

Index)については Survivor 48.6、Delayer 39.1、Escaper 48.4 で各群に有意差はなかった ($p=0.176$)。認知機能 (CDR) については Survivor 1.84、Delayer 1.79、Escaper 1.66 とこれも有意差はなかった ($p=0.632$)。これらの結果から、生活習慣病にならないことは長寿につながるが、高い機能を保持することにはつながらないことが示唆された。(表4)

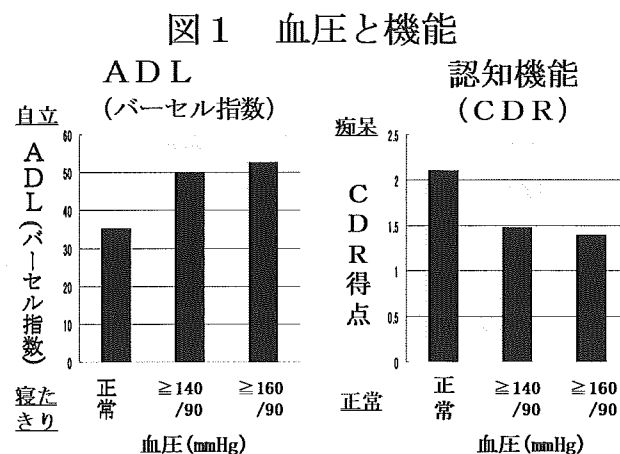


表4 6疾患発症パターンと機能

発症パターン	n	ADL (Barthel Index)	認知機能 (CDR)
Survivors	49	48.6	1.84
Delayers	147	39.1	1.79
Escapers	55	48.4	1.66

ADL: $p=0.176$
CDR: $p=0.632$

C-5. 各種疾患と機能

疾患と機能の関連を調べるために、脳卒中、心疾患、癌、骨折、高血圧の有無が機能 (ADL 及び認知機能) にどのような影響をおよぼすかを解析した。脳卒中は男女ともに ADL 低下 (Barthel Index: 31.1 vs 46.7)、認知機能低下 (CDR: 2.35 vs 1.59) をきたした。また骨折も ADL 低下 (35.5 vs 51.7)、認知機能低下 (1.91 vs 1.55) と関連した。一方、高血圧 (140/90 mmHg 以上) は、高い ADL (49.8 vs 35.2) 及び高い認知機能 (1.47 vs 2.17) と関連した。

(図1)

D. 考察

この調査では、実に97%の百寿者が何らかの疾患を持っていた。頻度の高い順に疾患を上げると、高血圧、骨折、白内障、心疾患、消化器疾患、脳卒中、癌であった。100歳まで主要な疾患にならなかった者は18%であった。さらに3大死因である心疾患、脳卒中、癌からまぬがれたものはなんと60%であった。このことより生活習慣病にならないことが長寿の条件である事が考えられる。一方、これらの疾患になった群とならなかった群でのADL、認知機能には有意差がないことから、超高齢期の機能保持には疾患とは別の機序が作用している可能性が考えられる。

百寿者の機能低下に関連するものとしては、脳卒中と骨折がありこれらの疾患予防が高い機能を保持するのに重要であることが示唆された。

血圧に関して、超高齢者ではどの程度降圧するのがよいかについて議論されている。我々の結果からは高血圧 (140/90 mmHg 以上) の方がADL、認知機能が高いことが示された。超高齢期では血圧の管理は厳格にしない方がよいのかもしれない。なぜ高血圧がよいのかについてはさらに検討を行う必要がある。

今後は、外国の百寿者の疾患 profile との比較、機能と疾患の関係について調べるのが興味深い。さらに疾患のない百寿者 (Escaper) とそれ以外の百寿者に分類して遺伝素因、環境要因を調べるのが検討事項となろう。

E. 結論

百寿者は、病気知らずで長寿を迎えるようないわゆる successful aging を達成した人ばかりの集団ではなく、何らかの疾患を患いながらもそれらと共存して生活を営んでいる集団で

あることが観察された。
長寿達成には生活習慣病にならないことが重要であるが、高い機能を保持するには他に重要な要因がある可能性も否定できない。今後、長寿達成と高い機能達成にどのような条件（遺伝的要素、環境因子）が関与しているのかを検討することが望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

2. 論文発表

Takayama M, et al: Morbidity of Tokyo-area Centenarians and its Relationship to the Functional Status (submitted)

3. 学会発表

第 48 回日本老年医学会学術集会で発表予定
(2006 年 6 月)

東京在住百寿者の罹病状況と身体機能・認知機能の関係

慶應義塾大学医学部老年内科¹⁾、東京都老人総合研究所²⁾

商工中金健康管理センター³⁾、永田町クリニック⁴⁾

高山美智代¹⁾、新井康通¹⁾、山村憲¹⁾、中澤進¹⁾、清水健一郎^{1) 3)}、海老原良典^{1) 4)}、広瀬信義¹⁾、権藤恭之²⁾、稲垣宏樹²⁾、増井幸恵²⁾

第 38 回日本動脈硬化学会総会で発表予定
(2006 年 7 月)

超高齢者の低コレステロール血症および低 HDL

コレステロール血症は機能低下に関連する—
東京百寿者調査より—

慶應義塾大学医学部老年内科¹⁾ 永田町クリニック²⁾

高山美智代¹⁾、新井康通¹⁾、山村憲¹⁾、中澤進¹⁾、海老原良典^{1) 2)}、広瀬信義¹⁾

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

百寿者におけるアディポネクチンの研究—長寿と脂肪組織—

共同研究者 新井康通 慶應義塾大学医学部内科（老年内科）助手
中澤進 慶應義塾大学医学部内科（老年内科）助手
山村憲 慶應義塾大学医学部内科（老年内科）助手
分担研究者 小島俊男 理化学研究所比較システム解析研究チーム
チームリーダー
主任研究者 広瀬信義 慶應義塾大学医学部内科（老年内科）講師

研究要旨

百寿者ではアディポネクチン濃度が若年群に比較して2倍高かった。高齢者対照群における濃度は若年群と百寿者群の中間値を示しており、加齢に伴い上昇していくものと考えられる。アディポネクチン遺伝子多型の頻度については若年群と有意差を認めなかった。このためアディポネクチンが高い理由としては環境要因によると考えられる。アディポネクチンの *in vivo* での作用を推測するために各種パラメーターとの相関を調べた。百寿者ではアディポネクチン濃度は BMI、レプチン、HbA1C、CRP、E-selectin と有意の負の相関を示した。また HDL-C とは正の相関を認めた。一方、若年群では HDL-C とのみ正の相関を認めた。これらの結果より、百寿者においてはアディポネクチンは抗炎症作用、抗動脈硬化作用（内皮マーカーの E-selectin と負、HDL と正の相関）、抗糖尿病作用（HbA1C と負の相関）を示す可能性があることが示唆された。脂肪細胞の萎縮するリポジストロフィー、大型化する肥満を考えると小型の機能の良い脂肪組織は抗老化作用を持つ可能性があり、今後脂肪組織の分化増殖を司る要因の検討が興味深い。

A. 研究目的

加齢に伴い II 型糖尿病、糖代謝異常の頻度が増加してくる。これらの病態はインスリン抵抗性により発症すると考えられている。インスリン抵抗性は動脈硬化性疾患の重要な危険因子の一つであり、どの様な機序で起こるかについて研究が活発に行われている。現在内臓脂肪の蓄積とそれに引き続いて起こるアディポカイン分泌 profile の変化（TNF- α 、遊離脂肪酸の増加とアディポネクチンの低下）に注目が集まっている。

百寿者は著しい増加を示しているがなお健康長寿モデルと考えられており様々な調査研究が行われてきた。長寿には様々な因子が関与しているが百寿者研究の結果ではインスリン感受性が保たれていること、糖尿病の罹患率が低いこと（章参照）が報告されている。また基礎老化の結果では、長寿遺伝子はインスリン-IGF-1 受容体系の分子と相関性が高いこと、カロリー制限により生物の寿命が延びることなどよりインスリン感受性の保持が長寿に影響を与える可能性が示唆されている。

アディポネクチンは脂肪組織より分泌される抗炎症サイトカインでありインスリン感受性を改善する作用がある事が示されている。さらに抗動脈硬化作用、抗糖尿病作用についても報告され

ている。我々はアディポネクチンが百寿者における防御因子の一つであり長寿に関連していると仮定し、アディポネクチン濃度の測定、各種パラメーターとの相関、アディポネクチン遺伝子多型性について検討した。この結果を元に脂肪組織と長寿について考察を行いたい。

B. 研究方法

B-1, アディポネクチン濃度の検討

この調査は東京百寿者調査の一環として行われた（章参照）。本研究のために66名の女性百寿者をランダムに選んだ。対照群としてはBMIをマッチさせた若年女性群66名（平均年齢28.6 \pm 6.3）と38名の高齢者対照群（平均年齢76.3 \pm 7.9）の2群を設定した。

この群について、一般生化学検査、TC、TG、HDL、CRP、HbA1C、アディポネクチン、レプチン、TNF- α 、E-セレクチンの測定を行った。

B-2, アディポネクチン遺伝子多型の検討

233名（女性188名、男性45名）の百寿者を対象に10個のアディポネクチン遺伝子多型

について検討した。対照群としては151名（女性90名、男性61名、年齢平均37.7±11.5）の健康なボランティアを設定した。

<倫理面への配慮>

本調査に当たって、本人及び家族に文書により十分な説明をおこなった。その後本人（可能な場合は）または家族より同意文書への署名を得た。この調査は慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

C-1, アディポカインの濃度

臨床データについて Table1 に示す。アディポネクチンの濃度は百寿者で最も高く、ついで高齢者群、若年群では最も低かった。レプチンについては百寿者では若年群、高齢群に比較して有意に低値を示した。

Table 1 Clinical and biochemical characteristics of centenarians and controls

	BMI-matched controls (n = 66)	Elderly controls (n = 38)	Female centenarians (n = 66)	P (1) BMI-matched vs centenarians	P (2) Elderly vs centenarians
Age (years)	28.3 (6.3)	76.3 (7.9)	100.7 (1.0)	< 0.001	< 0.001
BMI (kg/m ²)	19.5 (2.3)	22.6 (3.6)	19.5 (3.1)	Matching factor	< 0.001
SBP (mmHg)	115 (11)	139 (18)	146 (24)	< 0.001	< 0.248
DBP (mmHg)	72 (9)	74 (10)	76 (17)	0.299	0.431
Adiponectin [†] (µg/mL)	10.8 (3.9)	14.9 (6.4)	20.3 (7.4)	< 0.001	< 0.001
Leptin [†] (ng/mL)	8.2 (5.8)	10.5 (6.4)	4.7 (3.8)	< 0.001	< 0.001
Total cholesterol (mg/dL)	165 (25)	213 (25)	175 (31)	0.057	< 0.001
Triglyceride [†] (mg/dL)	55 (24)	99 (25)	91 (36)	< 0.001	0.225
HDL cholesterol (mg/dL)	70 (11)	60 (13)	58 (13)	< 0.001	0.526
Albumin (g/dL)	4.7 (0.2)	4.1 (0.3)	3.8 (0.4)	< 0.001	0.013
Creatinine (mg/dL)	0.6 (0.1)	0.7 (0.1)	0.9 (0.4)	< 0.001	0.091
HbA1c (%)	4.7 (0.3)	5.2 (0.3)	5.6 (0.7)	< 0.001	0.065
CRP [†] (mg/dL)	0.03 (0.03)	0.17 (0.14)	0.22 (0.36)	< 0.001	0.231
Thrombomodulin (U/mL)	2.0 (0.8)	2.3 (0.5)	4.2 (1.5)	< 0.001	< 0.001
E-selectin (ng/mL)	37 (15)	ND	40 (20)	0.538	-

[†]Logarithmically transformed values were used for statistical analysis, but pretransformed values are expressed. Data were mean (SD) unless otherwise indicated. BMI, body-mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; ND, not determined; HDL-C, high-density cholesterol; CRP, C-reactive protein.

C-2, 各種パラメーターとアディポネクチンとの相関

アディポネクチンの *invivo* での作用を推測するために各種パラメーターとの相関を調べた (Table 3, 4)。百寿者ではアディポネクチン濃度は BMI、レプチン、HbA1C、CRP、Eselectin と有意の負の相関を示した。また HDL-C とは正の相関を認めた。一方若年群では HDL-C とのみ正の相関を認めた。これらの結果より、百寿者においてはアディポネクチンは抗炎症作用、抗動脈硬化作用（内皮マーカーの E-selectin と負、HDL と正の相関）、抗糖尿病作用（HbA1C と負の相関）を示す可能性があることが示唆された。一方若年対照群では HDL と正の相関を認めるのみであり、抗炎症作用、抗糖尿病作用は明らかに出来なかった。これは若年群では CRP も高くなく、HbA1C も正常であるためと考えられた。

Table 3 アディポカインとの相関 -百寿者-

	ADPN	Leptin
BMI	-0.245	0.555
ADPN	—	-0.382
Leptin	-0.358	—
HDL-C	0.270	0.043
HbA1c	-0.311	0.254
CRP	-0.316	0.165
E-selectin	-0.261	0.172

カラー数字は p<0.05

Table 4 アデイポカインとの相関
—若年者—

	ADPN	Leptin	LPL
BMI		0.543	0.046
ADPN	—	-0.030	
Leptin		—	
LPL	0.149	0.137	—
HDL-C	0.385	0.156	
HbA1c	-0.239		
CRP	-0.092		
E-selectin	-0.027	0.132	0.026

C-3, アデイポネクチン遺伝子多型の検討

アデイポネクチン遺伝子多型がアデイポネクチン濃度に関係することが報告されている。百寿者ではアデイポネクチン濃度が若年群に比較して2倍と高値であったため遺伝子多型を検討した。その結果、10のSNPの発現頻度は百寿者と若年者で差を認めなかった。(Table 2)
このため百寿者で観察されたアデイポネクチン濃度の高値は遺伝的なものでなく環境因子による可能性が示唆された。

Table 2 Genotypic and allelic distributions of single nucleotide polymorphism (SNP) in adiponectin locus between centenarians and younger controls

APM1 SNP	n	Genotype	Allele	P
-11414	Centenarians	AA	AG	G
	Controls	AA	AG	G
-11379	Centenarians	CC	CG	C
	Controls	CC	CG	C
-4036	Centenarians	AA	AC	A
	Controls	AA	AC	A
-3964	Centenarians	AA	AG	G
	Controls	AA	AG	G
45	Centenarians	TT	TG	T
	Controls	TT	TG	T
276	Centenarians	GG	GT	G
	Controls	GG	GT	G
349	Centenarians	AA	AG	A
	Controls	AA	AG	A
639	Centenarians	TT	TC	T
	Controls	TT	TC	T
712	Centenarians	AA	AG	A
	Controls	AA	AG	A
967	Centenarians	GG	GA	G
	Controls	GG	GA	G

Numbers in parentheses indicate the values in percentages.

D. 考察

D-1, アデイポネクチンは防御因子

この調査では百寿者ではアデイポネクチン濃度が若年群に比較して2倍高かった。高齢者対照群における濃度は若年群と百寿者群の中間値を示しており、加齢に伴い上昇していくものと考えられる。アデイポネクチン遺伝子多型の頻度については若年群と有意差を認めなかった。このためアデイポネクチンが高い理由としては環境要因によると考えられる。どの様な環境因子がアデイポネクチン濃度に関連するかについては今後の検討が必要である。

我々は、百寿者では炎症反応が亢進しており、この影響で低栄養、さらに認知機能やADLの低下をきたすという老化炎症仮説を提唱している。また

様々な障害があるにもかかわらず元気で生活している百寿者を見る度に、ただ単に病気にならないだけでなく、防御因子があると考えている。アデイポネクチンは防御因子の一つである可能性がこの研究から示唆された。

アデイポネクチンが実際に抗老化作用を示すかどうか、どの様にアデイポネクチン濃度が規定されているかについては今後の検討が必要である。

D-2, 脂肪組織と長寿 (図1)

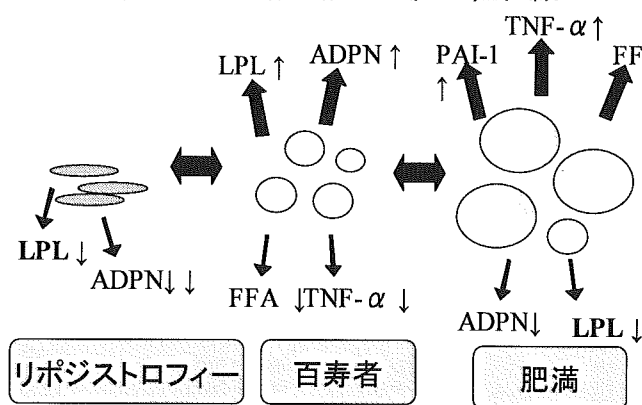
アデイポネクチンは小型の脂肪細胞から分泌されることが知られている。脂肪細胞に脂肪が蓄積して大型化するとアデイポネクチンの分泌は低下し、変わってTNF- α 、遊離脂肪酸などインスリン抵抗性を引き起こすアデイポカインが分泌されるようになる。

一方脂肪組織の萎縮をきたすリポジストロフィ

一には、局所型、全身型、先天的、後天的な原因による4種があることが知られている。全身型の場合はインスリン抵抗性が極度に高まり若年で動脈硬化性疾患を起こすことが報告されている。即ち脂肪細胞が存在しなくても、大型の脂肪細胞になっても動脈硬化をおこしやすくなると考えられる。

一方、実験動物ではカロリー制限により寿命が延長することが知られておりその機序の検討が活発に行われている。カロリー制限により小型脂肪細胞が出来る可能性があり、もし確認できれば、小型化した機能のよい脂肪組織は抗老化作用を示すのではないかと予想される。健康長寿の今後の研究方向として、脂肪組織の分化増殖に関連する因子（遺伝、食事などの環境）を明らかにしていくことが興味深い。

図1 脂肪細胞のサイズとインスリン抵抗性
機能のよい脂肪細胞は抗老化組織



E. 結論

百寿者ではアディポネクチン濃度が若年群に比較して2倍ほど高値を示した。この高値は遺伝素因によるものでなく環境要因による可能性が示唆された。

脂肪細胞の萎縮するリポジストロフィー、大型化する肥満を考えると小型の機能の良い脂肪組織は抗老化作用を持つ可能性があり、今後脂肪組織の分化増殖を司る要因の検討が興味深い。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Arai Y, et. al: High adiponectin concentration and its role for longevity in female centenarians, GGI 6.32-39, 2006

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

血液型と長寿との関連性について

共同研究者 清水健一郎 慶應義塾大学医学部内科（老年内科）
主任研究者 広瀬信義 慶應義塾大学医学部内科（老年内科）

研究要旨

ABO血液型と長寿の関連の有無を検討するため、東京在住の百寿者269名（男性67名、女性202名、平均年齢101.2±1.8歳）と対照群との間でABO血液型（表現型）の比較を行った。対照群は東京在住で2003年度に慶應健康相談センターで人間ドックを受診した7153名（男性5480名、女性1673名、平均年齢54.8±11.0歳）（対照群1）、およびそれらのうちの70歳以上の群740名（対照群2、平均年齢74.8±4.4歳）、80歳以上の群118名（対照群3、平均年齢82.8±2.8歳）の3つである。採血で確認した血液型の頻度分布はA、O、B、ABの順に、百寿者では34.2%、28.3%、29.4%、8.2%であったが、対照群1は38.6%、30.1%、21.9%、9.4%であり、百寿者ではB型の頻度が有意に多かった（カイ二乗値8.41、 $p=0.04$ ）。この傾向は、対照群2、対照群3との比較においても見られた。また、百寿者の28.6%は有意な疾患の病歴が見られなかったが、これと血液型とは関連が見られなかった。その事由等は現在検討中であるが、以上のデータは、B型のヒトは長寿を全うしやすいのかもしれないことを示唆する。

A. 研究目的

現在、血液型に関しては、あらゆる分野からの見解や報告があるが、医学的に根拠のあるものは乏しい（例：ABO血液型と輸血、Rh抗原と妊娠、ダフィー抗原とマラリア感染）。昨今、O型のヒトでは、血液凝固系の指標であるフォン・ウィルブランド因子（vWF）の血中濃度が他の型よりも低い傾向にあることが明らかにされた。vWF高値は虚血性心疾患の危険因子の1つと見なされているから、このことは血液型に限れば、O型のヒトは心臓病のリスクがより少ないことを意味している。心疾患は日本人の死因の約1/3を占めることと考えあわせると、血液型が寿命に何らかの関連性を持っている可能性がある。そこで、本研究では、超高齢者の代表である百寿者を対象にして、血液型と長寿の関連性について検討した。

B. 研究方法

対象は、調査当時1206名おられた東京在住百寿者のうち我々の調査に協力された269名（男性67名、女性202名、平均年齢101.2±1.8歳）である。採血にてABO血液型を確認するとともに、高血圧、心疾患、脳

卒中、糖尿病、大腿骨頸部骨折、がん、慢性肺疾患といった有意な疾患の病歴を聴取した。比較対照群は、東京在住で2003年度に慶應健康相談センターで人間ドックを受診した7153名（男性5480名、女性1673名、平均年齢54.8±11.0歳）（以下、対照群1）、およびそれらのうちの70歳以上の群740名（以下、対照群2、平均年齢74.8±4.4歳）、80歳以上の群118名（以下、対照群3、平均年齢82.8±2.8歳）の3つである。百寿者と各対照群との血液型の頻度分布の比較は、カイ二乗検定を用い、 $P<0.05$ を有意とした。

（倫理面への配慮）

本調査に当たって、本人及び家族に文書により十分な説明をおこなった。その後本人（可能な場合は）または家族より同意文書への署名を得た。この調査は慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

血液型の頻度分布はA、O、B、ABの順に、百寿者では34.2%、28.3%、29.4%、8.2%であったが、対照群1は38.6%、

30.1%、21.9%、9.4%であり、百寿者ではB型の頻度が有意に多かった(カイ二乗値8.41、 $p=0.04$)。同じく対照群2は、38.9%、29.6%、21.5%、10.0%、対照群3は40.7%、28.8%、22.9%、7.6%であり、これらと比較しても、有意ではなかったものの、百寿者ではB型が多いという傾向が見られた。また、百寿者の28.6%は有意な疾患の病歴が見られなかったが、病歴の有無と血液型との間には有意な関連性は見られなかった。

D. 考察

O型のヒトでは、虚血性心疾患の危険因子の1つであるフォン・ウィルブランド因子(vWF)の血中濃度が他の型よりも低い傾向にあることから、当初、百寿者ではO型が多いのではないかと予想された。しかしながら、結果は百寿者ではB型が多いというものであった(一般に、日本人の血液型はA:O:B:AB=4:3:2:1とされており、これと比較しても百寿者ではB型が多いことがいえる)。そもそも、ABO血液型を決定する糖鎖からなる型物質は、赤血球のみならず、多くの細胞に表現されている。したがって、赤血球凝集反応以外にも型物質が関係する生体化学反応が存在してもおかしくはない。古くから血液型と病気との関連については疫学的に調べられており、それらをサマライズすると、A型は細菌感染に罹りやすく、O型はウイルス感染に罹りやすい。また、がんや血栓性疾患はA型に多く、自己免疫疾患や出血性疾患はO型に多い、となる。これに従えば、残ったB型が病気になりにくいために長寿になりやすいと予想できるが、本研究の結果からは、特にB型の百寿者が主要な疾患になりにくいということはなかった。病気になりにくい、というよりも、病気になってもそれを生き残ることができる、という面からも検討する必要があるのかもしれない。昨今、たんぱく質が糖鎖によって修飾されることによって、その機能や構造がどう関係するのかを調べるグリコノミクスという学問体系が提唱されている。生体反応を司る酵素やホルモン、膜受容体の多くはたんぱく質からできており、もし型物質によって修飾されたたんぱく質に機能的、構造的変化が生じるのであれば生体に何らかの影響を及ぼす可能性がある。今後は、こういった点からの解明が待たれる。

E. 結論

東京在住の百寿者の血液型の頻度分布ではB型が多い傾向が見られた。B型が長寿に関連して

いる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

4. 論文発表

- 1) Shimizu K, Noji H, Takeda S, Hirose N, Gondo Y, Konishi K: Dietary preferences in Japanese centenarians favoring dairy foods. *Geriatrics Gerontol Int.* 2002; 2:187-192.
- 2) Shimizu K, Takeda S, Noji H, Hirose N, Ebihara Y, Arai Y, Hamamatsu M, Nakazawa S, Gondo Y, Konishi K: Dietary patterns and further survival in Japanese centenarians. *J Nutr Sci Vitaminol.* 2003; 49: 133-138.
- 3) Hirotsu C, Ohta E, Hirose N, Shimizu K.: Profile analysis of 24-hours measurements of blood pressure. *Biometrics.* 2003; 59 :907-15.
- 4) Shimizu K, Hirose N, Y. Ebihara, Y. Arai, M. Hamamatsu, S. Nakazawa, Y. Masui, H. Inagaki, Y. Gondo, J. Fujimori, Y. Kanno, K. Konishi, K. Kitagawa.: Blood type B might imply longevity. *Experimental Gerontology.* 2004; 39: 1563-1565.

2. 著書

- 1) 清水健一郎、広瀬信義：サクセスフルエイジングへ向けて。Salt 21. 11月号, (財)塩事業センター, 東京, 2003, pp3-5.
- 2) 清水健一郎、飯沼利光、広瀬信義：高齢期、スタンダード栄養・食物シリーズ10. 応用栄養学, pp.155-168. 東京化学同人、東京、2005. 5月

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

百寿者の遺伝背景—長寿遺伝子同定の戦略—

分担研究者 小島俊男 理化学研究所比較システム解析研究チーム
チームリーダー

権藤恭之 東京都老人総合研究所 研究員

共同研究者 新井康通 慶應義塾大学医学部内科（老年内科）助手

主任研究者 広瀬信義 慶應義塾大学医学部内科（老年内科）講師

研究要旨

少子高齢化が急激に進行しており、個人的にも社会的にも健康長寿達成が強く望まれている。近年の遺伝子工学の進歩により長寿関連遺伝子の同定も不可能ではなくなったと考える機運がある。どのような戦略でアプローチをするべきかについて検討した。

長寿と遺伝の関係は単純なものではなく、百寿者の家系を調べると長寿家系（familial longevity）と非長寿家系（sporadic longevity）があることが判明した。遺伝的背景の強い長寿者とそうでない長寿者がいる。さらに近年100歳以上者の急激な増加があり、百寿者は人の長寿モデルとはいえない状況にある。このような状況では、1）極端な長寿者を対象に、2）高密度 SNP を用いた whole genome scan を行い全ゲノム相関解析を行う、3）さらに遺伝素因の強い長寿 sib を収集して高密度 SNP による連鎖解析を行う、4）最後に相関解析と連鎖解析を重ね合わせることで長寿に関連する遺伝子の同定が可能となろう。

長寿遺伝子が同定できればその作用、生合成を検討することにより科学的根拠に基づいた抗加齢医療が可能となろう。

A. 研究目的

少子高齢化の急激な進行により高齢者医療・福祉に対して限りある社会資源を投入することに議論されている。限りある社会資源を単に高齢者だけではなく小児、子育てに使うべきであるという声も大きくなってきている。このような状況で健康長寿は今までに強く望まれるようになってきた。従来型の医療では疾患の予防、早期発見治療が主要な目的であり、機能（日常生活活動度、認知機能など）を増進することにはあまり注目は払われていなかった。社会的にアンチエイジングが注目されているのは、健康長寿が望まれている、機能を増進させたいという動きに従来型の医療が応えられないことも原因の一つと考えられる。アンチエイジングの手段についても現段階でははっきりと実証されている方法はあまりないと考えられる。健康長寿達成のためには、健康長寿モデルである百寿者、また超百寿者（105歳以上者）を対象にその要因を解析することが方法の一つと考えられる。特に近年の遺伝子工学の進歩により、健康長寿者を集めて遺伝子解析を行い健康長寿関連遺伝素因を同定することも不可能ではなくなってきた。この報告書ではどのような

戦略で長寿関連遺伝子を同定するかについて検討を試みる。

B. 研究方法

2002年より全国超百寿者調査を開始した。この年、全国では105歳以上者（超百寿者）は849名生存していた。このうちで住所の判明した550名に調査依頼の手紙を送った。

約150名が調査に同意された。アンケートにより、生活歴、病歴（現病歴、既往歴）、ADL、性格などを調べた。さらに訪問調査に同意した120名については、家系図、身体計測、理学所見、採血をおこなった。採血の一部はDNAを精製して遺伝多型に使用した。

超百寿者の人口動態については厚生労働省の百歳名簿により解析した。

<倫理面への配慮>

本調査に当たって、本人及び家族に文書により十分な説明をおこなった。その後本人（可能な場合は）または家族より同意文書への署名を得た。この調査は慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認を得た。

系の百寿者を孤発性長寿 (sporadic longevity) として別のカテゴリーに属するものとして、別々に解析をすることが重要であろうと考えている。

C. 研究結果

C-1, 百寿者と超百寿者の人口動態

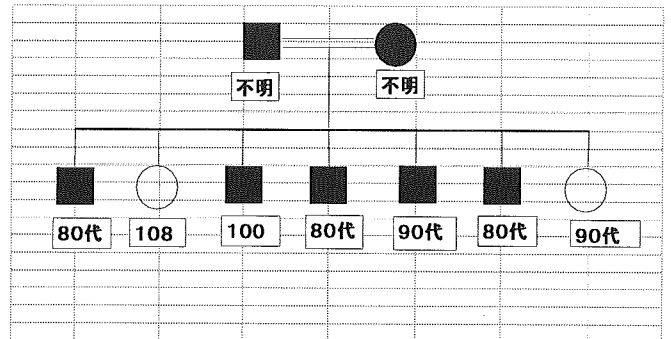
昭和25年には全国で100人弱だったとされている。しかし現在では2万人を超えておりなおも急増している。男女比は1対4で女性が多い。百寿者の急増、女性が多いことは各国で報告されており日本に特有の現象ではない。全人口当たりの割合では昭和25年では85万人に一人であったが、平成15年では6000人に一人となった。このように100歳以上者は exceptional longevity の代表と考えられるが、同じ年に生まれた人が何人100歳まで到達 (百歳達成率) できるかを調べると約260名に一人 (男性770名、女性155名) であった。百歳達成率は急速に高くなっており近い将来には100歳者は長寿モデルでなくなる可能性があること、また対照群の設定が困難になる事も予想される (多くの人が100歳まで到達すると一般の若い人を対照群とするとその中に百歳まで到達する人がでてくるため)。我々は長寿のハードルを高くして105歳としこの年代を対象とすることを計画した。

2002年での105歳以上者 (超百寿者) は全国で849名であり100万人あたり7人という割合であった。同じ年に生まれた人が105歳まで到達できる確率は3000人に一人である。この数字は非常に希な長寿であること、対照群の設定が容易であることを示す。

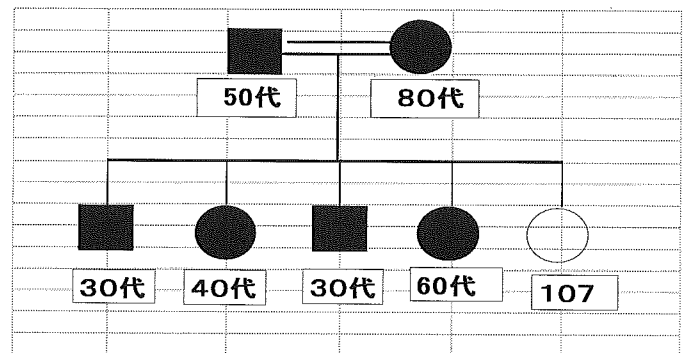
C-2, 長寿と遺伝

長生きは家系かどうかという質問をよく尋ねられる。デンマークの双子調査では平均寿命到達率は20~30%の遺伝関与があると報告されている¹⁾。一方沖縄百寿者調査を行っている鈴木らは沖縄百寿者家系の調査を行い百寿者家系と非百寿者家系の寿命の長さを検討した²⁾。百寿者家系では、平均寿命到達率、80歳到達率、90歳到達率などは非百寿者家系に比較して有意に高かった。しかし実際に百寿者家系を調べると、図1の如く長寿家系もあり、図2の如く長寿家系とはいえないものもある。長寿家系の百寿者と非長寿家系の百寿者がいることが分かる。つまり長寿に遺伝が関与するかという質問は単純すぎる事が示唆された。我々は長寿家系出身の百寿者を家族性長寿 (familial longevity), 非長寿家

家系図1
長寿家系-Familiar longevity-



家系図2
非長寿家系-sporadic longevity-



C-3, EUにおける健康長寿調査

長寿である同胞は familiar longevity の遺伝素因解析に有用であろう。2004年よりEU全体で2800組の長寿同胞を集め健康長寿の遺伝解析をする genetics of healthy aging (GEHA) 調査がスタートした。主任研究者はイタリアボローニャ大学の Claudio Franceschi 教授でありEUの13施設 (9カ国) で90歳以上の健康長寿同胞をリクルートしている。広瀬、小島らは2005年5月に Franceschi 教授と研究打ち合わせを行い共通の protocol で調査を行うことを確認した。

D. 考察

D-1, 長寿遺伝子はあるか?

長寿者の遺伝素因を調べることにより、1) 長寿遺伝子の同定、2) 老化制御遺伝子の同定、3)

疾患遺伝子の対照群として有用であると考えられる。一方で百歳まで生き残るにはただ単に疾患の危険因子がなければ可能で特別な長寿遺伝子は存在しないという考えもある。実際百寿者の疾患 profile を見ると生活習慣病にならない人が60%を超えていることが判明した(5章参照)。そう考えると危険因子がないことが即ち長寿とも考えられる。しかし遺伝子工学の進歩により議論するよりも実際に長寿者と長寿家系を集めて遺伝解析をした方が早道であることが考えられる。

D-2, 長寿遺伝子同定にはどのような戦略が考えられるか?

従来特定の phenotype (この場合は長寿) を決定するためには、1) 候補遺伝子解析、2) 同胞罹患解析が行われている。候補遺伝子は長寿に関係あると思われる遺伝子を対象として長寿者と若年対照群で比較する(相関解析)が行われている。長寿者の特徴から考えられる遺伝素因、基礎老化から得られた遺伝素因が候補遺伝子として検討されている。Sib 解析は長寿の同胞を集めて解析するもので、長寿では sib 解析は出来ないと考えられていた(familiar と sporadic longevity があることより)。2001年アメリカの Perls らは初めて sib 解析を行った。その結果第4染色体に長寿遺伝子の場があることを報告した(3)。この発表は老化科学研究者に衝撃を与えた。引き続いて彼らは2003年に長寿遺伝子は MTP (microsomal transfer protein) であるという報告をした(4)。実際に sib 解析が長寿遺伝子を同定できるということが判明した。このために長寿同胞を収集する調査が行われつつある。(ただし MTP はアメリカの長寿者では有意の結果を示したが、フランス、日本では確認できなかった)。Whole genome scan が様々な疾患原因遺伝子同定のために行われている。マイクロサテライトを用いる方法が一般的であったが、最近多数の SNP を用いた高密度 SNP による whole genome scan が可能となってきた。例えば400マイクロサテライトを用いてスキャンすると10cM (センチモルガン) までしか確定できないが、50万 SNP を用いると6Kベースまで詰めることが可能となる。このために遺伝子の同定がたやすくなる。Whole genome scan は候補遺伝子法と異なり全 genome を調べるために取りこぼしが少なく、思いがけない遺伝子がでてくる可能性もある。つまり、対象としては、exceptional longevity である超百寿者として高密度 SNP を用いた whole genome scan を行う(全ゲノム関連解析)。ついで健康長寿 sib を対象に高密度 SNP を用いた連鎖解析を行う。関連解析と連鎖解析をあわせることにより長寿関連遺伝子が同定できると考えられ

る。

D-3, 長寿遺伝子が見つかるとうどんなことが出来るか?

長寿遺伝子の作用、合成、分解などを調べる必要がある。これらの検討を通して遺伝子が長寿にどのような影響を及ぼすのかの手がかりがつかめるものと考えられる。これらの解析を通して科学的な根拠を持つ健康長寿達成の秘訣が明らかになっていくことを期待する。

E. 結論

長寿遺伝子があるかどうかは現時点では不明である。超百寿者の家系を調べると長寿遺伝素因の強い方と弱い方があり区別して検討を行うことが望ましいと考える。長寿遺伝子同定のためには、exceptional longevity のモデルである超百寿者を対象に高密度 SNP を用いた whole genome scan を行う(全ゲノム関連解析)。ついで健康長寿 sib を対象に高密度 SNP を用いた連鎖解析を行う。関連解析と連鎖解析をあわせることにより長寿関連遺伝子が同定できると考えられる。

参考文献

1, Herskind AM, McGue M, Holm NV, Sorensen TI, Harvald B, Vaupel JW.: The heritability of human longevity: a population-based study of 2872 Danish twin pairs born 1870-1900. Hum Genet. 1996; 97:319-23.

2, 鈴木信ほか: 百寿に関する医学的研究(1) —長寿の遺伝素因に関する家族歴の case control study. 日老医学会誌 1985; 22: 457-467

3, Puca AA, et al :A genome-wide scan for linkage to human exceptional longevity identifies a locus on chromosome 4 PNAS 2001; 98: 10505-10508;

4, Geesaman BJ, et al: Haplotype-based identification of a microsomal transfer protein marker associated with the human lifespan PNAS 2003; 100: 14115-14120

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

広瀬信義、小島俊男、権藤恭之、新井康通: 百寿者の遺伝背景—長寿遺伝子同定の戦略—日本老年医学会雑誌 42巻 664-665,

超高齢者ゲノム多型性の検討

分担研究者 小島俊男 理化学研究所比較システム解析研究チーム チームリーダー

研究要旨

健康長寿の実現に向けて、健康長寿モデルである105歳以上の超百寿者を対象に、その遺伝的要因を明らかにすることを目的とした。本研究では、SNPs タイピング用高密度DNAマイクロアレイを用いて超百寿者150検体のゲノム全域50万SNPs タイピングを行った。今後、若年対照群150検体を対象としてゲノム全域50万SNPs タイピングを行い、超百寿者—若年対照群相関解析によりゲノム全域を網羅する健康長寿関連候補遺伝子リストを作成する。長寿者同胞の検体収集が十分に済んだ時点でゲノム全域連鎖解析を行う。健康長寿関連候補遺伝子リストについて連鎖領域での絞込みにより、より精度の高いリストとする。また、ヒトゲノム解読完了後、急速に明らかになりつつあるヒトゲノムのコピーナンバー多型についても、高密度DNAマイクロアレイデータを用いて超百寿者でのゲノム全域での検索を行い、健康長寿を可能とする遺伝背景について総合的に検討を行う。

A. 研究目的

社会の高齢化に伴い、健康長寿の実現が個人的にも社会的にも切望されている。従来、百寿者は健康長寿のモデルとして捉えられてきたが、必ずしも全ての百寿者が健康でないことも最近の研究から明らかとなってきた。そこで、105歳以上者（超百寿者）の全国調査を行い、病歴、死亡率、遺伝背景などを検討し、超百寿者は、真のヒト健康長寿のモデルであることを示唆する結果を得た。本研究では、健康長寿の実現に向けて、健康長寿モデルである105歳以上の超百寿者を対象に、その遺伝的要因を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

対象は、全国超百寿者調査にご協力いただき本研究の趣旨を十分に理解した上で、書面にて同意の得られた150例を解析対象とした。対象者のゲノムDNAは末梢血から定法に則って抽出した。

SNPs タイピング用高密度DNAマイクロアレイは、ゲノム全域の50万SNPsを2回の実験によりタイピング可能なGeneChip Human Mapping 500K EA Set (Affymetrix社製)を用い、解析システムも専用のGeneChipシステムを用いた。

(倫理面への配慮)

(独)理化学研究所横浜研究所研究倫理委員会において研究課題；百寿者に特徴的な遺伝子多型の同定として承認を得ている。理化学研究所には慶応大学で連結可能匿名化された検体のみ送付され、個人情報を受け取らない。これらはヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守したものであり、本研究における倫理面への配慮は十分であると判断した。

C. 研究結果

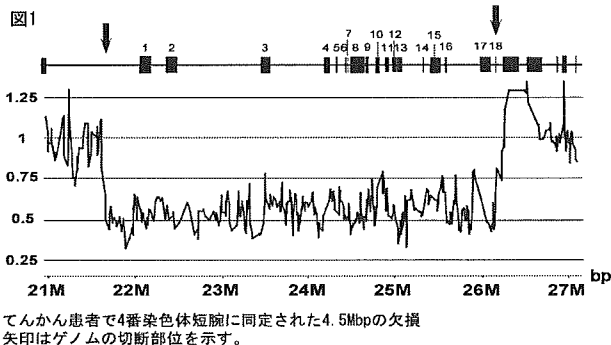
GeneChip Human Mapping 500K EA Setを用いた解析は、実験の各ステップにおいて厳密な品質管理が必要なことが分かった。製品に添付されるマニュアル記載事項以外に独自の基準を設けることにより、多検体同時解析時でも安定して高品質なデータを得ることができるように改良を加え、超百寿者150検体での検体あたり50万SNPsのデータ取得を済ませた。

D. 考察

今回実験に用いたマイクロアレイにより、ゲノム全域にほぼ等間隔に配置された50万個のSNPsの解析が可能であり、最高密度のゲノム全領域関連解析を行うことができる。SNPs間隔は平均距離6千、中央値2.6千塩基対であり、ヒトゲノム上に存在するほぼ全て

の遺伝子について解析可能な密度であると考えられる。

実験プロトコルに独自の改良を加え、安定して高品質のデータが取得可能になったことにより、同アレイから得られたデータはSNPs タイピングのみならず、ゲノムコピーナンバー多型解析にも利用できることが明らかとなった(図1)。今後は、SNPs 頻度を用いた関連解析、家系検体を用いた連鎖解析に加えて、ゲノムコピーナンバー解析も行い、健康長寿の遺伝背景を明らかにしたい。



E. 結論

健康長寿の遺伝背景を明らかにするには、若年コントロールサンプルの解析、ならびに長寿家系サンプルの解析が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

5. 論文発表

- Kojima T, Kamei H, Aizu T, Arai Y, Takayama M, Nakazawa S, Ebihara Y, Inagaki H, Masui Y, Gondo Y, Sakaki Y, Hirose N. Association analysis between longevity in the Japanese population and polymorphic variants of genes involved in insulin and insulin-like growth factor 1 signaling pathways H

Experimental Gerontology 2004;39: 1595-1598.

- Kojima T, Mukai W, Fuma D, Ueda Y, Okada M, Sakaki Y, Kaneko S. Determination of genomic breakpoints in an epileptic patient using genotyping array. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2006;341; 792-796

2. 学会発表

- Ninth International Human Genome Meeting (HGM2004) Berlin, Germany, April 4-7, 2004 Molecular variation of LMNA gene in Japanese centenarians. Kojima T, Kamei H, Arai Y, Ebihara Y, Gondo Y, Hirose N, Sakaki Y.

- 2nd International Conference on Functional Genomics of Ageing Crete, Greece, April 28-May 1, 2004 Association analysis of the SHC1 gene locus with longevity in the Japanese population. Kojima T, Kamei H, Arai Y, Gondo Y, Hirose N, Sakaki Y, et al.

- 7th International Symposium on Neurobiology and Neuroendocrinology of Aging Bregenz, Austria, July 18-23, 2004 Association analysis between longevity in the Japanese population and polymorphic variants of genes involved in insulin and insulin-like growth factor 1 signaling pathways. Kojima T, Kamei H, Aizu T, Arai Y, Takayama M, Nakazawa S, Ebihara Y, Inagaki H, Masui Y, Gondo Y, Sakaki Y, Hirose N.

- 18th Congress of the International Association of Gerontology (Rio 2005) Rio de Janeiro, Brazil, June 26-30, 2005 Genetic analyses from the semisupercentenarian study of Japan. Kojima T.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

愛媛地区超百寿者・sib 調査・超高齢者ゲノム多型の検討

分担研究者 三木哲郎 愛媛大学医学部老年医学講座教授

研究要旨

健康長寿の実現に向けて、105 歳以上の超百寿者を対象に、その遺伝的要因を明らかにすることを目的とした。その前段階として、本研究では、愛媛県下の一般地域住民を対象とし、既報の動脈硬化性疾患感受性遺伝子多型を年齢階層別に比較検討することで、当該遺伝子多型と健康長寿との関連を探った。加齢に伴い、血圧や PWV、IMT などの動脈硬化性マーカーは、有意に増加したが、解析した AGT 遺伝子 M235T 多型、eNOS 遺伝子 Glu298Asp 多型、MTHFR 遺伝子 C677T 多型、ADD1 遺伝子 Gly460Trp 多型の頻度に変化は認められなかった。今後、百寿者サンプルを集積しつつ、遺伝-環境相互作用を柱とした感受性遺伝子解析を進めていく計画である。

A. 研究目的

社会の高齢化に伴い、健康長寿の実現が個人的にも社会的にも切望されている。従来、百寿者は健康長寿のモデルとして捉えられてきたが、必ずしも全ての百寿者が健康でないことも最近の研究から明らかとなってきた。よって、健康長寿の要因を明らかとするには、105 歳以上の超百寿者を対象とした検討が必要不可欠である。超百寿を達成する背景には、医学・社会科学的要因のみならず、遺伝的要因も強く関与している。そこで本研究では、愛媛県下における超百寿者およびその兄弟姉妹を集積し、健康長寿の遺伝的背景を明らかにすることを目的とした。その前段階として、本年度は、愛媛県下の一般地域住民を対象とし、既報の動脈硬化性疾患感受性遺伝子多型を年齢階層別に比較検討することで、当該遺伝子多型と健康長寿との関連を探った。我が国における死因の 3 割強を動脈硬化性疾患が占めることから、これら遺伝子多型が少なからず長寿と関連していることが期待された。

B. 研究方法

対象は、愛媛県 N 町在住の一般地域住民とした。このうち、本研究の趣旨を十分に理解した上で、書面にて同意の得られた 2898 例を解析対象とした。一般臨床情報は、住民検診時の測定値を利用した。対象者のゲノム DNA は末梢血から定法に則って抽出した。

遺伝子多型は、アンジオテンシノーゲン遺伝子 (AGT; angiotensinogen) の M235T 多型 (rs699)、内皮型一酸化窒素合成酵素遺伝子 (eNOS;

endothelial nitric oxide synthase) の Glu298Asp 多型 (rs1799983)、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素遺伝子 (MTHFR; 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase) の C677T 多型 (rs1801133)、 α アデュシン遺伝子 (ADD1; adducin 1) の Gly460Trp 多型 (rs4961) について解析した。遺伝子多型の解析は、TaqMan プローブ法により行った。用いたプライマー/プローブの配列を以下に示す。

AGT 遺伝子 M235T 多型

Probe1 FAM- CTCCTGACGGGAG -MGB
Probe2 VIC- CTCCTGATGGGAG -MGB
Primer1 GGCTGTGACAGGATGGAAGACT
Primer2 AAGTGGACGTAGGTGTTGAAAGC

eNOS 遺伝子 Glu298Asp 多型

Probe1 FAM-CCAGATGATCCCC-MGB
Probe2 VIC-CCAGATGAGCCCC-MGB
Primer1 GCTGCCCTGCTGCTG
Primer2 GGCACCTCAAGGACCAGCT

MTHFR 遺伝子 C677T 多型

Probe1 FAM-TGCGGGAGTCGAT-MGB
Probe2 VIC-CGGGAGCCGATTT-MGB
Primer1 GACCTGAAGCACTTGAAGGAGAAG
Primer2 AAAGAAAAGCTGCGTGATGATG

ADD1 遺伝子 Gly460Trp 多型

Probe1 FAM-CATTCTGCCCTTCCTC-MGB
Probe2 VIC-ATTCTGCCATTTCCTC-MGB
Primer1 GAGAAGACAAGATGGCTGAACTCT
Primer2 GTCTTCGACTTGGGACTGCTT

対象者を年齢で 10 分割し、それぞれの階級における遺伝子多型頻度を χ 二乗分析で比較した。血

圧、高感度C反応性蛋白 (hsCRP)、上腕一足首脈波伝搬速度 (baPWV)、頸動脈内膜中膜複合厚 (IMT) についても年齢間比較を行うことでレファレンスとした。

(倫理面への配慮)

愛媛大学医学部ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会において研究課題；生活習慣病と動脈硬化性疾患の発症要因の探索として承認を得ている(平成14年9月12日付)。対象者には、事前に十分な主旨説明の上、書面にて同意書を得た。個人情報、所定の手続きに則って匿名化し管理している。これらはヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守したものであり、本研究における倫理面への配慮は十分であると判断した。

C. 研究結果

対象者の臨床背景を表1に、年齢分布を図1に示した。年齢階層別の遺伝子多型頻度を検討するために、年齢を基準として対象者を10分割した。各年齢階層における平均年齢、収縮期血圧、hsCRP、baPWV、IMTを図2～6に示した。

表1 対象者の臨床背景

年齢 (歳)	61 ± 14
性別 (男/女)	1259/1639
Body mass index (kg/m ²)	23 ± 3
収縮期血圧 (mmHg)	138 ± 22
拡張期血圧 (mmHg)	81 ± 12
総コレステロール (mg/dl)	201 ± 35
HDL コレステロール (mg/dl)	61 ± 16
中性脂肪 (mg/dl)	116 ± 80
空腹時血糖 (mg/dl)	100 ± 26

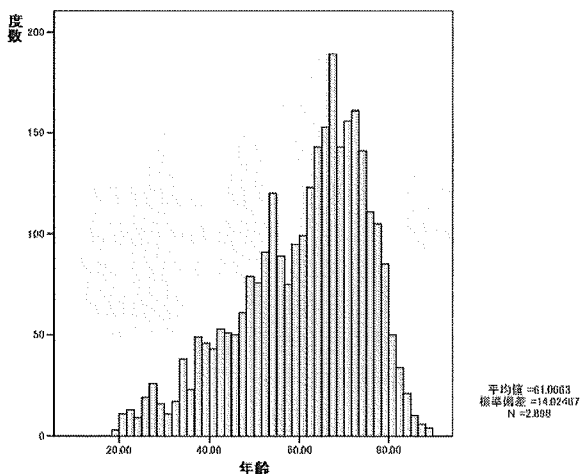


図1 対象者の年齢分布

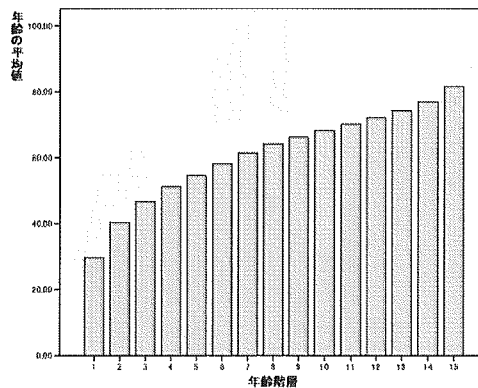


図2 年齢階級別平均年齢 (歳)

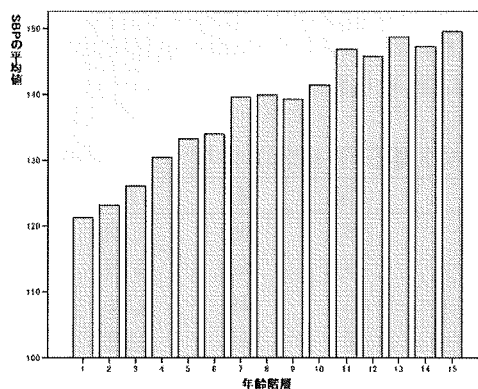


図3 年齢階級別平均収縮期血圧 (mmHg)

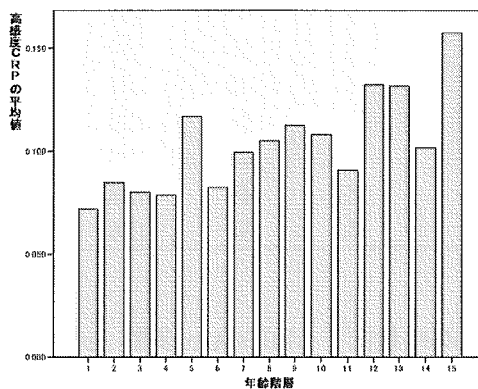


図4 年齢階級別平均 hsCRP 濃度 (mg/dl)

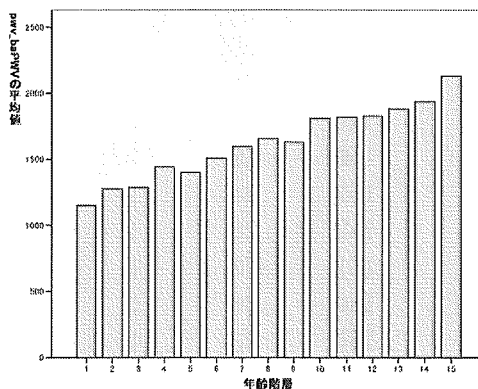


図5 年齢階級別平均 baPWV (cm/sec)

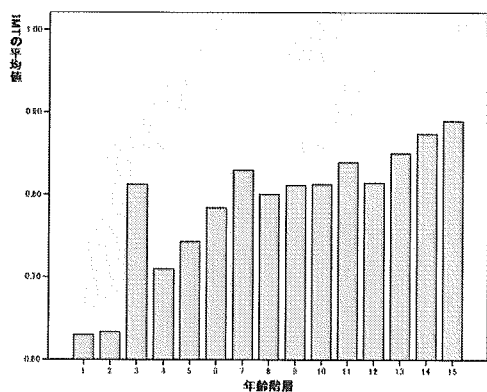


図6 年齢階級別平均IMT (mm)

年齢階級別の遺伝子多型頻度を表2～5に示した。いずれにおいても年齢と遺伝子多型との間に有意差は認められなかった。

表2 AGT 遺伝子 M235T 多型 (p=0.439)

階級	MM	MT	TT	計
1	9	59	119	187
2	9	56	119	184
3	6	49	131	186
4	7	57	122	186
5	7	56	116	179
6	3	58	125	186
7	2	50	133	185
8	3	50	133	186
9	9	63	111	183
10	3	56	130	189
11	7	46	131	184
12	9	46	129	184
13	9	55	123	187
14	8	48	136	192
15	3	57	125	185

表3 eNOS 遺伝子 Glu298Asp 多型 (p=0.142)

階級	Asp	Asp/Glu	Glu	計
1	153	31	0	184
2	150	39	0	189
3	148	35	2	185
4	151	31	5	187
5	151	35	0	186
6	148	36	1	185
7	146	39	3	188
8	159	28	2	189
9	152	34	1	187
10	157	28	1	186
11	151	28	1	180
12	150	36	0	186
13	157	23	1	181
14	166	26	0	192
15	156	32	0	188

表4 MTHFR 遺伝子 C677T 多型 (p=0.380)

階級	TT	TC	CC	計
1	66	89	33	188
2	77	84	29	190
3	77	75	34	186
4	76	89	25	190
5	66	82	37	185
6	77	78	28	183
7	73	92	25	190
8	72	82	38	192
9	79	76	35	190
10	70	99	23	192
11	80	82	22	184
12	67	96	23	186
13	80	76	33	189
14	67	101	27	195
15	67	89	28	184

表5 ADD1 遺伝子 Gly460Trp 多型 (p=0.998)

階級	Gly	Gly/Trp	Trp	計
1	40	84	66	190
2	32	92	68	192
3	35	89	66	190
4	35	94	63	192
5	30	86	72	188
6	35	90	65	190
7	35	89	67	191
8	32	85	76	193
9	29	85	73	187
10	32	94	64	190
11	35	90	60	185
12	38	90	58	186
13	39	83	67	189
14	40	85	71	196
15	34	86	66	186

D. 考察

本研究では、愛媛県下における超百寿者およびその兄弟姉妹を集積し、健康長寿の遺伝的背景を明らかにすることを目的としている。本年度は、その前段階として、愛媛県下の一般地域住民を対象とし、既報の動脈硬化性疾患感受性遺伝子多型と加齢との相関を検討した。

今回検討した4つの遺伝子多型は、いずれも高血圧や動脈硬化性疾患の感受性遺伝子多型であることが報告されている。日本人の死因の3割強を動脈硬化性疾患が占めることから、これら遺伝子多型頻度が、加齢とともに変化することが予想

されたが、いずれにおいても有意な相関は認められなかった。

他方、血圧や PWV、IMT などの動脈硬化性マーカーは、いずれも加齢に伴って有意に増加しており、健康長寿を達成する上で、動脈硬化は重要なファクターであることが伺える。今後、百寿者サンプルの集積を進めるとともに、その遺伝子解析にあたっては、動脈硬化性マーカーあるいはその背景因子との遺伝-環境相互作用も踏まえた検討が必要であることが示唆された。

E. 結論

一般地域住民において、AGT 遺伝子 M235T 多型、eNOS 遺伝子 Glu298Asp 多型、MTHFR 遺伝子 C677T 多型、ADD1 遺伝子 Gly460Trp 多型の寿命への影響は少ない。健康長寿の遺伝的背景を明らかにするには、より長寿者を対象とし環境因子を加味した検討が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

6. 論文発表

- Abe M, Wu Z, Yamamoto M, Jin JJ, Tabara Y, Mogi M, Kohara K, Miki T, Nakura J. Association of dopamine beta-hydroxylase polymorphism with hypertension through interaction with fasting plasma glucose in Japanese. *Hypertens Res.* 2005;28:215-21.

2. 学会発表

1, The American Society of Hypertension 20th Annual Scientific Meeting New York, USA, May14-18, 2005

Genetic risk factors for arterial stiffness. Kohara K, Tabara Y, Nagai T, Nakura J, and Miki T.

2, 第 47 回日本老年医学会学術集会 平成 17 年 6 月 15 日~17 日 東京

加齢に伴う腎機能低下に関連する遺伝要因の検索: J-SHIPP 研究 小原克彦・田原康玄・永井勲久・伊賀瀬道也・名倉 潤・三木哲郎

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究補助金（長寿科学総合研究事業）
総括・分担研究報告書

平成17年度の総括と18年度の計画
—百寿者調査の将来展望—

主任研究者 広瀬信義 慶應義塾大学医学部内科（老年内科）講師
分担研究者 三木哲郎 愛媛大学医学部老年科 教授
権藤恭之 東京都老人総合研究所 研究員
小島俊男 理化学研究所比較システム解析研究チーム チームリーダー

研究要旨

百寿者調査の意義については、1) 急増しており5000人に1人の割合で存在すること、2) 様々な障害や機能低下を持つ百寿者が多いことなどから、健康長寿モデルではないと考える研究者が増えてきた。そのため新しい研究方向が模索されている。この新しい研究方向としては、1) 百寿者の同胞、2) 百寿者の子供、3) supercentenarian study (110歳以上者)、4) semisupercentenarian study (105歳以上者)、5) 超高齢者調査などが行われている。これらの目的は、1) 人の究極の加齢現象を明らかにする、2) 健康長寿達成の秘訣（遺伝的、環境的）を明らかにする、3) 抗老化物質の同定、4) 海外との比較により世界共通（universal）と地域特有（local）な老化要因を明らかにすることにある。これらの検討を通して、科学的に根拠のある抗老化療法の確立を目指したい。

A, はじめに

我々は平成11年より13年にかけて、百寿者の多面的検討とその国際比較というテーマで東京都内在住の百寿者調査を始めた。残念なことに14年度以降長寿科学総合研究事業よりの研究費が採択されなかったが、データのクリーニング、予後調査を行ってきた。さらに105歳以上者（超百寿者）の調査を行ってきた。百寿者調査は約30年前より世界各地で行われてきた。しかし百寿者の急増、様々な健康状態の百寿者の存在などによりすべての百寿者は健康長寿のモデルではないと考える研究者が増えて

きた。このために色々な研究が行われるようになってきた（表1）。この章では新しい百寿者研究の方向についてレビューし今年のデータを基に次年度以降の展望について述べる。

B, 百寿者調査の新しい動向

B-1, 百寿者は長寿モデルか？

百寿者は急激に増加しており、現在日本では5000人に1人の割合で生存する。同年代の人が百歳に到達する割合は260名に1人である。章でみたように百寿者の98%は何らかの病気を持っている。認知症もなく完全に自立した百寿

者は20%に満たない。これらのデータから百寿者は今まで考えられていたような健康長寿モデルではないこと、さらに今の中老年者の多くが百歳まで到達できる事が予想されていることより、百寿者調査の意義が問われている。同じ考えは海外の百寿者研究者の中でも共有されている。Vaupelらは1998年にヨーロッパ、日本など、生年月日が信頼できる国の100歳以上者の死亡率変化を調べた。105歳を越えると死亡率はGompertz 曲線からずれて、死亡率が低下することを報告した。我々の解析でも日本において同様の現象が観察された。即ち105歳以上者は人の長寿モデルであること、100歳は正常老化の最終像であることが示唆された。

B-2, 新しい百寿者調査の動向とその目的

表1に現在行われている超高齢者(百寿者)調査について示した。

アメリカ NewEngland 地方で百寿者調査を行っていた Tom Perls らのグループは百寿者の家系を調べ遺伝素因の強い長寿者を収集し長寿遺伝子の同定を試みている。遺伝素因の強い長寿者を収集する調査は EU9ヶ国13施設で2004年よりイタリア Franceschi 教授を主任研究者として開始された。本研究も百寿者とその長寿同胞の収集調査を行っている。

百寿者は機能から見ると非常に不均一である事は本報告書で述べた。また生活歴、食生活などの環境要因も様々である。海外、特にアメリカでは人の流入出(移民による)が多く遺伝的にも不均一であることが予想される。これらのことを考慮して Barzilai らは社会文化的、遺伝的により均一である集団 (Ashkenazi Jew) を対象に超高齢者の調査を行っている。

Vaupel を代表とする Demographer らは、実際に、人の死亡率が105歳を越えると低下していくかを知るために supercentenarian study を開始した。世界中で110歳以上者を収集し、年齢の

確認を行い、死亡率とその加齢による変化、人の最長寿命年齢の確認などを行っている。

我々は、人の長寿モデルと考えられる105歳以上者(超百寿者)を対象とする調査を開始した。この理由としては、人の長寿モデルであること、解析に必要な人数の調査が可能であることである。この年齢層をターゲットに健康長寿関連遺伝素因の検討を行っていく予定である。Perls らは100歳の子供調査を行っている。百寿者調査は横断調査であり、retrospective な調査である。100歳の子供を調べることにより縦断で、prospective な調査を行うことが目的の一つである。Bradley Willcox らは沖縄百寿者調査を行ってきたが、百寿者達成の条件を検討するための縦断調査を計画している。

さらに急増する超高齢者を縦断的に調査する研究も行われている。この目的はひとの超高齢期において医生物的、心理的变化がどの様なものか、どの様に加齢による機能低下に適応していくかを調べることにある。この検討を通して百寿者、超百寿者の特殊性が明らかに出来ると考えられる。

各国で百寿者をはじめとする超高齢者の調査が行われているが、様々な観点から百寿者を比較する研究は行われていない。認知機能、ADL などの比較はあるが、生活歴、病歴、性格、幸福感などの様々な背景因子の比較は行われていない。この理由として共通の評価方法を使用していないことが挙げられる。我々は1997年より国際百寿者調査研究 (international centenarian consortium: ICC、Prof. Poon at Georgia, Prof. Martin at Iowa, Prof. Park at Seoul、DrRott at Heidelberg などが主要なメンバーである) に参加して国際比較のための protocol の検討を行った。この準備をふまえて前回の百寿者調査を実施した(百寿者の多面的検討とその国際比較)。我々の調査は国際比較が可能な形で行った。さらに予後まで含めたデータベース構築がほぼ完了に近

づいている。従ってアメリカ、ドイツ、韓国の百寿者比較が可能となった。文化的、社会的に異なる世界各国で高齢化が進行している。人の老化には生物学的な要因と社会文化的な要因が存在する。食習慣、高齢者に対する考え、社会の医療福祉制度、年金制度が異なれば寿命に大きな影響を与えるものと考えられる。従来の百寿者(超高齢者)研究では主として生物学的な要因の検討が行われ発表されてきた。共通の protocol で環境因子を評価して、急増する百寿者を対象に調査を行い、比較を行うことが少なくとも ICCメンバーの調査では可能となっている。この比較を行うことにより、文化社会因子に影響される local な老化因子と世界中で観察される universal な因子が明らかになり、世界全体で進行している高齢者対策に重要な手がかりとなろう。

海外比較を取り上げたが当然国内比較の大切で、我々の直接の関わりがある問題である。本研究では東京地区と愛媛地区の調査比較を目的の一つとしている。

表1 百寿者調査の新しい戦略

- ・ 百寿者中の特別な集団を調べる
 - 百寿者とその長寿同胞(Puca A, et al. 2001)
 - 文化的にも遺伝的にも均一な集団を調べる(Barzilai N, et al. 2003)
 - 110歳以上(survivors beyond 110 years old)(Vaupel, et al. 2001)
 - 105歳以上者(semisupercentenarian)
 - 百寿者の子供の調査(Perls, et al.)
- ・ 縦断調査の重要性

C, 来年度の計画

研究の方向性についてBで述べたが、これらの議論をふまえて次年度(以降)の研究計画を明らかにしたい(図1)。

次年度の研究計画は大きく分けて三つの研究からなる。

一つは人長寿モデルである超百寿者と若年対照

群を対象とした高密度 SNP による whole genome scan である。全ゲノム相関解析により、従来の候補遺伝子検討による相関解析とは異なった遺伝子が浮かび上がることが予想される。多型性の異なる遺伝子の構造、機能、合成の解明を行うことにより科学的な根拠に基づいた抗老化医療が確立できるものと考えられる。本年度の研究目的は多型性の異なる遺伝子のリストを完成し公表することである。このリストが老化研究の方向性を決める上で重要な役割をすると考える。構造、機能、合成の解明は将来の課題となる。

第二の研究は国際比較である。詳細なデータベースが構築された日本(東京百寿者調査;TCS)とアメリカ(Georgia Centenarian study)で比較を行うことによりどの因子が local であるか、また universal 因子は何かを明らかに出来ることが予想される。またこの研究が世界中で比較研究が行われるきっかけになることを期待したい。

第3の研究としては、国内比較研究と超高齢者と百寿者の比較研究である。愛媛地区での調査と東京地区と比較して行う予定である。

D, 謝辞

本調査にこころよく協力していただいた百寿者、超百寿者、その家族の方々、介護提供者に深く感謝申し上げます。これらの方の惜しみない協力がなければこの研究は実行できませんでした。この方々の暖かいご協力を受けて、いただいたデータを今後の高齢者医療・福祉、抗老化療法確立のために役立てていきたいと強く考えております。