

200501183A

厚生労働科学研究費補助金

健康科学総合研究事業

離島農村地域における長寿の要因

および健康寿命に関する研究

平成 17 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 吉田 浩己

平成 18 (2006) 年 4 月

目 次

I. 総括研究報告		
離島農村地域における長寿の要因および健康寿命に関する研究	-----	1
吉田 浩己		
II. 分担研究報告		
1. 奄美住民アンケート及び血液採取総括	-----	7
嶽崎 俊郎		
竹内 亨		
馬嶋 秀行		
納 光弘		
秋葉 澄伯		
郡山 千早		
吉田 浩己		
2. 奄美住民遺伝子発現中間報告	-----	13
馬嶋 秀行		
嶽崎 俊郎		
竹内 亨		
秋葉 澄伯		
吉田 浩己		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	19
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	23

総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）
総括研究報告書

離島農村地域における長寿の要因および健康寿命に関する研究

主任研究者 吉田 浩己 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科長

研究要旨

我国は世界一の長寿大国である。特に鹿児島県の奄美離島以南には、約3千人の90歳以上の高齢者が居住し、健康高齢者も多い。中でも与論離島地区における90歳以上高齢者の割合は65歳以上の8.3%と鹿児島県全体（約4%）に比べ際だって高い（平成14年度10月）。奄美離島以南地区には健康・長寿をもたらす特徴的な自然・社会環境、文化・生態、および遺伝的な背景が存在している可能性が考えられる。本研究は同地区の特異的な面に着目し、鹿児島県と連携して、離島農村地区と鹿児島県本土の高齢者を対象に環境要因と宿主要因、および医学的所見と健康・長寿との関連を検索し、健やかな加齢に関わる要因を明らかにする。平成17年度では、得られた健康・長寿に関わる環境・宿主要因、および医学的所見を比較検討を行い、予防医学的アプローチを開発する基盤と位置づけ、また、これらの研究で得られた結果を地域に還元し、地域における健康作りの支援を行った。

分担研究者

納 光弘・鹿児島大学大学院医歯学総合研究科教授
秋葉 澄伯・鹿児島大学大学院医歯学総合研究科教授
竹内 亨・鹿児島大学大学院医歯学総合研究科教授
馬嶋 秀行・鹿児島大学大学院医歯学総合研究科教授
郡山 千早・鹿児島大学大学院医歯学総合研究科助教授
嶽崎 俊郎・鹿児島大学大学院医歯学総合研究科教授

A. 研究目的

本研究により鹿児島県のあまみ離島地域および本土の農村地区における長寿健康科学に関する様々な情報を収集し、データベースを構築する。さらに、健康・長寿に関わる生理的、臨床的特徴、環境、宿主要因、およびその相互作用を明らかにして、オーダーメイドな予防医学的アプローチを開発する基盤を得ることを目的とする。本研究で得られた知見は、高齢化が進む他の地域に住む者にとっても重要な情報となり、また、人類の健康・長寿社会の実現に資するもので、国際的にも貴重な情報を発信する場ともなる。

B. 研究方法

① 鹿児島県「あまみ長寿・子宝プロジェクト」の健康調査と共同で、あまみ離島地域14市町村（宇検村、瀬戸内町、笠利町、喜界町等）の90歳以上（長寿者）を含む住民の血液採取を調査対象者の同意を書面で得て行った。採取した135名の血液（69歳以下41名、70-89歳40名、90歳以上

54名）の白血球より、mRNA及びDNAをとり、DNAマイクロアレイ法による2万遺伝子の活性化及びDNA塩基の酸化損傷について解析した。さらに、hOGG1など酸化傷害修復酵素の遺伝子多型の高齢者における分布や環境要因との関連に関して解析を行った。平成17年度はあまみ地域と出水の調査・研究結果を比較するなどして、長寿mRNA及びDNAの解析結果から医学的所見を明らかにした。さらに、遺伝子多型の解析のために与論と沖永良部で90歳以上の対象者より血液を32検体採取し加えた。
② 鹿児島県「あまみ長寿・子宝プロジェクト」による健康、環境調査の結果と本研究から得られた結果を比較し、健康・長寿と関連する環境・宿主要因を明らかにし、本研究で得られた知見を地域に還元した（平成15年度、16年度、17年度）。

（倫理面への配慮）

本研究の施行に際し、鹿児島大学医歯学総合研究科生命倫理・遺伝子解析倫理委員会において、「長寿要因に関する離島地域を中心とした疫学調査」として、平成15年10月1日付けにて承認された。また、鹿児島大学医歯学総合研究科疫学研究等倫理委員会において、「鹿児島大学研究班と鹿児島県による共同調査・研究「あまみ長寿・子宝調査研究」について」として、平成15年11月18日付けにて承認された。

C. 研究結果

あまみ地域では、百寿率（10万人当たりの100歳以上の人口比）が、全国平均が9.8であるのに対し、71と、県別では全国1位の島根県（29）をはるかに上回る地域である。この住民の血液サンプルから得られたRNAから、DNAマイク

ロアレイ法による2万遺伝子の活性化について解析(図1, 2)したところ、加齢に伴い、ミトコンドリア関連遺伝子、癌関連、アポトーシス、タンパク質合成等の関連遺伝子の発現変化を伴い(表2, 3)、特に、90歳以上の住人において、ミトコンドリア遺伝子全体の15%ほどの遺伝子に発現変化をきたしていることが判明した(表2)。また、興味深い知見として、これらの遺伝子発現は90歳以上の群で増大していた(表3)。

一方、加齢に伴いDNA塩基の酸化損傷は増加した(図3)。食事摂取とDNA塩基の酸化損傷との関連では、90歳未満の対象者において食酢の頻回摂取とDNA塩基の酸化損傷との間に負の相関、喫煙習慣ありと正の相関が認められた。この関連は90歳以上では認められなかった(表4)。

表1. 採血者の年齢分布

	69歳以下	70~89歳	90歳以上	計
男	19	17	16	52
女	22	23	38	83
全体	41	40	54	135

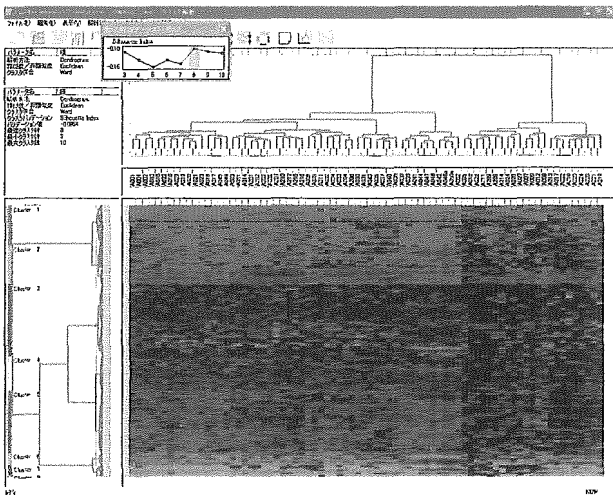
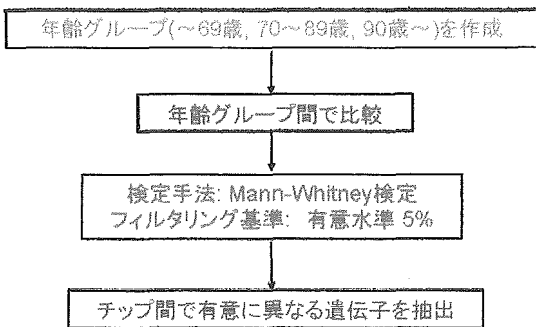


図1. クラスタ解析



日立 DNASIS stat

図2. 年齢グループ間で異なっている遺伝子解析方法

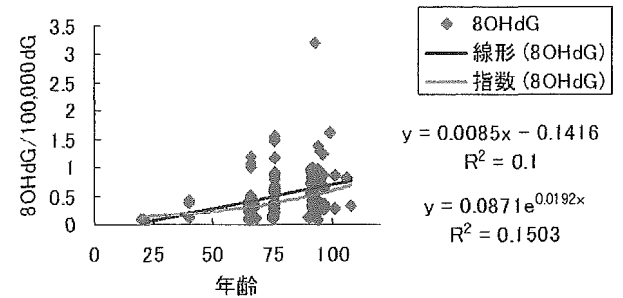
表2. 年齢グループ間で異なっている遺伝子数 (p<0.05)

Cat. No.	Acogene category	(~69) vs (70-89)	(70-89) vs (90-)
1	Mitochondria related genes	45 / 509 (8.8 %)	77 / 509 (15.1 %)
2	Apoptosis	34 / 523 (6.5 %)	68 / 523 (13.0 %)
3	Cancer	29 / 614 (4.7 %)	71 / 614 (11.6 %)
4	Cell Cycle	32 / 346 (9.2 %)	40 / 346 (11.6 %)
5	DNA Replication Repair	21 / 271 (7.7 %)	32 / 271 (11.8 %)
6	Protein Synthesis	7 / 126 (5.6 %)	20 / 126 (15.9 %)
7	Signal Transduction	7 / 165 (4.2 %)	16 / 165 (9.7 %)
8	Transcription	81 / 1292 (6.3 %)	157 / 1292 (12.2 %)
9	Nucleus,nuclear.DNA	148 / 2236 (6.6 %)	290 / 2236 (13.0 %)

表3. 年齢グループ間で異なっている遺伝子数 (p<0.05)

Cat. No.	Acogene category	(~69) > (70-89)	(70-89) > (90-)
1	Mitochondria related genes	33 / 509 (6.5 %)	8 / 509 (1.6 %)
2	Apoptosis	28 / 523 (5.4 %)	7 / 523 (1.3 %)
3	Cancer	25 / 614 (4.1 %)	5 / 614 (0.8 %)
4	Cell Cycle	25 / 346 (7.2 %)	6 / 346 (1.7 %)
5	DNA Replication Repair	20 / 271 (7.4 %)	3 / 271 (1.1 %)
6	Protein Synthesis	5 / 126 (4.0 %)	2 / 126 (1.6 %)
7	Signal Transduction	7 / 165 (4.2 %)	4 / 165 (2.4 %)
8	Transcription	61 / 1292 (4.7 %)	18 / 1292 (1.4 %)
9	Nucleus,nuclear.DNA	124 / 2236 (5.5 %)	30 / 2236 (1.3 %)

Cat. No.	Acogene category	(~69) < (70-89)	(70-89) < (90-)
1	Mitochondria related genes	12 / 509 (2.4 %)	69 / 509 (13.6 %)
2	Apoptosis	6 / 523 (1.1 %)	61 / 523 (11.7 %)
3	Cancer	4 / 614 (0.7 %)	66 / 614 (10.7 %)
4	Cell Cycle	7 / 346 (2.0 %)	34 / 346 (9.8 %)
5	DNA Replication Repair	1 / 271 (0.4 %)	29 / 271 (10.7 %)
6	Protein Synthesis	2 / 126 (1.6 %)	18 / 126 (14.3 %)
7	Signal Transduction	0 / 165 (0.0 %)	12 / 165 (7.3 %)
8	Transcription	20 / 1292 (1.5 %)	139 / 1292 (10.8 %)
9	Nucleus,nuclear.DNA	24 / 2236 (1.1 %)	260 / 2236 (11.6 %)



* 8OHdG: 8-hydroxydeoxyguanosine

図3. 年齢と酸化的DNA損傷 (8OHdG) の関係

表4. 酸化的DNA損傷 (8OHdG) と生活習慣に関する重回帰分析

	<90歳 (n=70)		≥90歳 (n=45)		合計 (n=115)	
	偏回帰係数	P値	偏回帰係数	P値	偏回帰係数	P値
喫煙習慣あり	0.640	0.003	0.415	0.587	0.535	0.024
飲酒習慣あり	-0.022	0.531	0.110	0.357	0.003	0.947
食酢摂取	-0.163	0.000	-0.043	0.565	-0.115	0.002
介助あり	-0.051	0.699	-0.061	0.654	-0.057	0.492
年齢	0.009	0.085	-0.008	0.892	0.015	0.001
性別(女)	0.060	0.684	0.377	0.248	0.083	0.570
調査年	1.189	0.000	0.291	0.406	0.909	0.000

* 8OHdG値が3.19の93歳女性を除く
 ** 0%測定値はn変換

D. 考察

鹿児島県民の粗百寿率（平成10～14年の5年間平均の人口10万人当たり 100歳以上者数）は、21.52と国の10.7に比べ高いが、なかでも奄美群島民においては56.57と大変高い。高齢者人口10万人当たり（年齢調整百寿率）でも、本県は95.4と国平均の61.66と比べ高く、さらに、奄美は219.1と有意の差で高いため、奄美は長寿者の多い地域であると言える。この地域を対象とし、長寿健康の多因子、すなわち食栄養因子、健康因子、社会環境因子等の解析とともに、遺伝子発現解析、ミトコンドリア障害解析、DNA損傷修復酵素多型解析、酸化的DNA損傷の定量的解析等医学的因子解析を行なう研究は他に類を見ない研究であり、この成果が奄美から世界に発信し、高齢化社会における長寿健康対策に役に立つものと考え。疫学的調査から得られた結果と比較検討し、長寿環境因子、生活習慣病等長寿因子について詳細に解析を行った。長寿者から得られた血液を用いた遺伝子発現解析の結果との関連を調べ、得られた健康・長寿に関わる環境・宿主要因、および医学的所見との比較検討を行い、予防医学的アプローチを開発する基盤と位置づけた。また、これらの研究で得られた結果を公開講座という形で平成15年度（平成16年2月11日、名瀬市）、平成16年度（平成17年2月5日、与論）、平成17年度（平成18年2月11日、奄美）と行い地域に還元し、地域における健康作りの支援を行った。

E. 結論

長寿世界1とも言えるあまみ地域住民135名で、採取した血液から、医学的解析（DNAマイクロアレイ法に及びDNA塩基の酸化損傷）を行った結果、加齢に伴い、DNAマイクロアレイ法における遺伝子発現変化、DNA塩基の酸化損傷の増加が認められ、さらに、食酢の摂取とDNA塩基の酸化損傷との間に負の相関傾向が示された。

F. 健康危険情報 特に無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Jinguji M, Kajiya Y, Kamimura K, Nakajo M, Sagara Y, Takahama T, Ando M, Rai Y, Sagara Y, Ohi Y, Yoshida H. Rim Enhancement of Breast Cancers on Contrast-Enhanced MR Imaging: Relationship with Prognostic Factors. *Breast Cancer*. 13(1):64-73, 2006.
- 2) Funato M, Kawaguchi H, Hori T, Yoshikawa T, Gejima K, Kawashima H, Taguchi S, Ninomiya K, Umekita Y, Nagata R, Yoshida H. Effects of neonatally-administered 17beta-estradiol on induction of mammary carcinomas by 7, 12-dimethylbenz[a]anthracene in female rats. *In Vivo*. 20(1):33-37, 2006.
- 3) Matsuyama W, Watanabe M, Shirahama Y, Mitsuyama H, Higashimoto I, Osame M, Arimura K. Discoidin domain receptor 1 contributes to the survival of lung fibroblast in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Pathol*. 168(3):866-877, 2006.
- 4) Matsuyama W, Watanabe M, Shirahama Y, Hirano R, Mitsuyama H, Higashimoto I, Osame M, Arimura K. Suppression of discoidin domain receptor 1 by RNA interference attenuates lung inflammation. *J Immunol*. 176(3):1928-1936, 2006.
- 5) Nobuhara Y, Usuku K, Saito M, Izumo S, Arimura K, Bangham CR, Osame M. Genetic variability in the extracellular matrix protein as a determinant of risk for developing HTLV-I-associated neurological disease. *Immunogenetics*. 57(12):944-52, 2006.
- 6) Furukawa Y, Tara M, Izumo S, Arimura K, Osame M. HTLV-I viral escape and host genetic changes in the development of adult T cell leukemia. *Int J Cancer*. 118(2):381-387, 2006.
- 7) Kabuto M, Nitta H, Yamamoto S, Yamaguchi N, Akiba S, Honda Y, Hagihara J, Isaka K, Saito T, Ojima T, Nakamura Y, Mizoue T, Ito S, Eboshida A, Yamazaki S, Sokejima S, Kurokawa Y, Kubo O. Childhood leukemia and magnetic fields in Japan: A case-control study of childhood leukemia and residential power-frequency magnetic fields in Japan. *Int J Cancer*. 2006 Feb 22; [Epub ahead of print].
- 8) Castillo A, Aguayo F, Koriyama C, Shuyama K, Akiba S, Herrera-Goepfert R, Carrascal E, Klinge G, Sanchez J, Eizuru Y. Human papillomavirus in lung carcinomas among three Latin American countries. *Oncol Rep*. 15(4):883-888, 2006.
- 9) Corvalan A, Ding S, Koriyama C, Carrascal E, Carrasquilla G, Backhouse C, Urzua L, Argandona J, Palma M, Eizuru Y, Akiba S. Association of a distinctive strain of Epstein-Barr virus with gastric cancer. *Int J Cancer*. 118(7):1736-1742, 2006.
- 10) Yamada Y, Sun QF, Tokonami S, Akiba S, Zhuo W, Hou C, Zhang S, Ishikawa T, Furukawa M, Fukutsu K, Yonehara H. Radon-Thoron Discriminative Measurements in Gansu Province, China, and their Implication for Dose Estimates. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 2006
- 11) Marugame T, Kamo KI, Sobue T, Akiba S, Mizuno S, Satoh H, Suzuki T, Tajima K, Tamakoshi A, Tsugane S; Six-prefecture Cohort Study Group; Three-prefecture Cohort Study Group; JACC Study Group; JPHC Study Group. Trends in smoking by birth cohorts born between 1900 and 1977 in Japan. *Prev Med*. 42(2):120-127, 2006.
- 12) Komatsu M, Ando S, Takumi S, Furukawa T, Komatsu Y, Aoyama K, Takeuchi T. Development of a simple screening system for phytoecdysteroids

- in the environmental pollutants using mammalian cell line. *Current Topics in Pharmacology*, 2006(in press).
- 13) Arima Y, Nishigori C, Takeuchi T, Oka S, Morimoto K, Utani A, Miyachi Y. 4-Nitroquinoline 1-oxide forms 8-hydroxydeoxyguanosine in human fibroblasts through reactive oxygen species. *Toxicological Sciences*, 2006(in press).
 - 14) Yasuhara D, Naruo T, Taguchi S, Umekita Y, Yoshida H, Nozoe S. "End-stage kidney" in longstanding bulimia nervosa. *Int J Eat Disord*. 38(4):383-385, 2005.
 - 15) Arimura K, Arima N, Kukita T, Inoue H, Arai A, Matsushita K, Taguchi S, Yoshida H, Ozaki A, Kawada H, Akimoto M, Tei C. Fatal splenic rupture caused by infiltration of adult T cell leukemia cells. *Acta Haematol*. 113(4):255-257, 2005.
 - 16) Tomemori Y, Ichiba M, Kusumoto A, Mizuno E, Sato D, Muroya S, Nakamura M, Kawaguchi H, Yoshida H, Ueno S, Nakao K, Nakamura K, Aiba A, Katsuki M, Sano A. A gene-targeted mouse model for chorea-acanthocytosis. *J Neurochem*. 92(4):759-766, 2005.
 - 17) Matsuzaki T, Saito M, Usuku K, Nose H, Izumo S, Arimura K, Osame M. A prospective uncontrolled trial of fermented milk drink containing viable *Lactobacillus casei* strain Shirota in the treatment of HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurol Sci*. 237(1-2):75-81, 2005.
 - 18) Saito M, Eiraku N, Usuku K, Nobuhara Y, Matsumoto W, Kodama D, Sabouri AH, Izumo S, Arimura K, Osame M. Apal polymorphism of vitamin D receptor gene is associated with susceptibility to HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in HTLV-1 infected individuals. *J Neurol Sci*. 232(1-2):29-35, 2005.
 - 19) Mori S, Mizoguchi A, Kawabata M, Fukunaga H, Usuku K, Maruyama I, Osame M. Bronchoalveolar lymphocytosis correlates with human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) proviral DNA load in HTLV-I carriers. *Thorax*. 60(2):138-143, 2005.
 - 20) Anwar M, Koriyama C, Naveed IA, Hamid S, Ahmad M, Itoh T, Minakami Y, Eizuru Y, Akiba S. Epstein-barr virus detection in tumors of upper gastrointestinal tract. An in situ hybridization study in Pakistan. *J Exp Clin Cancer Res*. 24(3):379-385, 2005.
 - 21) Yoshiwara E, Koriyama C, Akiba S, Itoh T, Minakami Y, Chirinos JL, Watanabe J, Takano J, Miyagui J, Hidalgo H, Chacon P, Linares V, Eizuru Y. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma in Lima, Peru. *J Exp Clin Cancer Res*. 24(1):49-54, 2005.
 - 22) Herrera-Goepfert R, Akiba S, Koriyama C, Ding S, Reyes E, Itoh T, Minakami Y, Eizuru Y. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: Evidence of age-dependence among a Mexican population. *World J Gastroenterol*. 11(39):6096-6103, 2005.
 - 23) Corvalan A, Akiba S, Valenzuela MT, Cumsille MA, Koriyama C, Argandona J, Backhouse C, Bal M, Mena F, Palma M, Eizuru Y. Clinical and molecular features of cardiac gastric cancer associated to Epstein Barr virus. *Rev Med Chile*. 133: 753-760, 2005.
 - 24) Koriyama C, Akiba S, Minakami Y, Eizuru Y. Environmental factors related to Epstein-Barr virus-associated gastric cancer in Japan. *J Exp. Clin. Cancer Res*. 24(4): 547-553, 2005.
 - 25) Kashige N, Takeuchi T, Matsumoto S, Takechi S, Miake F, Yamaguchi T. Radical species in DNA strand-cleavage caused by dihydro-pyrazines. *Biol Pharm Bull*. 28: 419-423, 2005.
 - 26) Nakatani K, Komatsu M, Kato T, Yamanaka T, Takekura H, Wagatsuma A, Aoyama K, Xu BH, Hirano T, Kasai H, Ando S, Takeuchi T. Habitual exercise induced resistance to oxidative stress. *Free Radical Research*, 39: 905-11, 2005.
 - 27) Nakshima K, Takeuchi T, Shirakawa T. Differentiation, Distribution, and Chemical State of Intracellular Trace Elements in LAD2 Mast Cell Line. *Biological Trace Element Research*, 108; 105-114, 2005.
 - 28) Shi M, Xu B, Azakami K, Morikawa T, Watanabe K, Morimoto K, Komatsu M, Aoyama K, Takeuchi T. Dual role of vitamin C in an oxygen-sensitive system: Discrepancy between DNA damage and cell death. *Free Radic Res*. 39(2):213-220, 2005.
 - 29) Shi M, Takeshita H, Komatsu M, Xu B, Aoyama K, Takeuchi T. Generation of 8-hydroxydeoxyguanosine from DNA using rat liver homogenates. *Cancer Sci*. 96(1):13-18, 2005.
 - 30) Kakinuma S, Nishimura M, Kubo A, Nagai J, Amasaki Y, Majima HJ, Sado T, Shimada Y: Frequent retention of heterozygosity for point mutations in *p53* and *Ikaros* in *N*-ethyl-*N*-nitrosourea-induced mouse thymic lymphomas, *Mutation Research*. 572(1-2):132-141, 2005.
 - 31) Yen HC, Tang YC, Chen FY, Chen SW, Majima HJ: Enhancement of Cisplatin-induced apoptosis and caspase 3 activation by depletion of

mitochondrial DNA in a human osteosarcoma cell line. *Ann N Y Acad Sci.* 1042:516-522, 2005.

- 32) Yen HC, Chang HM, Majima HJ, Chen FY, Li SH: Levels of reactive oxygen species and primary antioxidant enzymes in WI38 versus transformed WI38 cells following bleomycin treatment. *Free Radic Biol Med.* 38(7):950-959, 2005.
 - 33) Ijiri K, Tsuruga H, Sakakima H, Tomita K, Taniguchi N, Shimoonoda K, Komiya S, Goldring MB, Majima HJ, Matsuyama T. Increased expression of humanin peptide in diffuse-type pigmented villonodular synovitis: implication of its mitochondrial abnormality. *Ann Rheum Dis.* 64(6):816-823, 2005. Epub 2004 Nov 26.
 - 34) Zhu F, Otsuji Y, Yotsumoto G, Yuasa T, Ueno T, Yu B, Koriyama C, Hamasaki S, Biro S, Kisanuki A, Minagoe S, Levine RA, Sakata R, Tei C. Mechanism of persistent ischemic mitral regurgitation after annuloplasty: importance of augmented posterior mitral leaflet tethering. *Circulation.* 112(9 Suppl):I396-1401, 2005.
 - 35) Marugame T, Sobue T, Satoh H, Komatsu S, Nishino Y, Nakatsuka H, Nakayama T, Suzuki T, Takezaki T, Tajima K, Tominaga S. Lung cancer death rates by smoking status: Comparison of the Three-Prefecture Cohort study in Japan to the Cancer Prevention Study II in the USA. *Cancer Sci* 96(2):120-126, 2005.
 - 36) Muscat JE, Takezaki T, Tajima K, Stellman SD. Charcoal cigarette filters and lung cancer risk in Aichi Prefecture, Japan. *Cancer Sci.* 96(5):283-287, 2005.
 - 37) Song FY, Toshiro T, Li K, Yu P, Lin XK, Yang HL, Deng XL, Zhang YQ, Lv LW, Huang XE, Kazuo T. Development of a semi-quantitative food frequency questionnaire for middle-aged inhabitants in the Chaoshan area, China. *World J Gastroenterol* 11(26):4078-4084, 2005.
2. 学会発表
- 1) 加藤豊広、青山公治、川口博明、小松正治、吉田浩己、竹内 亨：習慣的運動の鉄ニトリロ三酢酸による腎発がん予防効果、第76回日本衛生学会、宇部市、平成18年3月26日。
 - 2) 吉田浩己、馬嶋秀行、梅北善久、川口博明、早田正和、小玉拓郎、富田和男、大童寛子、松岡洋一郎、津田洋幸：7,12-dimethylbenz (a) anthracene誘発ラット乳がんおよび乳腺症の発生と進展について、第22回日本毒性病理学会、鹿児島、平成18年1月26-27日。
 - 3) 早田正和、川口博明、川島英夫、堀 隆夫、船戸 護、吉川 剛、梅北善久、吉田浩己：新生仔期エストロゲン投与雌SDラットにおける乳腺の形成 -特にterminal end buds (TEBs) 細胞の遺伝子発現について-、第22回日本毒性病理学会、鹿児島、平成18年1月26-27日。
 - 4) 堀隆夫、川口博明、田口周平、船戸 護、早田正和、小玉拓郎、吉川 剛、永岡隆晴、吉田浩己：低用量の7,12-dimethylbenz [a] anthracene (DMBA) を長期間頻回投与 (週2回) したときの乳癌/乳腺症の発生について、第22回日本毒性病理学会、鹿児島、平成18年1月26-27日。
 - 5) 嶽崎俊郎、新村英士、玉腰暁子、浜島信之：鹿児島県離島地域における分子疫学研究の展開：初回調査応答率の検討。第16回日本疫学会学術総会、名古屋、平成18年1月24日。
 - 6) Koriyama C, Akiba S, Syuyama K, Corvalan A, Ding S, Eizuru Y. Distribution of Epstein-Barr virus (EBV) strains in EBV-associated gastric cancers. The 4th Regional Conference of Asian Pacific Organization for Cancer Prevention, Nagoya, Jan 20-21, 2006.
 - 7) Majima HJ, Indo H, Davidson M, Yen H-C, Ozawa T: Electron transport system-inhibited and mitochondrial DNA damaged cells induce generation of ROS from mitochondria. *Int. Conf. Free Radicals, Antioxidants in Health, Disease and Radiation & Vth Annual Conf. SFRR-India, Kolkata, India, Jan 16-18, 2006*(招待講演)。
 - 8) Majima HJ, Indo H, Davidson M, Koga Y, Yen H-C, Ozawa T: Electron transport system- inhibited and mitochondrial DNA damaged cells induce generation of ROS from mitochondria. *Int. Symp. Energy Metabolism and Oxidative Stress in Liver Pathophysiology, Tokyo, Japan, Dec 16-17, 2005*(招待講演)。
 - 9) Majima HJ, Indo H, Davidson M, Koga Y, Yen H-C, Ozawa T : Evidence of generation of ROS from mitochondria in electron transport system- inhibited and mitochondrial DNA damaged cells. *Int. Conf. Mitochondria and Life 2005, Tokyo, Japan, Dec 14-17, 2005*(招待講演)。
 - 10) 小松正治, 古川龍彦, 農清清, 秋山伸一, Dietrich Keppler, 竹内 亨：マイクロシスチンLRの肝細胞特異的な毒性発現におけるOATP1B1およびOATP1B3の役割、第5回分子予防環境医学研究会、東京、平成17年11月25日。
 - 11) Indo HP, Saigo K, Tomita K, Yen H-C, Hamahira S, Ozawa T, Majima HJ: Post-X-ray Vitamin E Treatment Protects Cells against Mitochondrial ROS Generation, Lipid Peroxidation and Apoptosis. SFRBM's 12th Annual Meeting, Austin, Texas USA, Nov 16-20, 2005.

- 12) Chen S-W, Chen B-S, Majima HJ, Yen H-C: Cytochrome b-independent reduction of coenzyme Q10 induced by antimycin a in 143B cells. SFRBM's 12th Annual Meeting, Austin, Texas USA, Nov 16-20, 2005.
- 13) Yen H-C, Li S-H, Chen C-P, Tu Y-C, Chen F-Y, Chang H-M, Majima HJ: Up-regulation of antioxidant enzymes and coenzyme Q10 in bleomycin-resistant human oral cancer cells. SFRBM's 12th Annual Meeting, Austin, Texas USA, Nov 16-20, 2005.
- 14) 小松 正治, 古川龍彦, 秋山伸一, 竹内 亨: 肝細胞特異的有機陰イオン輸送体OATP1B1およびOATP1B3による肝発がん物質マイクロシスチンLRの細胞内取り込み, 第64回日本癌学会学術総会、札幌市、平成17年9月16日.
- 15) 大井恭代, 雷 哲明, 相良吉昭, 高濱哲也, 久木田妙子, 安藤充嶽, 相良吉厚, 野村 覚, 高崎隆志, 梅北善久, 吉田愛知, 吉田浩己: 多発浸潤巣における適切な浸潤径の評価, 第13回日本乳癌学会総会、倉敷市、平成17年6月10-11日.
- 16) 平佐田和代, 古川誠二, 大坪充寛, 吉田紀子, 嶽崎俊郎: 海洋療法 of 不定愁訴に及ぼす効果に関する介入研究. 第64回日本公衆衛生学会総会、札幌、平成17年9月16日.
- 17) 郡山千早, 東美智代, 米澤傑, 栄鶴義人, 秋葉澄伯, 胃がんにおけるCdx2およびp16蛋白発現と環境要因との関連, 第64回日本癌学会、札幌、平成17年9月14-16日
- 18) 川口博明, 川島英夫, 早田正和, 堀 隆夫, 吉川 剛, 梅北善久, 吉田浩己: 新生児期2週間DES投与ラットにおけるDMBAによる乳癌誘発への影響, 第13回日本乳癌学会総会、倉敷市、平成17年6月10-11日.
- 19) 早田正和, 川口博明, 宮本光一郎, 船戸 護, 大井恭代, 梅北善久, 吉田浩己: 新生仔期DES単回投与雌ラットにおける性周期及び乳腺発育への影響, 第13回日本乳癌学会総会、倉敷市、平成17年6月10-11日.
- 20) 犬童寛子, 富田和男, 小澤俊彦, 馬嶋秀行: ミトコンドリアDNA障害及び電子伝達系阻害によりミトコンドリア内活性酸素発生が増大する, 第27回日本フリーラジカル学会学術集会、岡山、平成17年6月4-5日.
- 21) 富田和男, 岩下洋一朗, 犬童寛子, 末永重明, 佐藤強志, 馬嶋秀行: 低線量X線照射による正常神経細胞への影響, 第46回日本歯科放射線学会総会、新潟、平成17年5月13-14日(学会賞受賞).
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得 無し。
 2. 実用新案登録 無し。
 3. その他 無し。

分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）
分担研究報告書

離島農村地域における長寿の要因および健康寿命に関する研究
－奄美住民アンケート及び血液採取総括－

分担研究者 嶽崎 俊郎 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
国際島嶼医療学講座国際離島医療学分野教授

分担研究者 竹内 亨 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
人間環境学講座環境医学分野教授

分担研究者 馬嶋 秀行 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
腫瘍学講座顎顔面放射線学研究分野教授

分担研究者 納 光弘 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
神経病学講座神経内科・老年病学分野教授

分担研究者 秋葉 澄伯・鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
人間環境学講座疫学・予防医学分野教授

分担研究者 郡山 千早 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
人間環境学講座疫学・予防医学分野助教授

主任研究者 吉田 浩己 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科長

研究要旨

奄美地域内の14市町村（長寿者率の高い7町村と長寿者率の低い7市町村）及び出水市の計15市町村各対象地域から無作為に抽出された20歳～100歳以上の男女2000名を対象に健康長寿・生態環境調査を行った。1461名から回答を得た。本研究班では、そのうち146名から血液を採取することができた。アンケート調査回答者と血液調査参加者の人口学的特徴、生活習慣などを解析した。長寿世界一とも言えるあまみ地域住民135名で採取した血液から、医学的解析（DNA塩基の酸化損傷）を行った結果、加齢化に伴い、DNA塩基の酸化損傷の増加が認められ、さらに、食酢の摂取とDNA塩基の酸化損傷との間に負の相関傾向が示された。

A. 研究目的

我国は世界一の長寿大国である。特に鹿児島県の奄美離島以南には、約3千人の90歳以上の高齢者が居住し、健康高齢者も多い。中でも与論離島地区における90歳以上高齢者の割合は65歳以上の8.3%と鹿児島県全体（約4%）に比べ際だって高い（平成14年度10月）。奄美及び南西諸島の地域の中には、このように健康長寿や高い合計特殊出生率が知られている地域があるが、当地域における研究は緒についたばかりである。奄美離島以南地区には健康・長寿をもたらす特徴的な自然・社会環境、文化・生態、および遺伝的な背景が存在している可能性が考えられる。本研究は同地区の特異的な面に着目し、鹿児島県と連携して、離島農村地区と鹿児島県本土の高齢者を対象に環境要因と宿主要因、および医学的所見と健康・長寿との関連を検索し、健やかな加齢に関わる要因を明らかにする。

本研究では、奄美地域における将来の少子・高齢化に対応した「21世紀の長寿社会モデル地域」の構築を促進するために、奄美の健康長寿及び環

境生態の要因を科学的に分析・検証する。

本研究の柱は大きく2つ存在する。一つは、奄美地域住民に対する環境因子、生活習慣を調べる疫学的研究であり、これは鹿児島県と鹿児島大学の本研究班の研究分担者が行っている。その成果の一部は昨年度の報告書において報告してきた。もう一つの柱は、長寿・健康の医学的因子の解析、特に遺伝子発現解析である。

本年度では、昨年に引き続き、奄美長寿者を中心に血液採取し、遺伝子発現解析を試みた。

B. 研究方法

対象

対象地域は、奄美地域内の14市町村及び出水市の計15市町村である。対象者は平成15年10月に各市町村にて20歳台、30歳台、40歳台、50～64歳、65～74歳、75～89歳、90歳以上の7つの年齢群から100人ずつを無作為に抽出した。対象地域別には、与論町、喜界町、天城町、宇検村、伊仙町、笠利町（長寿者の全人口に占める割合が高い地域）から男女各々350人、合計700人、住用村、瀬戸内町、

大和村、名瀬市、龍郷町、徳之島町、知名町、和泊町（長寿者の全人口に占める割合が低い地域）から男女各々350人、合計700人、本土部の海浜部地域の出水市から男女各々350人、合計700人を選出した。

アンケート調査対象者

「一般住民を対象とするアンケート調査」：各対象地域から無作為に抽出された20歳～100歳以上の男女2000名である。本年度の調査で1461名から回答が得られた。

血液調査対象者

「一般住民を対象とするアンケート調査」と「栄養調査及び生活活動調査」の対象者で遺伝子等の解析目的のために血液を提供された方で総計146名である。

アンケート調査

郵送または調査員によって質問票の配布を行った。自記式質問票の外、説明文書を同封した。質問票は回答者から鹿児島県保健福祉部健康増進課または児童福祉課あてに送付された。回収された質問票は鹿児島県保健福祉部で約1年間保管・管理される。データの解析には匿名電子化ファイルを用い、鹿児島大学大学院医歯学総合研究科で行われた。

医学的解析

鹿児島県“あまみ長寿・子宝プロジェクト”の健康調査と共同で、あまみ離島地域14市町村（宇検村、瀬戸内町、笠利町、喜界町等）の90歳以上（長寿者）を含む住民の血液採取を調査対象者の同意を書面で得て行った。採取した135名の血液（69歳以下41名、70-89歳40名、90歳以上54名）の白血球より、mRNA及びDNAをとり、DNA塩基の酸化損傷について解析した。さらに、hOGG1など酸化傷害修復酵素の遺伝子多型の高齢者における分布や環境要因との関連に関して解析を行った。

（倫理面への配慮）

倫理的配慮

個人情報の保護に配慮して、以下の手続きを取った。

1) 調査票および電子化されたデータ（調査データファイル。全て匿名化されたデータ）は鹿児島県保健福祉部（管理責任者：千村浩）にて管理保管される。なお、記名された調査票は鍵つきキャビネットにて施錠の上、保管される。

2) 血液等の解析結果と連結されたファイル（個人情報ファイルと調査データファイル）は個人情報管理者、医歯学総合研究科社会・行動医学：小片守 教授（分担管理者 医歯学総合研究科人間環境学：青山公治講師）が管理し、改めて連結可能匿名化を行うとともに個人情報ファイルを作成しなおし、個人情報ファイルを個人情報管理者が保管する。

3) 調査員は原則として調査地域以外のものから選定され、調査時には共同研究責任者（吉田浩己と千村浩）が作成した身分証明を携行するものとする。

本研究に用いる情報はすべて匿名化された上でデータ解析が行われること、個人情報については匿名化担当の分担研究者以外の者がアクセスでき

ないように厳重に管理すること、また調査結果の報告や研究成果の公表においては、集計された結果のみを公表し、個人が特定されないように細心の注意を払うことにより、個人のプライバシーは保護されるものと考えられる。また同意書を得ている対象者へは、参加に同意した後でもそれを自由に取り消すことができることや調査への協力を断ることで個人的な不利益を被ることは無いことも十分に説明する。なお、調査データを本研究の目的以外に使用する場合は改めて倫理審査を受けるものとする。

本研究を開始するにあたり、アンケート調査及びその解析に関し疫学研究等に関する倫理委員会にて承認を得た（鹿児島大学医歯学総合研究科受付番号6、承認日平成15年11月18日）。また、本研究で行う採血と遺伝子解析に関しては、生命倫理・遺伝子解析研究倫理委員会においてアンケート調査を行うことも含めて承認を得た（鹿児島大学医歯学総合研究科受付番号3、承認日平成15年10月1日）。

研究期間・調査票の保管方法及び破棄の方法

研究期間は本研究の承認日から約1年間とし、アンケートに用いた質問票および調査票は研究期間の終了時まで鹿児島県保健福祉部で保管される。すべての集計・解析が終了し調査結果を公表後、調査票は破棄する。

C. 研究結果

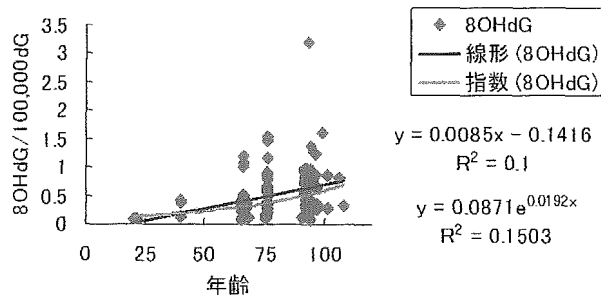
質問票は1461名から回収され、血液は146名から採取された。血液採取者と質問票回答者の分布は以下のとおりである。

表1 対象者の地域分布

	血液採取	者	質問票
回答者			
合計	146例		1461名
地域			
奄美大島	57名		491名
喜界島	13名		97名
与論島	21名		167名
沖永良部島	13名		93名
徳之島	31名		215名
出水市	11名		398名
性			
男	60名		592名
女	86名		869名
年齢			
65歳未満	7名		390名
65-68歳	40名		299名
75-76歳	43名		276名
85-108歳	56名		496名

あまみ地域では、百寿率（10万人当たりの100歳以上の人口比）が、全国平均が9.8であるのに対し、71と、県別では全国1位の島根県（29）をはるかに上回る地域である。この住民

の血液サンプルから、加齢に伴いDNA塩基の酸化損傷は増加した(図1)。食事摂取とDNA塩基の酸化損傷との関連では、90歳未満の対象者において食酢の頻回摂取とDNA塩基の酸化損傷との間に負の相関、喫煙習慣ありと正の相関が認められた。この関連は90歳以上では認められなかった(表2)。



* 8OHdG: 8-hydroxydeoxyguanosine

図1. 年齢と酸化的DNA損傷(8OHdG)の関係

表2. 酸化的DNA損傷(8OHdG)と生活習慣に関する重回帰分析

	<90歳(n=70)		≥90歳(n=45)		合計(n=115)	
	偏回帰係数	P値	偏回帰係数	P値	偏回帰係数	P値
喫煙習慣あり	0.640	0.003	0.415	0.587	0.535	0.024
飲酒習慣あり	-0.022	0.531	0.110	0.357	0.003	0.947
食酢摂取	-0.163	0.000	-0.043	0.565	-0.115	0.002
介助あり	-0.051	0.699	-0.061	0.654	-0.057	0.492
年齢	0.009	0.085	-0.008	0.892	0.015	0.001
性別(女)	0.060	0.684	0.377	0.248	0.083	0.570
調査年	1.189	0.000	0.291	0.406	0.909	0.000

* OH値が0.19の93歳女性を除く。
** OH値測定値はln変換

D. 考察

鹿児島県民の粗百寿率(平成10~14年の5年間平均の人口10万人当たり100歳以上者数)は、21.52と国の10.7に比べ高いが、なかでも奄美群島民においては56.57と大変高い。高齢者人口10万人当たり(年齢調整百寿率)でも、本県は95.4と国平均の61.66と比べ高く、さらに、奄美は219.1と有意の差で高いため、奄美は百寿者の多い地域であると言える。この地域を対象とし、長寿健康の多因子、すなわち食栄養因子、健康因子、社会環境因子等の解析とともに、遺伝子発現解析、ミトコンドリア障害解析、DNA損傷修復酵素多型解析、酸化的DNA損傷の定量的解析等医学的因子解析を行なう研究は他に類を見ない研究であり、この成果が奄美から世界に発信し、高齢化社会における長寿健康対策に役に立つものと考え。疫学的調査から得られた結果と比較検討し、長寿環境因子、生活習慣病等長寿因子について詳細に解析を行った。長寿者から得られた血液を用いた遺伝子発現

解析の結果との関連を調べ、得られた健康・長寿に関わる環境・宿主要因、および医学的所見との比較検討を行い、予防医学的アプローチを開発する基盤と位置づけた。

E. 結論

奄美地域内の14市町村(長寿率の高い7町村と長寿率の低い7市町村)及び出水市の計15市町村各対象地域で調査を行い、一部の者から血液を採取した。今後の解析で奄美地域で長寿者の多い理由について重要な示唆が得られることが予測される。

長寿世界一とも言えるあまみ地域住民135名で、採取した血液から、医学的解析(DNA塩基の酸化損傷)を行った結果、加齢化に伴い、DNA塩基の酸化損傷の増加が認められ、さらに、食酢の摂取とDNA塩基の酸化損傷との間に負の相関傾向が示された。

F. 健康危険情報 特に無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Komatsu M, Ando S, Takumi S, Furukawa T, Komatsu Y, Aoyama K, Takeuchi T. Development of a simple screening system for phytoecdysteroids in the environmental pollutants using mammalian cell line. Current Topics in Pharmacology, 2006(in press).
- 2) Arima Y, Nishigori C, Takeuchi T, Oka S, Morimoto K, Utani A, Miyachi Y. 4-Nitroquinoline 1-oxide forms 8-hydroxydeoxyguanosine in human fibroblasts through reactive oxygen species. Toxicological Sciences, 2006(in press).
- 3) Matsuyama W, Watanabe M, Shirahama Y, Mitsuyama H, Higashimoto I, Osame M, Arimura K. Discoidin domain receptor 1 contributes to the survival of lung fibroblast in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Pathol. 168(3):866-877, 2006.
- 4) Matsuyama W, Watanabe M, Shirahama Y, Hirano R, Mitsuyama H, Higashimoto I, Osame M, Arimura K. Suppression of discoidin domain receptor 1 by RNA interference attenuates lung inflammation. J Immunol. 176(3):1928-1936, 2006.
- 5) Nobuhara Y, Usuku K, Saito M, Izumo S, Arimura K, Bangham CR, Osame M. Genetic variability in the extracellular matrix protein as a determinant of risk for developing HTLV-I-associated neurological disease. Immunogenetics. 57(12):944-52, 2006.
- 6) Furukawa Y, Tara M, Izumo S, Arimura K, Osame M. HTLV-I viral escape and host genetic changes in the development of adult T cell leukemia. Int J Cancer. 118(2):381-387, 2006.

- 7) Kabuto M, Nitta H, Yamamoto S, Yamaguchi N, Akiba S, Honda Y, Hagihara J, Isaka K, Saito T, Ojima T, Nakamura Y, Mizoue T, Ito S, Eboshida A, Yamazaki S, Sokejima S, Kurokawa Y, Kubo O. Childhood leukemia and magnetic fields in Japan: A case-control study of childhood leukemia and residential power-frequency magnetic fields in Japan. *Int J Cancer*. 2006 Feb 22; [Epub ahead of print].
- 8) Castillo A, Aguayo F, Koriyama C, Shuyama K, Akiba S, Herrera-Goepfert R, Carrascal E, Klinge G, Sanchez J, Eizuru Y. Human papillomavirus in lung carcinomas among three Latin American countries. *Oncol Rep*. 15(4):883-888, 2006.
- 9) Corvalan A, Ding S, Koriyama C, Carrascal E, Carrasquilla G, Backhouse C, Urzua L, Argandona J, Palma M, Eizuru Y, Akiba S. Association of a distinctive strain of Epstein-Barr virus with gastric cancer. *Int J Cancer*. 118(7):1736-1742, 2006.
- 10) Yamada Y, Sun QF, Tokonami S, Akiba S, Zhuo W, Hou C, Zhang S, Ishikawa T, Furukawa M, Fukutsu K, Yonehara H. Radon-Thoron Discriminative Measurements in Gansu Province, China, and their Implication for Dose Estimates. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 2006
- 11) Marugame T, Kamo KI, Sobue T, Akiba S, Mizuno S, Satoh H, Suzuki T, Tajima K, Tamakoshi A, Tsugane S; Six-prefecture Cohort Study Group; Three-prefecture Cohort Study Group; JACC Study Group; JPHC Study Group. Trends in smoking by birth cohorts born between 1900 and 1977 in Japan. *Prev Med*. 42(2):120-127, 2006.
- 12) Jinguji M, Kajiya Y, Kamimura K, Nakajo M, Sagara Y, Takahama T, Ando M, Rai Y, Sagara Y, Ohi Y, Yoshida H. Rim Enhancement of Breast Cancers on Contrast-Enhanced MR Imaging: Relationship with Prognostic Factors. *Breast Cancer*. 13(1):64-73, 2006.
- 13) Funato M, Kawaguchi H, Hori T, Yoshikawa T, Gejima K, Kawashima H, Taguchi S, Ninomiya K, Umekita Y, Nagata R, Yoshida H. Effects of neonatally-administered 17beta-estradiol on induction of mammary carcinomas by 7, 12-dimethylbenz[a]anthracene in female rats. *In Vivo*. 20(1):33-37, 2006.
- 14) Muscat JE, Takezaki T, Tajima K, Stellman SD. Charcoal cigarette filters and lung cancer risk in Aichi Prefecture, Japan. *Cancer Sci*. 96(5):283-287, 2005.
- 15) Song FY, Toshiro T, Li K, Yu P, Lin XK, Yang HL, Deng XL, Zhang YQ, Lv LW, Huang XE, Kazuo T. Development of a semi-quantitative food frequency questionnaire for middle-aged inhabitants in the Chaoshan area, China. *World J Gastroenterol* 11(26):4078-4084, 2005.
- 16) Kashige N, Takeuchi T, Matsumoto S, Takechi S, Miake F, Yamaguchi T. Radical species in DNA strand-cleavage caused by dihydro-pyrazines. *Biol Pharm Bull*. 28: 419-423, 2005.
- 17) Nakatani K, Komatsu M, Kato T, Yamanaka T, Takekura H, Wagatsuma A, Aoyama K, Xu BH, Hirano T, Kasai H, Ando S, Takeuchi T. Habitual exercise induced resistance to oxidative stress. *Free Radical Research*, 39: 905-11, 2005.
- 18) Nakshima K, Takeuchi T, Shirakawa T. Differentiation, Distribution, and Chemical State of Intracellular Trace Elements in LAD2 Mast Cell Line. *Biological Trace Element Research*, 108; 105-114, 2005.
- 19) Shi M, Xu B, Azakami K, Morikawa T, Watanabe K, Morimoto K, Komatsu M, Aoyama K, Takeuchi T. Dual role of vitamin C in an oxygen-sensitive system: Discrepancy between DNA damage and cell death. *Free Radic Res*. 39(2):213-220, 2005.
- 20) Shi M, Takeshita H, Komatsu M, Xu B, Aoyama K, Takeuchi T. Generation of 8-hydroxy-deoxyguanosine from DNA using rat liver homogenates. *Cancer Sci*. 96(1):13-18, 2005.
- 21) Kakinuma S, Nishimura M, Kubo A, Nagai J, Amasaki Y, Majima HJ, Sado T, Shimada Y: Frequent retention of heterozygosity for point mutations in *p53* and *Ikaros* in *N*-ethyl-*N*-nitrosourea-induced mouse thymic lymphomas, *Mutation Research*. 572(1-2):132-141, 2005.
- 22) Yen HC, Tang YC, Chen FY, Chen SW, Majima HJ: Enhancement of Cisplatin-induced apoptosis and caspase 3 activation by depletion of mitochondrial DNA in a human osteosarcoma cell line. *Ann N Y Acad Sci*. 1042:516-522, 2005.
- 23) Yen HC, Chang HM, Majima HJ, Chen FY, Li SH: Levels of reactive oxygen species and primary antioxidant enzymes in WI38 versus transformed WI38 cells following bleomycin treatment. *Free Radic Biol Med*. 38(7):950-959, 2005.
- 24) Ijiri K, Tsuruga H, Sakakima H, Tomita K, Taniguchi N, Shimoonoda K, Komiya S, Goldring MB, Majima HJ, Matsuyama T. Increased expression of humanin peptide in diffuse-type pigmented villonodular synovitis: implication of its mitochondrial abnormality. *Ann Rheum Dis*. 64(6):816-823, 2005. Epub 2004 Nov 26.
- 25) Matsuzaki T, Saito M, Usuku K, Nose H, Izumo S, Arimura K, Osame M. A prospective uncontrolled

- trial of fermented milk drink containing viable *Lactobacillus casei* strain Shirota in the treatment of HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurol Sci.* 237(1-2):75-81, 2005.
- 26) Saito M, Eiraku N, Usuku K, Nobuhara Y, Matsumoto W, Kodama D, Sabouri AH, Izumo S, Arimura K, Osame M. Apal polymorphism of vitamin D receptor gene is associated with susceptibility to HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in HTLV-1 infected individuals. *J Neurol Sci.* 232(1-2):29-35, 2005.
- 27) Mori S, Mizoguchi A, Kawabata M, Fukunaga H, Usuku K, Maruyama I, Osame M. Bronchoalveolar lymphocytosis correlates with human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) proviral DNA load in HTLV-I carriers. *Thorax.* 60(2):138-143, 2005.
- 28) Anwar M, Koriyama C, Naveed IA, Hamid S, Ahmad M, Itoh T, Minakami Y, Eizuru Y, Akiba S. Epstein-barr virus detection in tumors of upper gastrointestinal tract. An in situ hybridization study in Pakistan. *J Exp Clin Cancer Res.* 24(3):379-385, 2005.
- 29) Yoshiwara E, Koriyama C, Akiba S, Itoh T, Minakami Y, Chirinos JL, Watanabe J, Takano J, Miyagui J, Hidalgo H, Chacon P, Linares V, Eizuru Y. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma in Lima, Peru. *J Exp Clin Cancer Res.* 24(1):49-54, 2005.
- 30) Herrera-Goepfert R, Akiba S, Koriyama C, Ding S, Reyes E, Itoh T, Minakami Y, Eizuru Y. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: Evidence of age-dependence among a Mexican population. *World J Gastroenterol.* 11(39):6096-6103, 2005.
- 31) Corvalan A, Akiba S, Valenzuela MT, Cumsille MA, Koriyama C, Argandona J, Backhouse C, Bal M, Mena F, Palma M, Eizuru Y. Clinical and molecular features of cardiac gastric cancer associated to Epstein Barr virus. *Rev Med Chile.* 133: 753-760, 2005.
- 32) Koriyama C, Akiba S, Minakami Y, Eizuru Y. Environmental factors related to Epstein-Barr virus-associated gastric cancer in Japan. *J Exp. Clin. Cancer Res.* 24(4): 547-553, 2005.
- 33) Zhu F, Otsuji Y, Yotsumoto G, Yuasa T, Ueno T, Yu B, Koriyama C, Hamasaki S, Biro S, Kisanuki A, Minagoe S, Levine RA, Sakata R, Tei C. Mechanism of persistent ischemic mitral regurgitation after annuloplasty: importance of augmented posterior mitral leaflet tethering. *Circulation.* 112(9 Suppl): I396-1401, 2005.
- 34) Yasuhara D, Naruo T, Taguchi S, Umekita Y, Yoshida H, Nozoe S. "End-stage kidney" in longstanding bulimia nervosa. *Int J Eat Disord.* 38(4):383-385, 2005.
- 35) Arimura K, Arima N, Kukita T, Inoue H, Arai A, Matsushita K, Taguchi S, Yoshida H, Ozaki A, Kawada H, Akimoto M, Tei C. Fatal splenic rupture caused by infiltration of adult T cell leukemia cells. *Acta Haematol.* 113(4):255-257, 2005.
- 36) Tomemori Y, Ichiba M, Kusumoto A, Mizuno E, Sato D, Muroya S, Nakamura M, Kawaguchi H, Yoshida H, Ueno S, Nakao K, Nakamura K, Aiba A, Katsuki M, Sano A. A gene-targeted mouse model for chorea-acanthocytosis. *J Neurochem.* 92(4):759-766, 2005.
2. 学会発表
- 1) 加藤豊広、青山公治、川口博明、小松正治、吉田浩己、竹内 亨：習慣的運動の鉄ニトリロ三酢酸による腎発がん予防効果、第76回日本衛生学会、宇部市、平成18年3月26日。
- 2) 吉田浩己、馬嶋秀行、梅北善久、川口博明、早田正和、小玉拓郎、富田和男、大童寛子、松岡洋一郎、津田洋幸：7,12-dimethylbenz (a) anthracene誘発ラット乳がんおよび乳腺症の発生と進展について、第22回日本毒性病理学会、鹿児島、平成18年1月26-27日。
- 3) 早田正和、川口博明、川島英夫、堀 隆夫、船戸 護、吉川 剛、梅北善久、吉田浩己：新生仔期エストロゲン投与雌SDラットにおける乳腺の形成 -特にterminal end buds (TEBs) 細胞の遺伝子発現について-、第22回日本毒性病理学会、鹿児島、平成18年1月26-27日。
- 4) 堀隆夫、川口博明、田口周平、船戸 護、早田正和、小玉拓郎、吉川 剛、永岡隆晴、吉田浩己：低用量の7,12-dimethylbenz [a] anthracene (DMBA) を長期間頻回投与 (週2回) したときの乳癌/乳腺症の発生について、第22回日本毒性病理学会、鹿児島、平成18年1月26-27日。
- 5) 嶽崎俊郎、新村英士、玉腰暁子、浜島信之：鹿児島県離島地域における分子疫学研究の展開：初回調査応答率の検討。第16回日本疫学会学術総会、名古屋、平成18年1月24日。
- 6) Koriyama C, Akiba S, Syuyama K, Corvalan A, Ding S, Eizuru Y. Distribution of Epstein-Barr virus (EBV) strains in EBV-associated gastric cancers. The 4th Regional Conference of Asian Pacific Organization for Cancer Prevention, Nagoya, Jan 20-21, 2006.
- 7) Majima HJ, Indo H, Davidson M, Yen H-C, Ozawa

- T: Electron transport system-inhibited and mitochondrial DNA damaged cells induce generation of ROS from mitochondria. Int. Conf. Free Radicals, Antioxidants in Health, Disease and Radiation & Vth Annual Conf. SFRR-India, Kolkata, India, Jan 16-18, 2006(招待講演).
- 8) Majima HJ, Indo H, Davidson M, Koga Y, Yen H-C, Ozawa T: Electron transport system- inhibited and mitochondrial DNA damaged cells induce generation of ROS from mitochondria. Int. Symp. Energy Metabolism and Oxidative Stress in Liver Pathophysiology, Tokyo, Japan, Dec 16-17, 2005(招待講演).
- 9) Majima HJ, Indo H, Davidson M, Koga Y, Yen H-C, Ozawa T : Evidence of generation of ROS from mitochondria in electron transport system- inhibited and mitochondrial DNA damaged cells. Int. Conf. Mitochondria and Life 2005, Tokyo, Japan, Dec 14-17, 2005(招待講演).
- 10) 小松正治, 古川龍彦, 農清清, 秋山伸一, Dietrich Keppler, 竹内 亨: マイクロシスチンLRの肝細胞特異的な毒性発現におけるOATP1B1およびOATP1B3の役割、第5回分子予防環境医学研究会、東京、平成17年11月25日。
- 11) Indo HP, Saigo K, Tomita K, Yen H-C, Hamahira S, Ozawa T, Majima HJ: Post-X-ray Vitamin E Treatment Protects Cells against Mitochondrial ROS Generation, Lipid Peroxidation and Apoptosis. SFRBM's 12th Annual Meeting, Austin, Texas USA, Nov 16-20, 2005.
- 12) Chen S-W, Chen B-S, Majima HJ, Yen H-C: Cytochrome b-independent reduction of coenzyme Q10 induced by antimycin a in 143B cells. SFRBM's 12th Annual Meeting, Austin, Texas USA, Nov 16-20, 2005.
- 13) Yen H-C, Li S-H, Chen C-P, Tu Y-C, Chen F-Y, Chang H-M, Majima HJ: Up-regulation of antioxidant enzymes and coenzyme Q10 in bleomycin-resistant human oral cancer cells. SFRBM's 12th Annual Meeting, Austin, Texas USA, Nov 16-20, 2005.
- 14) 小松 正治, 古川龍彦, 秋山伸一, 竹内 亨: 肝細胞特異的有機陰イオン輸送体OATP1B1およびOATP1B3による肝発がん物質マイクロシスチンLRの細胞内取り込み、第64回日本癌学会学術総会、札幌市、平成17年9月16日。
- 15) 大井恭代、雷 哲明、相良吉昭、高濱哲也、久木田妙子、安藤充嶽、相良吉厚、野村 覚、高崎隆志、梅北善久、吉田愛知、吉田浩己: 多発浸潤巣における適切な浸潤径の評価、第13回日本乳癌学会総会、倉敷市、平成17年6月10-11日。
- 16) 平佐田和代、古川誠二、大坪充寛、吉田紀子、嶽崎俊郎: 海洋療法 of 不定愁訴に及ぼす効果に関する介入研究。第64回日本公衆衛生学会総会、札幌、平成17年9月16日。
- 17) 郡山千早、東美智代、米澤傑、栄鶴義人、秋葉澄伯、胃がんにおけるCdx2およびp16蛋白発現と環境要因との関連、第64回日本癌学会、札幌、平成17年9月14-16日
- 18) 川口博明、川島英夫、早田正和、堀 隆夫、吉川 剛、梅北善久、吉田浩己: 新生児期2週間DES投与ラットにおけるDMBAによる乳癌誘発への影響、第13回日本乳癌学会総会、倉敷市、平成17年6月10-11日。
- 19) 早田正和、川口博明、宮本光一郎、船戸 護、大井恭代、梅北善久、吉田浩己: 新生仔期DES単回投与雌ラットにおける性周期及び乳腺発育への影響、第13回日本乳癌学会総会、倉敷市、平成17年6月10-11日。
- 20) 犬童寛子、富田和男、小澤俊彦、馬嶋秀行: ミトコンドリアDNA障害及び電子伝達系障害によりミトコンドリア内活性酸素発生が増大する、第27回日本フリーラジカル学会学術集会、岡山、平成17年6月4-5日。
- 21) 富田和男、岩下洋一朗、犬童寛子、末永重明、佐藤強志、馬嶋秀行: 低線量X線照射による正常神経細胞への影響、第46回日本歯科放射線学会総会、新潟、平成17年5月13-14日(学会賞受賞)。
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
無し。
 2. 実用新案登録
無し。
 3. その他
無し。

厚生労働科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）
分担研究報告書

離島農村地域における長寿の要因および健康寿命に関する研究
－奄美住民遺伝子発現中間報告－

分担研究者 馬嶋 秀行 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
腫瘍学講座顎顔面放射線学研究分野教授

分担研究者 嶽崎 俊郎 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
国際島嶼医療学講座国際離島医療学分野教授

分担研究者 竹内 亨 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
人間環境学講座環境医学分野教授

分担研究者 秋葉 澄伯 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
人間環境学講座疫学・予防医学分野教授

主任研究者 吉田 浩己 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科長

研究要旨

本研究の目的はあまみ地域の特異的な面に着目し、鹿児島県と連携して、離島農村地区と鹿児島県本土の高齢者を対象に環境要因と宿主要因、および医学的所見と健康・長寿との関連を検索し、健やかな加齢に関わる要因を明らかにする事である。平成17年度では、得られた健康・長寿に関わる環境・宿主要因、および医学的所見を比較検討を行い、予防医学的アプローチを開発する基盤と位置づけた。長寿世界一とも言えるあまみ地域住民135名で、採取した血液から、医学的解析（DNAマイクロアレイ法）を行った結果、加齢化に伴い、DNAマイクロアレイ法における遺伝子発現変化の増加が認められた。

A. 研究目的

本研究により鹿児島県のあまみ離島地域および本土の農村地区における長寿健康科学に関する様々な情報を収集し、データベースを構築する。さらに、健康・長寿に関わる生理的、臨床的特徴、環境、宿主要因、およびその相互作用を明らかにして、オーダーメイドな予防医学的アプローチを開発する基盤を得ることを目的とする。本研究で得られた知見は、高齢化が進む他の地域に住む者にとっても重要な情報となり、また、人類の健康・長寿社会の実現に資するもので、国際的にも貴重な情報を発信する場ともなる。

B. 研究方法

①鹿児島県「あまみ長寿・子宝プロジェクト」の健康調査と共同で、あまみ離島地域14市町村（宇検村、瀬戸内町、笠利町、喜界町等）の90歳以上（長寿者）を含む住民の血液採取を調査対象者の同意を書面で得て行った。採取した135名の血液（69歳以下41名、70-89歳40名、90歳以上54名）の白血球より、mRNA及びDNAをとり、DNAマイクロアレイ法による2万遺伝子の活性化及びDNA塩基の酸化損傷について解析した。あまみ地域と出水の調査・研究結果を比較するなどして、長寿mRNA及びDNAの解析結果から医学的所見を明らかにした。さらに、遺伝子多型の解析のために与論と沖永良部で90歳以上の対象者より血液を32検体採取し加えた。

②鹿児島県「あまみ長寿・子宝プロジェクト」による健康、環境調査の結果と本研究から得られた結果を比較し、健康・長寿と関連する環境・宿主要因を明かにし、本研究で得られた知見を公開講座として地域に還元した。

（倫理面への配慮）

本研究の施行に際し、鹿児島大学医歯学総合研究科生命倫理・遺伝子解析倫理委員会において、「長寿要因に関する離島地域を中心とした疫学調査」として、平成15年10月1日付けにて承認された。また、鹿児島大学医歯学総合研究科疫学研究等倫理委員会において、「鹿児島大学研究班と鹿児島県による共同調査・研究「あまみ長寿・子宝調査研究」について」として、平成15年11月18日付けにて承認された。

C. 研究結果

あまみ地域では、百寿率（10万人当たりの100歳以上の人口比）が、全国平均が9.8であるのに対し、71と、県別では全国1位の島根県（29）をはるかに上回る地域である。この住民の血液サンプルから得られたRNAから、DNAマイクロアレイ法による2万遺伝子の活性化について解析（図1, 2）したところ、加齢化に伴い、ミトコンドリア関連遺伝子、癌関連、アポトーシス、タンパク質合成等の関連遺伝子の発現変化を伴い（表2, 3）、特に、90歳以上の住人において、ミトコンドリア遺伝子全体の15%ほどの遺伝子

に発現変化をきたしていることが判明した(表2)。また、興味深い知見として、これらの遺伝子発現は90歳以上の群で増大していた(表3)。

表1. 採血者の年齢分布

	69歳以下	70~89歳	90歳以上	計
男	19	17	16	52
女	22	23	38	83
全体	41	40	54	135

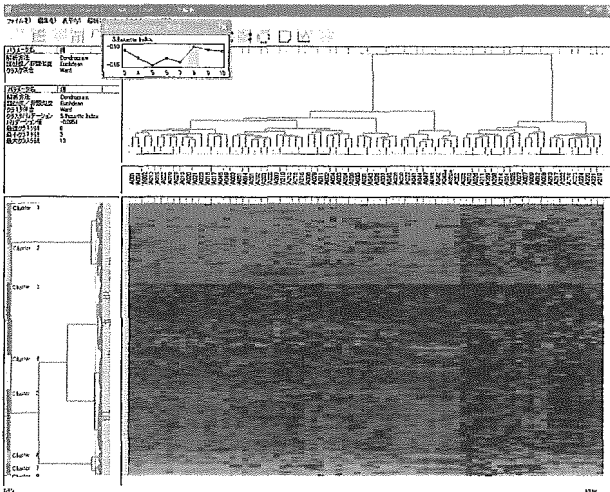
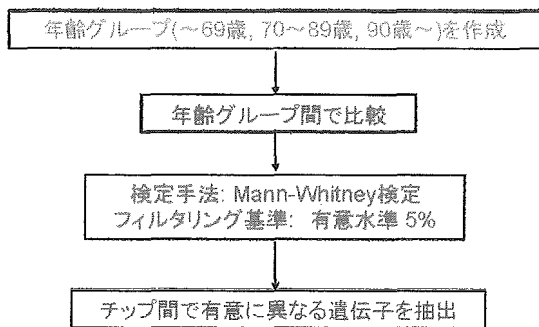


図1. クラスタ解析



日立 DNASIS stat

図2. 年齢グループ間で異なっている遺伝子解析方法

表2. 年齢グループ間で異なっている遺伝子数 (p<0.05)

Cat. No.	Acogene category	(-69) vs (70-89)	(70-89) vs (90-)
1	Mitochondria related genes	45 / 509 (8.8 %)	77 / 509 (15.1 %)
2	Apoptosis	34 / 523 (6.5 %)	68 / 523 (13.0 %)
3	Cancer	29 / 614 (4.7 %)	71 / 614 (11.6 %)
4	Cell Cycle	32 / 346 (9.2 %)	40 / 346 (11.6 %)
5	DNA Replication Repair	21 / 271 (7.7 %)	32 / 271 (11.8 %)
6	Protein Synthesis	7 / 126 (5.6 %)	20 / 126 (15.9 %)
7	Signal Transduction	7 / 165 (4.2 %)	16 / 165 (9.7 %)
8	Transcription	81 / 1292 (6.3 %)	157 / 1292 (12.2 %)
9	Nucleus,nuclear,DNA	148 / 2236 (6.6 %)	290 / 2236 (13.0 %)

表3. 年齢グループ間で異なっている遺伝子数 (p<0.05)

Cat. No.	Acogene category	(-69) > (70-89)	(70-89) > (90-)
1	Mitochondria related genes	33 / 509 (6.5 %)	8 / 509 (1.6 %)
2	Apoptosis	28 / 523 (5.4 %)	7 / 523 (1.3 %)
3	Cancer	25 / 614 (4.1 %)	5 / 614 (0.8 %)
4	Cell Cycle	25 / 346 (7.2 %)	6 / 346 (1.7 %)
5	DNA Replication Repair	20 / 271 (7.4 %)	3 / 271 (1.1 %)
6	Protein Synthesis	5 / 126 (4.0 %)	2 / 126 (1.6 %)
7	Signal Transduction	7 / 165 (4.2 %)	4 / 165 (2.4 %)
8	Transcription	61 / 1292 (4.7 %)	18 / 1292 (1.4 %)
9	Nucleus,nuclear,DNA	124 / 2236 (5.5 %)	30 / 2236 (1.3 %)

Cat. No.	Acogene category	(-69) < (70-89)	(70-89) < (90-)
1	Mitochondria related genes	12 / 509 (2.4 %)	69 / 509 (13.6 %)
2	Apoptosis	6 / 523 (1.1 %)	61 / 523 (11.7 %)
3	Cancer	4 / 614 (0.7 %)	66 / 614 (10.7 %)
4	Cell Cycle	7 / 346 (2.0 %)	34 / 346 (9.8 %)
5	DNA Replication Repair	1 / 271 (0.4 %)	29 / 271 (10.7 %)
6	Protein Synthesis	2 / 126 (1.6 %)	18 / 126 (14.3 %)
7	Signal Transduction	0 / 165 (0.0 %)	12 / 165 (7.3 %)
8	Transcription	20 / 1292 (1.5 %)	139 / 1292 (10.8 %)
9	Nucleus,nuclear,DNA	24 / 2236 (1.1 %)	260 / 2236 (11.6 %)

D. 考察

鹿児島県民の粗百寿率(平成10~14年の5年間平均の人口10万人当たり 100歳以上者数)は、21.52と国の10.7に比べ高いが、なかでも奄美群島民においては56.57と大変高い。高齢者人口10万人当たり(年齢調整百寿率)でも、本県は95.4と国平均の61.66と比べ高く、さらに、奄美は219.1と有意の差で高いため、奄美は長寿者の多い地域であると言える。この地域を対象とし、長寿健康の多因子、すなわち食栄養因子、健康因子、社会環境因子等の解析とともに、遺伝子発現解析、ミトコンドリア障害解析、DNA損傷修復酵素多型解析、酸化的DNA損傷の定量的解析等医学的因子解析を行なう研究は他に類を見ない研究であり、この成果が奄美から世界に発信し、高齢化社会における長寿健康対策に役に立つものとする。疫学的調査から得られた結果と比較検討し、長寿環境因子、生活習慣病等長寿因子について詳細に解析を行った。長寿者から得られた血液を用いた遺伝子発現解析の結果との関連を調べ、得られた健康・長寿に関わる環境・宿主要因、および医学的所見との比較検討を行い、予防医学的アプローチを開発する基盤と位置づけた。

E. 結論

長寿世界一とも言えるあまみ地域住民135名で、採取した血液から、医学的解析(DNAマイクロアレイ法)を行った結果、加齢に伴い、DNAマイクロアレイ法における遺伝子発現変化の増加が認められた。

F. 健康危険情報

特に無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Komatsu M, Ando S, Takumi S, Furukawa T, Komatsu Y, Aoyama K, Takeuchi T. Development of a simple screening system for phytoecdysteroids in the environmental pollutants using mammalian cell line. Current Topics in Pharmacology, 2006(in

- press).
- 2) Arima Y, Nishigori C, Takeuchi T, Oka S, Morimoto K, Utani A, Miyachi Y. 4-Nitroquinoline 1-oxide forms 8-hydroxydeoxyguanosine in human fibroblasts through reactive oxygen species. *Toxicological Sciences*, 2006(in press).
 - 3) Kabuto M, Nitta H, Yamamoto S, Yamaguchi N, Akiba S, Honda Y, Hagihara J, Isaka K, Saito T, Ojima T, Nakamura Y, Mizoue T, Ito S, Eboshida A, Yamazaki S, Sokejima S, Kurokawa Y, Kubo O. Childhood leukemia and magnetic fields in Japan: A case-control study of childhood leukemia and residential power-frequency magnetic fields in Japan. *Int J Cancer*. 2006 Feb 22; [Epub ahead of print].
 - 4) Castillo A, Aguayo F, Koriyama C, Shuyama K, Akiba S, Herrera-Goepfert R, Carrascal E, Klinge G, Sanchez J, Eizuru Y. Human papillomavirus in lung carcinomas among three Latin American countries. *Oncol Rep*. 15(4):883-888, 2006.
 - 5) Corvalan A, Ding S, Koriyama C, Carrascal E, Carrasquilla G, Backhouse C, Urzua L, Argandona J, Palma M, Eizuru Y, Akiba S. Association of a distinctive strain of Epstein-Barr virus with gastric cancer. *Int J Cancer*. 118(7):1736-1742, 2006.
 - 6) Yamada Y, Sun QF, Tokonami S, Akiba S, Zhuo W, Hou C, Zhang S, Ishikawa T, Furukawa M, Fukutsu K, Yonehara H. Radon-Thoron Discriminative Measurements in Gansu Province, China, and their Implication for Dose Estimates. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 2006
 - 7) Marugame T, Kamo KI, Sobue T, Akiba S, Mizuno S, Satoh H, Suzuki T, Tajima K, Tamakoshi A, Tsugane S; Six-prefecture Cohort Study Group; Three-prefecture Cohort Study Group; JACC Study Group; JPHC Study Group. Trends in smoking by birth cohorts born between 1900 and 1977 in Japan. *Prev Med*. 42(2):120-127, 2006.
 - 8) Jinguji M, Kajiya Y, Kamimura K, Nakajo M, Sagara Y, Takahama T, Ando M, Rai Y, Sagara Y, Ohi Y, Yoshida H. Rim Enhancement of Breast Cancers on Contrast-Enhanced MR Imaging: Relationship with Prognostic Factors. *Breast Cancer*. 13(1):64-73, 2006.
 - 9) Funato M, Kawaguchi H, Hori T, Yoshikawa T, Gejima K, Kawashima H, Taguchi S, Ninomiya K, Umekita Y, Nagata R, Yoshida H. Effects of neonatally-administered 17beta-estradiol on induction of mammary carcinomas by 7, 12-dimethylbenz[a]anthracene in female rats. *In Vivo*. 20(1):33-37, 2006.
 - 10) Kakinuma S, Nishimura M, Kubo A, Nagai J, Amasaki Y, Majima HJ, Sado T, Shimada Y: Frequent retention of heterozygosity for point mutations in *p53* and *Ikaros* in *N*-ethyl-*N*-nitrosourea-induced mouse thymic lymphomas, *Mutation Research*. 572(1-2):132-141, 2005.
 - 11) Yen HC, Tang YC, Chen FY, Chen SW, Majima HJ: Enhancement of Cisplatin-induced apoptosis and caspase 3 activation by depletion of mitochondrial DNA in a human osteosarcoma cell line. *Ann N Y Acad Sci*. 1042:516-522, 2005.
 - 12) Yen HC, Chang HM, Majima HJ, Chen FY, Li SH: Levels of reactive oxygen species and primary antioxidant enzymes in WI38 versus transformed WI38 cells following bleomycin treatment. *Free Radic Biol Med*. 38(7):950-959, 2005.
 - 13) Ijiri K, Tsuruga H, Sakakima H, Tomita K, Taniguchi N, Shimoonoda K, Komiya S, Goldring MB, Majima HJ, Matsuyama T. Increased expression of humanin peptide in diffuse-type pigmented villonodular synovitis: implication of its mitochondrial abnormality. *Ann Rheum Dis*. 64(6):816-823, 2005. Epub 2004 Nov 26.
 - 14) Marugame T, Sobue T, Satoh H, Komatsu S, Nishino Y, Nakatsuka H, Nakayama T, Suzuki T, Takezaki T, Tajima K, Tominaga S. Lung cancer death rates by smoking status: Comparison of the Three-Prefecture Cohort study in Japan to the Cancer Prevention Study II in the USA. *Cancer Sci* 96(2):120-126,2005.
 - 15) Muscat JE, Takezaki T, Tajima K, Stellman SD. Charcoal cigarette filters and lung cancer risk in Aichi Prefecture, Japan. *Cancer Sci*. 96(5):283-287, 2005.
 - 16) Song FY, Toshiro T, Li K, Yu P, Lin XK, Yang HL, Deng XL, Zhang YQ, Lv LW, Huang XE, Kazuo T. Development of a semi-quantitative food frequency questionnaire for middle-aged inhabitants in the Chaoshan area, China. *World J Gastroenterol* 11(26):4078-4084, 2005.
 - 17) Kashige N, Takeuchi T, Matsumoto S, Takechi S, Miake F, Yamaguchi T. Radical species in DNA strand-cleavage caused by dihydro-pyrazines. *Biol Pharm Bull*. 28: 419-423, 2005.
 - 18) Nakatani K, Komatsu M, Kato T, Yamanaka T, Takekura H, Wagatsuma A, Aoyama K, Xu BH, Hirano T, Kasai H, Ando S, Takeuchi T. Habitual exercise induced resistance to oxidative stress. *Free Radical Research*, 39: 905-11, 2005.
 - 19) Nakshima K, Takeuchi T, Shirakawa T. Differentiation, Distribution, and Chemical State of Intracellular Trace Elements in LAD2 Mast Cell Line. *Biological Trace Element Research*, 108; 105-

- 114, 2005.
- 20) Shi M, Xu B, Azakami K, Morikawa T, Watanabe K, Morimoto K, Komatsu M, Aoyama K, Takeuchi T. Dual role of vitamin C in an oxygen-sensitive system: Discrepancy between DNA damage and cell death. *Free Radic Res.* 39(2):213-220, 2005.
 - 21) Shi M, Takeshita H, Komatsu M, Xu B, Aoyama K, Takeuchi T. Generation of 8-hydroxydeoxyguanosine from DNA using rat liver homogenates. *Cancer Sci.* 96(1):13-18, 2005.
 - 22) Anwar M, Koriyama C, Naveed IA, Hamid S, Ahmad M, Itoh T, Minakami Y, Eizuru Y, Akiba S. Epstein-barr virus detection in tumors of upper gastrointestinal tract. An in situ hybridization study in Pakistan. *J Exp Clin Cancer Res.* 24(3):379-385, 2005.
 - 23) Yoshiwara E, Koriyama C, Akiba S, Itoh T, Minakami Y, Chirinos JL, Watanabe J, Takano J, Miyagui J, Hidalgo H, Chacon P, Linares V, Eizuru Y. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma in Lima, Peru. *J Exp Clin Cancer Res.* 24(1):49-54, 2005.
 - 24) Herrera-Goepfert R, Akiba S, Koriyama C, Ding S, Reyes E, Itoh T, Minakami Y, Eizuru Y. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: Evidence of age-dependence among a Mexican population. *World J Gastroenterol.* 11(39):6096-6103, 2005.
 - 25) Corvalan A, Akiba S, Valenzuela MT, Cumsille MA, Koriyama C, Argandona J, Backhouse C, Bal M, Mena F, Palma M, Eizuru Y. Clinical and molecular features of cardiac gastric cancer associated to Epstein Barr virus. *Rev Med Chile.* 133: 753-760, 2005.
 - 26) Koriyama C, Akiba S, Minakami Y, Eizuru Y. Environmental factors related to Epstein-Barr virus-associated gastric cancer in Japan. *J Exp. Clin. Cancer Res.* 24(4): 547-553, 2005.
 - 27) Yasuhara D, Naruo T, Taguchi S, Umekita Y, Yoshida H, Nozoe S. "End-stage kidney" in longstanding bulimia nervosa. *Int J Eat Disord.* 38(4):383-385, 2005.
 - 28) Arimura K, Arima N, Kukita T, Inoue H, Arai A, Matsushita K, Taguchi S, Yoshida H, Ozaki A, Kawada H, Akimoto M, Tei C. Fatal splenic rupture caused by infiltration of adult T cell leukemia cells. *Acta Haematol.* 113(4):255-257, 2005.
 - 29) Tomemori Y, Ichiba M, Kusumoto A, Mizuno E, Sato D, Muroya S, Nakamura M, Kawaguchi H, Yoshida H, Ueno S, Nakao K, Nakamura K, Aiba A, Katsuki M, Sano A. A gene-targeted mouse model for chorea-acanthocytosis. *J Neurochem.* 92(4):759-766, 2005.
2. 学会発表
 - 1) 加藤豊広、青山公治、川口博明、小松正治、吉田浩己、竹内 亨：習慣的運動の鉄ニトリロ三酢酸による腎発がん予防効果、第76回日本衛生学会、宇部市、平成18年3月26日。
 - 2) 吉田浩己、馬嶋秀行、梅北善久、川口博明、早田正和、小玉拓郎、富田和男、大童寛子、松岡洋一郎、津田洋幸：7,12-dimethylbenz (a) anthracene誘発ラット乳がんおよび乳腺症の発生と進展について、第22回日本毒性病理学会、鹿児島、平成18年1月26-27日。
 - 3) 早田正和、川口博明、川島英夫、堀 隆夫、船戸 護、吉川 剛、梅北善久、吉田浩己：新生仔期エストロゲン投与雌SDラットにおける乳腺の形成 -特にterminal end buds (TEBs) 細胞の遺伝子発現について-、第22回日本毒性病理学会、鹿児島、平成18年1月26-27日。
 - 4) 堀隆夫、川口博明、田口周平、船戸 護、早田正和、小玉拓郎、吉川 剛、永岡隆晴、吉田浩己：低用量の7,12-dimethylbenz [a] anthracene (DMBA) を長期間頻回投与 (週2回) したときの乳癌/乳腺症の発生について、第22回日本毒性病理学会、鹿児島、平成18年1月26-27日。
 - 5) 嶽崎俊郎、新村英士、玉腰暁子、浜島信之：鹿児島県離島地域における分子疫学研究の展開：初回調査応答率の検討。第16回日本疫学会学術総会、名古屋、平成18年1月24日。
 - 6) Koriyama C, Akiba S, Syuyama K, Corvalan A, Ding S, Eizuru Y. Distribution of Epstein-Barr virus (EBV) strains in EBV-associated gastric cancers. The 4th Regional Conference of Asian Pacific Organization for Cancer Prevention, Nagoya, Jan 7 8 20-21, 2006.
 - 7) Majima HJ, Indo H, Davidson M, Yen H-C, Ozawa T: Electron transport system-inhibited and mitochondrial DNA damaged cells induce generation of ROS from mitochondria. Int. Conf. Free Radicals, Antioxidants in Health, Disease and Radiation & Vth Annual Conf. SFRR-India, Kolkata, India, Jan 16-18, 2006(招待講演)。
 - 8) Majima HJ, Indo H, Davidson M, Koga Y, Yen H-C, Ozawa T: Electron transport system- inhibited and mitochondrial DNA damaged cells induce generation of ROS from mitochondria. Int. Symp. Energy Metabolism and Oxidative Stress in Liver Pathophysiology, Tokyo, Japan, Dec 16-17, 2005(招待講演)。
 - 9) Majima HJ, Indo H, Davidson M, Koga Y, Yen H-C, Ozawa T : Evidence of generation of ROS from