

研究で示されたような歩行の基礎的資料を検討し、高年者のADLを阻害する危険因子の一つである歩行中の転倒との関連を評価することが今後の課題である。

## E. 結論

本研究は通常歩行中の床反力ピーク値に関して、加齢変化の性差を横断的に評価し、中高年者の歩行特性を検討した。その結果、鉛直方向の床反力ピーク値に加齢変化の性差が認められた。したがって、男女とも加齢によって身体重心の上下運動が小さくなるが、その変化は女性の方が大きいことを示唆した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Iwao N, Iwao S, Muller DC, Koda M, Ando F, Shimokata H, Kobayashi F, Andres R: Differences in the relationship between lipid CHD risk factors and body composition in Caucasians and Japanese. *Int J Obes* 29(2); 228-235, 2005.

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

Kozakai R., Doyo W., Tsuzuku S., Yabe K., Miyamura M., Ikegami Y., Ando F., Niino N., Shimokata H. Relationships of muscle strength and power with leisure-time physical activity and adolescent exercise in middle-aged and

elderly Japanese women. *Geriatrics and Gerontology International* 5: 182-188, 2005.

小笠原仁美, 新野直明, 安藤富士子, 下方浩史: 中年期地域住民における転倒の発生状況. *保健の科学*. 47(4):301-305, 2005.

小坂井留美, 道用亘, 安藤富士子, 下方浩史, 池上康男: 中高年者における余暇身体活動および青年期の運動経験と骨密度との関連. *総合保健体育科学* 28(1): 1-7, 2005.

道用亘, 小坂井留美, 安藤富士子, 下方浩史, 布目寛幸, 池上康男: 中高年者における歩行動作の特徴. *総合保健体育科学* 28(1): 37-45, 2005.

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

Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H: Association of a -1997G→T polymorphism of the collagen I $\alpha$ 1 gene with bone mineral density in postmenopausal Japanese women. *Hum Biol* 77; 27-36, 2005.

Uchida Y, Nakashima T, Ando F, Niino N, Shimokata H: Is there a relevant effect of noise and smoking on hearing? *Int J Audiol*, 44(2), 86-91, 2005.

Asano K, Nomura H, Iwano M, Ando F,

- Niino N, Shimokata H, Miyake Y : Relationship between astigmatism and aging in middle-aged and elderly Japanese. *Jpn J Ophthalmol.* 49(2): 127-133, 2005.
- 福川康之, 西田裕紀子, 中西千織, 坪井さとみ, 新野直明, 安藤富士子, 下方浩史: 友人との死別が成人期の抑うつに及ぼす影響—年齢および家族サポートの調節効果—. *心理学研究*, 76(1); 10-17, 2005.
- Yamada Y, Ando F, Shimokata H: Association of polymorphisms in CYP17, MTP, and VLDLR with bone mineral density in community-dwelling Japanese women and men. *Genomics* 86; 76-85, 2005.
- 西田裕紀子, 新野直明, 小笠原仁美, 安藤富士子, 下方浩史: 地域在住中高年者における転倒恐怖感の要因に関する縦断的検討. *日本未病システム学会雑誌*, 11(1):101-103, 2005.
- Okamura K, Ando F, Shimokata H. Serum total and free testosterone level of Japanese men: a population-based study. *Int J Urol* 12: 810-814, 2005.
- 安藤富士子: 閉じこもりの心理的・社会的要因とその対策. *日本リハビリテーション学会誌*, 42(10):684-690, 2005.
- 安藤富士子, 坪井さとみ: 高齢期の心とからだ. 上里一郎, 末松弘行, 田畑治, 西村良二, 丹羽真一(監修)メンタルヘルス事典. 235-242, 同朋舎 京都、2005.
- 下方浩史、安藤富士子: 老いるということ／個人差. 看護のための最新医学講座(第2版)第17巻 井藤英喜編 東京、中山書店 56-61, 2005.
- Yamada Y, Ando F, Shimokata H: Association of a microsomal triglyceride transfer protein gene polymorphism with blood pressure in Japanese women. *Int J Mol Med* 17(1):83-88, 2006.
- Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H: Effect of smoking habit on age-related changes in serum lipids: cross-sectional and longitudinal analysis in a Japanese large cohort. *Atherosclerosis* 185(1); 183-199, 2006.
- Suzuki Y, Ando F, Ohsawa I, Shimokata H, Ohta S: Association of alcohol dehydrogenase 2\*1 allele with liver damage and insulin concentration in the Japanese. *J Hum Genet* 51(1); 31-37, 2006.
- 今井具子, 安藤富士子, 新野直明, 下方浩史: 四訂および五訂日本食品標準成分表を用いて算出した栄養素等摂取量推定値の比較. *日本栄養・食糧学会誌*. 59(1): 21-29, 2006.
- 安藤富士子: 昼夜逆転のケア. 今日の治療指針 2006. 山口徹、北原光夫、福井次矢監修.p1116-1117. 医学書院、東京、2006.

Shimokata H, Ando F, Fukukawa Y, Nishita Y: Klotho gene promoter polymorphism and cognitive impairment. *Geriatr Gerontol Int*, 2006 (in press).

西田裕紀子、新野直明、福川康之、安藤富士子、下方浩史:地域在住高齢者の抑うつとの関連要因—日常活動能力に着目して—。日本未病システム学会雑誌(印刷中)。

下方浩史、安藤富士子、今井具子、中村美詠子:栄養摂取と骨密度減少との関連への遺伝子の影響に関する研究。日本未病システム学会雑誌(印刷中)。

安藤富士子、小坂井留美、道用亘、下方浩史:閉経女性の体力と骨密度の関連にMMP-12(A-82G)が及ぼす影響。日本未病システム学会雑誌(印刷中)。

安藤富士子、下方浩史:中高年者の多価不飽和脂肪酸摂取と抑うつ—「老化に関する長期縦断疫学調査」の結果から—。基礎老化学会誌。(印刷中)

安藤富士子:高齢者の看護・介護。飯島節、鳥羽研二監修。老年医学テキスト。南江堂。東京。(印刷中)

安藤富士子、下方浩史:中高年者の口腔保健と喫煙～喫煙は8020達成の阻害因子～。はち・まる・に・まる。(財)8020 推進財団、東京。(印刷中)

## 2.学会発表

今井具子、安藤富士子、中村美詠子、下方浩史:地域在住中高年者の栄養補助食品摂取状況—縦断的検討—。第59回日本栄養・食糧学会。東京。2005年5月14日。

Kozakai R, Doyo W, Ando F, Shimokata H.: Age-related changes of postural stability and physical function in middle-aged and elderly Japanese. The 8th Asian Federation Sports Medicine Congress. Tokyo. May 12<sup>th</sup>, 2005.

安藤富士子:食事・栄養と中高年者の健康。第5回日本抗加齢医学会総会シンポジウム「EBMに基づいたアンチエイジング医学」。京都、2005年6月11日。

安藤富士子、小坂井留美、道用亘、下方浩史:体力・運動と骨量との関連に遺伝子多型が及ぼす影響。第47回日本老年医学会学術集会。東京、2005年6月16日。

道用亘、小坂井留美、安藤富士子、下方浩史:中高年者における速歩行中の速度と下肢関節ピークトルクの関連。第47回日本老年医学会学術集会。東京、2005年6月16日。

小坂井留美、北村伊都子、甲田道子、道用亘、新野直明、安藤富士子、下方浩史:中高年者における sarcopenia 指標と身体機能との関連。日本老年医学会第47回大会。東京、2005年6月17日。

安藤富士子:閉じこもりの精神・心理的側面。

第 42 回日本リハビリテーション医学会学術集会シンポジウム「廃用症候群のリハビリテーション」. 金沢、2005 年 6 月 17 日.

福川康之, 西田裕紀子, 安藤富士子, 中西千織, 坪井さとみ, 下方浩史: 中高年地域住民の対人関係と死亡リスクとの関連. 日本老年社会科学会第 47 回大会. 東京, 2005 年 6 月 17 日.

西田裕紀子, 福川康之, 安藤富士子, 中西千織, 坪井さとみ, 新野直明, 下方浩史: 地域在住中高年者の知的機能と余暇活動との関連. 日本老年社会科学会第 47 回大会. 東京, 2005 年 6 月 17 日.

Fukukawa Y, Nishita Y, Ando F, Nakanishi C, Tsuboi S, Kozakai R, Shimokata H.: Stress, Social Interactions, and Depressive Symptoms among Japanese Middle-aged and Older Adults. The 18th World Congress of the International Association of Gerontology. Rio de Janeiro, June 2005.

Doyo, W, Kozakai R, Ando F, Shimokata, H.: Age-associated gender differences in walking among middle-aged and elderly adults in Japan. The 18th World Congress of the International Association of Gerontology. Rio de Janeiro, June, 2005.

Kozakai R, Kitamura I, Koda M, Doyo W, Niino N, Ando F, Shimokata H: Relationship between appendicular skeletal muscle mass and physical function in Japanese elderly. The 18th World Congress of the

International Association of Gerontology. Rio de Janeiro, June 2005.

福川康之, 西田裕紀子, 丹下智香子, 安藤富士子, 中西千織, 坪井さとみ, 下方浩史: 中高年期のストレス・対人関係と抑うつとの関連. 第 69 回日本心理学会. 東京, 2005 年 9 月 10 日.

西田裕紀子, 福川康之, 丹下智香子, 安藤富士子, 中西千織, 坪井さとみ, 新野直明, 下方浩史: 成人中後期女性のライフイベントと日常苛立ち事経験. 第 69 回日本心理学会. 東京, 2005 年 9 月 10 日.

西田裕紀子, 新野直明, 福川康之, 安藤富士子, 下方浩史: 地域在住中高年者における‘転倒恐怖感による行動制限’と関連する要因の検討. 第 64 回日本公衆衛生学会. 北海道, 2005 年 9 月 15 日.

安藤富士子, 小坂井留美, 下方浩史: 地域在住中高年女性の尿失禁関連要因 ~ 腹部肥満は肥満よりも強い関連要因か ~. 第 64 回日本公衆衛生学会. 北海道, 2005 年 9 月 15 日.

西田裕紀子, 新野直明, 小笠原仁美, 福川康之, 安藤富士子, 下方浩史: 地域在住中高年者における転倒恐怖感の要因に関する縦断的検討. 第 9 回高齢者介護・看護・医療フォーラム. 東京, 2005 年 10 月 8 日.

安藤富士子, 福川康之, 西田裕紀子, 下方浩史: 地域在住中高年者の「閉じこもり」関連要因の年代別特徴. 第 9 回高齢者介護・

看護・医療フォーラム, 東京, 2005年10月8日.

安藤富士子、北村伊都子、小坂井留美、下方浩史:「閉じこもり」の身体組成の特徴～「閉じこもり要因としての身体的症状との関連～. 第26回日本肥満学会. 北海道, 2005年10月14日.

北村伊都子、小坂井留美、甲田道子、安藤富士子、下方浩史:中高年者の脂肪と筋量—Sarcopenic Obesity と加齢変化に関する検討. 第26回日本肥満学会. 北海道, 2005年10月14日.

福川康之、西田裕紀子、安藤富士子、今井具子、中村美詠子、下方浩史:中高年期の抗酸化ビタミン摂取と認知機能との関連. 第16回日本疫学会大会. 名古屋. 2006年1月24日.

今井具子、中村美詠子、安藤富士子、下方浩史:栄養調査における栄養補助食品について—栄養素を含む処方薬の実態—. 第16回日本疫学会大会. 名古屋. 2006年1月24日.

道用 亘、小坂井留美、安藤富士子、下方浩史:中高年者における歩行中の床反力特性—加齢変化とその性差—. 第16回日本疫学会大会. 名古屋. 2006年1月23日.

小坂井留美、北村伊都子、甲田道子、道用亘、安藤富士子、下方浩史:中高年者における筋量と脂肪量による体格分類とその筋力特性—Sarcopenia の評価に向けた基礎

的検討—. 第16回日本疫学会大会. 名古屋. 2006年1月23日.

西田裕紀子、新野直明、福川康之、安藤富士子、下方浩史:地域在住高齢者の抑うつとの関連要因—日常活動能力に着目して—. 第12回日本未病システム学会. 大阪. 2006年1月27日.

下方浩史、安藤富士子、今井具子、中村美詠子:栄養摂取と骨密度減少との関連への遺伝子の影響に関する研究. 第12回日本未病システム学会. 大阪. 2006年1月28日.

安藤富士子、小坂井留美、道用亘、下方浩史:閉経女性の体力と骨密度の関連にMMP-12(A-82G)が及ぼす影響. 第12回日本未病システム学会. 大阪. 2006年1月28日.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得  
なし

2. 実用新案登録  
なし

3. その他  
なし

（研究協力者）

下方浩史（国立長寿医療センター疫学研究部）

小坂井留美（国立長寿医療センター疫学研究部）

表1. 対象の特性 (Student t検定)

	男性		女性		p
人数 (人)	1204		1174		-
年齢 (歳)	60.0	± 11.7	59.7	± 12.0	ns
身長 (cm)	165.6	± 6.5	152.2	± 6.1	<0.001
体重 (kg)	63.7	± 9.7	52.6	± 8.3	<0.001

平均値±標準偏差

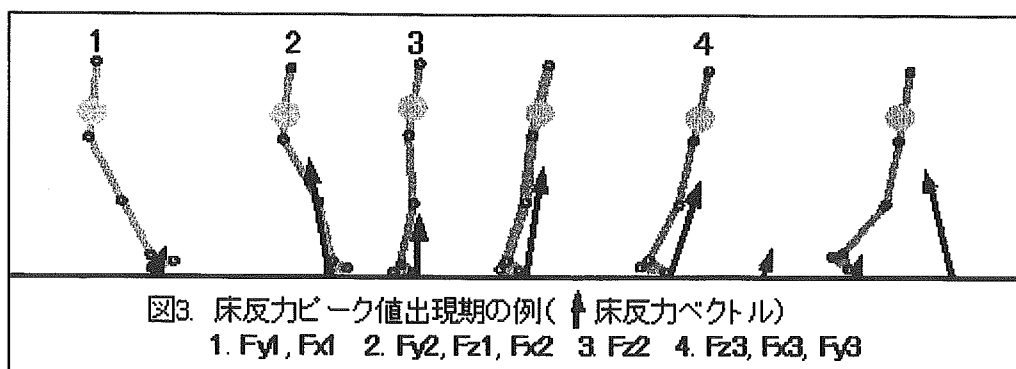
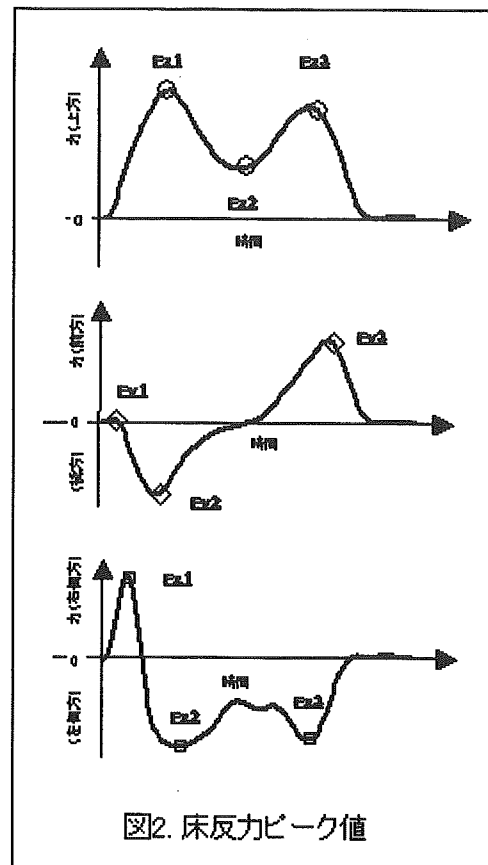
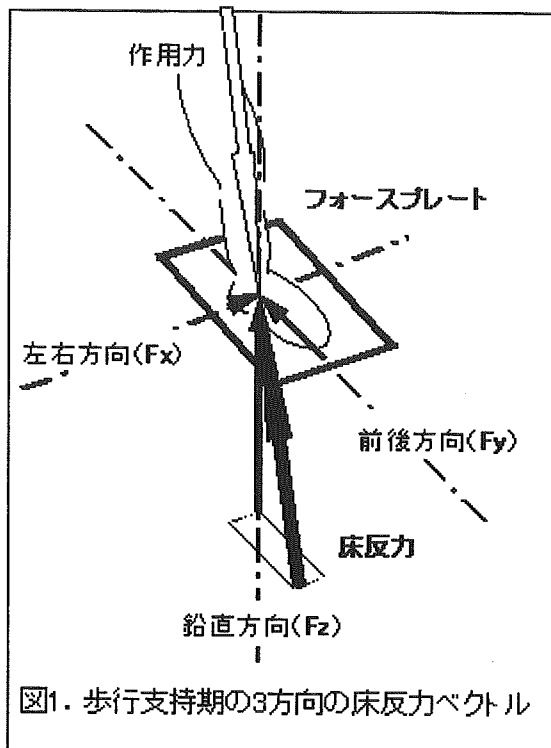
表2. 男女別にみた通常歩行時の床反力ピーク値 (Student t検定)

床反力ピーク値 (%:体重比)	男性		女性		p
鉛直方向					
Fz1	126.9	± 16.7	127.6	± 14.4	n.s.
Fz2	62.5	± 10.6	65.2	± 10.4	<0.001
Fz3	112.2	± 9.8	110.7	± 8.9	<0.001
前後方向					
Fy1	2.0	± 1.6	1.4	± 1.3	<0.001
Fy2	-24.4	± 5.7	-24.6	± 5.2	n.s.
Fy3	24.5	± 4.5	24.2	± 4.4	n.s.
左右方向					
Fx1	4.5	± 2.2	5.1	± 2.4	<0.001
Fx2	-5.2	± 2.1	-5.7	± 1.9	<0.001
Fx3	-5.9	± 2.0	-3.7	± 1.7	<0.001

平均値 ± 標準偏差

表3. 男女別にみた通常歩行時の床反力ピーク値と年齢との関係  
(ピアソンの相関係数)

年齢	男性	p	女性	p
鉛直方向				
Fz1	-0.06	n.s.	-0.24	<0.001
Fz2	0.15	<0.001	0.40	<0.001
Fz3	-0.14	<0.001	-0.36	<0.001
前後方向				
Fy1	0.00	n.s.	-0.05	n.s.
Fy2	0.15	<0.001	0.29	<0.001
Fy3	-0.25	<0.001	-0.46	<0.001
左右方向				
Fx1	0.07	<0.05	0.13	<0.001
Fx2	-0.04	n.s.	0.04	n.s.
Fx3	-0.11	<0.001	-0.04	n.s.



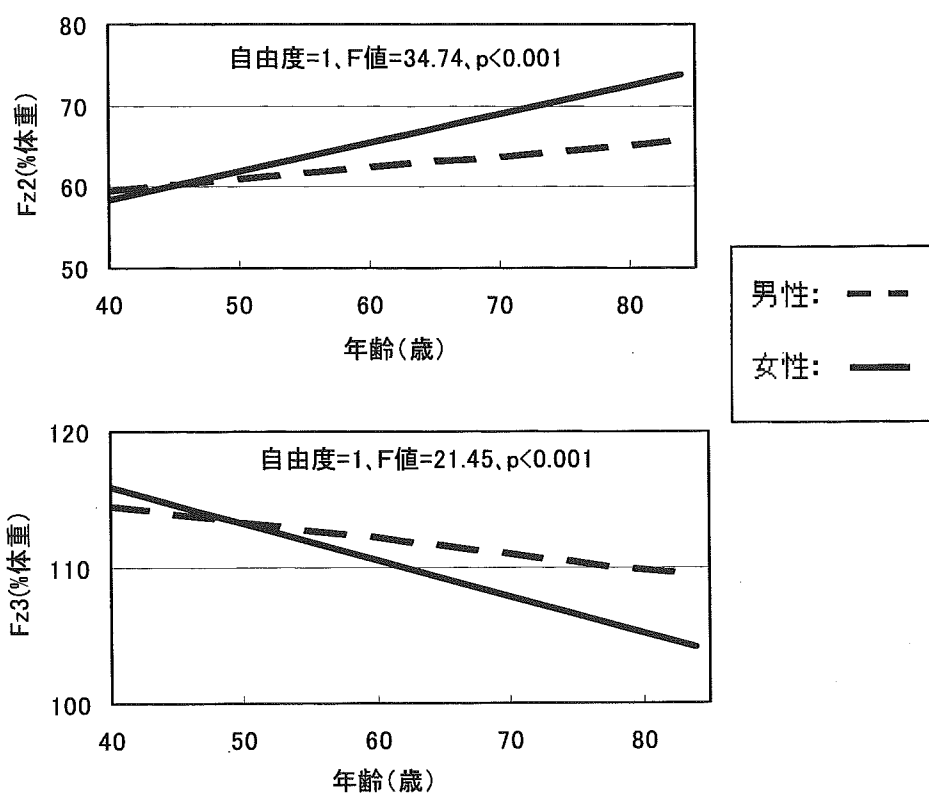


図4. 通常歩行中の鉛直床反力ピーク値Fz2、Fz3(%:体重比)における加齢変化の性差(共分散分析).



## Ⅲ. 研究成果の刊行に 関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
下方浩史	老化に対する遺伝的要因と生活習慣の関わり	長寿科学振興財団	Advances in Aging and Health Research 2005 のばそう健康寿命－老化と老年病を防ぎ、介護状態を予防する。	長寿科学振興財団	愛知	2005	19-28
下方浩史	高齢者の定義および人口動態	大内尉義	老年学(第2版). 標準理学療法・作業療法学. 専門基礎分	医学書院	東京	2005	37-44
下方浩史	高齢者の栄養と食生活	沖増 哲	ウエルネス公衆栄養学 第6版	医歯薬出版	東京	2005	199-210
下方浩史	栄養疫学の考え方と方法	沖増 哲	ウエルネス公衆栄養学 第6版	医歯薬出版	東京	2005	35-60
下方浩史	公衆栄養学における情報処理をどうおこなうか	沖増 哲	ウエルネス公衆栄養学 第6版	医歯薬出版	東京	2005	64-70
下方浩史、安藤富士子	老いるということ／個人差	井藤英喜	看護のための最新医学講座(第2版) 第17巻	中山書店	東京	2005	56-61
安藤富士子、坪井さとみ	高齢期の心とからだ	上里一郎, 末松弘行, 田畑治, 西村良二, 丹羽真一	メンタルヘルス事典	同朋舎	京都	2005	235-242
安藤富士子	昼夜逆転のケア	山口徹、北原光夫、福井次矢	今日の治療指針 2006	医学書院	東京	2006	1116-1117
下方浩史	EURODEM	平井俊策	老年期痴呆ナビゲーター	メディカルレビュー社	東京		印刷中
小坂井留美、下方浩史	スポーツと長寿	長寿科学健康財団	Advances in Aging and Health Research 2006 健康長寿と運動	長寿科学健康財団	愛知		印刷中
下方浩史	疫学	内山 靖	標準理学療法学・作業療法学. 専門分野 基礎理学療法	医学書院	東京		印刷中
安藤富士子	高齢者の看護・介護	飯島節、鳥羽研二	老年医学テキスト	南江堂	東京		印刷中
安藤富士子	高齢者の看護・介護	飯島節、鳥羽研二	老年医学テキスト	南江堂	東京		印刷中

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻数	ページ	出版年
Yamada Y, Ando F, Shimokata H	Association of a microsomal triglyceride transfer protein gene polymorphism with blood pressure in Japanese women	Int J Mol Med	17(1)	83-88	2006
小笠原仁美、新野直明、安藤富士子、下方浩史	中年期地域住民における転倒の発生状況	保健の科学	47(4)	301-305	2005
Miyasaka K, Kawanami T, Shimokata H, Ohta S, Funakoshi A	Inactive aldehyde dehydrogenase-2 increased the risk of pancreatic cancer among smokers in a Japanese male population.	Pancreas	30(2)	95-98	2005
Shimokata H, Ando F, Niino N, Miyasaka K, Funakoshi A	Cholecystokinin A receptor gene promoter polymorphism and intelligence.	Ann Epidemiol	15(3)	196-201	2005
Uchida Y, Nakashima T, Ando F, Niino N, Shimokata H	Is there a relevant effect of noise and smoking on hearing?	Int J Audiol	44	86-91	2005
Iwao N, Iwao S, Muller DC, Koda M, Ando F, Shimokata H, Kobayashi F, Andres R	Differences in the relationship between lipid CHD risk factors and body composition in Caucasians and Japanese.	Int J Obes	29(2)	228-235	2005
Kozakai R, Doyo W, Tsuzuku S, Yabe K, Miyamura M, Ikegami Y, Ando F, Niino N, Shimokata H	Relationships of muscle strength and power with leisure-time physical activity and adolescent exercise in middle-aged and elderly Japanese women.	Geriatrics and Gerontology International	5	182-188	2005
Suzuki Y, Ando F, Ohsawa I, Shimokata H, Ohta S	Association of alcohol dehydrogenase 2*1 allele with liver damage and insulin concentration in the Japanese.	J Hum Genet	51(1)	31-37	2006
内田育恵、下方浩史	高齢者と難聴－疫学調査の結果から	Aging and Health	14(1)	11-14	2005
下方浩史	超高齢者医療の重要性. 公衆衛生・社会医学的視点から	J Integrated Med	16(2)	102-105	2006
Okamura K, Ando F, Shimokata H	Serum total and free testosterone level of Japanese men: a population-based study	Int J Uro	12	810-814	2005
今井具子, 安藤富士子, 新野直明, 下方浩史	四訂および五訂日本食品標準成分表を用いて算出した栄養素等摂取量推定値の比較	日本栄養・食糧学会誌	59(3)	21-29	2006
西田裕紀子, 新野直明, 小笠原仁美, 安藤富士子, 下方浩史	地域在住中高年者における転倒恐怖感の要因に関する縦断的検討	日本未病システム学会雑誌	11(1)	101-103	2005
Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H	Effect of smoking habit on age-related changes in serum lipids: cross-sectional and longitudinal analysis in a Japanese large cohort	Atherosclerosis	185(1)	183-199	2006
福川康之, 西田裕紀子, 中西千織, 坪井さとみ, 新野直明, 安藤富士子, 下方浩史	友人との死別が成人期の抑うつに及ぼす影響—年齢および家族サポートの調節効果—	心理学研究	76(1)	10-17	2005

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻数	ページ	出版年
道用亘、小坂井留美、安藤富士子、下方浩史、布目寛幸、池上康男	中高年における歩行動作の特徴	総合保健 体育科学	28(1)	37-45	2005
Asano K, Nomura H, Iwano M, Ando F, Niino N, Shimokata H, Miyake Y	Relationship between astigmatism and aging in middle-aged and elderly Japanese	Jpn J Ophthalmol	49(2)	127-133	2005
小坂井留美、道用亘、安藤富士子、下方浩史、池上康男	中高年者における余暇身体活動および青春期の運動経験と骨密度との関連	総合保健 体育科学	28(1)	1-7	2005
Kuzuya M, Kanda S, Koike T, Suzuki Y, Satake S, Iguchi A.	Lack of correlation between total lymphocyte count and nutritional status in the elderly.	Clin Nutr	24	427-432	2005
Kuzuya M, Kanda S, Koike T, Suzuki Y, Satake S, Iguchi A.	Evaluation of Mini-Nutritional Assessment for Japanese frail elderly	Nutrition	21	498-503	2005
安藤富士子、下方浩史	中高年者の口腔保健と喫煙－喫煙は8020達成の阻害因子	8020	5	94-95	2006
安藤富士子	閉じこもりの心理的・社会的要因とその対策	日本リハビリテーション 学会誌	42(10)	684-690	2005
吉田祐子, 杉浦美穂, 古名丈人, 吉田英世, 金憲経, 熊谷 修, 新開省二, 渡辺修一郎, 鈴木隆雄	地域在宅高齢者における運動習慣の継続と心拍数の縦断変化	体力科学	54(4)	295-304	2005
Ishizaki T, Yoshida H, Suzuki T, Watanabe S, Niino N, Ihara K, Kim H, Fujiwara Y, Shinkai S, Imanaka Y	Effects of cognitive function on functional decline among community-dwelling non-disabled older Japanese	Arch Gerontol Geriatr	42(1)	47-58	2006
Shimokata H, Ando F, Fukukawa Y, Nishita Y	Klotho gene promoter polymorphism and cognitive impairment	Geriatr Gerontol Int			印刷中
西田裕紀子, 新野直明, 福川康之, 安藤富士子, 下方浩史	地域在住高齢者の抑うつとの関連要因-日常生活能力に着目して	日本未病システム学会 雑誌			印刷中
安藤富士子、小坂井留美、道用亘、下方浩史	閉経後女性の体力と骨密度の関連にMMP-12(A-82G)遺伝子多型が及ぼす影響	日本未病システム学会 雑誌			印刷中
下方浩史、安藤富士子、今井具子、中村美詠子	栄養摂取と骨密度減少との関連への遺伝子の影響に関する研究	日本未病システム学会 雑誌			印刷中
下方浩史	高齢者の生活習慣はどこまで是正すべきか	日本老年医学会 雑誌			印刷中

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻数	ページ	出版年
Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H	Preproghrelin Leu72Met variant contributes to overweight in middle-aged men of a Japanese large cohort	Intern J Obes			印刷中
安藤富士子、下方浩史	中高年者の多価不飽和脂肪酸摂取と抑う つー「老化に関する長期縦断疫学調査」の 結果から	基礎老化 学会誌			印刷中

## IV. 研究成果の 刊行物・別刷

---

# 老化に対する遺伝的要因と生活習慣の関わり

国立長寿医療センター疫学研究部

下方 浩史



---

## はじめに

生物の寿命は遺伝子によって決められており、生物の種によって固有の寿命の長さがある。人間も生物である以上、最大寿命はせいぜい120歳が限度であろう。

人でも動物でも老化を促進させる遺伝子や、逆に長寿に結びつく遺伝子が実際に見つかっている。直接老化に影響を与えるのではなく、がんや動脈硬化など病気の原因になり、その結果、寿命を短くするような遺伝子の変異もある。しかしこうした遺伝子の多型があるとしても、単独の遺伝子多型だけでは説明できない。個人の持つ多種の遺伝子多型が寿命や老化、疾病の発症に、複雑な影響を与えている。さらに遺伝的素因のみでなく、生活・環境要因が遺伝素因と互いに影響しあって寿命を決めていく。

このため老化に関連する分子疫学的な研究には数多くの背景要因の相互作用を考慮した疫学的手法による解析が必要である。特定の疾患への罹患の危険率が遺伝子診断によってある程度予測できれば、発症する前に対象を絞っての効果的な対処が可能になり、疾病予防、早期治療および結果として医療費の低減に役立つものと期待できる。老化進行や老年病の素因としての遺伝子多型と環境要因の影響解明を目指す老化・老年病の分子疫学は今後の研究の進展が最も望まれる分野である。

本稿では、老化に関連する分子疫学研究の方法論と、我々の研究部で行っている長期縦断疫学研究の内容および分子疫学研究の成果について概説する。健康寿命を延ばすための課題として、寝たきりにならないこと脳の機能を保つことが重要である。長期縦断研究の中から得られている数多くの遺伝子多型に関する成果のうちから、本稿では特に健康寿命

---

プロフィール

Hiroshi Shimokata

1977年 名古屋大学医学部卒業 82年 名古屋大学大学院医学研究科修了、名古屋大学医学部老年科 86年 米国国立老化研究所 (NIA) Visiting Fellow 90年 広島大学原爆放射能医学研究所助教授 96年 国立長寿医療センター研究所疫学研究部長 専門分野は老年医学、疫学、長期縦断研究

に関わりの深い認知機能、骨塩量と遺伝子多型との関連について結果を中心に示す。

## 1. 老化の分子疫学研究の方法論

老化や老年病に関連する遺伝子の多型は、ほとんどの場合、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<sup>1)</sup>。

ヒトゲノムと老化、老年病の関連については患者集団と疾患を持たない対照集団との間で遺伝子多型の頻度を比較する患者対照研究がなされることが多い。患者対照研究はアソシエーション研究とも言われ、一般に数百人程度の比較的少数の患者と対照者での検討が可能であり、これまで多くの疾患や病態について遺伝子多型との関連を探る検討がなされてきた。しかし現在までのこうした検討では、多くの遺伝子の相互関係や環境要因などの背景因子までを考慮した研究はほとんどなされていなかった。

特定の疾患の兄弟での発症例を多数集めて、ゲノム全域を解析し、要因遺伝子を見つけだそうという方法が罹患同胞対連鎖解析である。しかしこの方法では、ある程度の領域にまで遺伝子座を絞り込むことはできるが、最終的な疾患遺伝子を同定することは困難である。罹患同胞対連鎖解析の方法論を用いて、メキシコ系アメリカ人の糖尿病患者でのカルpain10が疾患原因遺伝子であったとする報告が出されているが<sup>2)</sup>、他の集団での検討ではカルpain10が疾患罹患に関連することは否定的であるとの報告もある<sup>3)4)</sup>。糖尿病のように肥満や糖代謝に関わる数多くの遺伝子が発症に関わっており、少数の対象者数の検討で

は原因遺伝子をつかまえることは難しく、対象集団の質によって結果が大きく異なってしまうことも多い。

罹患同胞対連鎖解析では兄弟での発症例を数多く集めることが困難であること、一般に環境要因などを考慮していないこと、ゲノム全域の解析を行うことが必要であり、膨大な費用がかかること、それぞれの疾患の研究ごとに、その解析に適した集団を集める必要があること、などの問題点がある。多遺伝子が関与し、環境要因が大きく関わってくる老化や老年病についての検討の場合にはむしろ患者対照研究の方が適していると思われる。

老化や老年病に関連する各遺伝子多型の疾患発症への寄与率は一般に低く、多くの生活環境因子との交絡があるため、十分な人数での解析が必要である。また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の遺伝子多型の寄与の推定が求められる。多数の個体でこのような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。疫学及び統計的専門性を駆使して、臨床医学やヒトゲノムの専門家とともに多数の遺伝子多型と、老化・老年病に関連する多くの要因との総合的関連の評価を行う分子疫学的手法が必要である。

複数の遺伝子多型を組み合わせる疾患との関わりを検討するには数多くの対象者での検討が必要となる。例えば10%の者に変異があるような多型の場合、それを2種類組み合わせれば両方の変異を同時に持つ者は1%となる。両方の変異の相乗的な効果を判定するには、両方の変異を同時に持つ者を、解析を行うのに十分な数だけ得ることが必要であり、1つの遺伝子多型の場合に比べて多くの対象者が



必要となる。

従来、ヒトの遺伝子の数は10万近くあるのではないかとされていたが、最近の知見では3万くらいにとどまり、ひとつの遺伝子が多くの臓器で異なった役割を担っていると推定されている。例えばアポ蛋白E4の多型が、最初は脂質代謝や動脈硬化と関連するということが研究が始まり<sup>5)</sup>、やがてアルツハイマー病との関連が見つかった<sup>6)</sup>。さらに骨粗鬆症との関連も報告されている<sup>7)</sup>。老化・老年病に関する遺伝子は、ひとつの遺伝子が多くの疾患に影響を与え、その影響もさまざまな環境因子で異なってくると考えられる。

このようなことを考慮すると、少なくとも2,000人程度の中老年の一般住民を対象とした、出来れば無作為抽出された基礎集団を設定し、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、様々な環境因子、医学的所見、疾患マーカーの検査や臨床検査を実施し、さらに環境因子の経時的な影響をみるために、対象集団を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、老化、老年病研究の基礎集団を作り上げることが望ましい。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出来るという利点もある。

一般住民に普通にみられる老化に関連する疾患や障害などでは、基礎集団内でそうした疾患や障害をもつ者と持たない者の間での患者対照研究や、血圧、コレステロール値、骨密度などの疾患パラメータの測定値に遺伝子多型で差がないかを検討するような研究を、

多くの背景因子を考慮しながら実施することが可能である。

また、重要な老年病ではあるが一般住民を対象とした調査では十分な数の罹患患者を集められないアルツハイマー病、パーキンソン病、大腿骨頸部骨折などに関しては、医療機関との協力で別に患者集団を集めて、基礎集団の中からその疾患を持たないことが明らかな対照を選んで患者対照研究を行うことができる。

どのような遺伝子多型を検討するかは、理想的には数十万といわれるヒトの全遺伝子多型についての検索が望ましいが、現在の時点では費用と労力から考えて不可能であり、疾患との関連性が疑われる候補遺伝子について、その多型と疾患罹患や疾患のパラメータとの関連について検討を進めていくのが現実的である。

## 2. 国立長寿医療センター 長期縦断疫学研究

老化や老年病の分子疫学的な研究にはその基礎となるデータの蓄積が欠かせない。老化および老年病に関する基礎データの収集のために老化に関する長期にわたる集団の大規模な縦断研究が行われている。

国立長寿医療センター研究所 (National Institute for Longevity Sciences: NILS) では平成8年度に長期縦断疫学研究室が作られ、平成9年度より老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS longitudinal Study of Aging: NILS-LSA) を開始した<sup>8)9)</sup>。対象者は40歳から79歳までの男女である。一日の検査人数は7名で、週4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)。

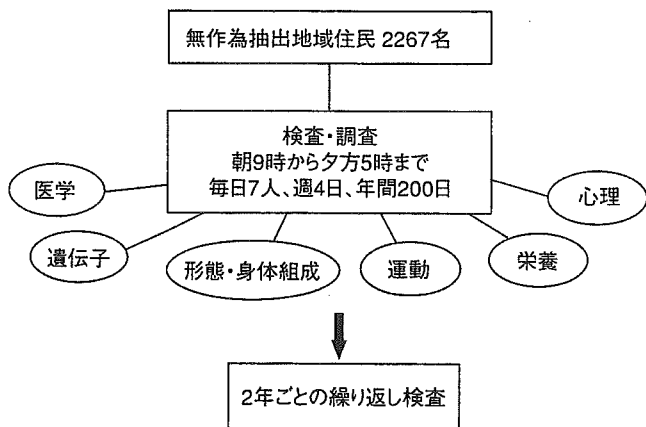


図1. 国立長寿医療センター  
長期縦断疫学研究 (NILS-LSA)

平成12年4月に2267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行っている。対象者は長寿医療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。無作為抽出集団を対象としたのは、一般に募集したボランティアでは裕福で、教育水準が高く、健康で、健康問題に関心のある人たちばかりが集まる傾向が出てしまうためである。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

表するものといっただろう<sup>11)</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9時から夕方4時までの間に分刻みでスケジュールを組んで、頭部MRIや超音波断層、骨密度測定、腹部CT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ほとんどないと思われる。現在までに老化・老年病に関連する約130の遺伝子多型についてのタイピングを終え、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いる。

### 3.老化に伴う骨塩量減少と遺伝子

NILS-LSAでは加齢による骨の変化を二重X線吸収装置（DXA）および末梢骨骨定量CT（pQCT）で測定している。また胸腰椎のX線写真にて脊椎の変化についても観察を行っている。

これまでに骨密度と有意な関連にあった16種類の遺伝子多型について報告を行っている（表1）。これらは、各遺伝子多型での野生型群と変異型群での骨密度について有意差があるかどうかを検討した結果である。

図2は未閉経女性におけるInterleukin-1 $\alpha$ （IL1A）遺伝子C-889T多型別にみたカルシウム摂取量による大腿骨頸部骨塩量との関連

表1. NILS・LSAにおいて骨密度との関連を報告した遺伝子多型

略号	遺伝子多型	文献
MMP1	Matrix metalloproteinase-1 (1G/2G at-1607)	11
MMP9	Matrix metalloproteinase-9 (C-1562T)	12
ADR	Androgen receptor (CAG repeat)	13
ESR1	Estrogen Receptor a (PP/pp)	14
ESR2	Estrogen Receptor a (XX/xx)	14
CCR	Chemokine receptor2 (G190A)	15
COL	Collagen type1 (G-1997T)	16
OST	Osteocalcin (C298T)	17
OPG2	Osteoprotegerin (T-223C)	18
VDR2	Vitamin D receptor (A-3731G)	17
TGF1	Transforming growth factor- $\beta$ 1 (T29C)	19
IL6	Interleukin-6 (C-634G)	17
KLOT	Klotho (G-395A)	13
PON1	Paraoxonase-1 (Gln192Arg)	20
PON2	Paraoxonase-1 (Met55Leu)	20
DRD4	Dopamine D4 Receptor (C-521T)	21

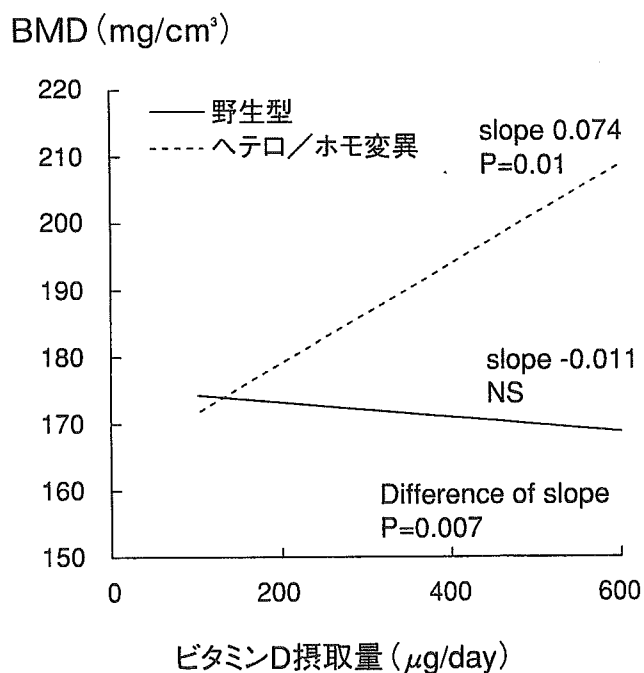
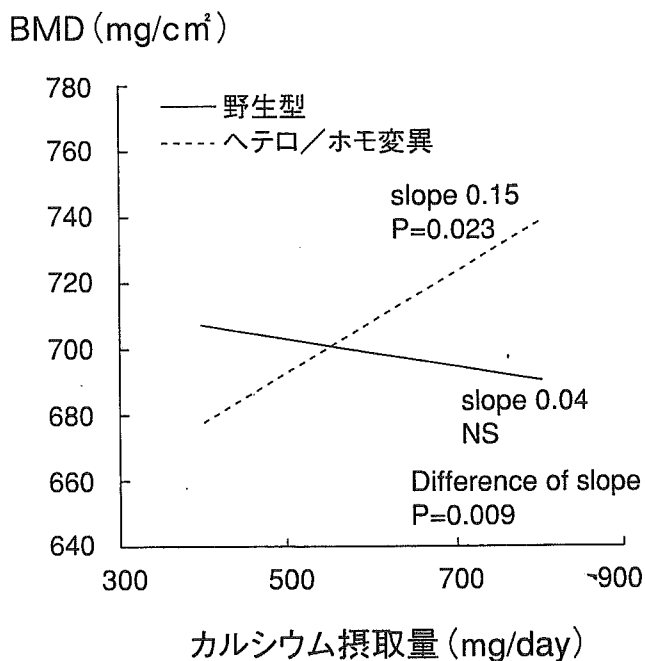


図2. 未閉経女性におけるInterleukin-1 $\alpha$ 遺伝子C-889T多型別にみたカルシウム摂取量による大腿骨頸部骨塩量との関連(年齢、BMI、エネルギー摂取量で調整)

図3. 閉経女性におけるWerner helicase遺伝子1367Cys/Arg多型別にみたビタミンD摂取量による橈骨遠位部骨密度(pQCT D50)との関連(年齢、BMI、エネルギー摂取量で調整)

である。同様に変異型群でカルシウム摂取量による骨密度の有意な違いがみられるが、野生型群ではカルシウム摂取による骨塩量の有意な差はない。

図3は閉経女性でのWerner helicase (WRN) 遺伝子1367Cys/Arg多型別にみたビタミンD摂取量による橈骨遠位部骨密度 (pQCT D50) との関連である。変異型群ではビタミンD摂取量が多いと骨密度も有意に高くなっているが、野生型群ではビタミンD摂取による骨密度の違いはない。直線の交叉はビタミンD摂取量が150  $\mu$ g/日と低い部分にあり、ビタミンD摂取量が多くなるほど変異型群の骨密度が野生型群に比べて高くなっている。

遺伝子多型と骨密度、骨粗鬆症との関連については、同じ多型であってもまったく、対象集団によって有意差があったり、なかったり、場合によってはまったく逆の結果が報告されることもある。

今回の結果で示されたように、遺伝子多型と疾病や疾病マーカーとの関連については栄養摂取など生活習慣の影響が強く、対象集団の設定によって、結果が大きく異なってしまう。例えばカルシウムの摂取量は乳製品を大量にとっている欧米と、乳製品の摂取が少なく、食事中的カルシウム量が少ない日本では、未閉経女性のIL1Aと大腿骨頸部骨塩量との関連は欧米人では変異型の方が骨塩量は高いのに、日本人では逆に野生型の方が骨塩量が高い結果になる。

したがって、こうした詳細な栄養調査、さらには喫煙や飲酒、運動などの生活習慣について網羅的に相互作用についての検討を行っていかねば、遺伝子多型を利用したテーラーメイドの医療や予防を進めていくことができない。

## 4.老化に伴う認知機能障害と遺伝子

老化に伴う認知機能の低下には大きな個人差がある。Klotho遺伝子は早期老化症候を示す変異マウスから単離された遺伝子であり、ヒトでも老化関連遺伝子として検討が始められている<sup>22)</sup>。知能に関してはKlotho遺伝子変異のマウスでは7週令以上になると認知機能障害を生じる<sup>23)</sup>。ヒトでもKlotho遺伝子によって加齢に伴う認知機能障害の進行に差が生じている可能性がある。

NILS-LSAの第1次調査対象者で40歳から79歳までの男女2,234名を対象に認知機能とKlotho遺伝子多型についての検討を行った。WAIS-R知能検査短縮版 (WAIS-R-SF) を実施しIQを求めるとともに言語性知能として『知識』『類似』、動作性知能として『絵画完成』『符号』を計算した。Klotho遺伝子G-395A多型のタイピングを実施し、GGの多型を持つ群とGA/AAの多型群の間で認知機能を比較検討した。

GG群は1,639名、GA/AA群は595名であった。60歳未満と60歳以上の2群に分けて検討したところ、60歳以上群ではGG群でIQは $99.8 \pm 0.5$  (平均 $\pm$ SE)、GA/AA群で $102.6 \pm 0.8$ であり、GG群で有意に低かった ( $p=0.004$ )。『知識』『類似』『絵画完成』もGG群で有意に低かった。しかし60歳未満群では有意差はすべての項目で認められなかった (表2)。

60歳以上の人たちに限ってKlotho遺伝子多型による認知機能障害が認められ、Klotho遺伝子G-395A多型は老化に伴う認知機能障害の要因であって、小児期から青年期の認知機能発達には関与しないと考えられた<sup>24)</sup>。