

Table 1
Subjects

Group	Number (male/female)	Mean age \pm SD
SSC	122 (15/107)	106.8 \pm 1.0
Control	122 (17/105)	33.3 \pm 11.4

SSC, semisupercentenarian.

receptor (*INSR*), insulin receptor substrate 1 (*IRS1*), phosphoinositide-3-kinase, catalytic, beta polypeptide (*PIK3CB*), phosphoinositide-3-kinase, catalytic, gamma polypeptide (*PIK3CG*), and peroxisome proliferative activated receptor, gamma, coactivator 1, alpha (*PPARGC1A*), all of which are involved in insulin/IGF1 signaling.

2. Materials and methods

2.1. Subjects

A total of 122 Japanese SSCs (107 female, 15 male, mean age 106.8 ± 1.0 years) were recruited from 2002 to

present for this study (Table 1). Forty-six SSCs were living at home and 76 were institutionalized. None were in an acute care situation and none were receiving tube feeding. The gender matched control subjects comprised 122 healthy volunteers (105 female, 17 male, mean age 33.3 ± 11.4 years, range 19–63) recruited from hospital and institutional workers, medical and nursing school students, and bank clerks. The control subjects were free from diseases such as coronary artery disease, stroke, diabetes, and cancer. Smoking and alcohol consumption was moderate to nil. All subjects enrolled in this study were Japanese. Twenty milliliters of non-fasting venous blood was collected from all subjects, and genomic DNA was prepared from peripheral leukocytes according to standard protocols. Written informed consent was obtained from all participants directly, or by proxy. This study was approved by the ethics committees of the medical school of Keio University and RIKEN Yokohama Institute.

2.2. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) typing

Twelve SNPs in the *FOXO1A*, *INSR*, *IRS1*, *PIK3CB* and *PIK3CG* gene loci (3, 6, 1, 1, and 1 SNPs, respectively) were

Table 2
Polymorphisms in six genes and association study of SSCs and controls using allelic frequencies

SNP ID	Location (function)	Minor allele frequency		χ^2	P	dbSNP rs#	Contig position	Reference
		SSC	Control					
<i>FOXO1A</i> (NT_024524)								
FO1	Intron	0.357 (87/244)	0.385 (94/244)	0.430	0.512	2297626	22214002	Bonafe et al. (2003)
FO2	Intron	0.299 (73/244)	0.328 (80/244)	0.467	0.495	2297627	22213931	
FO3	Intron	0.131 (32/244)	0.160 (39/244)	0.808	0.369	–	22123190	
FO4	Intron	–	0.332 (61/184)	–	–	3751436	22115038	
<i>INSR</i> (NT_011255)								
IN1	Intron	0.230 (56/244)	0.201 (49/244)	0.595	0.441	3745544	7207939	Bonafe et al. (2003)
IN2	Intron	0.102 (25/244)	0.143 (35/244)	1.900	0.168	3745546	7151816	
IN3	Intron	0.430 (105/244)	0.516 (126/244)	3.625	0.057	3745548	7092703	
IN4	Intron	0.234 (57/244)	0.303 (74/244)	3.016	0.083	2252673	7090418	
IN5	Exon (syn)	0.340 (83/244)	0.287 (70/244)	1.609	0.205	1799817	7065297	
IN6	Intron	0.459 (112/244)	0.508 (124/244)	1.182	0.277	2288404	7064986	
<i>IRS1</i> (NT_005403)								
IR1	Exon (syn)	0.344 (84/244)	0.332 (81/244)	0.082	0.774	1801123	77870455	Bonafe et al. (2003)
IR2	Exon (R971G)	0.045 (11/244)	0.029 (7/244)	0.923	0.337	1801278	77869956	
<i>PIK3CB</i> (NT_005612)								
3B1	Promoter	0.037 (9/242)	0.041 (10/244)	0.047	0.829	361072	44973698	Bonafe et al. (2003)
3B2	Promoter	–	–	–	–	–	44973642	Bonafe et al. (2003)
3B3	Intron	0.475 (116/244)	0.434 (106/244)	0.826	0.363	2305268	44879227	
<i>PIK3CG</i> (NT_079596)								
3G1	Intron	0.270 (66/244)	0.332 (81/244)	2.190	0.139	3779501	5908409	
<i>PPARGC1A</i> (NT_006316)								
PP1	Exon (S482G)	0.492 (119/242)	0.525 (128/244)	0.525	0.469	8192678	14491020	Ek et al. (2001)
PP2	Exon (M612T)	0.169 (41/242)	0.148 (36/244)	0.436	0.509	3736265	14490065	Ek et al. (2001)

Syn, synonymous change.

selected from the JSNP database (<http://snp.ims.u-tokyo.ac.jp/>) using the criteria that minor allele frequencies were more than 10% in the Japanese population. Five SNPs in the *FOXO1A*, *IRS1* and *PIK3CB* gene loci (1, 1, 1, and 2 SNPs, respectively) were from Bonafe et al. (2003). Additionally 2 non-synonymous SNPs in the *PPARGC1A* gene locus were selected from Ek et al. (2001) (Table 2). The genomic DNA sequences of *FOXO1A*, *INSR*, *IRS1*, *PIK3CB*, *PIK3CG*, and *PPARGC1A* were obtained from the National Center for Biotechnology Information (NCBI, USA) (accession numbers NT_024524, NT_011255, NT_005403, NT_005612, NT_079596, and NT_006316, respectively). For each polymorphism not obtained from JSNP, we ensured that there was a sufficiently high frequency in our subjects by testing 24 control subjects. Polymorphisms were typed by DNA sequencing using the BigDye Terminator cycle sequencing kit and an ABI Prism 3700 DNA analyzer (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) or by real-time pyrophosphate DNA sequencing (Ronaghi et al., 1996, 1998) using a PSQ 96 system (Pyrosequencing AB, Uppsala, Sweden) according to the manufacturer's instructions.

2.3. Statistical analysis

The chi-square test was performed between SSCs and control subjects for each allelic and haplotypic frequency. Statistical significance was inferred when $P < 0.05$. Pairwise linkage disequilibrium (LD) was estimated as $D = x_{11} - p_1q_1$, where x_{11} is the frequency of haplotype A_1B_1 , and p_1 and q_1 are the frequencies of alleles A_1 and B_1 at locus A and B, respectively. A standardized LD coefficient, r , is given by $D/(p_1p_2q_1q_2)^{1/2}$ where p_2 and q_2 are the frequencies of the other alleles at locus A and B, respectively (Hill and Robertson, 1968). Lewontin's coefficient D' is given by D/D_{max} , where $D_{max} = \min[q_1p_2, p_1q_2]$ when $D > 0$ (Lewontin, 1964). Haplotype frequencies for multiple loci were estimated by the expectation-maximization method.

Computations were performed using SNPalyze software (Dynacom, Mobara, Japan).

3. Results

3.1. Pairwise LD in 5 genes

Among the SNPs not from the JSNP database, 3B2 in *PIK3CB* was not polymorphic in our 24 control samples (Table 2). Consequently this SNP was excluded from further experiments. The 92 healthy controls were genotyped for each of the 17 selected SNPs. The strength of LD for each SNP pair within each gene was measured using the $|D'|$ and the r^2 values (Fig. 1). This figure shows that FO1 and FO4 in *FOXO1A* locus are in very tight LD with each other ($r^2 = 0.789$). FO1 was selected as the representative SNP for this SNP pair and was examined in further analysis. FO4 was excluded from further analysis.

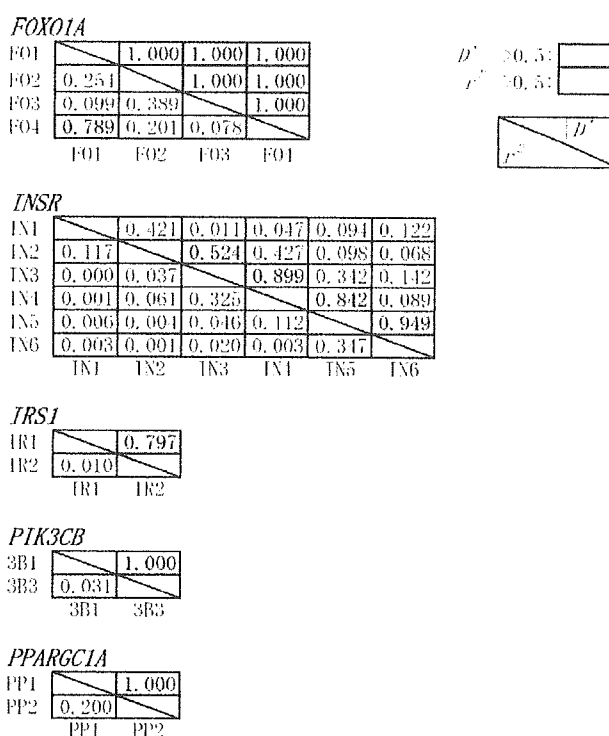


Fig. 1. Pairwise LD in *FOXO1A*, *INSR*, *IRS1*, *PIK3CB*, and *PPARGC1A* evaluated by $|D'|$ and r^2 estimations. The LD between all pairs of SNPs was evaluated by measuring $|D'|$ and r^2 values. Designated SNP IDs are shown in Table 2. Pairwise LD was determined in 92 younger controls. SNP pairs in high LD ($|D'| > 0.5$, $r^2 > 0.5$) are shown as gray boxes. Upper right triangles show values of $|D'|$ and lower left triangles show values of r^2 .

3.2. Allele and haplotype frequency distributions in young people and semisupercentenarians

An additional 122 SSCs and 30 healthy younger controls were genotyped for an association analysis using 16 SNPs in six genes (Table 2). Two SNPs (IN3 and IN4) in *INSR* showed a weak difference between SSCs and controls. These SNPs are in LD with each other ($|D'| = 0.899$) and are within 2.4 kb of each other (Fig. 1).

Haplotypes were constructed on the basis of the genotype data from these SNPs in *INSR*. The expectation-maximization algorithm, with phase-unknown samples, was used to estimate haplotype frequencies. The MM haplotype (M: major allele) was more frequent in SSCs (57.0%) than in controls (47.3%) ($P = 0.030$) (Table 3).

Table 3
Case control study of SSCs and controls using estimated haplotype frequencies in *INSR*

Haplo- type ID	SNP ID		Frequency		χ^2	P
	IN3	IN4	SSC	Control		
1	M	M	0.570	0.473	4.729	0.030
2	m	M	0.197	0.224	0.603	0.437
3	M	m	0.000	0.011	3.019	0.082
4	m	m	0.234	0.292	2.076	0.150

M, major allele; m, minor allele.

4. Discussion

To date many genetic variations in the *INSR* locus have been reported to be associated with diseases including diabetes mellitus, leprechaunism, and Rabson–Mendenhall syndrome (Online Mendelian Inheritance in Man # 147670). To our knowledge this is the first report showing associations between genetic polymorphisms of *INSR* and human longevity. Through a study of Japanese centenarians, we found the prevalence of diabetes mellitus in centenarians to be significantly lower than that in the general population (manuscript in preparation). A common variant in the *PPARGC1A* gene has been reported to be associated with type II diabetes mellitus (Ek et al., 2001). The *PPARGC1A* protein interacts with *FOXO1* in an insulin-regulated mechanism of gluconeogenesis (Puigserver et al., 2003). The risk variant (PP1 in Table 2) present frequently in both SSCs and controls (about 50%) and no association with the common variation and longevity was found in this study.

Although a significant association was observed between the IN3-M/IN4-M haplotype in *INSR* and longevity, both SNPs are located in introns and the functional implication of this haplotype association remains uncertain. Very recently a polymorphic variation of *IGF1R* was reported to affect human longevity in the Italian population (Bonafe et al., 2003) but the functional implication of the polymorphic variation also remains to be elucidated. It is noteworthy that both *INSR* and *IGF1R* are members of the insulin receptor tyrosine kinase family. Further comprehensive studies of the *INSR* locus, especially on the region including IN3 and IN4, together with the *IGF1R* locus are needed to identify the causal variations that enable or prevent human longevity and to clarify the molecular mechanisms of human longevity.

Acknowledgements

We greatly appreciate involvement of the SSCs in this study and their family members for their time and assistance. This study could not have been performed without their kind cooperation. We thank Wakako Hashimoto, Fumiwo Ejima, Aki Nishida, Yan Li, and other members of RIKEN HGRG for their contributions to this

study. This work was supported in part by a grant to RIKEN GSC from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan.

References

- Blüher, M., Kahn, B.B., Kahn, C.R., 2003. Extended longevity in mice lacking the insulin receptor in adipose tissue. *Science* 299, 572–574.
- Bonafe, M., Barbieri, M., Marchegiani, F., Olivieri, F., Ragno, E., Giampieri, C., Mugianesi, E., Centurelli, M., Franceschi, C., Paolisso, G., 2003. Polymorphic variants of insulin-like growth factor I (IGF-I) receptor and phosphoinositide 3-kinase genes affect IGF-I plasma levels and human longevity: cues for an evolutionarily conserved mechanism of life span control. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88, 3299–3304.
- Clancy, D.J., Gems, D., Harshman, L.G., Oldham, S., Stocker, H., Hafen, E., Leivers, S.J., Partridge, L., 2001. Extension of life-span by loss of *CHICO*, a *Drosophila* insulin receptor substrate protein. *Science* 292, 104–106.
- Ek, J., Andersen, G., Urhammer, S.A., Gaede, P.H., Drivsholm, T., Borch-Johnsen, K., Hansen, T., Pedersen, O., 2001. Mutation analysis of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 (PGC-1) and relationships of identified amino acid polymorphisms to type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 44, 2220–2226.
- Hill, W.G., Robertson, A., 1968. Linkage disequilibrium in finite populations. *Theor. Appl. Genet.* 38, 226–231.
- Holzenberger, M., Dupont, J., Ducos, B., Leneuve, P., Geloën, A., Even, P.C., Cervera, P., Le Bouc, Y., 2003. IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice. *Nature* 421, 182–187.
- Kenyon, C., Chang, J., Gensch, E., Rudner, A., Tabtiang, R., 1993. A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type. *Nature* 366, 461–464.
- Lewontin, R.C., 1964. The interaction of selection and linkage. I. General considerations; heterotic models. *Genetics* 49, 49–67.
- Morris, J.Z., Tissenbaum, H.A., Ruvkun, G., 1996. A phosphatidylinositol-3-OH kinase family member regulating longevity and diapause in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 382, 536–539.
- Puigserver, P., Rhee, J., Donovan, J., Walkey, C.J., Yoon, J.C., Oriente, F., Kitamura, Y., Altomonte, J., Dong, H., Accili, D., Spiegelman, B.M., 2003. Insulin-regulated hepatic gluconeogenesis through FOXO1-PGC-1-alpha interaction. *Nature* 423, 550–553.
- Ronaghi, M., Karamohamed, S., Pettersson, B., Uhlen, M., Nyren, P., 1996. Real-time DNA sequencing using detection of pyrophosphate release. *Anal. Biochem.* 242, 84–89.
- Ronaghi, M., Uhlen, M., Nyren, P., 1998. DNA SEQUENCING: a sequencing method based on real-time pyrophosphate. *Science* 281, 363–365.
- Tatar, M., Kopelman, A., Epstein, D., Tu, M.P., Yin, C.M., Garofalo, R.S., 2001. A mutant *Drosophila* insulin receptor homolog that extends life-span and impairs neuroendocrine function. *Science* 292, 107–110.

資料

日本語版 Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-J cog.) の単語記憶課題拡張版の作成

権藤恭之^{*1}・伏見貴夫^{*2}・佐久間尚子^{*2}・天野成昭^{*3}・辰巳 格^{*2}・本間 昭^{*1}

*1 東京都老人総合研究所痴呆介入研究グループ, *2 東京都老人総合研究所言語・認知・脳機能研究グループ

*3 日本電信電話株式会社 NTT コミュニケーション科学基礎研究所言語認知情報処理オープンラボ

抄録：アルツハイマー型痴呆の検査スケールである Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-J cog.) の繰り返し測定における同一単語の反復使用を回避する目的で、単語再生および単語再認課題で使用する刺激単語を選択した。内訳は再生課題単語 10 語×6 セット= 60 語、再認課題単語 12 語×4 タイプ（標的語および3つの妨害語）×6 セット= 288 語であった。単語の選択時には記憶課題成績に影響する可能性がある表記、語長、アクセント型、品詞、親密度、心像性、頻度、表記妥当性などの単語属性値がセット間およびタイプ間で等価になるようにした。本報告で提供する単語リストはセット間で各属性が統制されており、ADAS-J cog. を繰り返し実施した際に単語再生および単語再認の成績評価の信頼性を向上させると考えられる。

Key words：ADAS, 単語再生, 単語再認, アルツハイマー型痴呆

老年精神医学雑誌 15：965-975, 2004

序 論

Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS)¹⁰⁾ は、Rosen らによって開発され、アルツハイマー型痴呆の経過観察を目的とした認知機能検査では世界で最も使用頻度が高い。ADAS には、患者自身に実施する 11 項目から構成された認知下位検査 (cognitive subscale ; ADAS-cog.) と、介護者に実施する 23 項目の行動評価から構成された非認知下位検査 (noncognitive subscale ; ADAS-non cog.) があり、両者によりアルツハイマー型痴呆の進行を評価する。認知下位検査の内訳は単語再生、口頭言語能力、言語の聴覚理解、喚語困難、口頭命令の実行、手指および物品呼称、構成行為、観念運動、見当識、単語再認、テスト教示の再生能力であり、わが国においては本間らによる日本語版 (ADAS-J cog.)⁹⁾ が臨床や治験におい

て広く使用されている。

近年ドネペジル¹²⁾等の抗痴呆薬の開発に伴い、アルツハイマー型痴呆の患者における認知機能低下の遅延が報告されており⁷⁾、経過観察時に認知機能を詳細に評価することが求められている。一方、単語を刺激とした記憶研究においては、軽度のアルツハイマー型痴呆患者では潜在記憶が維持されるとの報告もあり⁹⁾、課題に用いた単語における学習効果が示唆されている。通常 ADAS はアルツハイマー型痴呆の経過観察を目的として繰り返し実施するが、単語の再生および再認課題で使用する単語は、1 セットしか用意されておらず、同一単語が反復して使用される。したがって実施期間がある程度空いたとしても、学習効果のため、実施時点での記憶能力を正確に評価できない可能性が残る。しかし初期の ADAS-cog. では同一単語の反復使用を回避するために異なった刺激セットは設けるといった対策はとられておらず、ADAS-J cog. の標準化作業でも状況は同じであった。

(受付日 2004 年 6 月 22 日)

Yasuyuki Gondo, Takao Fushimi, Naoko Sakuma, Shigeaki Amano, Itaru F. Tatsumi, Akira Honma

*1 〒173-0015 東京都板橋区栄町 35-2

これらの点を踏まえ ADAS-cog. ではその後、単語再生課題、単語再認課題の双方において単語属性を統制した6つの単語セットを用意し、6回の繰り返し評価において異なった単語が用いられるように拡張が行われた（以下、ADAS-cog. 拡張版）。筆者らは、今回 ADAS-J cog. においても属性を統制した6つの単語セットを選択し整備したので報告する。

ADAS-cog. には記憶課題として単語の再生課題と単語の再認課題が設定されている。再生課題ではまず、標的語10語が1つずつ記入されたカードを対象者に2秒間隔でランダム呈示し、口頭での音読とともに記銘を求める記銘試行を行い、引き続き記銘単語を口頭で回答する再生試行を実施する。再生試行において、全標的語が再生できない場合には記銘試行と再生試行を3ブロックまで繰り返す。再認課題では、再生課題と同様の手続きで12語の記銘試行を行い、引き続き再認試行を実施する。再認試行では、再認すべき標的語12語と妨害語12語が1つずつ書かれたカードをランダムに呈示し、書かれた単語が記憶対象であったかどうかの判断を求める。全標的語の再認ができない場合は記銘試行と再認試行を3ブロックまで繰り返す。なお、妨害刺激単語は1ブロックごとに新しい単語セットを使用する。つまり、1回のセッションあたり、再生課題の標的語10語および再認課題の標的語12語と妨害刺激12語×3ブロックの計58語を必要とする。ADAS-cog. 拡張版においては、6回の繰り返しに必要な単語、58語×6セット=348語の単語が選択されている。

ADAS-cog. では再生課題、再認課題の作成において単語の選択基準として、「心像性の高い単語 (high imagery words)」が使用されたとの記述がある。一般に高心像語のほうが低心像語よりも記憶成績がよいことを考慮したためだと思われる。しかし、項目を追加した拡張版に関しては、単語選定に関する基準や方法について公表されていない。一方、ADAS-J cog. の作成においては、高心像語の選択法として、高齢者に語想起課題を実施し⁶⁾、想起頻度の高かった単語を選択している⁵⁾。

また、その資料として8つのカテゴリに対してそれぞれ想起数の多かった25語を公表しているが⁶⁾、それらすべての単語を用いても拡張版に必要な348語がそろわない。そこで本研究では、利用可能な英単語の属性データベースを用い、ADAS-cog. 拡張版において使用されている単語の属性を解析し、それらを参考に ADAS-J cog. 拡張版で使用する単語を日本語の属性データベース^{1,2,11)}をもとに選択することとした。ADASのような痴呆の評価検査を受ける対象は高齢者であるので、使用単語の選択基準も高齢者のデータに基づくことが理想であるが、日本語はもちろんのこと英語においても高齢者を対象とした単語属性に関するデータベースは存在しない。しかし、高齢者と青年の間で語彙数を推計した研究によると^{8,9)}、語彙数は青年の約61,100語に対して高齢者は72,000語と高齢者がはるかに上回っており、高齢者の語彙数が多いことから、一般成人を対象として作成された現存のデータベースで十分に対応可能であると考えた。

I. 方 法

1. ADAS-cog. 拡張版の刺激セットの分析

再生課題の標的語60語（10語×6セット）、再認課題の標的語72語（12語×6セット）、妨害語216語（12語×3ブロック×6セット）の合計348語について、MRC Psycholinguistic database³⁾を利用し、頻度（100万語あたりの出現度数）、親密度（単語に対するなじみの程度）、具象性、心像性（単語の意味する内容をイメージする際の容易さ）などを検索した。なお、英単語刺激の親密度、具象性、心像性は7段階評定値である。その結果、295語に関して属性値が得られた。なお、残りの単語については属性値が得られず、また295語についても一部の属性値は欠損していた。再生課題の標的語60語の平均頻度は100、平均親密度は5.69、平均具象性は5.79、平均心像性は5.97で、これらの単語が高頻度、高心像の具象語であることが判明した。平均語長は、5.72文字であった。また分散分析の結果、6セット間でこれ

らの属性値には有意差がないことがわかり (F 値はすべて 2.32 以下)、セットの均質性も確認できた。再認課題の標的語 72 語の平均頻度は 57、平均親密度は 5.23、平均具象性は 5.50、平均心像性は 5.64 で、いずれも再生課題の標的語より若干低い値であるが高頻度、高心像の具象語の範疇にいられる語群であると考えられた。また再認課題の妨害語 72 語 × 3 ブロックについてもこれらの属性値は同様な値であった。しかしタイプ (標的語、妨害語 1、妨害語 2、妨害語 3: 妨害語 1, 2, 3 はそれぞれ第 1, 2, 3 ブロックの妨害語を示す) × 6 セットの 2 要因分散分析では、頻度 ($F_{5,230} = 3.499$)、親密度 ($F_{5,235} = 5.004$)、具象性 ($F_{5,233} = 7.941$)、心像性 ($F_{5,235} = 12.309$) においてセットの主効果があり、多少のバラツキが認められた。もちろん属性の欠損値があるためバラツキが生じた可能性もある。

2. ADAS-J cog. 拡張版の作成

刺激語の選定にあたっては単語属性として、①表記・語長・アクセント型・品詞、②親密度、③心像性、④頻度、⑤表記妥当性を考慮した。③以外の属性値は NTT データベース^{1,2)}より、③は佐久間ら³⁾より得た。①表記とは漢字、ひらがな、カタカナのいずれの文字で書かれた単語であるかという属性で、日本語には漢字語 (例: 電柱)、ひらがな語 (例: あくび)、カタカナ語 (例: マスク)、混合表記語 (例: 日の丸) などが存在する。語長は文字数や拍数で表現される。拍とは日本語の音韻単位で仮名表記した場合、「あ、か、きゃ、っ、ん」などが 1 拍に相当する。表記・語長という次元では「電柱」は 2 文字 4 拍の漢字語となる。また /akubi/ (以下、音声単語を表す場合はローマ字表記する) という単語は通常ひらがなで書かれるが、まれに「欠伸」のように漢字で書かれる場合もある。/akubi/ という音声日本語で書く場合「あくび、アクビ、欠伸」のいずれの表記が妥当であるかを 5 段階スケールで評定した値が⑤表記妥当性である。アクセント型とは、音声単語の抑揚のことで、たとえば /ma.su.ku, ri.bo.n, ma.i.ku/ では 1 拍目から 2 拍目にかけて音

がさがるが、/a.ku.bi, da.n.go, ki.tsu.ne/ には、音の下がり目はない。②親密度は単語のなじみの程度を 7 段階スケールで評定した値であり、文字と音声と同時に呈示した際の評定値 (文字音声単語親密度)、音声のみを呈示した際の評定値 (音声単語親密度)、文字のみを呈示した際の評定値 (文字単語親密度) の 3 つがある。③心像性は単語のイメージのしやすさの程度を 7 段階スケールで評定した値であり、音声のみを呈示した際の評定値 (音声単語心像性)、文字のみを呈示した際の評定値 (文字単語心像性) の 2 つがある。④頻度は 14 年分の新聞記事 (延べ約 3 億語) で使用された度数で、本研究では度数に 1 を加えた値の対数値を頻度値とした。

まず候補語として、(a) 名詞である、(b) 文字音声単語親密度、文字単語親密度、音声単語親密度がいずれも 5.50 より大きい、(c) 文字単語心像性、音声単語心像性の双方が 5.00 より大きい、(d) 同字異音語 (例: 工夫; こうふ, くふう) がない、(e) 同音異字語 (例: 階段, 怪談, 会談) がないか、あってもその文字音声単語親密度が 4.00 未満という 5 つの条件を満たす単語を、NTT データベース²⁾より 1,910 語抽出した。そのなかから「おなら、便器」など検査語として不適切と思われる単語、「パスタ」など高齢者にはなじみが低そうな単語を除外し、残り 1,355 語を候補語とした。表記妥当性の規準は設けなかったが、データベース内に複数の表記が記載されている語については、文字音声単語親密度が最も高い表記形態を選んだため (例: /maguro/ の文字音声単語親密度は、まぐろ 6.469 > マグロ 6.281 > 鮪 4.438 なので「まぐろ」を採用)、おおむね妥当な表記を選ぶことができたと考えられた。

再生課題の標的語 60 語の選択には以下の手順を用いた。ある候補語について、(i) 表記・語長・アクセント型がまったく同じで、(ii) 文字音声単語親密度、文字単語親密度、音声単語親密度それぞれの差が 0.30 未満、(iii) 文字単語心像性、音声単語心像性それぞれの差が 0.30 未満、(iv) 単語頻度の差が 0.30 未満となる単語のなか

表1 再生課題の単語リスト

番号	刺激セット					
	第1セット	第2セット	第3セット	第4セット	第5セット	第6セット
1	マスク	ベット	リボン	ヨット	シール	マイク
2	あくび	だんご	きつね	ほくろ	だるま	かつお
3	ブランコ	スリッパ	ストロー	トランプ	ステーキ	ヒマワリ
4	銀色	電柱	砂浜	鉄砲	包帯	電球
5	虫歯	食器	茶色	毛皮	和食	大豆
6	ダイヤ	コート	ナイフ	テープ	ベッド	スープ
7	サラダ	ミルク	カラス	バター	ギター	コーラ
8	テニス	プール	ノート	ワイン	カメラ	ゴルフ
9	スカーフ	スプレー	クリーム	ブラウス	ストーブ	アザラシ
10	ひよこ	ちくわ	まぐろ	もやし	あずき	たわし

表2 再生課題のセット間の各単語属性の平均値の比較

刺激属性	刺激セット						分散分析	
	第1セット	第2セット	第3セット	第4セット	第5セット	第6セット	F	p
文字音声単語親密度	6.34(0.18)	6.29(0.19)	6.28(0.21)	6.30(0.18)	6.31(0.22)	6.28(0.14)	0.13	0.98
音声単語親密度	6.19(0.22)	6.16(0.17)	6.16(0.15)	6.16(0.18)	6.15(0.15)	6.12(0.26)	0.17	0.97
文字単語親密度	6.30(0.23)	6.24(0.18)	6.25(0.20)	6.28(0.17)	6.30(0.18)	6.23(0.25)	0.22	0.95
音声単語心像性	6.08(0.33)	6.07(0.38)	6.13(0.35)	6.13(0.40)	6.15(0.27)	6.09(0.33)	0.07	1.00
文字単語心像性	6.11(0.29)	6.07(0.39)	6.15(0.40)	6.14(0.34)	6.16(0.36)	6.19(0.34)	0.13	0.98
頻度	2.79(0.53)	2.87(0.55)	2.71(0.57)	2.87(0.60)	2.80(0.67)	2.79(0.62)	0.10	0.99
表記妥当性	4.82(0.31)	4.79(0.43)	4.71(0.41)	4.83(0.30)	4.79(0.37)	4.64(0.42)	0.38	0.86

から、文字音声単語親密度、文字単語親密度、音声単語親密度の総和が候補語に最も近い5語を選び、6語組を作成した(例:電柱、銀色、砂浜、鉄砲、包帯、電球)。属性値差限度が0.3であるため、6語組内での親密度、心像性、頻度の差はいずれも0.6未満となる。頻度ではなく親密度総和が近い語を選んだのは、本研究で使用了頻度が新聞記事に基づくため日常会話等における頻度と異なる可能性があり、主観的属性値である親密度を優先させたからである。この手続きを繰り返し、6語組を10数組抽出し、そのなかから漢字語、ひらがな語、カタカナ語の組数のバランスを考慮して平均音声単語心像性の高い6語組を10組選んだ。これらを10行6列に配置して(例:1行目「電柱、銀色、砂浜、鉄砲、包帯、電球」、2行目「マスク、ベット、ヨット、リボン、シール、マイク」、3行目…),縦1列を1セットと考えた場合に、同列セット内で意味的、もしくは音韻的

に関連の高い単語(例:3列目の「砂浜、ヨット」)が存在しないよう、行方向で単語を入れ替えた(例:「ヨット」と「リボン」の入れ替え)。この入れ替えは6語組内の入れ替えであるため、6語組の等質性は保たれる。すべての入れ替えが終了したのち、10行6列の列方向を1セットとし、10語×6セット、計60語を再生課題単語とした。

再生課題単語60語の選択が終了したのち、同様な方法で残りの候補語から再認課題の標的語、妨害語を選んだ。ここでは等質な24語組を選び、4つのタイプ、すなわち標的語、妨害語1(ブロック1の妨害語、以下同様)、妨害語2、妨害語3それぞれの6語組とする手順を用いた。ただし再生課題と同じ規準で24語組を選ぶことは困難であったため、親密度、心像性、頻度の属性値差限度を1.1とした。24語組を12組選びそれを12行24列に配置し、再生課題の場合と同様、同列内で関連の高い単語対があった場合、行方向で単語

表3 刺激セット、タイプごとの再認課題用単語リスト

番号	刺激セット			第1セット			第2セット			第3セット		
	標的語	妨害語1	妨害語2	妨害語3	標的語	妨害語1	妨害語2	妨害語3	標的語	妨害語1	妨害語2	妨害語3
1	かかし	とろろ	つむじ	あられ	つくし	あぜも	しおり	しじみ	さそり	しめじ	すみれ	うなじ
2	洋服	父親	温泉	信号	動物	水泳	外人	正月	左手	恋人	母親	宿題
3	煮物	強火	毛虫	小麦	真珠	目玉	眠気	夜食	古着	双子	酒屋	梅酒
4	プリン	デザート	チーズ	アイス	ソース	レタス	パニラ	ケーキ	バスル	ドレス	バナナ	ゴリラ
5	軍手	背骨	抹茶	葉書	植木	床屋	小銭	運刻	出窓	花見	花見	茶碗
6	グラタン	ハンドル	テープル	サンダル	リモコン	ハンカチ	ステレオ	ペランダ	ライオン	パチンコ	アンテナ	ゴキブリ
7	毛布	天使	広場	電池	忍者	書道	神社	火山	大工	人魚	素肌	拍手
8	クーラー	コロケ	ナイター	ロッカー	ピーマン	カーテン	マフラー	ハンガー	ネクタイ	ラーメン	ドーナツ	ポスター
9	雨雲	草靴	山芋	雑草	昆虫	踏切	里芋	鳥肌	仏壇	桃色	噴水	黒髪
10	ロケット	レコード	スケート	フルーツ	スパーン	ミサイル	ブレーキ	オレンジ	デパート	ビニール	トラック	ロボット
11	梅	池	寺	傷	庭	靴	箱	鬼	冬	丸	壁	山
12	ランブ	レンズ	テント	ピエロ	バレエ	タイツ	ガーゼ	ポート	ネオン	キウイ	ホース	コルク

番号	第4セット			第5セット			第6セット					
	標的語	妨害語1	妨害語2	妨害語3	標的語	妨害語1	妨害語2	妨害語3	標的語	妨害語1	妨害語2	妨害語3
1	こけし	つらら	すもも	なめこ	かまど	らくだ	あさり	なまこ	へちま	くるみ	かもめ	くらげ
2	朝食	水道	友達	宝石	牛肉	直線	冷房	爆発	遠足	終電	禁煙	横綱
3	背広	字幕	和服	習字	和室	徹夜	真冬	小鳥	団地	地酒	飯面	芝生
4	パーマ	ミシン	クイズ	ポテト	メロン	ゼリー	ニキビ	レモン	プラシ	コック	ブザー	タオル
5	小皿	砂場	緑茶	津波	水着	乗馬	家出	墓場	上着	布団	馬券	屋敷
6	ガソリン	アルバム	スピード	ニンニク	トンネル	スポンジ	アイロン	オムレツ	マラソン	ピストル	ペンギン	サボテン
7	前歯	握手	迷路	少女	本屋	手首	兄貴	登山	屋台	夜空	深夜	線路
8	サーカス	セーター	タクシー	ラグビー	コスモス	カプセル	サイレン	タイマー	ライター	ボクサー	コウモリ	エプロン
9	歌声	水玉	甘酒	肌色	空腹	春巻	前髪	灰色	長靴	駅弁	黒板	卵黄
10	スイッチ	ストレス	スポーツ	アパート	スタンプ	スカート	デザート	クレヨン	ボケット	トランク	ブレザー	イヤホン
11	星	馬	足	枝	歌	布	沼	姉	笛	耳	夢	柳
12	マツチ	インコ	カーブ	ダンス	スーツ	ドラマ	ポスト	ゲーム	ラジオ	コピー	ゴール	テスト

表4 再認刺激語の各属性値の平均と標準偏差および分散分析の結果

刺激属性	刺激セット						分散分析		
	第1セット	第2セット	第3セット	第4セット	第5セット	第6セット	要因	F	p
文字音声単語親密度									
標的語	6.12(0.33)	6.18(0.29)	6.12(0.33)	6.16(0.30)	6.16(0.28)	6.12(0.24)	刺激タイプ	0.13	0.94
妨害語1	6.17(0.31)	6.15(0.27)	6.09(0.29)	6.09(0.37)	6.17(0.20)	6.14(0.23)	刺激セット	0.17	0.97
妨害語2	6.15(0.30)	6.11(0.27)	6.15(0.26)	6.22(0.33)	6.14(0.25)	6.17(0.30)	タイプ×セット	0.19	1.00
妨害語3	6.13(0.28)	6.16(0.27)	6.13(0.26)	6.17(0.26)	6.15(0.27)	6.06(0.24)			
音声単語親密度									
標的語	6.07(0.23)	6.07(0.23)	6.05(0.32)	6.03(0.26)	6.07(0.30)	6.09(0.24)	刺激タイプ	0.14	0.94
妨害語1	6.04(0.22)	6.08(0.26)	6.05(0.32)	6.01(0.29)	6.00(0.23)	6.07(0.26)	刺激セット	0.13	0.99
妨害語2	6.00(0.22)	6.03(0.23)	6.07(0.30)	6.15(0.32)	6.11(0.18)	5.97(0.26)	タイプ×セット	0.39	0.98
妨害語3	6.01(0.21)	6.08(0.24)	6.09(0.22)	6.03(0.25)	6.01(0.31)	6.02(0.24)			
文字単語親密度									
標的語	6.15(0.32)	6.13(0.31)	6.15(0.33)	6.15(0.35)	6.20(0.26)	6.08(0.26)	刺激タイプ	0.12	0.95
妨害語1	6.17(0.35)	6.14(0.29)	6.11(0.36)	6.12(0.33)	6.09(0.27)	6.12(0.25)	刺激セット	0.21	0.96
妨害語2	6.18(0.33)	6.14(0.28)	6.10(0.27)	6.15(0.35)	6.14(0.21)	6.19(0.24)	タイプ×セット	0.17	1.00
妨害語3	6.16(0.29)	6.19(0.28)	6.10(0.29)	6.14(0.24)	6.12(0.27)	6.06(0.28)			
音声単語心像性									
標的語	5.92(0.42)	5.81(0.59)	5.64(0.49)	5.64(0.35)	5.76(0.52)	5.84(0.40)	刺激タイプ	0.38	0.77
妨害語1	5.66(0.49)	5.87(0.51)	5.77(0.46)	5.77(0.44)	5.74(0.49)	5.75(0.41)	刺激セット	0.46	0.81
妨害語2	5.81(0.44)	5.61(0.40)	5.81(0.53)	5.67(0.43)	5.68(0.47)	5.59(0.51)	タイプ×セット	0.50	0.94
妨害語3	5.83(0.43)	5.73(0.44)	5.84(0.42)	5.69(0.48)	5.60(0.55)	5.67(0.37)			
文字単語心像性									
標的語	5.88(0.46)	5.90(0.49)	5.72(0.57)	5.72(0.36)	5.79(0.52)	5.80(0.41)	刺激タイプ	0.39	0.76
妨害語1	5.80(0.47)	5.83(0.50)	5.85(0.50)	5.77(0.50)	5.71(0.43)	5.71(0.38)	刺激セット	0.42	0.83
妨害語2	5.78(0.43)	5.70(0.34)	5.81(0.54)	5.72(0.31)	5.65(0.49)	5.69(0.50)	タイプ×セット	0.19	1.00
妨害語3	5.80(0.38)	5.73(0.50)	5.93(0.43)	5.78(0.46)	5.73(0.64)	5.76(0.37)			
頻度									
標的語	2.67(0.57)	3.00(0.50)	2.83(0.74)	2.90(0.62)	3.08(0.55)	2.91(0.73)	刺激タイプ	0.36	0.78
妨害語1	2.91(0.68)	2.92(0.77)	2.68(0.90)	2.90(0.73)	2.75(0.71)	2.80(0.65)	刺激セット	0.25	0.94
妨害語2	2.84(0.88)	2.77(0.76)	3.02(0.79)	3.07(1.05)	2.68(0.56)	3.01(0.69)	タイプ×セット	0.34	0.99
妨害語3	2.72(0.67)	2.75(0.70)	2.76(0.89)	2.91(0.89)	2.85(0.93)	2.76(0.79)			
表記妥当性									
標的語	4.90(0.21)	4.92(0.17)	4.91(0.26)	4.91(0.09)	4.86(0.28)	4.90(0.15)	刺激タイプ	0.30	0.83
妨害語1	4.96(0.05)	4.85(0.31)	4.86(0.19)	4.85(0.25)	4.82(0.39)	4.93(0.15)	刺激セット	0.10	0.99
妨害語2	4.92(0.17)	4.89(0.26)	4.90(0.18)	4.90(0.18)	4.90(0.18)	4.87(0.25)	タイプ×セット	0.43	0.97
妨害語3	4.82(0.34)	4.91(0.16)	4.87(0.24)	4.90(0.23)	4.91(0.20)	4.80(0.32)			

を入れ替え、最初の6列を標的語、次の6列を第1試行の妨害語、次の6列を第2試行の妨害語、次の6列を第3試行の妨害語とし、12語×4タイプ×6セット=計288語を再認課題単語とした。

II. 結 果

1. 再生課題

前述の手続きで選択した再生課題単語のリストを6つの刺激セットごとに表1に示す。単語は各

セット10語ずつである。標的語の平均属性値は文字音声単語親密度6.30 (SD = 0.18, 最小値5.91, 最大値6.72, 以下同じ)、音声単語親密度6.16 (0.19, 5.53 ~ 6.50)、文字単語親密度6.27 (0.20, 5.75 ~ 6.63)、音声単語心像性6.11 (0.33, 5.58 ~ 6.77)、文字単語心像性6.14 (0.34, 5.37 ~ 6.69)、頻度2.80 (0.57, 1.69 ~ 3.91)、表記妥当性4.76 (0.37, 3.90 ~ 5.00)であった。刺激セットを要因とした1要因6水準の分散分析でこれらの属性

表5 再生課題の単語提示系列

提示系列	刺激セット					
	第1セット	第2セット	第3セット	第4セット	第5セット	第6セット
1	ひよこ	プール	カラス	鉄砲	ギター	マイク
2	ダイヤ	電柱	リボン	ヨット	あずき	コーラ
3	ブランコ	スリッパ	ストロー	もやし	ベッド	大豆
4	銀色	ちくわ	茶色	ブラウス	和食	ヒマワリ
5	テニス	コート	きつね	ワイン	ストーブ	たわし
6	マスク	ベット	ナイフ	トランプ	だるま	ゴルフ
7	スカーフ	食器	ノート	ほくろ	ステーキ	電球
8	虫歯	スプレー	クリーム	毛皮	カメラ	アザラシ
9	あくび	だんご	砂浜	バター	包帯	かつお
10	サラダ	ミルク	まぐろ	テープ	シール	スープ

値を比較した結果、いずれの属性値においてもセットの主効果は有意ではなかった。さらに、ア prioriに各水準間で比較した場合にもいずれの属性値においても各セット間で有意な差は認められなかった。表2に刺激セットごとの各属性値の平均と標準偏差、および分散分析の結果を示す。

2. 再認課題

再認課題単語のリストを6つの刺激セットごと、4つのタイプごと（標的語、妨害語1、妨害語2、妨害語3）に表3に示す。単語は各セット・タイプ12語ずつである。再認課題では記銘試行と再認試行が最大3ブロック繰り返されるが、標的語は記銘試行で記銘対象になる単語、妨害語は再認試行で妨害刺激として呈示する単語である。妨害語はブロック間で異なるため12語×3試行=36語必要となる。選択した単語の平均属性値は文字音声単語親密度6.14 (0.27, 5.53~6.66)、音声単語親密度6.05 (0.25, 5.53~6.66)、文字単語親密度6.14 (0.28, 5.53~6.72)、音声単語心像性5.74 (0.45, 5.03~6.97)、文字単語心像性5.77 (0.45, 5.03~6.94)、頻度2.85 (0.73, 0.78~4.32)、表記妥当性4.89 (0.22, 3.75~5.00)であった。刺激セット（6水準）とタイプ（4水準）を要因とした2要因の分散分析でこれらの属性値を比較した結果、いずれの属性においても刺激セットおよびタイプの主効果、刺激セットとタイプの交互作用とも有意ではなかった。さらにア prioriに刺激セット間の比較、タイプ間の比較、刺激セット

ごとのタイプ間の比較、タイプごとのセット間の比較を行ったが、いずれの属性、いずれの比較において有意差は認められなかった。表4に刺激セット、タイプごとの各属性値の平均と標準偏差、および分散分析の結果を示す。

むすび

ADAS 認知下位検査の6回にわたる繰り返し測定を想定し、単語再生、および単語再認課題に用いる等価な6セットの単語群を選択した。選択にあたっては文字音声単語親密度、音声単語親密度、文字単語親密度、音声単語心像性、文字単語心像性、頻度、表記妥当性を考慮し、これらの単語属性が再生課題では、セット間、再認課題ではセット間、およびタイプ間で均等になるよう統制した。この結果、繰り返し測定における同一単語の反復が回避され、なおかつ難度が等しい6セットの単語群を選択できたと考えられる。表5および6にそれぞれ、実際のテスト場面で使用する刺激系列を示す。本刺激系列は、再生課題、再認課題ともに、記銘試行では前半ブロックと後半ブロックで各表記の単語の出現回数が同じになるようし、なおかつ同表記の単語が4回以上連続して出現しないようにランダムに振り分けた。再認課題の再認試行においては、上記の条件に加え、標的語の出現が偏らないように、提示系列を4分割しブロックごとに1/2の確率で標的語が出現するようにランダムに振り分けた。今後これらの単語セ

表6 刺激セット、試行ごとの再認課題単語提示系列

提示系列	刺激セット1			刺激セット2			刺激セット3		
	再認試行1	再認試行2	再認試行3	再認試行1	再認試行2	再認試行3	再認試行1	再認試行2	再認試行3
1	軍手	寺	サンダル	昆虫	植木	忍者	ネクタイ	さそり	うなじ
2	かかし	温泉	洋服	バレエ	外人	鬼	左手	仏壇	出窓
3	ランブ	テント	ランブ	庭	バレエ	スプーン	デパート	トラック	ライオン
4	池	雨雲	フルーツ	ソース	ブレーキ	ペランダ	ドレス	出窓	拍手
5	とろろ	クレー	電池	動物	里芋	植木	人魚	アンテナ	宿題
6	ランブ	毛布	煮物	忍者	スプーン	オレンジ	ライオン	花見	デパート
7	クレー	ナイター	軍手	スプーン	ステレオ	ボート	双子	大工	冬
8	デザート	広場	ロッカー	植木	しおり	しじみ	左手	バナナ	ネオン
9	革靴	洋服	毛布	庭	リモコン	真珠	しめじ	壁	梅酒
10	ロケット	かかし	傷	靴	ソース	動物	仏壇	さそり	茶碗
11	軍手	毛虫	かかし	真珠	マフラー	夜食	キウイ	ネオン	バスル
12	強火	ロケット	雑草	スプーン	昆虫	庭	大工	母親	黒髪
13	天使	梅	葉書	水泳	ビーマン	庭	バチンコ	ネクタイ	占着
14	グラタン	テーブル	プリン	あせも	ガーゼ	ソース	冬	噴水	コルク
15	かかし	山芋	小麦	昆虫	小銭	正月	占着	ホース	ネクタイ
16	父親	ランブ	梅	ソース	眠気	リモコン	ラーメン	すみれ	ゴリラ
17	コロケ	スケート	ピエロ	タイツ	つくし	ケーキ	バスル	冬	大工
18	雨雲	グラタン	ロケット	忍者	神社	鳥肌	毛玉	占着	ボスター
19	背骨	つむじ	アイス	ビーマン	動物	昆虫	桃色	ドーナツ	ゴキブリ
20	レコード	煮物	信号	動物	箱	バレエ	ネクタイ	デパート	仏壇
21	洋服	プリン	クレー	カーテン	忍着	ハンガー	ビニール	素肌	山
22	ハンドル	抹茶	あられ	庭	忍着	火山	出窓	バスル	左手
23	梅	チーズ	雨雲	ミカイ	パニラ	つくし	ネオン	酒屋	ロケット
24	煮物	軍手	クラタン	レタス	真珠	遅刻	恋人	ライオン	さそり

太字下線が標的語

表6 (つづき)

提示系列	刺激セット4			刺激セット5			刺激セット6			
	再認試行1	再認試行2	再認試行3	再認試行1	再認試行2	再認試行3	再認試行1	再認試行2	再認試行3	
1	水道	朝食	寶石	メロン	デザート	レモン	ライター	ボクサー	コウモリ	ボクサー
2	星	カーブ	前歯	コスモス	水着	歌	ラジオ	団地	ゴール	団地
3	マツチ	緑茶	朝食	乗馬	スーツ	スーツ	屋台	長靴	上着	長靴
4	砂場	こけし	朝食	歌	ニキビ	小鳥	ブラシ	コビー	へちま	マラソン
5	サーカス	星	習字	徹夜	空腹	スタンプ	ポケット	地酒	団地	棚
6	ミン	甘酒	サーカス	スタンプ	沼	なまこ	団地	屋台	夢	卵黄
7	小皿	クイズ	枝	手首	スタンプ	空腹	上着	耳	ペンギン	へちま
8	インコ	マツチ	肌色	かまど	牛肉	クレヨン	へちま	ラジオ	屋台	線路
9	スイツチ	すもも	パーマ	空腹	家出	メロン	長靴	遠足	長靴	タイヤ
10	つらら	パーマ	パイマ	らくだ	あさり	墓場	マラソン	布巾	かもめ	エプロン
11	前歯	小皿	スイツチ	ドラマ	サイレン	本屋	邁足	ボケット	仮面	上着
12	セーター	スポーツ	津波	春巻	コスモス	タイマー	笛	終電	ブラシ	ライター
13	歌声	和服	ラグビー	スーツ	かまど	オムレツ		トランク	ブザー	チスト
14	ガソリン	歌声	マツチ	牛肉	アイロン	灰色		くるみ	マラソン	遠足
15	ストレス	歌声	なめこ	ゼリー	トンネル	和室		ブラシ	遠足	イヤホン
16	字幕	タクシ	少女	布	本屋	トンネル		へちま	ブレザー	団地
17	こけし	ガソリン	こけし	トンネル	兄貴	登山		夜空	黒板	笛
18	アルバム	友達	歌声	直線	ボスト	水着		ライター	ラジオ	筒
19	朝食	背広	星	水着	前髪	姉		笛	ボケット	筒
20	馬	足	ニンニク	スカート	冷房	コスモス		ピストル	深夜	深夜
21	背広	迷路	小皿	カブセル	メロン	ゲーム		駅弁	禁煙	禁煙
22	握手	前歯	ボテト	和室	和室	牛肉		上着	ライター	ライター
23	パーマ	サーカス	背広	本屋	真冬	爆発		コック	馬券	馬券
24	水玉	スイツチ	アパート		歌	かまど		マラソン	笛	ラジオ

太字下線が標的語

ットを用いた記憶実験を実施し、その有用性を評価する予定である。

文 献

- 1) 天野成昭, 近藤公久: NTT 日本語データベースシリーズ; 日本語の語彙特性 I. 三省堂, 東京 (1999).
- 2) 天野成昭, 近藤公久: NTT 日本語データベースシリーズ; 日本語の語彙特性 II. 三省堂, 東京 (2000).
- 3) Coltheart M: The MRC Psycholinguistic database. *Q J Exp Psychol A*, **33**: 497-505 (1981).
- 4) Fleischman DA, Gabrieli JD, Gilley DW, Hauser JD, et al.: Word-stem completion priming in healthy aging and Alzheimer's disease; The effects of age, cognitive status, and encoding. *Neuropsychology*, **13** (1): 22-30 (1999).
- 5) 本間 昭, 福沢一吉, 塚田良雄, 石井徹郎ほか: Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) 日本版の作成. 老年精神医学雑誌, **3**: 647-655 (1992).
- 6) 本間 昭: 健常高齢者における語想起. 老年精神医学雑誌, **3**: 321-328 (1992).
- 7) Homma A, Takeda M, Imai Y, Udaka F, et al.: Clinical efficacy and safety of donepezil on cognitive and global function in patients with Alzheimer's disease; A 24-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled study in Japan. E2020 Study Group. *Dement Geriatr Cogn Disord*, **11** (6): 299-313 (2000).
- 8) 伊集院陸雄, 伏見貴夫, 佐久間尚子, 田中正之ほか: 語彙数の加齢変化. 第 22 回日本失語症学会プログラム・講演抄録, 103 (1999).
- 9) 伊集院陸雄, 伏見貴夫, 佐久間尚子, 田中正之ほか: 語彙数の加齢変化 2; 前期・後期高齢者間の比較. 第 23 回日本失語症学会プログラム・講演抄録, 95 (1999).
- 10) Rosen WG, Mohs RC, Davis KL: A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, **141** (11): 1356-1364 (1984).
- 11) 佐久間尚子, 伊集院陸雄, 伏見貴夫, 辰巳 格ほか: 日本語約 5 万語の心像性データベースの作成. 第 5 回認知神経心理学研究会プログラム・抄録集, 48-49 (2002).
- 12) 須貝佑一: 塩酸ドネペジル. 日本臨床, **61** (増刊 9): 571-574 (2003).

Revision of word recall and word recognition task in Japanese version of Alzheimer's Disease Assessment Scale cognitive subscale (ADAS-J cog.)

Yasuyuki Gondo *¹, Takao Fushimi *², Naoko Sakuma *²,
Shigeaki Amano *³, Itaru F. Tatsumi *², Akira Homma *¹

* 1 *Dementia Intervention Group, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology*

* 2 *Language, Cognition & Brain Science Group, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology*

* 3 *Cognition and Language Information Processing Laboratory, NTT Communication Science
Laboratories, NTT Corporation*

Cognitive subscale of Alzheimer's Disease Assessments Scale (ADAS cog.) was developed to follow up the cognitive status of Alzheimer's patient. After the publication of ADAS cog., word lists for word recall and word recognition task were enhanced and revised for 6 time assessment, because repeated presentation of the same material is not ideal in follow up assessment of memory ability. The purpose of this study is to revise the word sets for word recall and word recognition of Japanese version of ADAS (ADAS-J cog.). Six new stimulus sets were prepared for each word recall and recognition tasks for evaluating cognitive changes in 6 repeated times. Sixty words for word recall task (10 words for each of 6 sessions) and 288 words for recognition task (12 words in each of 4 type, including the target and the three distracters, for each of 6 sessions) were selected to match the 6 sets of stimuli on word length, word accent, word class, familiarity, imageability, word frequency, and script plausibility obtained from Japanese psycholinguistic databases. We expected that the equivalence of word property for each session improved reliability in repeated assessments. Further experiments to test this system are being considered.

Key words : ADAS, word recall, word recognition, Alzheimer's disease



百寿者研究からわかった長寿者の現状と要因

権藤恭之・広瀬信義・増井幸恵

長寿社会の実態はいかなるものなのか、そして長寿の達成に必要な要因を探るために百寿者を対象とした研究を行った。その結果、百寿者は寝たきりや痴呆の割合が高く、元気に長生きすることは現状では難しいことが示された。また、百寿者の特徴からいくつかの長寿要因が見出された。

1 はじめに

日本の平均寿命は先進国の中でも驚異的な伸びを見せ、現在、真の長寿社会へ突入しようとしている。長寿という言葉に長く生きることがめでたいという意味が含まれているように、多くの人々は元気で長生きしたいと望む。現実には、元気で長生きしたいという願望はどの程度実現できるのだろうか。また、元気で長生きするためにはどうすればいいのだろうか。我々は東京都老人総合研究所、慶応義塾大学医学部を中心とした研究グループで100歳長寿を達成した人（百寿者）を対象に研究を行っている。本稿は我々の研究成果¹⁾²⁾を中心に長寿者の現状、そして長寿の要因について概観する。

2 百寿者研究の意義

我々の研究目的は大きく2つある。第1の目的

●権藤恭之（ごんどう・やすゆき）● [写真]

1965年神戸生まれ、1989年関西学院大学文学部心理学科卒業、東京都老人総合研究所痴呆研究グループ研究員、学術博士（心理学）、共著書：『新・生理心理学 第3巻』（北大路書店）、『老年心理学』（培風館）。

●広瀬信義（ひろせ・のぶよし）●

慶応義塾大学医学部講師。

●増井幸恵（ますい・ゆきえ）●

東京都老人総合研究所長期プロジェクト客員研究員。

は、寿命の上限近くまで生きたヒトの身体的・認知的・心理的な状態を明らかにすることである。

日本の高齢化は今後も進展し2050年には女性の平均寿命は90歳を超えるとも予想されている。平均寿命とはある時点における0歳児の平均余命である。したがって、すでに高齢域に達した人が死亡する年齢はある時点で発表される平均寿命よりもさらに高い。例えば、2002年の平均寿命は男性78.3歳、女性85.2歳であるが、65歳の平均余命から計算した平均死亡年齢は男性83歳、女性89歳と平均寿命を大きく上回る。この事実からも今後日本で90歳以上、100歳以上の人口がこれまで以上に増加することがわかっていただけだと思う。我々は、百寿者を調査することで、社会の高齢化が極限まで進む近い将来の社会状況をかいま見ることが可能になると考えている。つまり、百寿者の生活実態や現状を明らかにすることは、国や自治体が将来的に必要な医療・福祉予算を予測するためにも重要な資料となるのである。

第2の目的は、長寿に寄与する要因を明らかにすることである。狭義には、遺伝的要因や疾病といった医学・生物学的要因、行動特性、対人関係、生活習慣といった心理学的要因、学歴や職歴、家族や介護状況といった社会的な背景要因が研究対象となる。一方、広義には、日本の社会経済状況や社会保障制度の変化といったマクロ社会学的な

キーワード：百寿者 (centenarians)、長寿 (longevity)、環境 (environment)、遺伝 (gene)

視点も含まれる。

百寿者を対象とせずとも、一般の高齢者を対象として長寿に寄与する要因の研究は可能ではないかと疑問を持たれるかもしれない。確かに一般高齢者を対象にして長生きの要因を見出すことは可能である。しかし、平均寿命まで生きる要因とそれ以上の長寿を達成するための要因は異なる可能性が高い。また、百寿者は決して均一な集団ではなく、元気な方から寝たきりの方まで機能面での個人差が非常に大きい。したがって、百寿者における個人差に寄与する要因を解明することによって、長命ではなく、文字どおり長寿に影響する要因を分離できるのではないかと我々は考えている。

3 百寿者の人口動態的特徴

厚生労働省は毎年9月15日の敬老の日にあわせて百寿者人口を公表している。2003年度は男性3159人女性17402人合計20561人となり、ついに2万人を突破した。百寿者人口に関して正確な統計が取られ始めたのは昭和38年であるが、それ以前の昭和25年には全国で97人と報告されており、約50年で人口ベースでは200倍となった。百寿者人口の増加は単純に日本の人口増加の結果ではないことは、百寿者の同年出生数から百寿者の数を割った100歳到達率を計算することでわかる。人口統計が入手可能な1972年には大体1500人に1人であったが、2003年には175人に1人と明らかに100歳到達率が高くなっている。

百寿者の人口数は女性で多く、長期間1:4で推移してきた。しかし、平成12年から1:5となり現在その差が開く傾向にある。ちなみに100歳到達率にも当然男女差があり、2003年では男性で537人に1人、女性で102人に1人とその差は圧倒的である。百寿者に女性が多い傾向はイタリアのサルジニア島をのぞけば世界各国で観察されており、その背景には生物学的、社会的背景があると考えられる。ちなみに現在のような人口動態データは完備されていないが、1700年代から1800年代の日本の平均寿命は男女とも40歳弱と性差は認められないと報告されている。また、高

齢期の平均余命も男女で大きな差は見られない³⁾。当時は10歳代後半から40歳代にかけての出産期年齢で女性の死亡率が高かったことから、出産時の問題や男尊女卑といった社会的背景要因が寿命に影響していることは明白である。

4 百寿者の現状

東京都は47都道府県中最も百寿者人口が多い自治体であり、長期にわたり地方からの人口流入があったことから、東京都在住の百寿者はある程度日本を代表するサンプルと言える。我々は東京23区内に在住する百寿者を対象とし、平成12年度に調査を開始した。現在まで515名の百寿者が調査に参加している。本稿では平成12年度から平成13年度の間に参加した第1期調査参加者の結果を紹介する。上記の期間に東京都23区内に住民登録された百寿者は1206名であったが、その内334名(男性68名、女性266名)に対して郵送調査を実施し(参加率27.8%)、内183名(男性46名、女性137名)に対して訪問調査を実施することができた。以下ではまず、百寿者の機能状態を紹介する。

身体機能

百寿者の身体機能を評定するためにバーセル指標を用いた。バーセル指標は10項目からなる日常生活に必要な基本動作の自立度を評価する尺度である。満点は100点で、80点以上は自立、20点以下ではほぼ寝たきりと評価される。百寿者では、バーセル指標80点以上の者は18.6%(男性33.8%、女性14.7%)であった。一方、20点以下は42.8%(男性30.9%、女性45.9%)であった。このように約2割の百寿者は自立していると考えられたが、一方、約4割は寝たきりであった。また、栄養状態に関して血清アルブミン値が3.6g/dlと一般高齢者よりも低かった。このように総じて百寿者の多くは虚弱であるといえる。

視聴覚・認知機能

視聴覚機能は「問題ない」を最上位とする5段

階で評価を求めた。その結果、問題がない割合は視覚で29.6%（男性36.8%，女性約27.8%）であり、聴覚で19.2%（男性23.5%，女性18.0%）であった。認知機能はMMSEによって評価した。MMSEは痴呆のスクリーニングテストであり、日時や場所の見当識、記憶や命令実行の可否などを測定する。痴呆の疑いのカットオフポイントは20/21もしくは23/24である。本調査では20/21の基準を採用した結果、痴呆が認められないものは20.3%（男性39.1%，女性14.4%）であった。

総合的にみた百寿者の機能

ここまで百寿者の諸々の機能を紹介した。その結果は身体的、感覚的、認知的に多くの百寿者は虚弱状態であることがわかった。逆に、全ての機能に問題が認められない百寿者を算出すると、わずかに約15%であった。百寿者人口における女性の優位性とは逆に、視聴覚機能・身体機能、認知機能では男性が勝っていた。

百寿者の幸福感

多くの人は「元気で長生きできればいいが、体が弱ったり痴呆になったりしてまで長生きしたくない」と考えている。しかし、ここまで紹介した百寿者像は、残念ながら寝たきりであったり、痴呆であったりする者が大多数を占めていた。また、先に述べた約15%の機能的に問題のない百寿者でも、70歳や80歳の高齢者と同等の身体機能、認知機能を維持できているわけではない。では、このような状態で生活している百寿者は自分たちのことをどのように感じているのであろうか。我々は認知的に問題のなかった百寿者45名（男性19名、女性26名）に対して高齢者の心理的な適応・幸福感を評価する尺度である改訂版PGCモラールスケールを実施した。PGCモラールスケールは17点満点であるが、百寿者の得点は11.2点（男性11.1点、女性11.3点）であり、70歳から80歳の高齢者の得点とほぼ同程度で低下は認められなかった。身体機能の低下は人の幸福感に負の影響

を与える。一般の高齢者では日常生活における自立の度が低くなると、幸福感も低くなるという関係がみられる。PGCに回答できた百寿者のバーセル指標の得点は74.4点（男性77.9点、女性71.8点）と身体的自立度は高くはないにもかかわらず、幸福感が低下していないことは興味深い現象である。

先に述べた「元気で長生きしたい」という思いは、多くの人が体が不自由になることは不幸であると考えていることの現れであろう。しかし、ここに示したように、百寿者では身体機能の低下は幸福感の低下や心理的な不適応と必ずしも関連しないのである。むしろ、身体的な低下にもかかわらず自らを肯定的にとらえているともいえる。我々は、この肯定感は百寿者が他の人たちよりも長く生きていること、つまり生き残りのサバイバルレースに勝利したことによって生じるのではないかと考えている。高齢者に自らの身体状態や認知機能の状態の評価を求めると「年の割には」、「同じ年齢の〇〇さんと比べて」というように、多くの場合、比較対象を同年代の他者に求めることが多い。しかし、百寿者には同年齢の比較対象は存在しないし、デイケアなどで出会う自分よりも若い高齢者は障害を持っていることが多い。また、100歳であることで他者からの賞賛を受ける機会が多い。このように超高齢まで生き残ると良い感情を喚起する機会が増え、人生の悪い出来事や身体的機能の低下から受ける負の感情を相対的に減免する効果があるのではないだろうか。

5 長寿に寄与する要因

疾病

100歳まで生きるためには大病をしないことが必須事項のように一見思われる。確かに百寿者の研究では過去に大病を経験したことの多い人が多いと報告される。しかし、詳細に分析すると必ずしもそうではないことがわかった。百寿者の過去の既往歴を分析した研究⁹⁾では、80歳以前に罹患しながら生き伸びたサーバイバー（Survivors）は男性24%、女性43%、罹患年齢が80歳以上と

遅いデレイヤー (Delayers) は男性44%、女性42%、100歳まで罹患を逃れたエスケイパー (Escapers) は男性32%、女性15%と、まったく疾病を持たずに100歳に到達した割合は約3割であった。我々の研究においては、同様の分類を行っていないが、現在何らかの疾患を持っているものの割合が60%であったことから、百寿者は無病息災を体現してはいないといえる。ただし、前述の研究でも我々の研究でも、生活習慣によって促進される糖尿病の罹患率は非常に少なかった。また、動脈硬化の進行も百寿者では遅いことが示されている。これらの結果は、糖尿病や高脂血症といった生活習慣関連が強い代謝系の疾患からエスケイプすることが長寿にとって重要であることを意味している。日本では現在、糖尿病患者の増加が懸念されており、その背景には運動、食事などの生活習慣の変化があるといわれている。生活環境は百寿者が中高年期であった時代とはマクロ社会的に見ても大きく異なっている。こういった環境の違いが今後日本人の寿命にどのように影響するか興味深いところである。

生活習慣

規則正しい生活習慣や、飲酒、喫煙傾向等は長寿に寄与すると考えられるが、百寿者調査の困難な点は、過去の生活習慣を詳細に聞き取ることが難しいことである。ここでは、比較的データを収集しやすい過去の習慣的飲酒、喫煙の有無について述べる。百寿者の飲酒率は男性60.3%、女性26.0%であり、喫煙率は男性33.8%、女性8.7%であった。百寿者と同世代の日本人の飲酒、喫煙率のデータは得がたいが、東京都老人総合研究所が

1976年に東京都小金井市で70歳を対象として実施した調査の結果では飲酒率は男性73.1%、女性25.8%、喫煙率は男性83.2%、女性24.1%と報告されている。遠い過去の飲酒や喫煙習慣を回答者が知らない可能性を考慮しても、百寿者の習慣的な飲酒率、喫煙率はともに低かったことがわかる。特に喫煙率は男女とも2分の1以下であることは注目すべき特徴で、現代の女性や若者の喫煙率の増加が気に掛かる場所である。

教育歴

教育歴は社会・疫学調査で身体健康度や精神的適応、認知機能に寄与する要因であることが知られている。高学歴であることは後の生活水準や健康意識の高さなどを経由し長寿に寄与すると考えられている。我々は、百寿者の最終学歴を未就学、初等教育、中等教育、高等教育に分類し、当時の進学率に関する資料を用いて比較した。表1に男女別に当時の進学率と百寿者の進学率を示す。百寿者は男性で高等教育進学者が、女性で中等教育および高等教育進学者が顕著に高かった。日本においては、高学歴であることの効果と高学歴を可能にした経済的背景との関係を分離することは困難である。また、現代のように進学率が高い社会で将来的にその影響が確認されるかは不明であるが、現在の百寿者にとって高学歴であることは長寿を予測する要因であるといえる。

表1 百寿者および当時の進学率

	初等教育 (1905)	中等教育 (1915)	高等教育 (1920)	未就学 (1905)
男性				
平均	95.6%	45%	3%	4.4%
百寿者	100%	47.7%	33.8%	0%
女性				
平均	95.6%	12.6%	0.2%	4.4%
百寿者	97.9%	42%	9.7%	2.1%

注) 各時代の平均進学率は日本の教育統計
昭和46年文部省発行を参考に算出

自信の効果

最近、アカデミー賞受賞者は、同程度の能力を持つアカデミー賞ノミネート対象者や同じ映画に出演した人たちと比較して、寿命が長いとする研究が発表された⁵⁾。これは受賞という社会的な名声を得ることが余命を伸ばすためだと考えられている。我々は同様に児童期に褒められるという経験が褒賞に値すると思った。そして、子供の頃、学校の成績が良いと褒められるチャンスが増えると考え、子供の頃の学業成績を尋ねた。その結果、百寿者の62%は「平均以上であった」と答えた。これは、65歳から85歳までの高齢者の同様の質問に対する回答の約35%よりはるかに高かった。この結果は、百寿者が高学歴であることと無関係ではないが、当時全国規模の学力テストがあったわけではないので、百寿者が報告した成績の評価は相対的なものであったと考えられる。学童期に成績が良いと感じられることは個人の自信の形成に関与し、生涯にわたってストレス軽減や、人生の問題への対処に良い効果をもたらす可能性は高いと考えられる。

性格

近年の健康心理学の研究では、性格と疾病や疾病後の予後や健康志向との関連が指摘されている。我々は、性格特性を神経症傾向、外向性、開放性、調和性、誠実性の5次元から評価できるネオ性格検査⁶⁾を使用して百寿者の性格特徴を検討した。その結果、百寿者は男性において神経症傾向が高い、女性において外向性と誠実性が高い、男女ともに調和性が低いという結果が得られた。神経症傾向は長寿に対して一見ネガティブな印象を与える性格側面であるが、神経症傾向の高い人は病院にかかる割合が高いことが知られている。生物学的に脆弱な男性にとっては、自分自身の健康に注意することが生き残るための重要な要因なのであろう。また、女性は外向性と誠実性が高かった。百寿者が若かった時代には、家庭に入った女性には現代ほどの自由が少なく、日常的なストレスが強かったと考えられる。外向的でないことは対人

交流の少なさから日常のストレスを緩衝する資源の少なさに影響したであろう。また、誠実性が高いと日常生活における仕事、役割あるいは人間関係など様々な場面で成功につながることが多く、ストレスの少ない生活環境にあったのではないかと考えられる。このように性別によって異なるが、百寿者の性格傾向からはストレス低減と健康探求行動が長寿の要因としてみられた。

遺伝

これまで、百寿者を対象にした研究から長寿に寄与すると考えられる遺伝子がいくつか報告されている。それらのほとんどはすでに疾患や老年病や免疫に関連することが報告されているものであるが、結果は研究によって異なり一貫しないものが多い。それらの遺伝子の中で最も安定して報告されるのは Apolipoprotein (アポリポ蛋白: APOE) 遺伝子の多型である⁷⁾。APOEには2型、3型、4型があり、4型(APOE4)を持たないことおよび2型を持つことが長寿に関連する。なお、APOE4は虚血性心疾患や痴呆の予測因子としても知られている。東京百寿者研究においてもAPOE4型を持つものは約10%で一般高齢者の約20%と比較して低頻度で、2型を持つものは約18%で一般高齢者の約8%と比較して高頻度であった。

遺伝が寿命に寄与する割合は遺伝的情報を共有する双生児の研究から25%程度と考えられている⁸⁾。しかし、双子研究の対象者には百寿者が含まれておらず、平均寿命を大きく上回り100歳になるためには遺伝の寄与率がさらに高いのではないかと考えられている。つまり、100歳を超える長寿を達成するには、これまでに明らかになってきた疾患や老年病以外の未知の遺伝子が関与することが仮定されるのである。近年、その未知の遺伝子を探索するために90歳以上の長寿兄弟のDNAの類似性を調べた結果、ターゲットになる遺伝子が第4番染色体上にあると報告され、CGX-1と名づけられた⁹⁾。そして、本原稿の執筆中である2003年10月23日に開催された第16回国

際長寿科学シンポジウム開催において、CGX-1nの正体がミクロソームトリグリセリド転送蛋白 (Microsomal Triglyceride Transfer Protein; MTP) 遺伝子であると発表された。この遺伝子は動脈硬化を促進する高脂血症と関連があることがすでに知られていたが、長寿との関連が示されたことは興味深い。人の遺伝子の解析はまだ始まったばかりであるので、今後新たな長寿遺伝子が発見されることが期待されている。現在、我々の研究グループでは長寿に寄与する遺伝子の候補として幾つかの遺伝子を見出しているが、その補強をするために105歳以上の超百寿者のデータを収集している。また、先に述べた長寿兄弟から長寿遺伝子を探索する目的で90歳以上の兄弟のデータも収集している。全国の105歳以上の高齢者および90歳以上の長寿兄弟で協力していただける方はご連絡をいただきたい。

6 最後に

ここまで、東京百寿者研究の結果を中心に百寿者の現状と長寿の要因を紹介した。現在のところ100歳まで生きて、多くの人々が願うような「元気で長生き」を達成するのは難しいといえよう。長寿要因に関しては個々の要因の比較だけでなく、様々な要因を多変量的に分析してそれぞれの寄与率を明らかにすることが必要であると考えている。長寿遺伝子の探索には更なるデータ収集が必要であるが、近いうちに成果を報告できるだろう。

最後に、我々の研究の副産物ともいえる活動の一部を紹介させていただく。現在の百寿者は明治、大正、昭和、平成と激動の20世紀を生きてきた世代である。我々は訪問調査時に百寿者や家族から多くの思い出話を聞く体験ができた。その内容は歴史的には関東大震災、東京大空襲は言うに及ばず、2・26事件や吉原の大火災の目撃談など挙げればきりが無い。また、個人の生涯に焦点を当てると、恋愛、結婚や仕事の成功、失敗もしくは死別など人生の出来事の経験やその時に取った行動など示唆に富む話も多かった。このような話を聞

くことができた我々の体験を、世の中の人にも知ってもらいたいと考え、24人の百寿者の話を集めた逸話集を先日出版した¹⁰⁾。宣伝になるがこちらを併せて読んでいただければ、本稿からは分からない百歳長寿者の実像をつかんでいただけるかもしれない。

注

- 1) 広瀬信義・榎藤恭之・鈴木信・脇田康志・金森雅夫・石川雄一、百寿者の多面的検討とその国際比較、平成13年度厚生科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業) 総括・分担研究報告書(2002)。
- 2) 榎藤恭之、長生きはしあわせか—東京百寿者調査からの知見—、行動科学, 41(1), 35-44 (2002)。
- 3) 鬼頭宏、人口から読む日本の歴史、講談社学術文庫、講談社(2000)。
- 4) Evert J, Lawler E, Bogan H, Perls T. *Morbidity profiles of centenarians: survivors, delayers, and escapers*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci., 58(3): 232-237 (2003)。
- 5) Redelmeier DA, et al. *Survival in Academy Award-winning actors and actresses*. Annals of Internal Medicine, 134: 955-962 (2001)。
- 6) 下仲順子・中里克治・榎藤恭之・高山緑, NEO-PI-R, NEO-FFI 共通マニュアル, 東京心理株式会社(1999)。
- 7) Schachter F, Faure-Delanef L, Guenot F, Rouger H, Froguel P, Lesueur-Ginot L, Cohen D. *Genetic associations with human longevity at the APOE and ACE loci*. Nat Genet. 6 (1): 29-32 (1994)。
- 8) Herskind AM, McGue M, Holm NV, Orensen TI, Harvald B, Vaupel JW. *The heritability of human longevity: a population-based study of 2872 Danish twin pairs born 1870-1900*, Hum Genet, 97 (3): 319-23 (1996)。
- 9) Puca AA, Daly MJ, Brewster SJ, Matise TC, Barrett J, Shea-Drinkwater M, Kang S, Joyce E, Nicoli J, Benson E, Kunkel LM, Perls T. *A genome-wide scan for linkage to human exceptional longevity identifies a locus on chromosome 4*, Proc Natl Acad Sci USA, 98 (18): 10505-8 (2001)。
- 10) 百寿者研究会著、東京都老人総合研究所・慶応義塾大学医学部編、百歳百話、日東書院(2003)。

