

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

健康長寿に関与する要因の研究
-超百寿者及び長寿sib調査

平成18年度 総括研究報告書

主任研究者 広瀬 信義

分担研究者 三木 哲郎

稲垣 宏樹

小島 俊男

平成19（2007）年 4月

目次

I. 総括研究報告

- 健康長寿に関与する要因の研究-超百寿者及び長寿sib調査- ----- 2
広瀬信義

II. 分担研究報告

- II- 1, 生活習慣病危険因子と機能 ----- 8
-血圧、総コレステロール、HDLコレステロールの検討-
高山美智代、広瀬信義
- II- 2, 性格は百歳長寿の関連要因であるか? ----- 13
若年者の加齢傾向から算出されたコントロール値を用いた分析
稲垣宏樹、増井幸恵、権藤恭之
- II- 3, 情動関連遺伝子の長寿への影響 ----- 19
権藤恭之
- II- 4, 百寿者の予後に関連する因子の研究：予後決定因子系の確立 ----- 23
新井康通、権藤恭之、稲垣宏樹、広瀬信義
- II- 5, 105歳研究の妥当性について ----- 25
権藤恭之
- II- 6, 105歳高齢者における認知機能の概要 ----- 29
稲垣宏樹、権藤恭之、増井幸恵
- II- 7, 高密度DNAマイクロアレイを用いたゲノムワイドコピー数解析システム
の開発と百寿者、超百寿者のゲノムコピー数同定 ----- 37
小島俊男
- II- 8, 長寿関連遺伝子、老化制御遺伝子研究における対照群の検討 ----- 39
新井康通、小島俊男、広瀬信義
- II- 9, Proteomicsは長寿科学で応用できるか? ----- 41
佐藤雄治、遠藤玉夫、三浦ゆり、広瀬信義
- II-10, 加齢に伴う血中アディポネクチン濃度の変化ならびにアディポネクチン
遺伝子多型との相関 ----- 43
三木哲郎
- II-11, 健康長寿に関与する要因の研究-本年度のまとめと今後の研究展望- ---- 45
広瀬信義、三木哲郎、小島俊男、稲垣宏樹

- III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 49

- IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 51

I, 総括研究報告

主任研究者
広瀬信義

健康長寿に関与する要因の研究—超百寿者及び長寿 sib 調査—

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

百寿者を対象に調査を行ったが、機能、遺伝素因、人口動態的検討から超百寿者（SSC）がヒト長寿モデルと考えられた。SSC を対象に 50 万 SNP をもちいた whole genome scan が終了した。対照群の検討をすることにより数年以内に長寿関連遺伝子のリスト作成が可能となろう。Proteomics が応用可能であることが示された。網羅的に抗老化物質、老化指標を同定する事が可能となってきた。

A, 研究目的と今までの成果

2005年に65歳以上の高齢者人口は20%を超え、2015年には25%を超えると予測されている。また90歳以上の超高齢者は2003年に100万人を突破し、2007年には長寿の代表である百歳以上者（百寿者）は2万8千人を超えた。人口の高齢化が進行しているが、なかでも超高齢者（85歳以上者）の増加が著しい。少子化と相俟って急増する高齢者対策のために介護保険が導入され、今も様々な議論がなされている。超高齢者の方に何歳まで生きていますかとお尋ねすると、<元気で過ごせるなら何歳でも良いが、家族に迷惑をかけてまでは生きたくない>という答えが帰ってくる。元気で長生きということは個人的にも、社会的にも強く望まれている。老年医学では高齢者疾患の診断治療、病態生理の変化に重点が置かれ、どうすれば元気で長生きを達成出来るかという事はあまり注目されていなかった。健康長寿の要因を検討するために、健康長寿のモデルと考えられる百寿者を対象に平成11年より包括的調査を行っている。その結果をまとめると以下の通りである。百寿者は急増しており男女比は1対4で女性が多い。女性のADL、認知機能は男性に比べて低い。ほぼ20%がスーパー百寿者で絶対数は男女で差がない。性格についても特有の特性がある。百寿者の医学的特徴は、1) ほぼ100%疾患を持っているが、糖尿病は少ない、2) 動脈硬化が少ない、3) 炎症反応亢進、4) 低栄養、5) 高アデipopネクチン血症、6) 凝固因子の活性化、7) B型血液の相対的増加、である。これらの所見から、1) 老化炎症仮説、2) 強力な防御因子の存在、3) 脂肪組織は抗老化組織という仮説を提唱した。一般化しつつある100歳老人よりもむしろ105歳（超百寿者）が“選ばれた人”、つまり健康長寿モデルと考えられた。

B, 研究方法

B-1, 東京百寿者調査

2000年より2002年に東京都23区には推定1735名の100歳以上者が在住していた。このうち住所の判明した1194名に調査勧誘の手紙を送った。調査協力を承諾した百寿者にアンケートを送り、生活歴、嗜好品、現病歴、既往歴、内服薬、ADL、性格などを調べた。さらに訪問調査に同意した百寿者については医師（老年医学専門医）、心理学士による訪問調査を行い、1) 身体測定、2) 理学所見、3) 採血、4) 病歴、治療歴の確認、5) 認知機能（MMSEおよびCDR）、6) ADL（Barthel Index）の確認などを行った。

B-2, 超百寿者および長寿同胞調査

全国超百寿者へ調査勧誘の手紙を送り、調査協力を承諾した超百寿者については B-1 と同じ項目について調べた。長寿同胞調査については百寿者、超百寿者の家族で90歳以上の兄弟のいる方、本調査に協力を申し出た長寿同胞について B-1 で述べたと同じ項目について調べた。

<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、東京都老人総合研究所、理化学研究所、愛媛大学医学部の承認を得た。

C、研究成果

C-1, 生活習慣病危険因子と機能—血圧、総コレステロール、HDL コレステロールの検討—

百寿者における生活習慣病危険因子と身体機能・認知機能との関係を検討した。身体機能の指標は Barthel Index (BI)、認知機能の指標は Clinical Dementia Rating (CDR) を用い、生活習慣病危険因子は血圧、総コレステロール値 (TC)、HDL コレステロール値 (HDL) の3つを用いた。各危険因子の有無ないし大小で対象を2群に分けて比較すると、身体・認知機能ともに、高血圧 (+) 群、TC が平均より高い群、HDL が平均より高い群の方がそうでない群よりも良好であった。また、通常の範囲内の血圧では収縮期血圧と BI は有意な正相関を示したが、180mmHg を超えるような状態では逆相関を示す傾向となった。TC は、173mg/dl 以下の範囲では BI と有意な正相関を示したが、173mg/dl を超えると逆相関を示した。HDL は BI と有意な正相関を示した。CDR に関しては、血圧、TC、HDL ともに有意な逆相関を示した。超高齢期においては、生活習慣病危険因子は必ずしも機能を低下させず、むしろ血圧やコレステロールが低すぎる場合では、その是正は機能の改善につながりうる可能性が示唆された。

C-2, 百寿者の性格特性

性格が長寿関連要因であるかを調べるために百寿者の性格を検討した。その際、我々は新しい方法を用いた。それは百寿者の実際の性格特性得点と若年高齢者の加齢傾向から計算される100歳時の予測値を比較することによって、長寿関連要因を見つけ出すものである。対象者は認知的に問題のない百寿者70名(年齢範囲:100-106)と1812名の地域在住の高齢者(年齢範囲60-84)であった。NEO-FFI (The NEO five factor inventory) を用いて、神経症傾向、外向性、開放性、調和性、誠実性といういわゆるビッグファイブ性格特性を測定した。その結果、男女とも百寿者の開放性が若年高齢者の加齢傾向から予測される値よりも高いことが示された。また、女性では、百寿者の外向性と誠実性が予測値より高いことが示された。これらの結果から、外向性、開放性、誠実性が高いことが百歳長寿の関連要因であることが示唆された。これらの性格特性は、ストレスの処理、健康関連行動、および超高齢期に直面する困難な問題への適応を促進すること、を通じて、百歳長寿の達成に寄与していることが考えられた。

C-3, 情動関連遺伝子の長寿への影響

百寿者を対象に、不安等の負の感情に対する感受性との関連が指摘されているセロトニントランスポーター(5-hydroxytryptamine, 5HTT)遺伝子の特徴を検討した。若年群と比較した結果、女性百寿者では、不安の低さ関連するとされるL型を持つものが多く存在した。しかし男性の百寿者ではその傾向は確認されなかった。このことは、ストレスコーピングや負の感情などの心理的要因が長寿に寄与する可能性を示唆するものであった。また、結果に性差が見られたことに関してはセロトニンに対する感受性の性差が影響しているのではないかと考えられた。

C-4, 百寿者の予後に関する因子の研究: 予後決定因子系の確立

我々は東京百寿者調査に参加した百寿者304名の予後調査を行った。このシステムを使うことにより100歳以降の余命を決定する因子は何かを検討することが可能となった。アルブミン、ADL、性差などが予後を決定することが判明した。さらにアデイポカインの影響、ホルモンの影響など血中物質に加えて遺伝子多型性の影響も検討可能となった。また性格、幸福感が余命にどのような影響を示すかが明らかになりつつある。現在解析中であるが100歳者の予後を決定する因子は単独ではなく、互いに関連している可能性が高い。互いに関連しながら変動することは根元的な原理 (energy reserve depletion, physical fitness depletion などと呼ばれる状態) が存在するためなのかもしれない。

100歳で得られた結果を超高齢者調査に応用することにより調査ターゲットの設定が容易になろう。また余命に影響する因子が判明することにより介入のターゲットを設定するのも容易になると考えられる。

C-5, 105歳者研究の妥当性について

人の長寿遺伝子を探索するケースコントロール研究では、長寿遺伝要因を持つ対象者を同定することが必要である。百寿者はその年齢から長寿形質だと考えられてきた。しかし、近年百寿者人口の増加に伴い虚弱百寿者が増加している傾向は、単に年齢のみで百寿者をターゲットにするにことに対して疑問を投げかけるものである。そこで、本報告では百寿者のなかで、真に長寿遺伝子探索のターゲットとなる対象を抽出する方法を提案し、実際にその機能レベルおよび、遺伝的特徴を検討することで妥当性を検証した。

C-6, 105歳高齢者における認知機能の概要

本報告では、105歳高齢者の①認知機能の状態と特徴、②認知症の有病率の推定、③認知機能と日常生活における活動度との関連について検討を行った。105歳高齢者143名について郵送および面接調査を行い、MMSE および CDR を用いて評価を行った。その結果、①105歳高齢者は100歳高齢者に比べMMSE得点が低く、年齢別には107歳以上で得点の低下を示した。下位項目では、100歳高齢者と同様、見当識、遅延再生、計算／逆唱で完全正答者の頻度が低かった。②CDRにより認知症の有病率の推計したところ、88%に認知障害が認められた。しかし、重症度が同レベルならば、100歳高齢者と105歳高齢者でMMSE得点に差はなく、①で示された認知能力の差は100歳以降生じた加齢の結果ではないと考えられた。③日常生活における自立度やコミュニケーション能力は、認知機能と高い相関を示した。以上より、105歳高齢者は、より虚弱な者の割合は増えてはいるが、認知機能に関していえば、100歳高齢者と同質の集団であると考えられた。

C-7, 高密度 DNA マイクロアレイを用いたゲノムワイドコピー数解析システムの開発と百寿者、超百寿者のゲノムコピー数同定

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、東京百寿者を対象に、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180検体、東京百寿者257検体（内40検体は超百寿者と東京百寿者で重複）、百寿者家族81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200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、百寿者一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数多型についても、高密度 DNA マイクロアレイデータを用いて超百寿者、東京百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。

C-8, proteomics

タンパク質の研究は長寿科学において重要な研究分野である。候補タンパク質を選んで研究することが行われることが多い。proteomics が癌や動脈硬化の研究で頻用されている。この方

法は血液タンパクなどを網羅的に分析するもので思いがけないタンパク質が抽出される可能性がある（遺伝子の candidate gene approach と whole genome scan に対応すると思われる）。Proteomics が人長寿科学で利用可能かの検討はほとんどされていなかった。我々はSSC血液を元にProteomicsが可能であることを示した。すなわち2D電気泳動で分離したタンパクがSSCと若年群で異なるものがあることが判明した。今回は分離したタンパクをタンパク染色したが、糖鎖染色を行えば糖タンパクの同定が可能である事も示唆される。

C-9, 加齢に伴う血中アディポネクチン濃度の変化ならびに

アディポネクチン遺伝子多型との相関
百寿との関連が示唆されているアディポネクチン、およびその遺伝子多型の加齢性変化について、一般地域住民を対象に検討した。その結果、血中アディポネクチン濃度は、男女とも加齢にともなって有意に増加することが示された。一方、解析した-11377 C/G 多型、および276 G/T 多型とアディポネクチン濃度とは、年齢階層を問わず、顕著な相関は認められなかった。高齢者においても、アディポネクチン高値はメタボリックシンドロームに対して予防的に作用することが示された。アディポネクチンが健康長寿の実現に対し、重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

D. 考察

本年度の研究主な成果は、1) 百寿者ではなく超百寿者がヒトの長寿モデルであること、2) 105歳高齢者は、より虚弱な者の割合は増えてはいるが、認知機能に関していえば、100歳高齢者と同質の集団であると考えられた。3) SSCと東京百寿者を対象に50万SNPを用いたwhole genome scanが終了した。4) 百寿者予後検討系の確立によりさまざまな因子の予後への影響を知ることが出来る。5) 性格遺伝子と長寿の関係が示された。

E. 結論

ヒト長寿モデルであるSSCのwhole genome scanが終了して、対照群の検討が1年以内に終了する予定である。2年以内に全ゲノム領域を含む相関解析の結果長寿関連遺伝子のリストアップが可能となろう。Proteomicsが可能であることが示された。Glycomicsも可能であることが示唆された。これらの技術を使い抗老化物質、老化指標の網羅的な探索が可能となる。

既に調査対象群の収集はほぼ終わりに近づいておりここ数年で成果が出るのが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takayama M, Hirose N, Arai Y, Gondo Y, Shimizu K, Ebihara Y, Yamamura K, Nakazawa S, Inagaki H, Masui Y, and Kitagawa K. Morbidity of Tokyo-area Centenarians and its Relationship to Functional Status The Journal of Gerontology: Medical Sciences, 2007 (in press)

2. 高山美智代、広瀬信義

百寿者のライフスタイル

日本医学会雑誌第 135 巻第 6 号、P1258、2006

3. Gondo Y, et al., Functional status of centenarians in Tokyo, Japan: developing better phenotypes of exceptional longevity. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2006. 61(3): p. 305-10.

4. Masui Y, Gondo Y, Inagaki H, & Hirose N. (2006). Do personality characteristics predict longevity? Findings from the Tokyo Centenarian Study. AGE, 28(4), 353-361.

5. Yamamoto M, Jin JJ, Wu Z, Abe M, Tabara Y, Nagai T, Yamasaki E, Igase M, Kohara K, Miki T, Nakura J. Interaction between serotonin 2A receptor and endothelin-1 variants in association with hypertension in Japanese. Hypertens Res. 2006;29:227-32.

6. Gondo Y, et al., Contribution of an affect-associated gene to human longevity: prevalence of the long-allele genotype of the serotonin transporter-linked gene in Japanese centenarians. Mech Ageing Dev, 2005. 126(11): p. 1178-84.

2. 学会発表

1. 第 48 回日本老年医学会学術集会 (2006 年 6 月) 金沢

高山美智代、新井康通、山村 憲、中澤 進、広瀬信義、清水健一郎、海老原良典、権藤恭之、稲垣宏樹、増井幸恵

東京在住百寿者の罹病状況と身体機能・認知機能の関係

2. 第 38 回日本動脈硬化学会総会学術講演会 (2006 年 7 月) 東京

高山美智代、新井康通、山村 憲、中澤 進、広瀬信義、清水健一郎、海老原良典

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一東京百寿者調査より

3. 第 47 回日本人間ドック学会学術大会 (2006 年 9 月) 沖縄

高山美智代

要望演題「長寿と老化」健康長寿の秘訣を探つて (病歴からのアプローチ)

4. Gondo Y, Hirose Y, & Kojima T. (2006, 11/16-20). Functional phenotyping might be a good strategy to tap longevity gene in centenarian. Paper presented at the The Gerontological Society of America's 59th Annual Scientific Meeting.

5. Gondo Y, Masui K, inagaki H, Hirose Y, & Kojima T. (2006, 11/16-20). Semi-Super Centenarian Study of Japan; Are They Elites or Frail Survivors. . Paper presented at the The Gerontological Society of America's 59th Annual Scientific Meeting.

6. 第 48 回日本老年医学会学術集会・総会「地域在住高齢者におけるアディポネクチンと代謝性疾患」 田原康玄・川本龍一・名倉潤・三木哲郎・小原克彦

7. 稲垣宏樹, 権藤恭之: 超高齢者における IT 機器・電気機器の利用実態と幸福感への影響. 福祉情報工学研究会, 仙台, 2005. 7. 14-15

8. 稲垣宏樹, 権藤恭之, 増井幸恵, 岩佐一: 痴呆のスクリーニング検査を利用した超高齢者の認知機能評価-PAS における再生課題と再認課題実施の違い-. 日本心理学会第 68 回大会, 大阪, 2004. 9. 12-14

9. 稲垣宏樹, 権藤恭之, 増井幸恵, 広瀬信義, 新井康通, 海老原良典, 高山美智代, 中澤進, 北川公路: 百寿者における MMSE カットオフ値の推定-ROC 曲線を利用して-. 第 46 回老年社会科学大会, 仙台, 2004. 7. 1-2

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

II, 分担研究報告

分担研究者

稲垣宏樹

小島俊男

三木哲郎

共同研究者

権藤恭之

増井幸恵

新井康通

高山美智代

遠藤玉夫

佐藤雄治

三浦ゆり

生活習慣病危険因子と機能—血圧、総コレステロール、HDL コレステロールの検討—

共同研究者：高山美智代・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

百寿者における生活習慣病危険因子と身体機能・認知機能との関係を検討した。身体機能の指標は Barthel Index (BI)、認知機能の指標は Clinical Dementia Rating (CDR) を用い、生活習慣病危険因子は血圧、総コレステロール値 (TC)、HDL コレステロール値 (HDL) の3つを用いた。各危険因子の有無ないし大小で対象を2群に分けて比較すると、身体・認知機能ともに、高血圧 (+) 群、TC が平均より高い群、HDL が平均より高い群の方がそうでない群よりも良好であった。また、通常の範囲内の血圧では収縮期血圧と BI は有意な正相関を示したが、180mmHg を超えるような状態では逆相関を示す傾向となった。TC は、173mg/dl 以下の範囲では BI と有意な正相関を示したが、173mg/dl を超えると逆相関を示した。HDL は BI と有意な正相関を示した。CDR に関しては、血圧、TC、HDL ともに有意な逆相関を示した。超高齢期においては、生活習慣病危険因子は必ずしも機能を低下させず、むしろ血圧やコレステロールが低すぎる場合では、その是正は機能の改善につながりうる可能性が示唆された。

A. 研究目的

百寿者における生活習慣病危険因子（血圧、総コレステロール、HDL コレステロール）と機能（身体機能ならびに認知機能）との関連を明らかにする。

B. 研究方法

機能の指標には、訪問調査時に検査した日常生活活動度 (Barthel Index : BI) と認知機能検査 (Clinical Dementia Rating : CDR) を用いた。

生活習慣病危険因子には、血圧、血清総コレステロール (TC) 値、血清 HDL コレステロール (HDL) 値を用いた。血圧は、訪問調査時に既往歴・現病歴の聴取と血圧測定を行った。日本高血圧学会のガイドラインに基づき、140/90mmHg 以上を高血圧と判定した。また、血圧治療中の百寿者は血圧実測値が基準以下でも高血圧群に含めた。随時採血の血清を用いて TC は酵素法で HDL は界面活性剤による選択的酵素測定法で測定した。

それぞれの危険因子と BI、CDR との関係については、各危険因子の有無ないし大小で対象を2群に分けて比較・検討 (Mann-Whitney の U 検定) するとともに、回帰分析を応用して、血圧値、TC 値、HDL 値と BI、CDR の関連性についての定量的解析を試みた。

(倫理面への配慮)

本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

(1) 2群間の比較

1. 血圧

対象者の血圧は、90-220 / 30-130mmHg の範囲にあり、平均は 142.0 ± 23.5 / 77.1 ± 13.0 mmHg (平均±標準偏差) であった。高血圧あり (治療中も含める) は192名 (男性40名、女性152名)、高血圧なしは110名 (男性25名、女性85名) であった。高血圧あり群 (HT) と高血圧なし群 (NT) の2群に分け、日常生活活動度 (BI) と認知機能 (CDR) について比較すると、HT 群は NT 群に比べて有意に BI が高く、CDR は低かった。(BI ; 49.3 ± 34.2 vs 35.3 ± 34.6 、CDR ; 1.50 ± 1.57 vs 2.10 ± 1.67 、 $p < 0.01$) (図1)

2. 総コレステロール (TC)

対象者の TC 値は、範囲 99mg/dl から 271mg/dl、平均 169.2 ± 34.2 mg/dl であった。平均値 (169mg/dl) より低い群 (低 TC) と平均値以上の群 (高 TC) に分けて比較すると、高 TC 群は低 TC 群に比べて有意に BI が高く、CDR は低

かった。(BI ; 52.8 ± 34.6 vs 41.1 ± 33.9 、
CDR ; 1.23 ± 1.41 vs 1.80 ± 1.60 、 $p < 0.01$)
(図2)

3. HDL コレステロール (HDL)

対象者の HDL 値は、範囲 19mg/dl から
113mg/dl、平均 52.8 ± 13.5 mg/dl であった。平均
値 (53mg/dl) より低い群 (低 HDL) と平均
値以上の群 (高 HDL) に分けて比較すると、高
HDL 群は低 HDL 群に比べて有意に BI が高く、
CDR は低かった。(BI ; 56.3 ± 33.2 vs 39.1
 ± 34.1 、CDR ; 1.14 ± 1.34 vs 1.82 ± 1.61 、
 $p < 0.01$) (図3)

図1 身体機能と認知機能：高血圧の有無 (2
群間の比較)

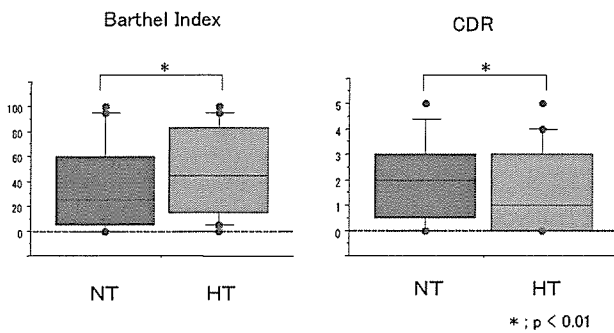


図2 身体機能と認知機能：高 TC と低 TC (2
群間の比較)

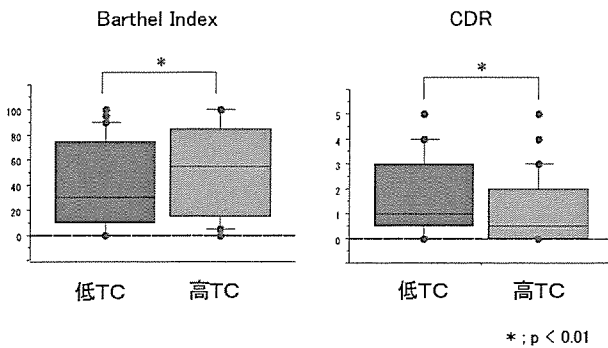
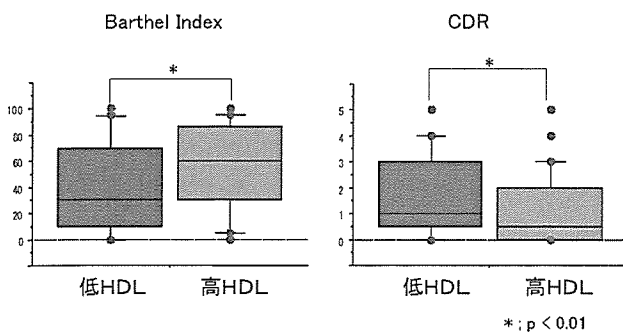


図3 身体機能と認知機能：高 HDL と低 HDL (2
群間の比較)



(2) 回帰分析を応用した検討

1. 血圧

収縮期血圧と ADL の関係を定量的に検討す
るため、横軸に収縮期血圧、縦軸に BI をとり
曲線近似を試みた。最適当ではめ曲線は決定係
数 (R^2) の推移をもとに、たとえば、直線回帰
から二次曲線近似にした場合 R^2 の増加が大き
く、二次曲線から三次曲線では R^2 が余り変わ
らない場合は二次曲線近似とするように探索
的に行った。結果は、二次曲線近似が適当であ
り (決定係数 $R^2=0.06$ 、有意確率 $p < 0.01$ 、図
4)、形状は上に凸であったから、その極大値
180.8mmHg で対象を2群に分け、それぞれにつ
いて同様の解析を試みた。

収縮期血圧 180.8mmHg 以下の群 ($n=243$) で
は直線回帰が適当で ($R^2=0.06$ 、 $p < 0.001$ 、
図5)、その傾きから収縮期血圧 25mmHg 上昇
につき BI 10点増加とできた。

収縮期血圧 180.8mmHg より高い群は $n=13$ と
少なく、統計上も有意ではなかったが、同様に
直線回帰が適当で ($R^2=0.26$ 、 $p=0.07$ 、図6)、
その傾きからは収縮期血圧 5mmHg 上昇につき
BI は10点低下する傾向にあった。

CDR との関係については、下に凸の二次曲線
が適当であった ($R^2=0.08$ 、 $p < 0.001$ 、図7)、
二次係数は0に近いから、実質的には一次直線
と見なせた。その傾きから、収縮期血圧 10mmHg
上昇につき CDR 1点低下とできた。

図4 収縮期血圧 (SBP) と Barthel Index (BI)
の曲線近似 (すべての対象を含む)

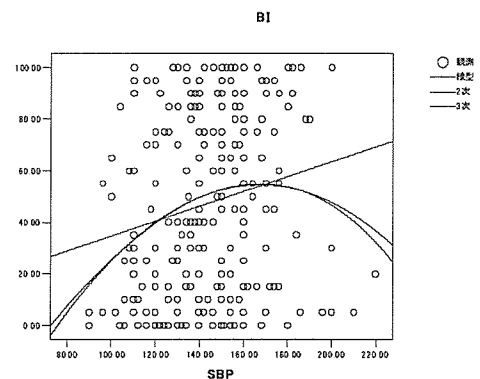


図5 収縮期血圧 (SBP) と Barthel Index (BI) の曲線近似 (収縮期血圧 180.8 mmHg 以下の群)

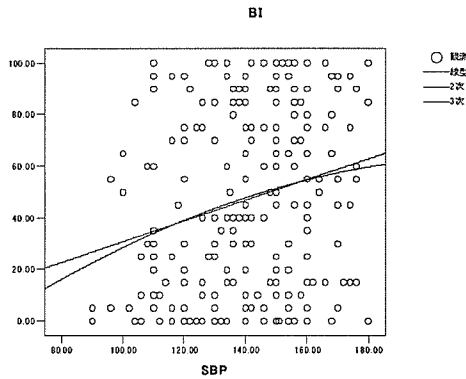


図6 収縮期血圧 (SBP) と Barthel Index (BI) の曲線近似 (収縮期血圧 180.8 mmHg より高い群)

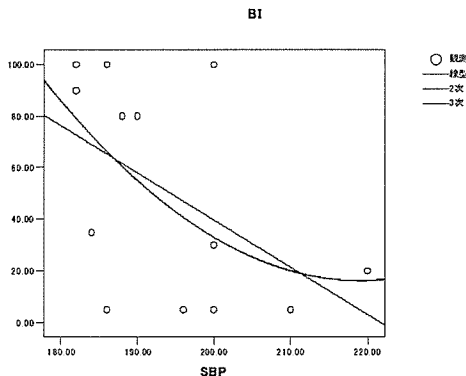
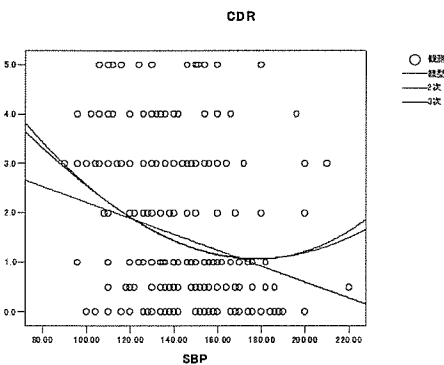


図7 収縮期血圧 (SBP) と Clinical Dementia Rating (CDR) の曲線近似 (すべての対象を含む)



2. 総コレステロール (TC)

横軸に TC、縦軸に BI をとり曲線近似を行ったところ、上に凸の二次曲線の当てはめが適当で ($R^2=0.04$ 、 $p < 0.01$ 、図 8)、血圧と同様に、その極大値 173.6mg/dl で 2 群に分けて検討した。

TC 173.6 mg/dl 以下の群 ($n=157$) は直線回帰が適当で ($R^2=0.03$ 、 $p < 0.05$ 、図 9)、その傾きから TC 33mg/dl 上昇につき BI 10 点増加とできた。

TC が 173.6 mg/dl より高い群 ($n=108$) も直線近似が適当で ($R^2=0.05$ 、 $p < 0.05$ 、図 10)、その傾きからは TC 33mg/dl 上昇につき BI 10 点低下とできた。

CDR との関係については、下に凸の二次曲線が適当であったが ($R^2=0.05$ 、 $p < 0.05$ 、図 11)、二次係数はほぼ 0 と見なせるため、右下がりの直線と考え、その傾きから、TC 25mg/dl 上昇につき CDR 1 点低下とできた。

図8 総コレステロール値 (TC) と Barthel Index (BI) の曲線近似 (すべての対象を含む)

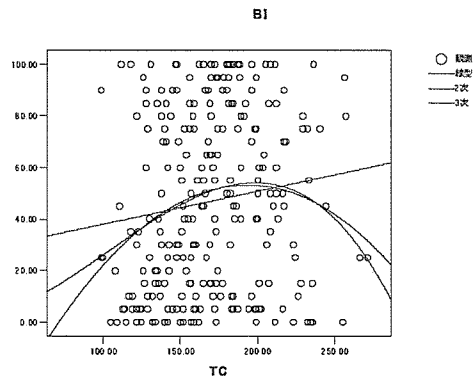


図9 総コレステロール値 (TC) と Barthel Index (BI) の曲線近似 (TC 173.6 mg/dl 以下の群)

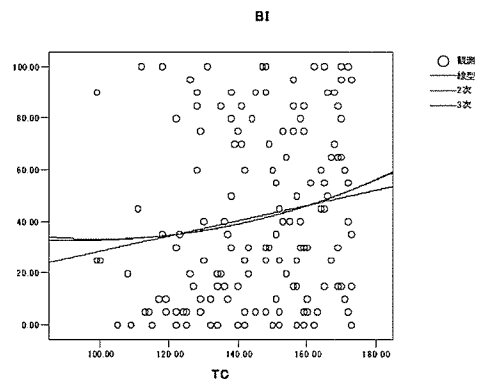


図 10 総コレステロール値 (TC) と Barthel Index (BI) の曲線近似 (TC 173.6 mg/dl より高い群)

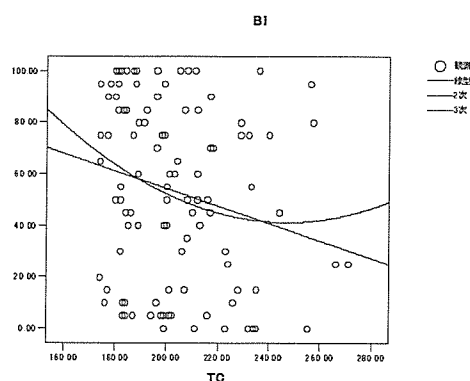
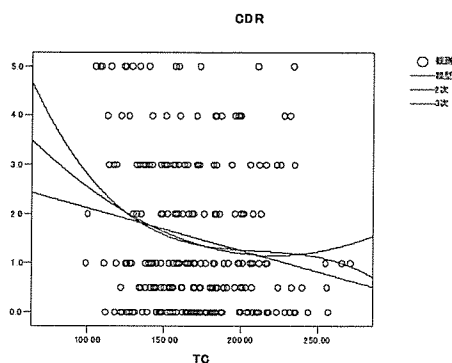


図 11 総コレステロール値 (TC) と Clinical Dementia Rating (CDR) の曲線近似 (すべての対象を含む)



3. HDL コレステロール (HDL)

横軸に HDL、縦軸に BI をとった場合、直線近似が適当で ($R^2=0.13$ 、 $p < 0.01$ 、図 12)、その傾きから HDL 10mg/dl 上昇につき BI 10 点増加とできた。

CDR との関係についても線形回帰が適当で ($R^2=0.10$ 、 $p < 0.01$ 、図 13)、HDL 35mg/dl 上昇につき CDR 1 点低下とできた。

図 12 HDL コレステロール値 (HDL) と Barthel Index (BI) の曲線近似 (すべての対象を含む)

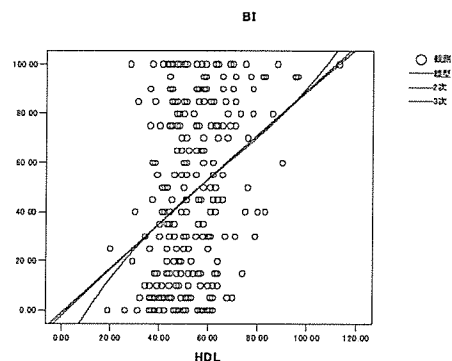
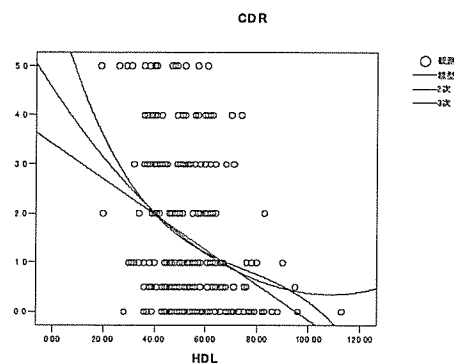


図 13 HDL コレステロール値 (HDL) と Clinical Dementia Rating (CDR) の曲線近似 (すべての対象を含む)



D. 考察

血圧や血清脂質は動脈硬化の危険因子であり、降圧療法、脱脂療法により脳心血管病変の発症率や総死亡率が減少することは数多く報告されている。しかし、超高齢期における危険因子の役割や治療の是非については未だ確立されていない。そこで、血圧、TC、HDL と身体機能・認知機能の関連について検討した。

はじめに、危険因子の有無やその大小で高血圧あり/なし、高 TC/低 TC、高 HDL/低 HDL の各 2 群に分け、ノンパラメトリック検定を用いて 2 群間比較を行った。結果は、総じて、血圧、TC、HDL いずれにおいても高い群の方が身体機能・認知機能ともに良好であった。

しかしながら、回帰曲線を応用した検討から、血圧と身体機能、TC と身体機能の関係については慎重な解釈を要することが示唆された。すなわち、収縮期血圧 180mmHg までという日常的な範囲内の血圧レベルでは、高い血圧と高い身

体機能という有意な正相関を示した。超高齢者では厳格な降圧療法は逆に身体機能を低下させる危険性があった。一方、収縮期血圧が180mmHgより高くなると（症例数も限られているが）、必ずしも高い血圧が高い身体機能と関連するとは言えず、むしろ、極端に高い血圧は低い身体機能と関連している可能性すらあった。このことから、超高齢者といえども180mmHg以上の高血圧には注意が必要であろう。

TCに関しても同様で、TC 170mg/dl くらいまでの範囲では高いTCは高い身体機能と正相関を示したが、170mg/dlを超えると逆相関を示した。TC 170mg/dlというのは日本人全般から見れば低い数値であるので、むしろ超高齢者においては、低栄養の場合は栄養介入により身体機能が改善する可能性があった。一方、極端に高TCの場合は、HDLが値に関係なく身体機能と正相関していることを考慮すると、LDLコレステロールだけを下げれば、良好な身体機能を維持することにつながる可能性が示唆される。

認知機能と各危険因子との関係では、それぞれ高い血圧、高TC、高HDLと良好な認知機能が関連していた。身体機能の場合とは異なり、高い血圧、高いTCの範囲でも正相関を維持していた。身体機能と認知機能では、生活習慣病危険因子の関与が異なる可能性も示唆された。

本研究は横断研究のため、危険因子と機能の因果関係を説明することはできない。各危険因子は単独で関与するのではなく一個体の中で相互に関わりながら時間的経過をもって作用しているため、包括的な縦断研究が必要である。

E. 結論

超高齢期においては、生活習慣病危険因子は必ずしも機能を低下させない可能性が示唆された。超高齢者の診療では個々人の quality of life (QOL)を考慮した対応が重要と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) Takayama M, Hirose N, Arai Y, Gondo Y, Shimizu K, Ebihara Y, Yamamura K, Nakazawa S, Inagaki H, Masui Y, and Kitagawa K.

Morbidity of Tokyo-area Centenarians and its Relationship to Functional Status
The Journal of Gerontology: Medical Sciences, 2007 (in press)

(2) 高山美智代、広瀬信義

百寿者のライフスタイル

日本医学会雑誌第135巻第6号、P1258、2006

3. 学会発表

(1) 第48回日本老年医学会学術集会（2006年6月）金沢

高山美智代、新井康通、山村 憲、中澤 進、広瀬信義、清水健一郎、海老原良典、権藤恭之、稲垣宏樹、増井幸恵

東京在住百寿者の罹病状況と身体機能・認知機能の関係

(2) 第38回日本動脈硬化学会総会学術講演会（2006年7月）東京

高山美智代、新井康通、山村 憲、中澤 進、広瀬信義、清水健一郎、海老原良典

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一東京百寿者調査より

(3) 第47回日本人間ドック学会学術大会（2006年9月）沖縄

高山美智代

要望演題「長寿と老化」健康長寿の秘訣を探って（病歴からのアプローチ）

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

性格は百歳長寿の関連要因であるか？
若年者の加齢傾向から算出されたコントロール値を用いた分析

分担研究者 稲垣 宏樹 東京都老人総合研究所自立促進と介護予防研究チーム
共同研究者 増井 幸恵 東京都老人総合研究所福祉と生活ケア研究チーム
共同研究者 権藤 恭之 東京都老人総合研究所福祉と生活ケア研究チーム

研究要旨

性格が長寿関連要因であるかを調べるために百寿者の性格を検討した。その際、我々は新しい方法を用いた。それは百寿者の実際の性格特性得点と若年高齢者の加齢傾向から計算される100歳時の予測値を比較することによって、長寿関連要因を見つけ出すものである。対象者は認知的に問題のない百寿者70名（年齢範囲：100-106）と1812名の地域在住の高齢者（年齢範囲 60-84）であった。NEO-FFI（The NEO five factor inventory）を用いて、神経症傾向、外向性、開放性、調和性、誠実性といういわゆるビッグファイブ性格特性を測定した。その結果、男女とも百寿者の開放性が若年高齢者の加齢傾向から予測される値よりも高いことが示された。また、女性では、百寿者の外向性と誠実性が予測値より高いことが示された。これらの結果から、外向性、開放性、誠実性が高いことが百歳長寿の関連要因であることが示唆された。これらの性格特性は、ストレスの処理、健康関連行動、および超高齢期に直面する困難な問題への適応を促進すること、を通じて、百歳長寿の達成に寄与していることが考えられた。

A. 研究目的

本研究では Lehr(1982)の研究において、遺伝、身体、生物学的変数に次いで影響力とあるとされている性格について注目し、性格が長寿関連要因であるか、あるとすればどのような性格特性が関連要因であるかを検討する。

性格は主に3つの側面から長寿に関連していると考えられる。第1に、性格特性と飲酒・喫煙や運動習慣などの健康関連行動との関係(Terracciano ら, 2004; Christensen, 1995; Bogg ら, 2004)である。Bogg ら(2004)は誠実性(Conscientiousness)と種々の健康関連行動との関係を扱った194の研究のメタ分析を行い、誠実性が健康リスク行動とは負の関係を、健康増進行動とは正の関係を持つことを示している。第2は、性格特性と精神的健康や精神疾患との関連であり、神経症傾向が高い程、精神的健康が悪くなり、うつ病を罹患しやすいことが知られている(Steunenbergh ら, 2006)。健康行動と関連する誠実性、精神的健康と関連する神経症傾向の2つの性格特性については、死亡率との関係も示されている(Freidman ら, 1993; Wilson ら, 2004)。70歳代から80歳前半の年代を対象とした縦断研究で、誠実性が高い群は低い群よりも死亡率が低く、

神経症傾向が高い群は低い群よりも死亡率が高いことが報告されている(Wilson ら, 2004)。これらの結果から、誠実性の高さや神経症傾向の低さは生き残りに関連する要因であることが示唆される。長寿と性格が関連する第3の経路としては、長寿に関連する遺伝子の中に性格傾向と関連する遺伝子があることがあげられる。Gondo ら(2005)は、不安の高さと関連し、セロトニンの感受性と関連する5HTTPのLLタイプが日本の百寿者において若年コントロール群よりも割合が多いことを示している。5HTTPの多型性は神経症傾向と関連することも示されており、この結果から百寿者では神経症傾向の低い者が多いことが示唆される。

一方、長寿モデルと考えられる百寿者の性格についてはいくつかの先行研究で報告されている(Martin ら, 1992; Shimonaka ら, 1996; Inagaki ら, 1996; Samuelsson ら, 1997)。先行研究においてはそれぞれが異なった性格特性を扱っているため一貫した結論を導き出すことは難しいが、それらの知見を性格の5因子説に基づいたNEO-PI-Rの5因子(神経症傾向、外向性、開放性、調和性、誠実性)に基づいて集約すると、日本で行われた研究では百寿者は神経症傾向が低く、外向性、開放性および調和性は高い(Shimonaka ら, 1996;

Inagaki ら, 1996). 誠実性に関しては高いという研究 (Inagaki ら, 1996) と低いという研究 (Shimonaka ら, 1996) に二分される. スウェーデンでは日本と同様に神経症傾向が低い (Samuelsson ら, 1997). 一方, アメリカで行われた研究では日本の先行研究とは異なり, 神経症傾向が高く, 外向性, 調和性, 誠実性は低かった (Martin ら, 1992). 開放性の高さについては日米で同じ傾向であった (Martin ら, 1992; Shimonaka ら, 1996).

このような百寿者の性格的特徴は長寿関連要因とみなせるであろうか. 我々は長寿関連要因を検討する上では性格特性の加齢変化を考慮する必要があると考える. 近年の縦断的研究の知見より, 高齢期における性格の加齢変化が次第に明らかになってきている. Terracciano ら (2005) はボルチモア加齢縦断研究の 1989 年から 2004 年の縦断的データを用い, NEO-PI-R の 5 つの性格特性の 20 歳から 96 歳までの横断的変化と HLM により評価された縦断的変化を示している. その結果, 横断的分析による結果, 縦断的分析による結果とほぼ同様の年齢変化を示した. 神経症傾向では, 70 歳から 80 歳頃までは得点が低下していくが, 90 歳以上になるとやや上昇する. 外向性は成人期までは安定しているが, 50 歳代以降では低下していく. 開放性は直線的に低下する. 調和性は直線的に増加する. そして, 誠実性では 70 歳から 80 歳頃までは上昇し, その後減少することを示した. 各特性に適合した回帰モデルは, 神経症傾向, 外向性, 誠実性では 2 次曲線回帰モデル, 開放性および調和性では直線回帰モデルであった. 神経症傾向の U 字変化は Mroczek & Spiro (2003) および Steuneberger ら (2005) においても示されている. 80 歳代後半以降の年齢変化を扱った研究は少ないが, Smith & Baltes (1999) は, ベルリン加齢研究の 70 歳から 103 歳の横断データを用いて, 神経症傾向, 外向性, 開放性の 3 特性の検討を行っている. 神経症傾向では 70 歳代から 100 歳代にかけて得点が多少上昇する傾向があり, 外向性では 70 歳から 90 歳では得点が低下し, 開放性は年齢が高くなるにつれ得点が低下することを示している. Smith ら (1999) の結果は, Terracciano ら (2005) とほぼ一致しており, NEO-PI-R の 5 つの性格特性の加齢変化があることを支持するものである.

このような性格の加齢変化の存在は, 長寿関連

要因となる性格特性を検討する上で困難をもたらす. もし, 百寿者と若年者のある性格特性における違いの方向性が性格特性の加齢変化の方向と同じであるならば, 両者の差は通常に加齢によって生じたものであり, 百寿者に特有の特徴であると結論することは難しい. そこで, 本研究では, 若年高齢者における性格特性の加齢変化の傾向から予測された 100 歳時の性格特性得点をコントロール群の得点として, 実際の百寿者の得点を比較する. もし, 実際の百寿者の得点が加齢の影響からの予測値と異なるとすれば, 百寿者の実測値が示しているものは単なる加齢変化により生じたものではなく, 百寿者のみにみられる特徴であると考えられる. なおかつ, 百寿者のように生き残りの大きな選択を受けた集団で特有の特徴がみられた場合, それは特定の性格傾向の持ち主が選択的に生き残って生じた結果生じたもの, すなわち長寿関連要因であると考えられる.

B. 研究方法

1. 参加者

1) 百寿者群

東京 23 区に在住し, 認知症でない百寿者 70 人 (男 23 人, 女 47 人). これらの対象者は東京百寿者調査の参加者の一部である. 東京百寿者調査では, 東京 23 区に在住する 2000 年 9 月現在で百歳以上の者, および 2000 年 9 月から, 2002 年 3 月までの期間中に 100 歳に到達した者を対象とした. 調査に先立ち, 東京 23 区すべての区の住民基本台帳から無作為に抽出した結果 1194 名を抽出することができた. これは, 期間中の調査対象者 1727 名中 69.1%であった. これらに対して調査参加依頼を郵送し, 514 名から調査参加の同意を得た (参加率 43.0%). 内 210 名に対して郵送調査のみ実施し, 304 名に対して郵送調査後に医師, 看護師, 心理学者による訪問調査を行った. 訪問調査時の対象者の行動および普段の行動に関する家族からの聞き取りにより CDR (Clinical Dementia Rating) を用いて痴呆の有無を評定した. その結果, CDR が 0 または 0.5, すなわち認知症ではないと判定された対象者は 120 人であった. このうち同意が得られた対象者 70 人 (58.3%) が今回の性格調査に参加した.

本研究の対象者の平均年齢は 100.8 歳 (SD=1.39, 範囲:100-106)であった. これらの百

Table1. Predicted models and scores for each personality traits for 100 years old in younger controls, and mean scores and intervals in centenarians.

		Predicted model based on younger controls					Actual value of centenarians			
		adopted model	R ² of adopted model	Coefficients of adopted model			Predicted score at 100 years from younger controls	95% LCI for mean of centenarians	mean of centenarians	95% UCI for mean of centenarian
				β 0	β 1	β 2				
Neuroticism	Men	Quadratic	.024**	47.815	-.746	.004	15.17	12.25	15.50	18.75
	Women	-	-	17.57 ^a	-	-	17.57	16.93	19.58	22.23
Extraversion	Men	Quadratic	.015**	44.689	-.405	.002	25.33	23.87	26.58	29.29
	Women	Quadratic	.044**	12.843	.593	-.006	17.10	25.25	26.69	28.13
Openness	Men	Linear	.024**	32.942	-.120	-	20.96	22.26	24.69	27.12
	Women	Linear	.067**	38.440	-.190	-	19.39	20.59	22.54	24.49
Agreeableness	Men	Linear	.018**	25.122	.105	-	35.63	33.31	35.43	37.55
	Women	Linear	.007**	30.069	-	-	36.52	33.03	34.85	36.67
Conscientiousness	Men	-	-	31.75 ^a	-	-	31.75	30.74	32.96	35.18
	Women	Quadratic	.027**	-4.938	1.165	-.009	19.68	29.89	31.80	33.71

** : p<.01 β 0=intercept; β 1=linear slope; β 2=quadratic slope
 UCL=: lower confidence interval UCL=upper confidence interval
 a:grand mean of the control group

寿者の日常生活動作(ADL)は、Barthel 指標 (得点範囲 0-100) で評定したところ、平均値は 74.8 (SD=25.85), 中央値は 85 (範囲:15-100) であった。百寿者の住居形態は自宅在住が 61 人、施設在住が 9 人であった。

2) 対照群

60 歳から 84 歳の地域在住の高齢者 1812 人 (男 725 人, 女 1087 人, 平均年齢=70.2 歳, SD=6.65)。これらの対象者は東京都老人総合研究所で 1991 年より縦断的に行われている「中年からの老化予防総合的長期追跡研究」2000 年度調査参加者であった。この長期追跡研究では、1991 年の調査開始時において、東京都 I 地区に在住しており 1916 年 10 月 2 日から 1941 年 10 月 1 日までに誕生した 126113 人から等間隔抽出法により 4510 人をサンプリングしており、2000 年度の調査にはこのうち 1813 人が参加していた。なお、対照群の手段的日常生活動作(IADL)を測定する老研式活動能力指標 (13 点満点) の平均点は 11.3 (SD=2.32) であり、認知機能に問題のある者はいなかった。

2. 尺度と手続き

今回使用した性格特性尺度は NEO-FFI 日本語

版である。質問項目は全部で 60 項目であり、各項目は「非常にそう思う」「そう思う」「どちらでもない」「そう思わない」「まったくそう思わない」の 5 段階で評定された。調査は、百寿者群、対照群とも調査員による面接により行われた。

C. 結果

1. 対象群の加齢傾向の推定と 100 歳予測値の算出

NEO-FFI の性格特性得点には性差が存在するため、今回の分析は男女別に分析を行った。対象群における加齢の影響を明らかにするために、男女別に年齢と性格特性の関係を示す散布図を描いた (Figure 1~4)。次に、性格特性を従属変数、年齢を独立変数として回帰分析を行い、直線回帰モデル、2 次関数モデルへの適合のよさを検討した (Table1)。分析の結果、女性の神経症傾向および男性の誠実性においては直線回帰モデル、2 次関数モデルのどちらも適合しないことが示された。また、これより上位のモデルも適合しなかった。残りの性格特性については、両方のモデル

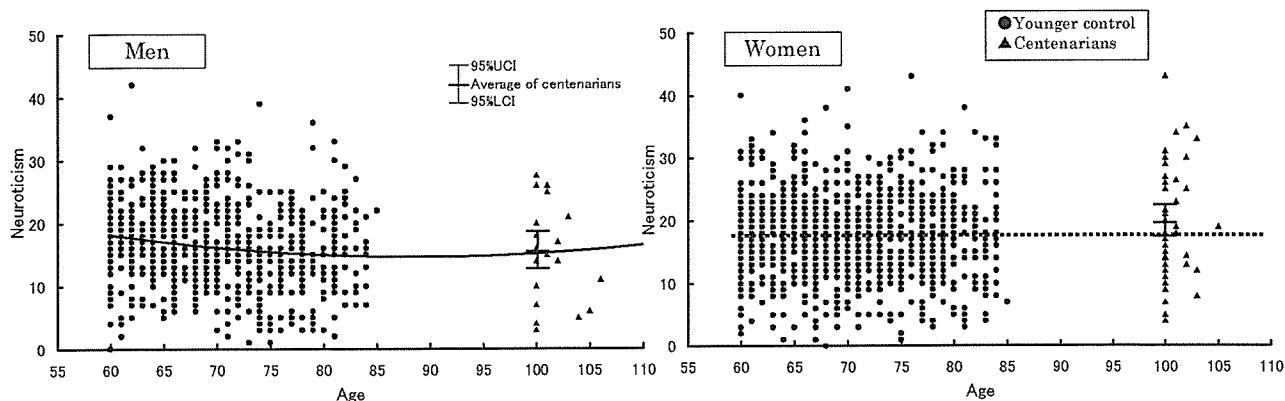


Figure 1. Comparison of Neuroticism between centenarians and younger controls by sex (left panel, men; right panel, women).

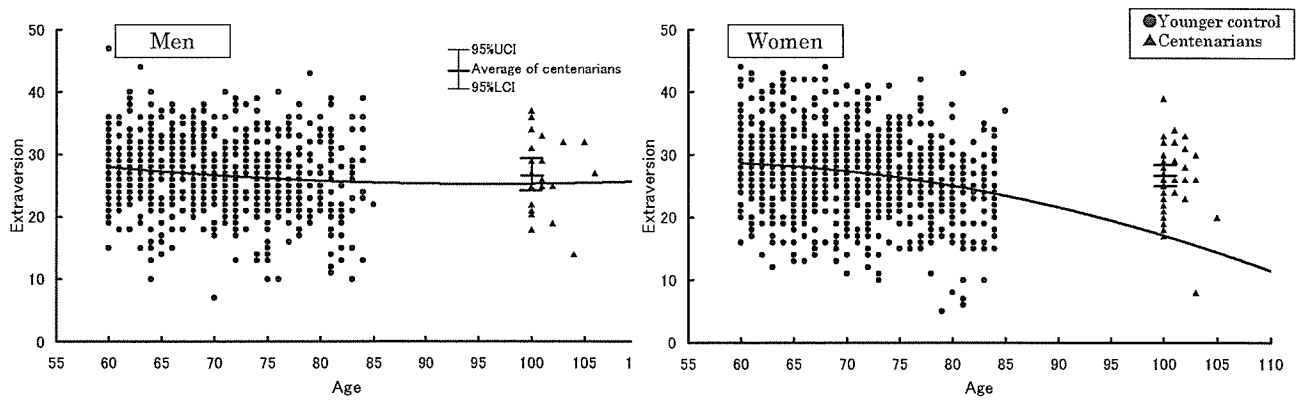


Figure 2. Comparison of Extraversion between centenarians and younger controls by sex (left panel, men; right panel, women).

とも同程度に当てはまりがよいことが示された。そのため、Terracciano ら(2005)らの知見に基づき、神経症傾向、外向性、誠実性に関しては2次関数モデルを採択し、開放性、調和性に関しては直線回帰モデルを採択した。Figure 1 から Figure 4 に採択された回帰モデルによる回帰線を示した。

2. 回帰モデルにより予測された100歳時の性格特性と百寿者群の得点の比較。

次に、男女別性格特性ごと百寿者群の平均値と平均値の95%信頼区間を Figure 1 から Figure 4 の散布図上に示した。そして、対象群における回帰線から予測された100歳時の性格特性の得点と百寿者群の得点を比較した。なお、年齢と性格特性の回帰モデルが有意にならなかった、女性の神経症傾向と男性の誠実性においては、年齢を込みにした対象群全体の平均値との比較を行った。

神経症傾向では (Figure1), 男性百寿者群の平均値は対照群からの100歳時の予測値とほぼ等しいことが示された。女性百寿者群では対照群の平均値よりも高いことが示された。外向性では (Figure2), 男性では百寿者群と対照群からの100歳時の予測値はほぼ同じであったが、女性では百寿者群の得点は対照群からの予測値よりも高かった。開放性では (Figure3), 男女とも百寿者群の得点は対照群からの予測値よりも高か

った。調和性では (Figure4) では、男女とも対象群からの予測値と百寿者群の得点はほぼ等しかった。誠実性では (Figure5) では、男性では対象群からの予測値と百寿者群の得点はほぼ等しかったが、女性では百寿者群の平均値は予測値よりも高いことがわかった。

D. 考察

本研究では長寿関連要因となる性格特性を検討するために、NEO 性格検査の5つの特性 (神経症傾向、外向性、開放性、調和性、誠実性) の60歳から84歳の対照群のデータから予測された100歳時の得点と百寿者群の実際の平均値を比較した。百寿者群の平均値が対照群からの予測値と異なっていた場合に、60歳から84歳の間で示された加齢の影響による変化と異なる、百寿者特有の性格傾向であり長寿関連要因であるとみなした。分析の結果、男性では、開放性が高いこと、女性では、神経症傾向が高いこと、外向性が高いこと、開放性が高いこと、調和性が低いこと、誠実性が高いことが長寿関連要因と考えられた。

長寿関連要因となる性格特性に性差がみられたが、これは高齢期において死亡率や身体状況に性差が生じることにより、性によって健康増進的

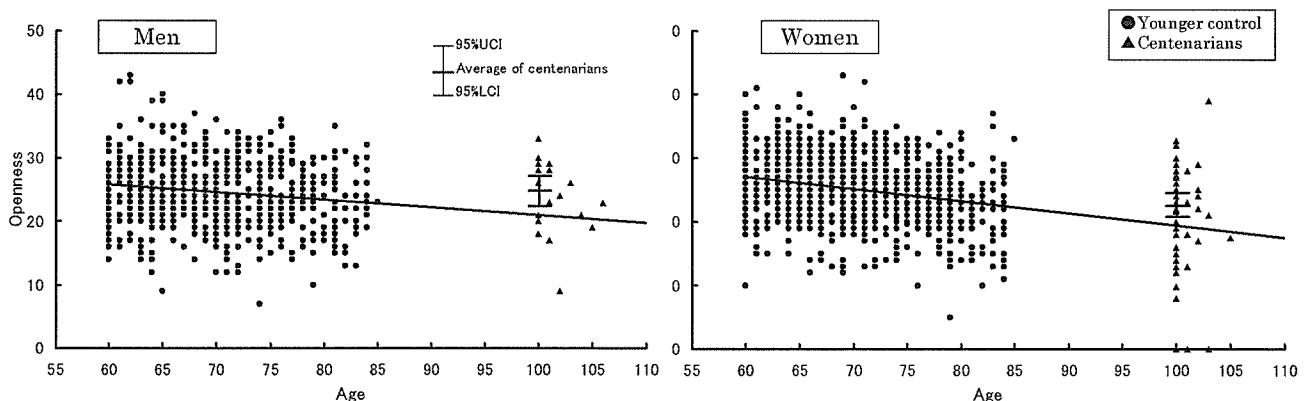


Figure 3. Comparison of Openness between centenarians and younger controls by sex (left panel, men; right panel, women).

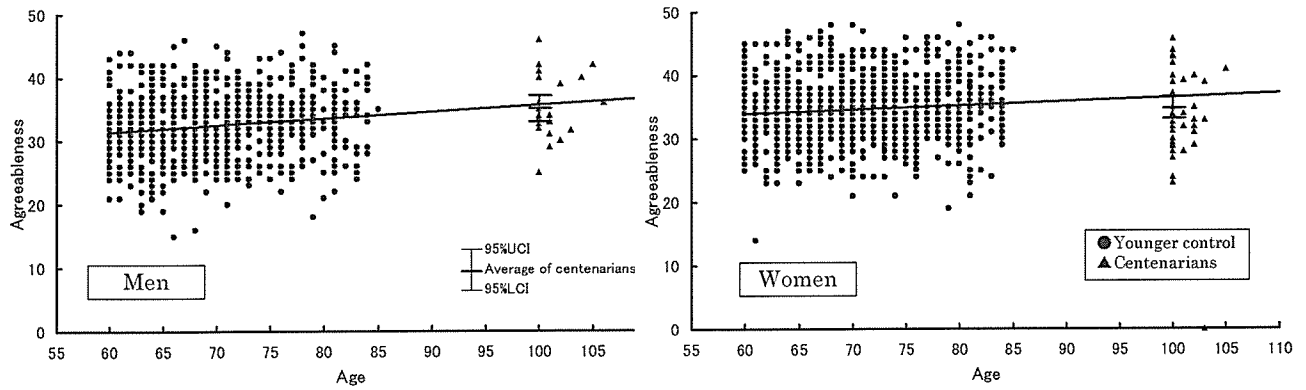


Figure 4. Comparison of Agreeableness between centenarians and younger controls by sex (left panel, men; right panel, women).

に働く要因が異なるためであると考えられる。先行研究において男女別に検討を行った研究はほとんどないが、性格特性得点にも性差があり、今回示されたように長寿関連要因にも性差がみられることから、今後も長寿関連要因となる性格特性を検討する上では男女別の分析を行うことが重要であろう。

次に、本研究において長寿関連要因である可能性が示された性格特性について考察する。まず、女性において誠実性の高さが長寿関連要因であることが示されたことは、誠実性が健康関連行動や生命予後と正の関係を持つ従来からの知見と一致するものであった。誠実性の高さとは生き残りの関連は、児童期から前期高齢期まで(Friedman ら, 1993)と、70歳代から80歳代の後期高齢期(Wilson ら, 2004)の両方で確認されており、今回、百寿者群の誠実性の高さは超高齢期においても誠実性が生き残りにとって重要であることを示唆している。誠実性は、疾病に直接的な原因となる健康行動(過度の飲酒, 喫煙)との関連も深い(Terracciano ら, 2004; Christensen, 1995; Bogg ら, 2004)。一方、自己統制力が高く、規則正しい生活を継続する可能性も高い。病気になった場合にでも、医師のアドバイスによく従い(Christensen & Smith, 1995)、健康回復へ適切

な努力を払うことができる。このような言わば間接的な健康関連行動も影響することが考えられる。

外向性の高さも女性において長寿関連要因として示された。この傾向は誠実性の高さと共に楽観的傾向、原因の外的帰属、自己効力感の高さと関連することが知られている(Marshall ら, 1994)。これらの特性はストレスの認知的評価に影響する要因であり、ストレスからの悪い影響を減弱する作用を持つ。また、外向性が高い人はストレス低減効果が知られるソーシャルサポートをよく用いることも報告されている(Swickert ら, 2002)。このように外向性はストレス緩和の側面から健康の維持や長寿と関わっている可能性が考えられる。

男女とも開放性が高いことが長寿関連要因であることが示された。百寿者における開放性の高さは、下仲ら(Bem 性役割インベントリーの女性性性格)やMartinら(16PFの空想性(M))でも示されており、報告数は少ないが一致する結果が得られている。現在のところ、開放性がより若い年代において長寿に関連するという報告はなく、健康との関連性を指摘する研究も少ない。しかし、体力や健康度が低下するだけでなく、家族や友人といった社会的つながりも失いやすい超高齢期

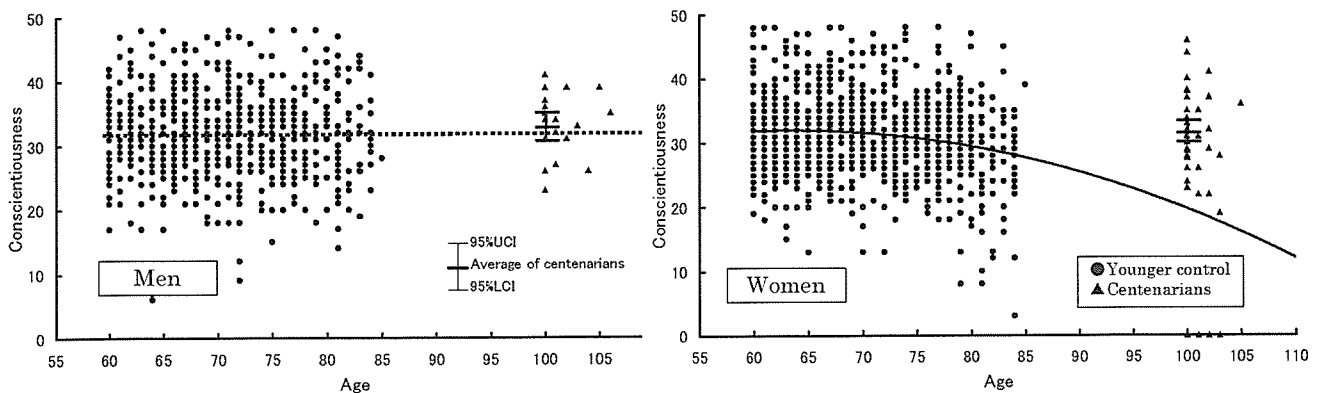


Figure 5. Comparison of Conscientiousness between centenarians and younger controls by sex (left panel, men; right panel, women).

への適応という観点から開放性の高さは必要になると思われる。例えば、超高齢期までの価値観（体が達者であることが幸せ、友人や家族に恵まれていることが幸せ）にとらわれないためには開放性の高さが助けになるだろう。

本研究で長寿関連要因として示された外向性の高さ、誠実性の高さは以前から健康関連要因や生き残りとの関係が支持されている性格特性であった。一方、開放性というこれまで健康関連要因としてはあまり注目されてこなかった性格特性も長寿関連要因として示された。このことは、80歳代までの一般的な高齢期までにおける生き残り要因と90歳代以降の生き残り要因が異なることを示唆しているのかもしれない。超高齢者はより若い高齢者と比較して、その身体的機能、認知的機能、遺伝的バックボーンおよび心理的適応が異なるという報告がある(Baltes & Mayer, 1999; Gondo ら, 2005)。このことは、生き残りに寄与する性格特性についても、より若い年代と、超高齢者では異なる可能性があることを示唆しており、今回の研究結果もこの考え方を支持するものである。生き残りに関連する要因が超高齢期だけでなく、生涯発達上の各段階で異なる可能性もある。今後更に生涯発達における各年代の身体的背景、環境的背景を考慮しながら性格特性と長寿との関連を検討する必要があるだろう。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

Masui Y, Gondo Y, Inagaki H, & Hirose N (2006). Do personality characteristics predict longevity? Findings from the Tokyo Centenarian Study. *AGE*, 28(4), 353-361.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

情動関連遺伝子の長寿への影響

共同研究者 権藤恭之 東京都老人総合研究所福祉と生活ケア研究チーム

研究要旨

百寿者を対象に、不安等の負の感情に対する感受性との関連が指摘されているセロトニントランスポーター(5-hydroxytryptamine, 5HTT)遺伝子の特徴を検討した。若年群と比較した結果、女性百寿者では、不安の低さ関連するとされる L 型を持つものが多く存在した。しかし男性の百寿者ではその傾向は確認されなかった。このことは、ストレスコーピングや負の感情などの心理的要因が長寿に寄与する可能性を示唆するものであった。また、結果に性差が見られたことに関してはセロトニンに対する感受性の性差が影響しているのではないかと考えられた。

A. 目的

遺伝子研究における近年の発展は、遺伝子多型(gene polymorphism)が長寿を決定する一因になることを明らかにしてきた。遺伝子多型は免疫系や代謝系を含むいくつかのメカニズムを通して長寿に影響を与えるものと考えられている。心理行動的なシステムも長寿の重要な要因ではあるが、人間の行動に影響を与える可能性のある遺伝子多型についてはほとんど注意が払われてこなかった。近年、遺伝子多型と人間の情動・感情、あるいは行動との関係が報告されるようになった(Lesch et al., 1996)。本報告では、感情に関連しているセロトニントランスポーター(5-hydroxytryptamine, 5HTT)の、日本人コホートにおける長寿への影響に関して検討した。

健康に対してネガティブ感情が悪影響を及ぼすことは多くの論文で報告されている(Kiecolt-Glaser et al., 2002)。大うつ病への罹患や抑うつ的な気分の強さは、死亡率(Herrmann et al., 1998)だけでなく、心筋梗塞のリスクの増加(Pratt et al., 1996)、身体機能の低下(Rantanen et al., 2000)、ガンリスクの上昇(Penninx et al., 1998)と関連することが知られている。また、不安の高さは、心筋梗塞を含む心疾患への罹患に関連している(Eaker et al., 1992 ; Kawachi et al., 1994)。

5HTT-LPR はネガティブ感情やパーソナリティとの関連が指摘されている(Lesch et al.,

1996)。2 つの最もよくみられる対立遺伝子(allele)は、そのプロモーターの領域において、44-bp の挿入(insertion)がみられるもの(L 型 ; l allele), あるいは欠失(deletion)がみられるもの(S 型 ; s allele)である。S 型の保有は、神経症傾向(neuroticism)の高さ、危険回避傾向(harm avoidance)の高さ、抑うつ傾向の高さ(Lesch et al., 1996)だけでなく、高齢期のうつ病とも関連している(Steffens et al., 2002)。健康的な大人においては、5HTT は性格に関連する遺伝子の中でも非常に強い関連を示している(Munafò et al., 2003)。

最近の報告では、5HTT 多型と個人の感情状態の関係の間に遺伝子と環境の相互作用が存在するとされている。強迫性・攻撃行動・社会性の低さと関連するセロトニンの機能の低下は、S 型を持ち、なおかつ母親によって養育されなかった赤毛ザルで観察される(Bennett et al., 2002)。人間においても、ネガティブなライフイベントの経験後にうつになる率は、L 型を持つ人よりも、S 型を持つ人のほうが高い。女性の場合、S 型を持つものは失業していたり、慢性疾患を持っていたりする場合に、心理的・身体的症状を訴える傾向にある(Grabe et al., 2004)。最近の機能的脳画像研究では、怒りや恐怖の顔の表情に反応する扁桃体の右部の賦活が、S 型の者の方が強いことが報告されている(Hariri et al., 2002)。