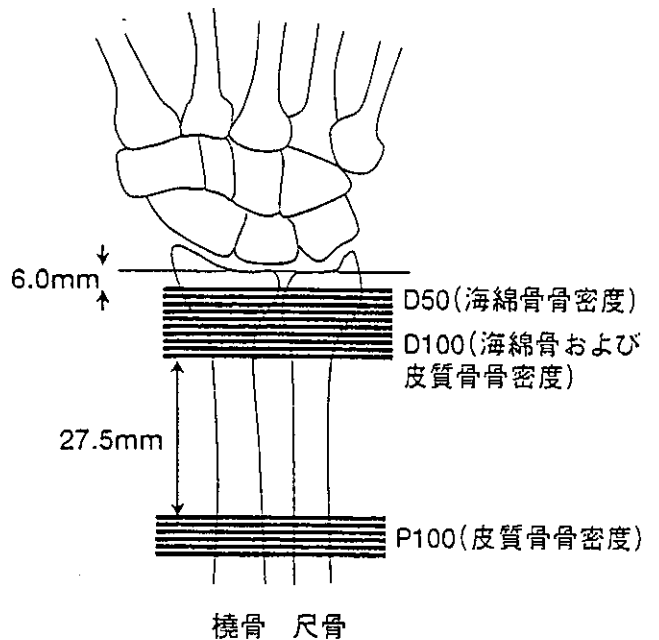


図3 pQCT(DENSISCAN 1000)による骨密度の測定部位

密度D100と、中央部の海綿骨部の骨密度D50を計算している(図3)。また橈骨骨幹部は皮質骨であり、全断面の骨密度p100を計算している。

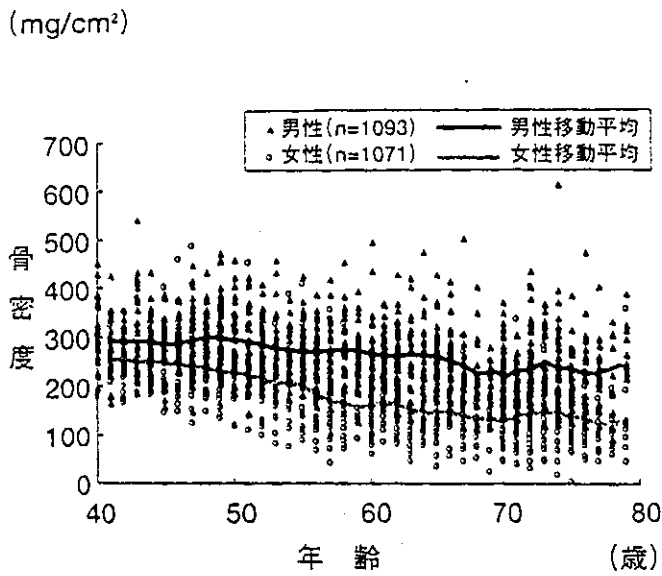


図4 pQCT橈骨海綿骨骨密度 (D50)の加齢変化

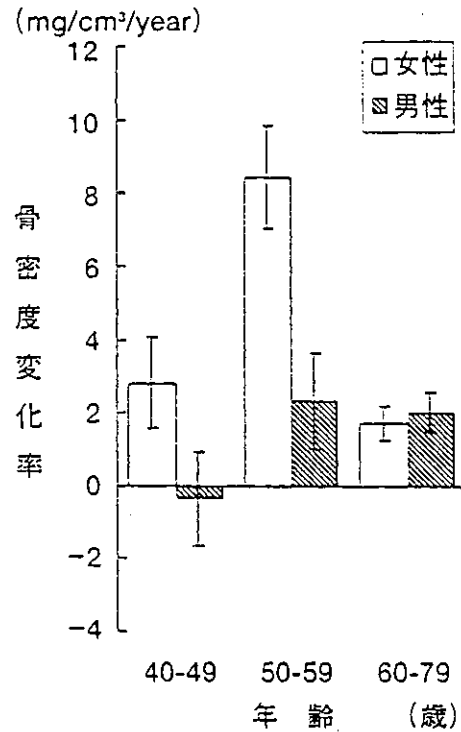


図5 年齢階級別に見たpQCT 橈骨海綿骨骨密度(D50)変化率

## (2) 骨密度検査の結果

図4はpQCTによる橈骨海綿骨骨密度測定値D50の加齢変化を示している。海綿骨の骨密度を示しているD50では男性の方が全体として密度が高く、性差は加齢とともに大きくなっている。これは女性の50歳前後か

ら60歳にかけての低下が大きいため、60歳以後は男女に加齢変化の差はほとんどない。

図5は10歳ごとの年間の骨密度変化率を男女別に図に示したものである。実際の年間変化率は女性の50歳代で大きくなっており、60歳以降は男女に差がないことがわかる。

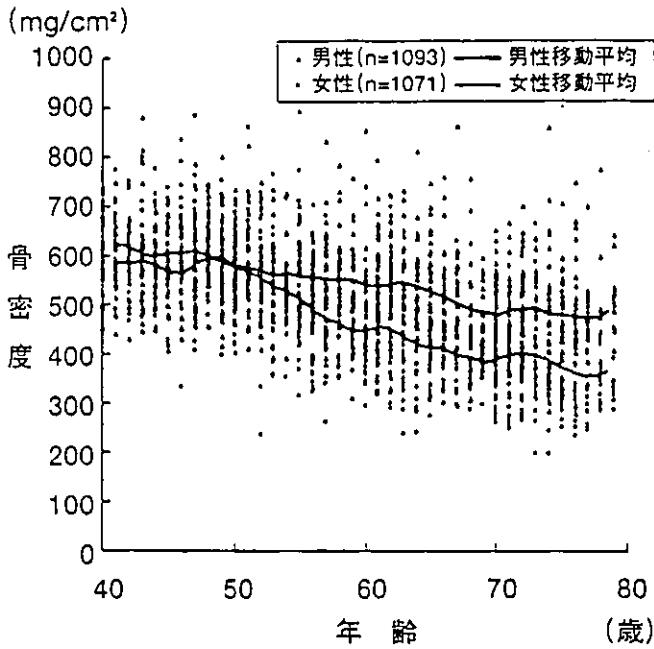


図6 pQCT 橈骨海綿骨および皮質骨骨密度 (D100)の加齢変化

図6は海綿骨と皮質骨の両方の骨密度を反映するD100の年齢によるプロットである。50歳までは男女差がなく、50歳代で女性の骨

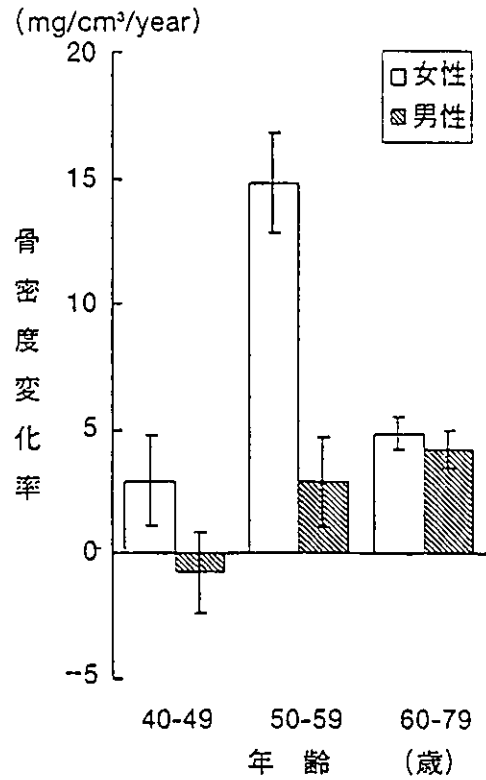


図7 年齢階級別にみたpQCT 橈骨海綿骨・皮質骨骨密度(D100)変化率

密度が大きく低下し、60歳以降に変化率に男女差はない。これは図7の10歳ごとの変化率のグラフを見てもよくわかる。



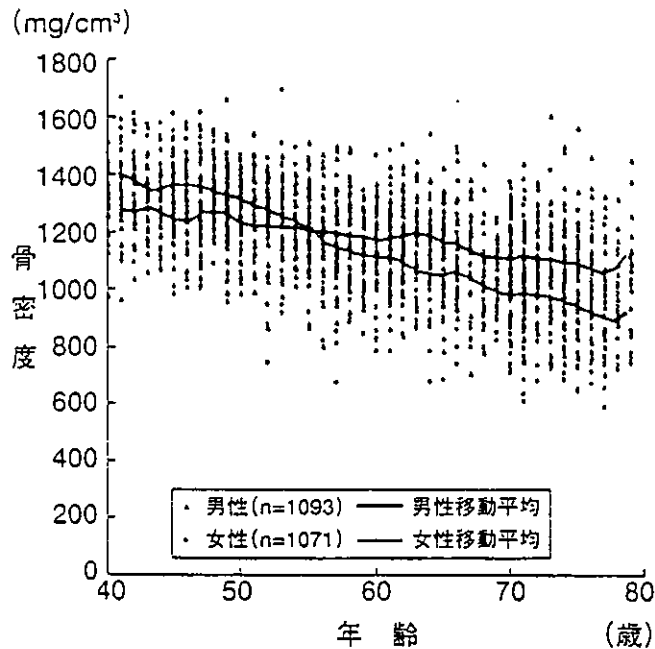


図8 pQCT 橈骨皮質骨骨密度(P100)の加齢変化

図8は皮質骨の骨密度を反映するP100と年齢との関係を示している。55歳くらいまでは女性の方が骨密度は高くなっているが、これはP100が橈骨骨幹部の断面全体の骨密度平均値をとっているため、骨が太い男性の方が内腔の断面積も大きくなって、内腔が小さ

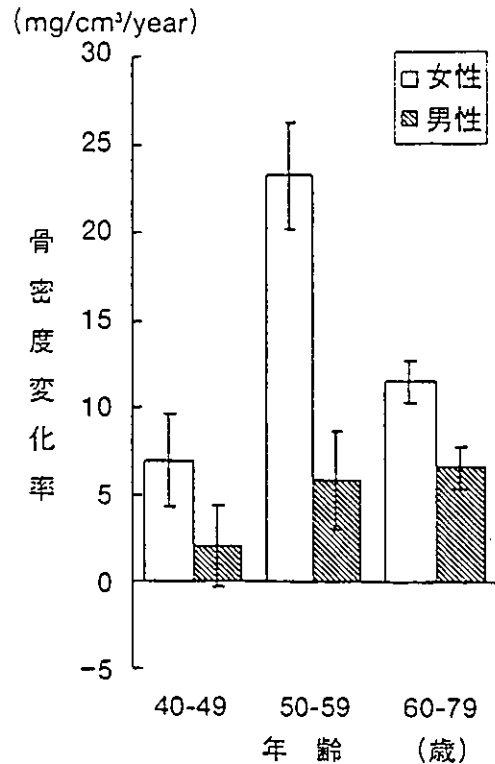


図9 年齢階級別にみたpQCT 橈骨皮質骨骨密度(P100)変化率

い女性の方が断面全体の平均値が高くなってしまうことによる可能性がある。皮質骨の密度低下は、海綿骨に比べてより直線的であるが、それでも図9に示すように女性の50代の骨密度低下は大きくなっている。

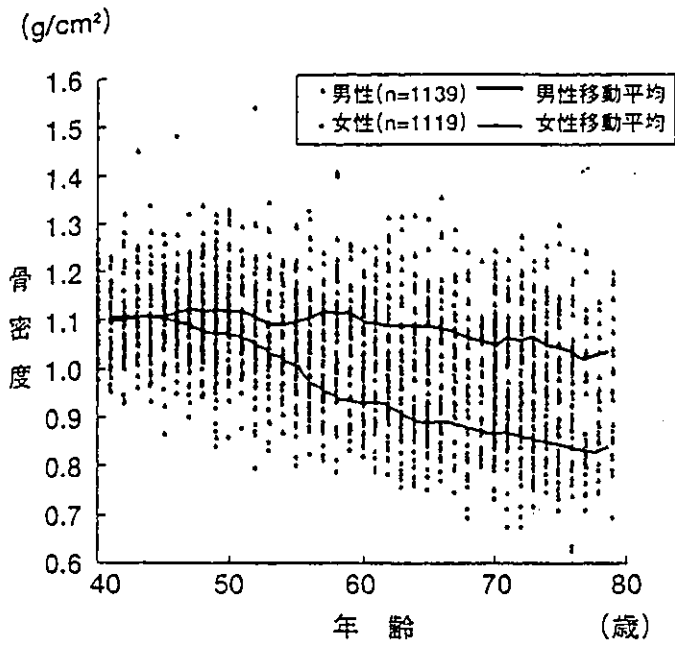


図10 DXA 全身骨骨密度の加齢変化

DXA 法による骨密度の加齢変化も同様に検討した。全身骨は40歳代半ばまでは男女に骨密度の性差はなくて、それ以降になると女

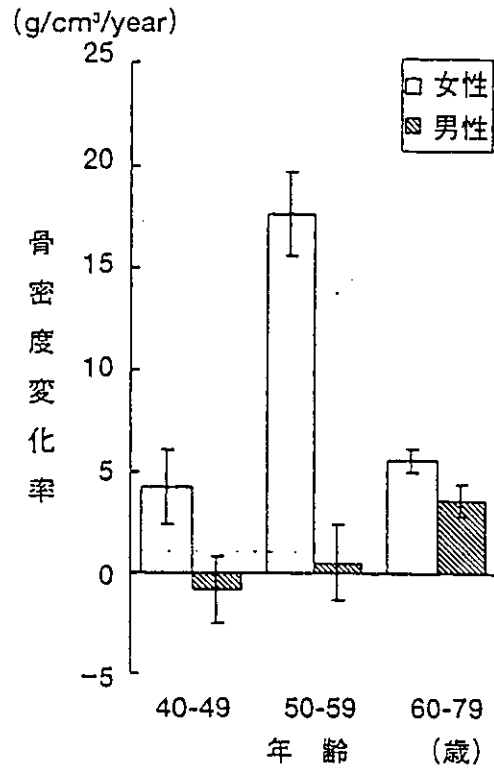


図11 年齢階級別にみた DXA 全身骨骨密度変化率

性の骨密度低下が大きくなって、はっきりとした男女差が出るようになる。男性では骨密度の低下が起きるのは60歳以降である(図10、11)。

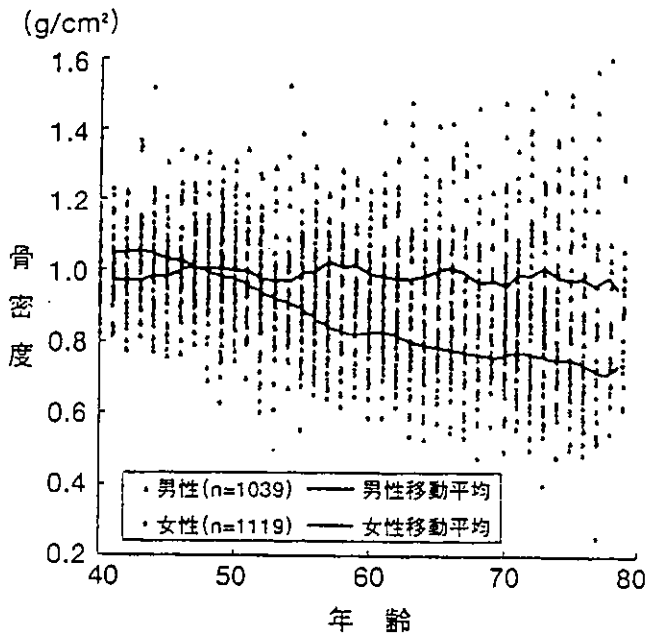


図12 DXA 腰椎骨密度の加齢変化

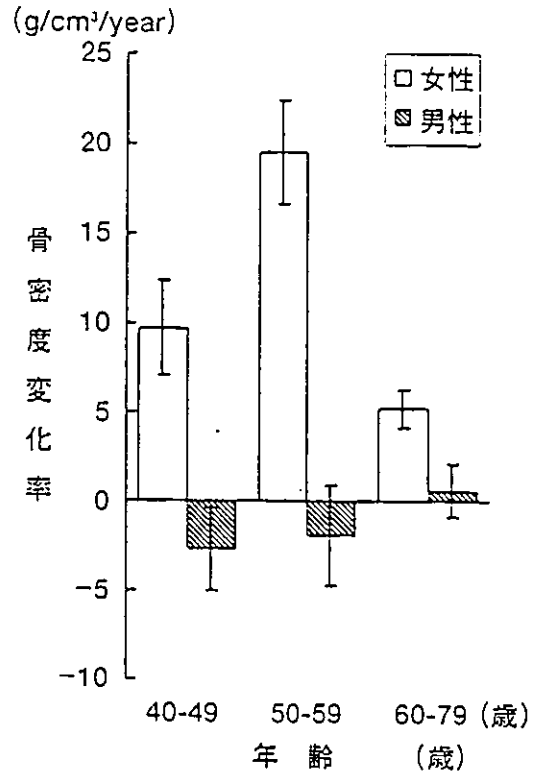


図13 年齢階級別にみたDXA腰椎骨密度変化率

腰椎の骨密度は女性では閉経後の時期にやはり大きく低下するが、男性ではまったく加齢変化が認められない(図12、13)。男性では、変形や腹部大動脈の石灰化による影響で加齢変化が隠されてしまったものと思われる。女性では腰椎骨密度の低下が大きいいため、動脈硬化による影響があっても全体として加

齢変化は認められるが、実際の骨密度の低下よりも変化は小さく出ている可能性がある。また腹部大動脈の石灰化は個人差が大きく、高血圧症の合併など個人的な要因に左右されるので、DXAによる腰椎骨密度の判定、骨粗鬆症の診断は慎重に行った方がよいだろう。

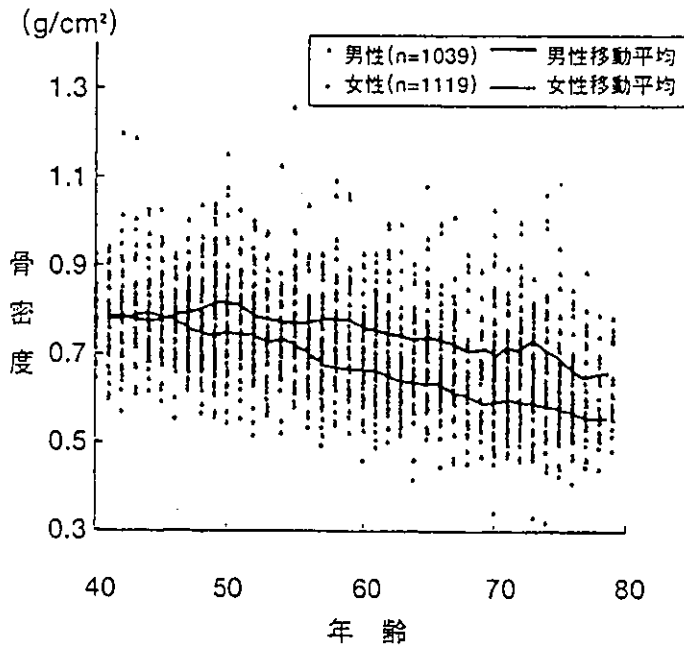


図14 DXA 大腿骨頸部骨密度の加齢変化

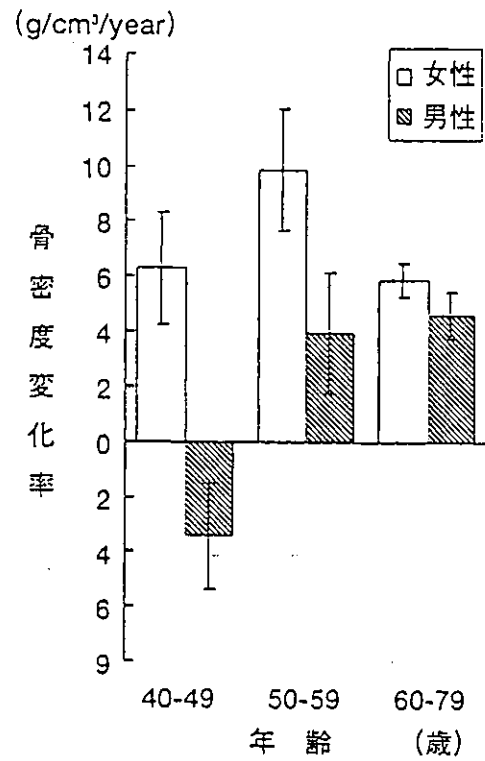


図15 年齢階級別にみたDXA大腿骨頸部骨密度変化率

大腿骨頸部の骨密度低下は女性では40歳代からみられるが、男性では60歳以降からであ

る(図14、15)。