

L/L 遺伝子タイプやL型の頻度は、白人に比べ、日本人では低率である(Nakamura et al., 1997; Arinami et al., 1999; Ishiguro et al., 1999; Ishikawa et al., 1999; Katsuragi et al., 1999; Kumakiri et al., 1999; Murakami et al., 1999; Kunugi et al., 2000; Umekage et al., 2003). ネガティブ感情の経験のしやすさと5HTT多型のタイプとの関係は一貫していない。この遺伝子多型と双極性感情障害(Kunugi et al., 1997)や不安に関連したパーソナリティ(Umekage et al., 2003)との関係は見いだされていない。しかし、一方で、Murakami et al.(1999)とKatsuragi et al.(1999)は不安に関連したパーソナリティとの関連を報告している。しかし、これらの知見はL/L遺伝子タイプの対象の少なさから、統計的に確認されているわけではない(Nakamura et al., 1997).

また、日本人では健康に対するL型のネガティブな影響も報告されている。L型の保持は、早期のアルコール依存や(Ishiguro et al., 1999)、喫煙習慣(Ishikawa et al., 1999)、そして喫煙者における冠状性心疾患(Arinami et al., 1999)と関連している。しかし、これらの報告には、男性のみを対象としたものや、少数の女性のみを対象としたものが含まれている。このような一貫していない結果は、民族の違いだけでなく、サンプルの男女比やサンプルサイズの大きさに原因が求められる可能性がある。

たとえ日本人においてネガティブ感情や健康に対する5HTT多型の効果ははっきりしないものであっても、人間の健康や死亡率における5HTTの影響を探索する価値は十分にあると考えた。我々は、5HTT多型はストレスフルなライフイベントが感情にネガティブな影響を与えることによって、人間の寿命に影響を与えていると考えた。したがって、L/L遺伝子タイプとL型の頻度は、より若い人々の集団よりも、長寿者で高くなると考えられる。

B. 対象と方法

百寿者群

東京23区内に在住の304名の日本人の百寿者(男性66名、女性238名)。2000年7月から2002年5月に、東京百寿者研究のスタッフが訪問し調査を実施した。対象者の選定は、まず住民基

本台帳からランダムに百寿者を選び、調査実施時期にこの地域に在住していた1785名のうち1194名(66.9%)に調査参加の依頼状を郵送した。513名(43.0%)が参加に同意し、最終の参加者は304名(25.5%)であった。このサンプルでは1:3.5の比率で女性が多かったが、これはこの地域の百寿者の人口比率(1:3.9)とほぼ同じであった。参加者の住居状況は自宅206名、施設98名であった。自宅に住んでいるものの内8名は一人暮らしであった。医師、心理学者、看護師が百寿者の住居を訪問し、調査を実施した。健康診断、血液採取の後、心理学者が認知のアセスメント、心理テストを実施した。304名の参加者のうち、265名(男性59名、女性206名)の血液サンプルが、DNA多型の分析に適合した。Table1に調査に参加した百寿者の特徴を示した

Table1. Mean and (sd) of background characteristics in centenarians		
	Men	Women
N	59	206
Mean age, years	101.1 (1.8)	101.2 (1.8)
Physical and cognitive functions		
Bartel Index	61.9 (33.9)	42.0 (33.5)
MMSE	17.0 (8.3)	12.7 (8.0)
Albumin, g/dl	3.7 (0.4)	3.6 (0.4)

MMSE, Mini-Mental State Examination;

若年者統制群

若年者統制群は2つのデータソースから構成された。まず、成人225名(女性131名、男性94名;平均年齢37.9±11.5歳;範囲19-67歳)のサンプルである。彼らは、大学生、医療機関の職員、そして銀行員からリクルートされボランティアで参加した者達である。しかし、日本人におけるL/L遺伝子タイプの頻度は低く、このような小さいサンプルサイズでは遺伝子タイプの分布の正確な評価は困難である。そこで、この小サンプルにおける5HTT遺伝子タイプの分布の結果を、日本人を対象とした先行研究で報告されている遺伝子タイプの分布と結合させた。これらの研究の参加者の年齢範囲は19-77歳で、彼らはボランティアの健康診断受診者、健康な一般市民や医療職員から成っている。今回は、百寿者の結果と、結合された若年統制群の遺伝子タイプを比較した。

C. 結果

百寿者と統制群における、5HTT の遺伝子タイプの分布と対立遺伝子の出現頻度を Table 2 に示した。若年統制群において、遺伝子タイプの分布は、ハーディ・ワインベルグ平衡 (Hardy-Weinberg equilibrium) の期待値と一致していた。L/L 遺伝子タイプは、百寿者(8.3%)と統制群(3.9%)とも非常に少なかった。百寿者と若年統制群の遺伝子タイプの分布には有意な違いがみられた (L/L versus L/S and S/S, $\chi^2=7.8, p<.01$)。性別ごとの分析では、女性では有意な分布の違いが認められたが ($\chi^2=6.1, p<.05$)、男性では違いはなかった。しかし、L 型陽性(L/L と L/S の両方)と S/S の参加者の間には有意差はみられなかった。L 型の出現頻度は百寿者において有意に高く (24.0% versus 19.0% ; $\chi^2=7.1, p<.01$)、これは女性においてのみ認められた ($\chi^2=5.3, p<.05$)。

D. 考察

日本人における長寿に対する 5HTT 多型の影響について検討した。その結果、女性において、百寿者と若年統制群の間で 5HTT 多型に関する遺伝子タイプの分布や対立遺伝子の出現頻度に、有意な違いのあることを見いだした。

我々は 5HTT 多型が感情を媒介することで、健康や寿命に影響を与えていると考えている。人間の人生には多くの心理的ストレスが存在する。東京の百寿者は、関東大震災、第 2 次世界大戦、配偶者や子どもの死による身近なものとの死別といった個人的なライフイベントを含む、悲惨なライフイベントを経験してきている。こうし

たライフイベントの否定的な影響は S 型の個人において大きいと考えられる (Caspi et al., 2003 ; Grabe et al., 2004)。我々は、ストレスフルな経験に対して防衛的である L/L 遺伝子タイプと L 型両方の分布が、若年統制群よりも百寿者において多いことを示した。この知見は、感情に関連した遺伝子多型が、人間の長寿にポジティブな効果を持っている可能性のあることを示唆している。そのメカニズムはまだ知られていないが、長寿にも関連している免疫系 (Takata et al., 1987 ; Bonafe et al., 2001) や代謝系 (Schachter et al., 1994 ; Geesaman et al., 2003) を介して作用していると考えられる。

L/L 遺伝子タイプと L 型の出現頻度は、女性においてのみ顕著であった。この性による違いは、男性と女性の生物学的な違い、そしてライフスタイルの違いによって説明されうる。いくつかの研究は、セロトニン系の効果において、性と遺伝子タイプの相互作用が存在することを示している。総合的な血液セロトニン水準は男性においてより高い (Weiss et al., 2005)。中枢脊髄液 (central spinal fluid) におけるセロトニンの合成率は、男性よりも女性において低く (Nishizawa et al., 1997)、セロトニンのターンオーバー (turnover) に対する 5HTT 遺伝子タイプの効果も性によって異なることが報告されている (Williams et al., 2003)。また、感情障害におけるセロトニン再取り込み阻害薬 (serotonin reuptake inhibitor) の治療の効果は、ライフサイクルを通して女性のほうが大きい (Yonkers, 2003)。このような性別による違いが、本報告の結果に影響した可能性が考えられる。

Table 2. Comparison of serotonin transporter genotype and allele frequency between centenarians and younger controls

	Men		Women		Combined	
	Centenarians	Young control	Centenarians	Young control	Centenarians	Young control
Genotype frequency						
l/l	3 (5.1%)	28 (3.7%)	19 (9.2%)	20 (3.9%)	22 (8.3%)	58 (4.2%)
l/s	22 (37.3%)	213 (28.1%)	61 (29.6%)	149 (29.4%)	83 (31.3%)	408 (29.6%)
s/s	34 (57.6%)	516 (68.2%)	126 (61.2%)	338 (66.7%)	160 (60.4%)	911 (66.2%)
χ^2 value						
<u>l/l vs. l/s & s/s</u>		0.3 n.s		6.1 *		7.8 **
<u>l/l & l/s vs. s/s</u>		2.8 n.s		2.5 n.s		3.8 n.s
Allele frequency						
L allele	28 (23.7%)	269 (17.8%)	99 (24.0%)	189 (18.6%)	127 (24.0%)	524 (19.0%)
S allele	90 (76.3%)	1245 (82.2%)	313 (76.0%)	825 (81.4%)	403 (76.0%)	2230 (81.0%)
χ^2 value		2.6 n.s		5.3 *		7.2 **

** indicates $p<.01$; * indicates $p<.05$

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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.

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

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

共同研究者：新井 康通 慶應義塾大学医学部内科（老年内科）・助手
共同研究者：榎藤 恭之 東京都老人総合研究所福祉と生活ケア研究チーム
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
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

世界的な高齢化の波を受け高齢期における健康維持は非常に重要な研究課題となっている。百寿者研究は超高齢期における健康・身体機能維持に寄与する因子の特定を目的とし、世界中で精力的に進められている。しかし、これまでの百寿者研究は横断調査が主体であり、縦断的研究がほとんどないという欠点があった。そこでわれわれは2000年から2002年にかけて訪問調査を行った304名の百寿者を6ヶ月ごとに追跡調査し、2006年8月までの観察期間に296名の百寿者の追跡を完了した（追跡率97.4%）。観察期間内に252名（82.9%）の百寿者が亡くなった。男女別で見ると、明らかに女性の方が予後が良好であった。百寿者をADLにより3群に分けて比較すると、ADL良好群、中間群、不良群の順に予後が良く、また認知機能の高いほうが予後が良く、低いほど予後が悪いという結果であった。さらに栄養指標であり高齢者の予後指標としては最も確立された生化学マーカーである血清アルブミン値も百寿者の予後と有意に関連した。これらの因子はがん、心筋梗塞、糖尿病などの病歴よりも強く予後と関連した。百歳以降の総死亡と包括的評価項目、血液生化学的検査、さらに遺伝子多型との関連を検討することが可能な予後決定因子系を確立した

A. 研究目的

世界的な平均寿命の延長により、国民の多くが超高齢期に亡くなる時代になっている。最近、超高齢期では高コレステロール血症など疾患の危険因子よりも栄養状態、身体機能、認知機能が生命予後に影響するという報告が数多くなされている。これまで百寿者は病気になりにくい人の代表と考えられてきたが、最近の剖検例を含む研究結果から百寿者は加齢に伴って増加する慢性疾患や臓器機能の低下と無縁ではなく、むしろそれらの障害を抱えながらうまく適応して身体・認知機能を維持している存在であることが明らかにされつつある。われわれは百寿者の予後や身体機能に影響する因子を研究することは超高齢期の健康増進・機能維持に関与する因子の特定につながると考え、百寿者の予後決定因子検討系を確立した。

B. 研究方法

書面で同意の得られた東京都在住の百寿者304名（男性65名、女性239名、年齢100-108歳）に対し2000年7月から2002年5月までに訪問調査を行った。調査項目は日常生活活動度（ADL）、認知機能、病歴、理学所見、心電図お

よび血液検査とした。ADLはBarthel Index、認知機能はClinical Dementia Rating (CDR)により評価した。追跡調査として訪問から6カ月おきに電話調査を行い生命予後(all-cause mortality)を検討した。2006年8月までの観察期間に296名の百寿者の追跡を完了した（追跡率97.4%）。8名は途中で脱落したためcensoredとした。総死亡と予後関連因子の関連はKaplan-Meier法で検討した。

（倫理面への配慮）

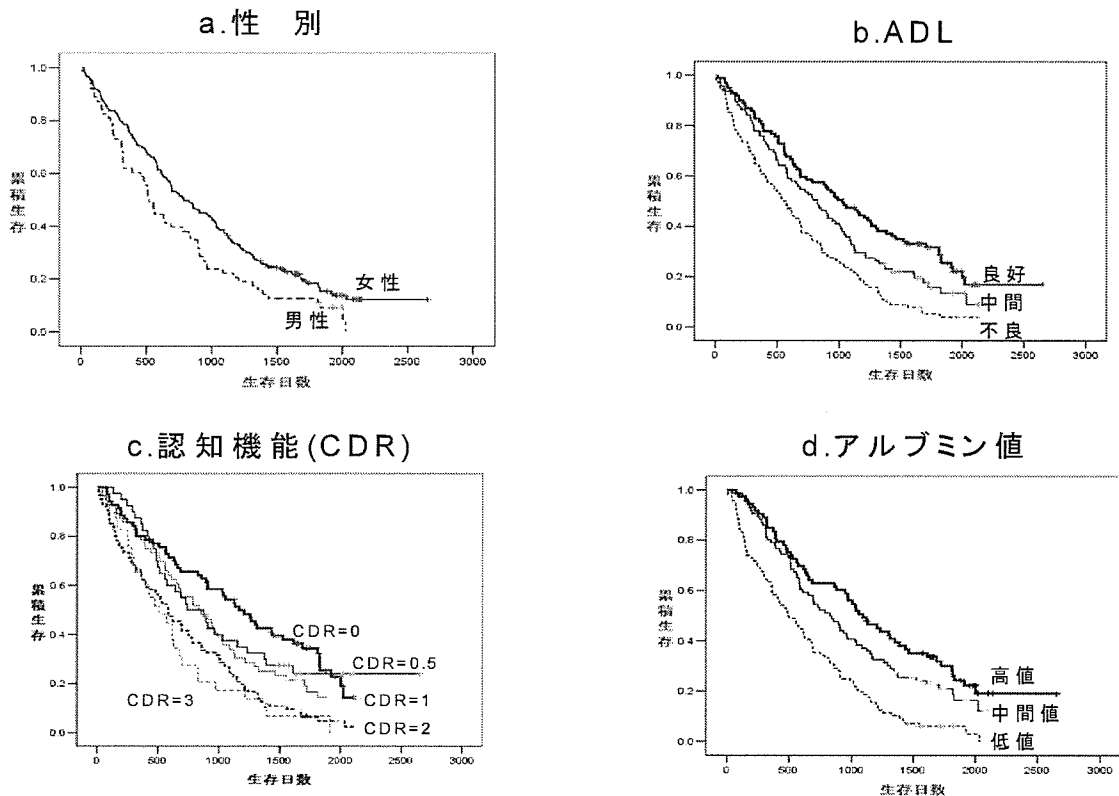
本調査は慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

最長6.2年(223373 person-day)の観察期間内に252名(82.9%)の百寿者が亡くなった。男女別で見ると、明らかに女性の方が予後が良好であった(図a.)。百寿者をADLにより3群に分けて比較すると、ADL良好群、中間群、不良群の順に予後が良く(図b.)、また認知機能の高いほうが予後が良く、低いほど予後が悪いという結果であった(図c.)。さらに栄養指標であり高齢者の予後指標としては最も確立された生化学マーカーである血清アルブミン値も百

寿者の予後と有意に関連した(図 d.)。これらの因子はがん、心筋梗塞、糖尿病などの病歴よりも強く予後に関連した。

図. 百寿者の予後関連因子の検討



D. 考察

以上の結果は従来の超高齢者研究から得られた知見を裏付けるものであり、超高齢期においては身体活動度や認知機能、栄養状態を保つことが生命予後を左右し、超高齢者の健康管理には機能評価という視点がきわめて重要であることを改めて示した。この視点は従来から高齢者医療・介護に携わるものの間では広く意識されてきたが、具体的な介入方法が提示されてこなかったため、実際の臨床や介護の現場でその効果が明らかになっているとは言いがたい。今回、われわれは百寿者の予後関連因子検討系を確立したことにより、具体的に超高齢期の身体機能や生命予後にどのような因子が貢献し、あるいは負の要因として働くか、検討することが可能となった。すでに、われわれはこの系を用いて、肥満細胞から分泌されるレプチンや tumor necrosis factor- α (TNF- α) が百寿者の予後と関連することを見出し、健全な脂肪組織を維持することが超高齢期の健康増進に有効である可能性を指摘している(論文投稿中)。さらにこの系では遺伝解析結果と組み合わせた検討も可能であり、今後は遺伝多型と生活習慣の組み合わせがどのように健康長寿を達成するのか検討する予定である。

E. 結論

百寿者 304 名からなる予後関連因子検討系を確立した。この系は身体・認知機能、病歴、血液生化学、遺伝多型を網羅し、超高齢期における健康増進とそれに関わる因子を包括的に検討することが可能となった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Arai Y, et al. Adipose tissue function, Insulin-like growth factor-1 axis, thyroid status, and exceptional survival beyond 100 years of age (投稿中)

2. 学会発表

新井康通ほか. 百寿者における甲状腺機能と血清脂質、全死亡の関連. 第39回日本動脈硬化学会総会(予定)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

105 歳者研究の妥当性について

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 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

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。

A. 目的

これまで、いくつかの研究において百寿者の遺伝的な特徴が若年成人と異なることが報告されている。そのために、百寿者は長寿遺伝子を探索するために最適な対象だと考えられている。確かに、100歳を達成したものは、平均寿命を大きく上回っても機能的に自立しているものが多く、特別な生き残り集団だとする考え方もある。しかし、近年の

先進国における百寿者人口の増加と、その中で高率で虚弱者が存在するという事実からは、その考えを再考する必要性が示唆される。

過去30年に行われた日本で行われた百寿者の全国調査をレビューすると、寝たきりの割合が増加していることが分かる(table 1)。このデータは調査法や参加率および参加者の平均年齢が調査により異なっているために完全なものとは言えないが、沖縄百寿者研

Table 1. Functional changes of centenarians in Japan.

citation: Year	Total number of centenarians <i>n</i>	Participation				Participation ratio %	% bed bound			
		Men <i>n</i>	Women <i>n</i>	Total <i>n</i>	Average age year		Men <i>n</i>	Women <i>n</i>	Men %	Women %
1 1973	405	21	96	117	100.8	28.9	3	14.3	21	21.9
2 1975	548	39	175	214	101.0	39.1	6	15.4	45	25.7
3 1981	1072	181	828	1009	101.1	94.1	33	18.2	231	27.9
4 1992	4152	137	413	550	101.0	13.2	29	21.2	151	36.6
5 1993	4802	548	2303	2851	101.1	59.4	98	17.9	792	34.4
6 2000	13036	566	1341	1907	102.4	14.6	122	22.2	539	41.1

Note: citations

1. Abstract of first extension lecture of the Tokyo metropolitan institute of aging.(1973)
2. Research report for the long lived individuals. Center for development of elderly welfare(1976).
3. Research report for the health and nutrition in long lived individuals.: Japan Health Promotion and Fitness Foundation(1992)
4. Research report for the actual lifestyle and life history of centenarians. Japan College of Social Work(1992)
5. Research report for the health and welfare in centenarians: Japan Health Promotion and Fitness Foundation(1993)
6. A cross-sectional study of centenarian in Japan; the actual life of centenarians in Japan: Japan Health

究においても同様の傾向は指摘されており、虚弱百寿者の増加傾向は間違いない傾向だろうと推測される。

この、百寿者の増加に伴う虚弱百寿者の増加は、長寿に寄与する遺伝要因の影響が相対的に低下し、今世紀に先進諸国で生じた産業や経済の医学の発達といった環境側面の変化の寄与が大きくなってきたことを示唆する。百寿者はその年齢だけで、長寿遺伝子を持っているとは言えないかもしれない。そこで、我々は百寿者の中から遺伝子探索に望ましい対象を抽出するための基準を提案し、妥当性を検討した。

問題解決には、2つのアプローチが考えられる。一つは、百寿者を機能レベルから形質で分類する方法であり、もう一つは、100歳以上の中でより望ましい遺伝子を持つと予想される人達を判別する年齢基準を設定することである。前者のアプローチは昨年度の報告書で報告済みであるので、本報告では、後者のアプローチに関して報告する。

人口学的見地からみて、超高齢者層における死亡率の低下(mortality level off)は、線虫からヒトまで観察されるよく知られた現象である。我々は、この死亡率の低下は、高い年齢になればなるほど、長寿に適した遺伝子を持っている個人が死亡しにくくなることで生じると仮定した。そして、その漸近値よりも高い年齢群を対象に調査を行うことが、長寿遺伝子探索の方略として有効ではないかと考えた。本報告では、漸近値前後の百寿者の身体機能の特徴、および遺伝的特徴を比較することで、死亡率の低下する年齢を基準に対象者を選別する手法の妥当性を検証した。

B. 方法

漸近年齢の検討

はじめに、100歳以上で死亡率の変化を確認した。過去15年間の日本の100歳以上高齢者の人口数を累積し、100歳以上の年齢ごとの死亡率を計算した(Fig. 1)。その結果105歳付近で死亡率が頭打ち

になり、その後低下する傾向が観察された。そこで、105歳以上の高齢者を対象に調査を行い、105歳に至らずに死亡した百寿者とその特徴を比較することにした。2002年度の厚生労働省発刊の長寿者名簿に記載が確認できた105歳以上の対象者849名のうち、543名(男性82名、女性461名)の住所が確認できたものに対して調査参加を呼びかける手紙を出した結果295名の返答があった。80名は既に死亡していた。188名から郵送調査46名(男性9名、女性37名)もしくは訪問調査143名(男性20名、女性123名)への参加の同意を得た。本報告では訪問調査参加者のみを分析する。比較対象は、東京百寿者研究の参加者で、105歳の誕生日以前に死亡した185名(男性47名、女性138名)および、遺伝子の比較には国立長寿医療センター縦断研究参加者647名(男性330名、女性317名)のデータも利用した。

C. 結果

機能低下時期の検討

はじめに、105歳調査参加者が寝たきりになった年齢の分析を行った。Fig. 2には、東京百寿者研究の参加者の内、調査年齢が100歳と101歳であったものの寝たきりの割合(左端)と105歳調査参加者の年齢ごとの寝たきり率を男女別に示す(右)。図からも分かるように、男女共に、105歳調査参加者の寝たきりの割合が東京百寿者調査参加者と同

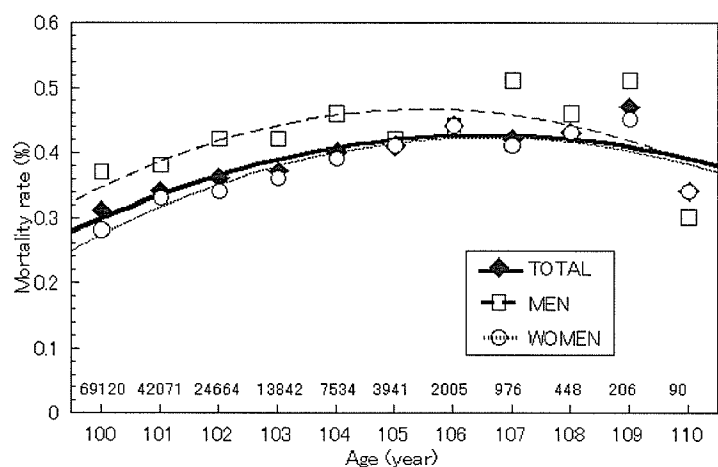


Fig. 1. Aggregate mortality for individuals aged 100-110 years between 1994 and 2005.

Note: The numbers above each age indicate the number of centenarians who achieved it.

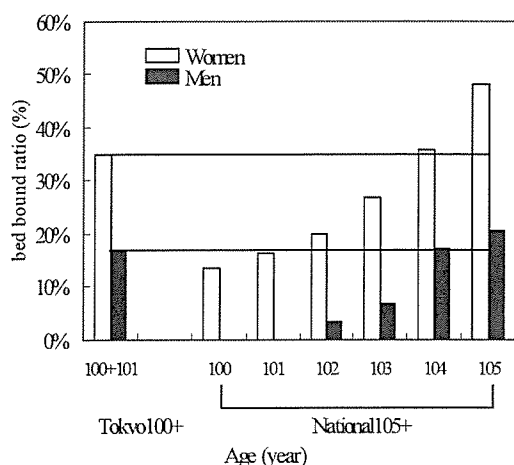


Fig 2. Cumulative frequency of bedridden SSCs according to age. Note: As a reference, data for 100+ individuals (participants aged 100-101 years) are shown on the left side. Numbers on ages were cumulative number who went to be the age.

じになる年齢は 104 歳である。このことから 105 歳調査の参加者は、100 歳調査の参加者よりも、約 4 歳加齢の速度が遅い集団であることが示された。

遺伝多型頻度の比較

Table 2. Comparison of APOE and ACE genotype and allele frequency among National105+, Tokyo100+ and younger control

	Men						Women						Combined					
	Younger n=294/330		100+ n=41		105+ n=20		Younger n=279/317		100+ n=119		105+ n=117		Younger n=573/647		100+ n=160		105+ n=137	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
APOE																		
Genotype frequency																		
2.2	0	0.0	5	12.2	2	10.0	0	0.0	8	6.7	10	8.5	0	0.0	13	8.1	12	8.8
2.3	17	5.8	3	7.3	2	10.0	28	10.0	11	9.2	2	1.7	45	7.9	14	8.8	4	2.9
2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	0	0.0	0	0.0	1	0.6	0	0.0
3.3	214	72.8	30	73.2	16	80.0	187	67.0	84	70.6	97	82.9	401	70.0	114	71.3	113	82.5
3.4	58	19.7	3	7.3	0	0.0	61	21.9	14	11.8	7	6.0	119	20.8	17	10.6	7	5.1
4.4	5	1.7	0	0.0	0	0.0	3	1.1	1	0.8	1	0.9	8	1.4	1	0.6	1	0.7
Allele frequency																		
E2	17	2.9	13	15.9	6	15.0	28	5.0	28	11.8	22	9.4	45	3.9	41	12.8	28	10.2
E3	503	85.5	66	80.5	34	85.0	463	83.0	193	81.1	203	86.8	966	84.3	259	80.9	237	86.5
E4	68	11.6	3	3.7	0	0.0	67	12.0	17	7.1	9	3.8	135	11.8	20	6.3	9	3.3
Young vs. 100+ vs. 105+																		
			$\chi^2=$		$p<$				$\chi^2=$		$p<$			$\chi^2=$		$p<$		
Young vs. 100+			31.5		.001				14.6		.001			41.2		.001		
Young vs. 105+			19.6		.001				16.7		.001			32.9		.001		
100+ vs. 105+			1.5		n.s.				3.4		n.s.			4.1		n.s.		
ACE																		
Genotype frequency																		
DD	52	15.8	1	2.4	7	35.0	48	15.1	14	11.8	15	12.8	100	15.5	15	9.4	22	16.1
DI	113	34.2	19	46.3	5	25.0	135	42.6	49	41.2	65	55.6	248	38.3	68	42.5	70	51.1
II	165	50.0	21	51.2	8	40.0	134	42.3	56	47.1	37	31.6	299	46.2	77	48.1	45	32.8
Allele frequency																		
D allele	217	32.9	21	25.6	19	47.5	231	36.4	77	32.4	95	40.6	448	34.6	98	30.6	114	41.6
I allele	443	67.1	61	74.4	21	52.5	403	63.6	161	67.6	139	59.4	846	65.4	222	69.4	160	58.4
Young vs. 100+ vs. 105+																		
			$\chi^2=$						$\chi^2=$					$\chi^2=$				
Young vs. 100+			1.8		n.s.				1.3		n.s.			1.8		n.s.		
Young vs. 105+			3.6		.06				1.3		n.s.			4.8		$p<$.03
100+ vs. 105+			5.8		$p<$				3.5		n.s.			7.8		$p<$.01

Genotype frequency was assessed 573(men 294, women 279) and 647(men 330, women 317) for APOE and ACE in younger control. Statistical tests were performed to allelic frequencies.

百寿者研究で最も多く研究事例の多い APOE (apolipoprotein E) と ACE (angiotensin-converting-enzyme) の多型性の頻度を若年群、100 歳群と、105 歳群と比較した (Table 3)。その結果、APOE に関しては、若年群と比較して 100 歳群および 105 歳群において、E4 アレルが減少し、E2 および E3 アレルが増加していた。しかし、100 歳群と 105 歳群間で差は認められなかった。ACE に関しては APOE とは異なり、若年群と 100 歳群、105 歳群の間には差は見られなかったが、105 歳群で 100 歳群と比較して D アレルが増加する傾向が見られた。

E. 考察

百寿者以上の年齢層における死亡率の変化に基づき 105 歳以上を長寿遺伝子を保持している群だと定義した。そして、長寿遺伝子として報告されている代表的な遺伝子である APOE と ACE に関して百寿者と比較した。その結果、APOE に関しては 100 歳と 105 歳

群で大きな違いは観察されなかったが、ACE に関しては、D アレルが増加する傾向が観察できた。この結果は、105 歳以上は、100 歳とは異なった遺伝的特徴を持っていることを示すものであった。今後、105 歳以上を対象に遺伝子の詳細な検討することが長寿遺伝子を探索するための戦略として正しい方向性であることが確認できた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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.

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

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.

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.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

105歳高齢者における認知機能の概要

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 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
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

研究要旨

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。

A. 目的

現在我が国では、100歳以上高齢者の人口が2万人を超え¹⁾、今後も増加することが予測されている。さらに、我が国における平均寿命は2050年には約90歳に達するとの推計があり²⁾、将来的に誰もが100歳まで生きられる社会の到来が期待される。その一方、105歳以上の人口は百寿者人口全体の約5%に過ぎず、105歳を超えて生きるとは非常に困難であると言える。105歳以上の高齢者は、本当の意味での長寿エリートであると考えられる。本報告では、長寿エリートである105歳高齢者の認知機能がどのような状態にあるのか、また100歳高齢者との比較において何らかの特徴があるのかを検討した。

第1に、105歳高齢者に関し、認知症の簡易スクリーニング検査であるMMSE（Mini-Mental State Examination）³⁾を用いて、認知機能の評価を行った。これまで百寿者の認知機能に関して

MMSEを含む簡易スクリーニング検査を用いた先行研究では、記憶機能の低下と見当識の障害が示されている^{4)、5)}。105歳高齢者でも同様の傾向が示されるのか否かを検討する。

第2に、105歳高齢者における認知症の有病率について推計した。これまで百寿者に関して、認知症の有病率を報告した調査を概観すると、有病率100%とする報告が1例あるが、50%-70%台とする報告が多い。我々が実施した東京百寿者調査⁶⁾においては、CDR（Clinical Dementia Rating）⁷⁾による判定で61.9%に認知障害があると推計された。105歳高齢者では、さらに多いことが予想される。

第3に、認知機能と日常生活における活動能力（Activity of Daily Living：以下、ADL）との関連を調べた。前期および後期高齢者や認知症高齢者を対象としたいくつかの研究において認知機能の低さや認知症の出現がADLの低下と関連があ

ること⁸⁾ -¹¹⁾、また、100歳高齢者に関して、知的評価の低いグループでは活発に活動できる者は稀である一方、高得点のグループでは活動性の高い者が多いことが報告されている⁵⁾。また、視力や聴力との関連で、視力や聴力による知的衰退の影響は少ないことが確かめられている。本報告においても、認知評価スケールとADL評価スケールおよび視・聴力との関連を検討した。

B. 方法

(1) 対象者

訪問調査を実施した105歳以上の高齢者142名(うち女性122名)。平均年齢は107.1(SD1.17)歳(男性106.7(SD0.75)歳、女性107.1(SD1.22)歳)。

(2) 評価尺度

認知機能の評価には、MMSE (Mini-Mental State Examination)³⁾ およびCDR (Clinical Dementia Rating)⁷⁾ を用いた。

MMSEは、認知症の簡易スクリーニング検査として国内外で広く用いられている検査である。また、実施が簡便であるため、百寿者や超高齢者を対象とした調査・研究において認知機能の評価する目的でもよく用いられる。満点は30点で、認知障害の有無を判定するカットオフ・ポイントは20/21点で、20点以下の者は、認知障害が疑

われる。各下位項目は表1に示した。

CDRは、対象者の行動観察から、6つの領域(記憶、見当識、判断力と問題解決、社会適応、家庭状況および趣味・関心、セルフケア)に関して5段階(CDR 0:健康, 0.5 認知症の疑い, 1:軽度認知症, 2:中等度認知症, 3:高度認知症)で認知症の重症度を判定する尺度である。また、CDR 3より重度の段階について領域を超えた基準でさらに2段階、CDR 4(非常に高度)と5(末期)が設定されている。

ADLの評価には、バーセル指標(Barthel Index)¹²⁾を用いた。バーセル指標は、「食事」「車椅子からベッドへの移動」「整容」「トイレ動作」「入浴」「歩行」「階段の昇降」「着替え」「排便」「排尿」の10項目についてその自立度を2段階から4段階で評価し得点化する尺度である。得点の範囲は0点から100点で、得点が高いほど自立度が高いことになる。

視力、聴力、意思表示、会話の理解の程度について以下の方法で評価した。視力について、「1. 問題ない」「2. 大体見えるが不完全」「3. 大きい活字がわかる」「4. 顔の輪郭がわかる」「5. 全く見えない」の5段階で評価した。聴力について、「1. 問題ない」「2. 大声で話せば聞こえる」「3. 耳で話せば聞こえる」「4. 耳で大きな声を出せば聞こえる」「5. 全く聞こえない」の5段階で評価した。意思表示については、「1. 問題ない」「2. だいたいできるが不完全」「3. 辛う

表1 MMSEの下位項目

項目	項目内容
1. 時間見当識(5)	日付(年, 月, 日, 曜日), 季節を答える。
2. 場所見当識(5)	都道府県, 市区町村, 建物, 階数, 地方を答える。
3. 即時再生(3)	「かぎ」「おかね」「たばこ」を憶え, 繰り返して言う。
4. 計算/逆唱(5)	100から順に7つずつ引く, もしくは「フジノヤマ」を逆から言う。
5. 遅延再生(3)	「かぎ」「おかね」「たばこ」を思い出し, 言う。
6. 物品呼称(2)	「時計」「鉛筆」の実物を見て, その名称を言う。
7. 文章反復(1)	検査者に続いて短文(「みんなで力を合わせて綱を引きます」)を言う。
8. 聴覚指示(3)	検査者から口頭で指示された「この紙を右手に持ってください」「半分に折ってください」「机に置いてください」に従う。
9. 視覚指示(1)	「目を閉じてください」という文章を見て, 従う。
10. 文章作成(1)	短い文章を書く。
11. 五角形模写(1)	一部が重なった2つの五角形を模写する。

※「項目」の項目名の後ろの()は満点

じてできる」「4. 基本的な要求のみ」「5. 全くできない」の5段階で評価した。会話の理解に関して、「1. 問題ない」「2. だいたいできるが不完全」「3. 辛うじてできる」「4. まれに理解する」「5. 全くできない」の5段階で評価した。

(3) 調査方法

評価は、主介護者の自筆式もしくは聞き取りによるアンケート調査と、調査員が自宅または入所施設に訪問し対象者本人に対して聴取および観察を行う訪問調査によって行った。

アンケート調査では、バーセル指標による認知上生活の活動能力の評価、および視力、聴力、意思表示、会話の理解について主介護者に評価してもらった。

訪問調査では、調査員が対象者本人に対してMMSEを実施した。

CDRは、訪問調査時に撮影したVTR、ならびに上記のアンケート調査やMMSEをもとに、3名の老年心理学者が評価した。

なお、訪問時に、対象者本人または主介護者に

対し、調査目的、調査内容、個人情報の保護について説明を行い、調査への参加およびVTR撮影について文書による同意を得て調査を実施した。

C. 結果

(1) MMSEによる認知機能の評価

MMSE得点に関して、訪問調査対象者142名のうち、機能的障害（視聴覚の障害、手が不自由等）、拒否の理由によりMMSEが完遂できなかった者33名を除く、109名（うち女性94名）について分析を行った（以下、105歳高齢者）。平均年齢は107.0 (SD0.96) 歳（男性106.6歳 (SD0.74) 歳、女性107.0 (SD0.98) 歳）であった。この109名について、東京百寿者研究で得られた100～104歳の高齢者257名（うち女性203名、以下100歳高齢者）の成績と比較した。

得点の分布を図1に示した。横軸が得点、縦軸は各群における人数比率（%）を表している。図1を見てわかるとおり、100歳高齢者、105歳高齢者とも、かなり広い範囲に分布が散らばっている。

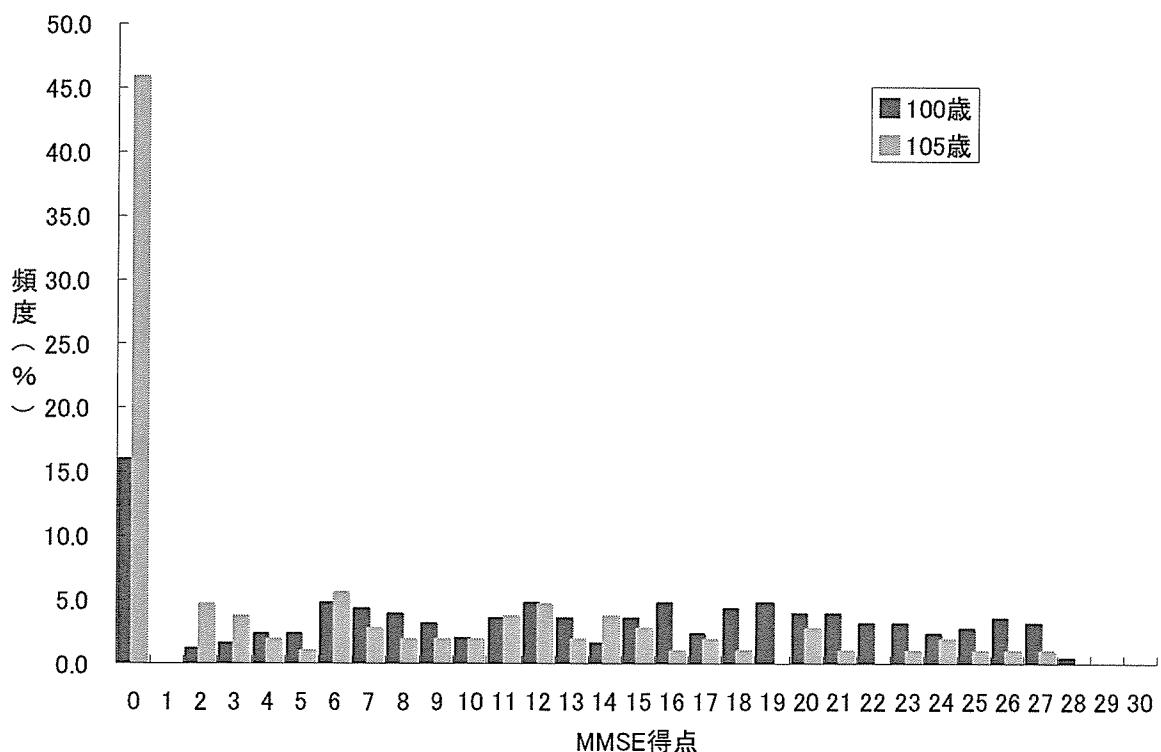


図1 MMSE得点の分布

るが、105歳高齢者では特に0点の者が多く、得点が高い者の割合が低くなっている。0点の者は、105歳高齢者で45.9% (50名)と、100歳高齢者の16.0% (41名)よりかなり多くなっていた。一方、21点以上の者を見ても、105歳高齢者で6.4% (7名)と、100歳高齢者22.2% (57名)と比べてかなり少なかった。

MMSE 平均得点に関しても同様、105歳高齢者では6.2点 (SD7.64)で、100歳高齢者の12.7点 (SD8.52)よりかなり低かった。この平均得点に関し、分散分析を用いて比較したところ、105歳群で有意に得点が低かった ($F(1,362)=17.65, p<0.001$)。また、性別の主効果が有意であり、男性 (15.2点, SD8.80)に比べ、女性 (9.71点 SD8.45)で得点が低かった ($F(1,362)=18.82, p<0.001$)。交互作用は見られなかった ($F(1,362)=0.76, p=0.38$)。さらに、年齢別 (100歳, 101-102歳, 103-104歳, 105-106歳, 107歳以上) に得点を比較した。その結果、性別、および年齢の主効果が示された (それぞれ、性別: $F(1,367)=19.189$, 年齢: $F(4,367)=5.140$, ともに, $p<0.001$)。下位検定の結果、男性に比べ女性で得点が低く、また、107歳以上で他の年齢群より得点が低かった (図2)。

続いて、MMSE の下位項目ごとに、完全正答者の割合を見た。図3は、各下位項目ごとの完全正答者数を、100歳高齢者、105歳高齢者別に示したものである。図3を見ると、105歳高齢者では、時間および場所の見当識、計算/逆唱、遅延再生で特に完全正答者数の割合が低かった (全対象者数の10%以下)。ついで、即時再生、文章反復、文章作成、五角形模写 (20%以下)、物品呼称、視覚指示、聴覚指示 (30%以上) で比較的完全正答者数の割合は高かった。100歳高齢者でもほぼ同様のプロフィー

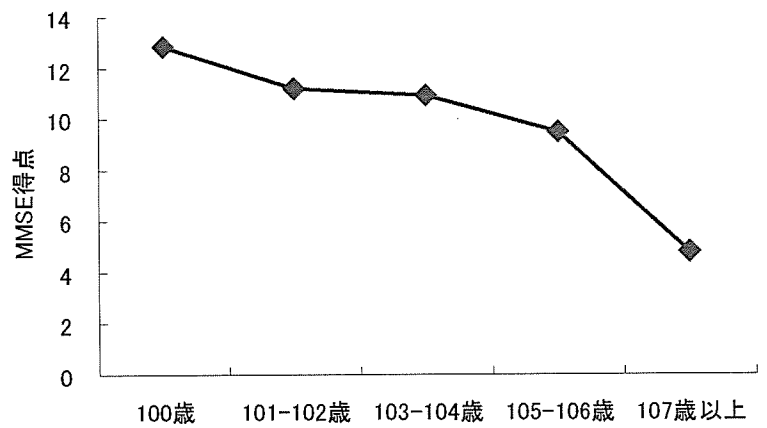


図2 年齢別の MMSE 平均得点

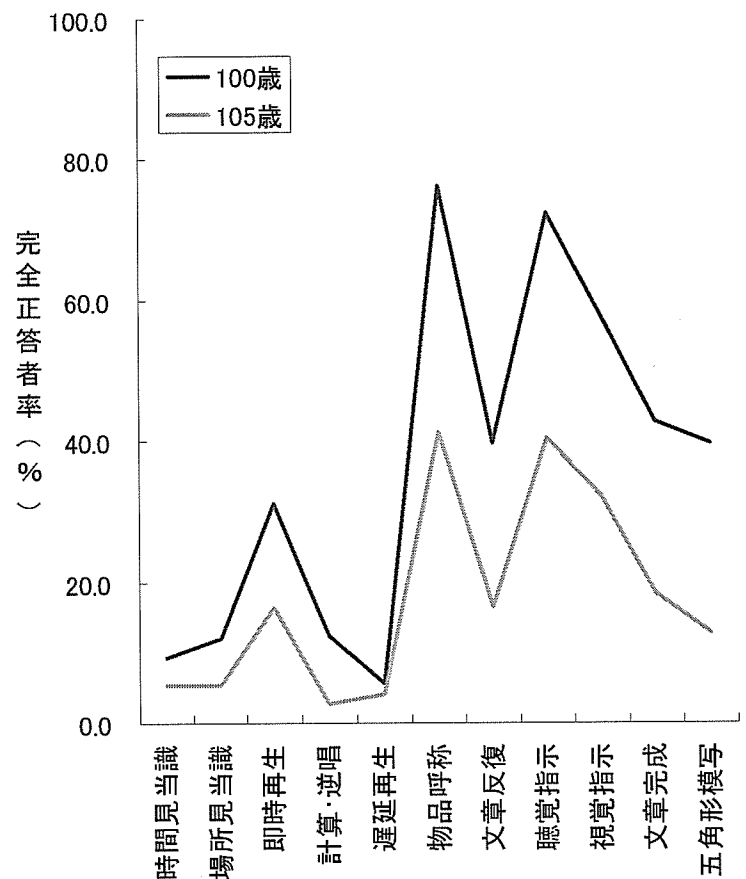


図3 MMSE 下位項目ごとの完全正答者数

ルを示しているが、完全正答者の割合は100歳高齢者で高い傾向にあった。分散分析を用いて、下位項目ごとに105歳高齢者と100歳高齢者の平均得点を比較したところ、すべての項目で、105歳高齢者の得点が有意に低かった。

(2) 認知症の有病率の推計

次に、105歳高齢者における認知症の有病率を

推計するために CDR による重症度の評価を行った結果について報告する。CDR による評価は、訪問調査対象者 142 名全員に対して行った。図 4 は、CDR の重症度ごとの人数を示したものである。CDR 1 以上を認知症とした場合、105 歳群では 88.1% (96 名) が認知症と分類された。男女別に見ると、男性で 66.7% (10 名)、女性で 91.5%

(86 名) と、男性に比べ女性で多かった。100 歳群では全体で 66.1% (157 名)、男性 42.6% (23 名)、女性 66.0% (135 名) となっており、105 歳群では、100 歳群に比べ、認知症の者の比率が高くなっていった。男性に比べ女性で多い傾向は、100 歳群と同様であった。

また、MMSE における認知症のカットオフ値である 20 点以下の対象者についてみると、93.6% (102 名) であった。男女別では、男性で 86.7% (13 名)、女性で 94.7% (89 名) であった。100 歳高齢者では、全体 77.8%、男性 59.3%、女性 82.8% であった。CDR による判定に比べ、105 歳高齢者、100 歳高齢者とも高率であった。しかし、従来のカットオフ値は、より若年の高齢者の結果をもとに設定されており、加齢の進行した超高齢者では、そのまま適用することは難しいと考えられる。そこで、100 歳高齢者から推定されたカットオフ値 (17/18 点、17 点以下で認知障害が疑われる) を用いて算出したところ、17 点以下は 105 歳高齢者で 89.9% (男性 73.3%、女性 92.6%)、100 歳高齢者で 65.0% (男性 42.6%、女性 70.9%) であり、CDR の判定とより近い比率となった。

また、CDR の重症度ごとに、MMSE 得点を比較した。図 5 に、重症度ごとの MMSE 得点を示した。認知症の重症度 (CDR0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5) × 年齢群 (105 歳, 100 歳) × 性別 (男女) の 3 要因による分散分析を行った結果、認知症の重症度の有意な主効果が示された ($F(6,338)=219.85,$

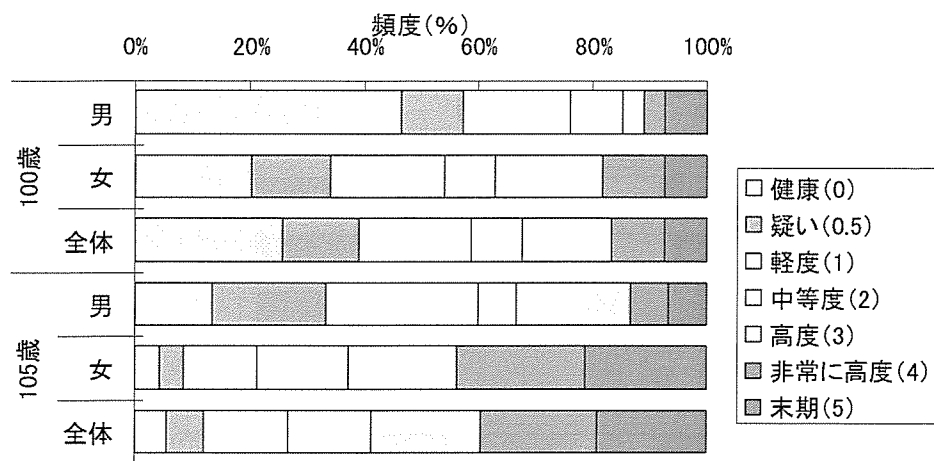


図4 CDR の重症度ごとの頻度

$p<0.000$). 認知症の重症度が高くなるにつれ、MMSE 得点は低くなっていった。その他の要因の主効果および交互作用は有意ではなく、CDR の重症度別に見た場合、105 歳高齢者が 100 歳高齢者に比べ、得点が低いということはない。

次に CDR の下位項目ごとに重症度を分析した。結果は、図 6 にまとめて示した。

障害あり (CDR 1 以上) とされた頻度を概観すると、全体で 82.6~85.3%、男性で 60.0~66.7%、女性で 86.2~88.3% であった。男性では、女性に比べ障害があると判定されたものの比率は低いですが、全体に占める人数が少ないため、全体では 8 割以上の者が各項目について障害があると判定された。また、下位項目間で頻度にほとんど違いはなく、

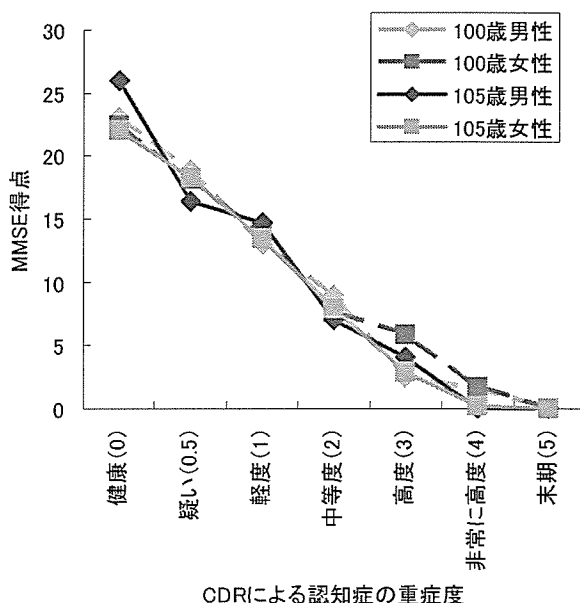


図5 CDR の重症度別の MMSE 得点

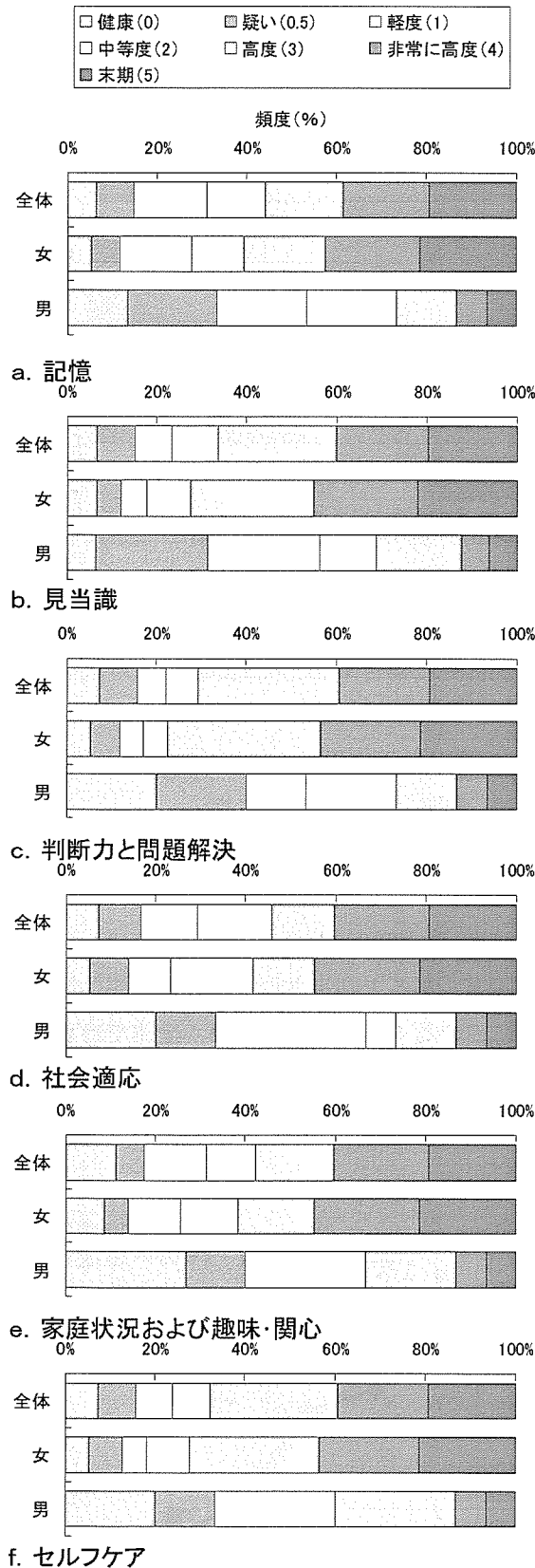


図6 CDR下位項目ごとの重症度

特にいずれかの領域での低下が大きいということとはなかった。このことは、CDRの各下位項目で判定される認知領域のすべてにおいて均等に、すなわち全体的な低下が起こっていることが考えら

れた。

(3) 認知機能と日常生活における活動能力との関連

認知機能と日常生活における活動能力、自立度との関連を検討するために、認知機能の評価尺度 (MMSE, CDR) と身体機能の評価尺度 (視聴力, Barthel 指標), また日常生活におけるコミュニケーション能力 (意思の表示, 会話の理解) との相関関係を求めた。

認知機能と身体機能について、MMSE 得点と視力 ($r=-0.418$), 聴力 ($r=-0.295$), Barthel 得点 ($r=0.721$) との相関はいずれも有意だった ($p<0.01$)。また、CDR の重症度と視力 ($r=0.416$), 聴力 ($r=0.283$), Barthel 得点 ($r=-0.675$) との相関はいずれも有意だった ($p<0.01$)。しかし、視聴力との相関は、有意ではあるが中程度でそれほど強い相関ではない。一方、日常生活における自立度を反映する Barthel 指標の得点とは高い相関を示した。

コミュニケーション能力に関しては、MMSE 得点と意思の表示 ($r=-0.628$), 会話の理解 ($r=-0.618$), また CDR の重症度と意思の表示 ($r=0.695$), 会話の理解 ($r=0.703$) のいずれも有意な相関が示された ($p<0.001$)。

D. 考察

本報告では、105歳高齢者に関して、①MMSEを用いた認知機能の評価、②CDRを用いた認知症の有病率の推定、③認知機能と日常生活の活動能力との関連、の3点について検討した。

総じて105歳高齢者では、100歳高齢者に比べMMSE得点が低かった。年齢別に見た場合、MMSE得点は、105・106歳までは100歳群と同程度に維持されるが、107歳以上の年齢になると低下していた。下位項目ごとに完全正答者の頻度を見たところ、プロフィールは100歳高齢者と類似しており、見当識、遅延再生、計算/逆唱で頻

度が低かった。

CDRにより認知症の有病率を推計したところ、105歳高齢者で極めて高く、88%に認知障害が認められた。特にCDR3以上の重度の者が多かった。しかし、CDRの重症度別に見ると、同レベルの重症度ならば、100歳高齢者と105歳高齢者でMMSE得点に差はなかった。このことは、105歳高齢者で示される認知機能の低下は、100歳以降に起こる加齢の結果生じたものではないことを意味する。

Barthel指標、「意思の表示」「会話の理解」は、認知機能の測度と高い相関を示した。視聴力についても有意な相関が見られたが、それほど強い相関ではなかった。日常生活における身体的な自立度やコミュニケーション能力がMMSEやCDRと高い相関を示していた。

以上より、105歳高齢者で示された認知機能評価尺度における得点の低下は、加齢がダイレクトに影響を及ぼした結果ではなく、寝たきりや認知症の頻度が増加したためであると考えられる。すなわち、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、105歳高齢者に特別な特徴はなく、100歳高齢者と同質の集団であると考えられた。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 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

- 2) 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
- 3) 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

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H. 参考文献

- 1) 厚生労働省老健局. (2005). 平成17年百歳以上高齢者について.
- 2) WHO. (2000). World health report 2000.
- 3) Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975) Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*. Vol.12 (3), 189-198.
- 4) Holtsberg, P. A., Poon, L. W., Noble, C. A., Martin, P., & Gabriel, R. K. (1994). Centenarian Cognitive Performance as Measured by Folstein Mini-Mental State Exam: Is the Cup Half Full or Half Empty? Holtsberg, P. A., Pugh, K. L. (eds.), *Georgia's Centenarians: The Quintessential Positive Models of Aging?* (47-64), Georgia, U.S.A.: University of Georgia Gerontology Center.
- 5) 柄沢昭秀. (1973). 100歳老人の精神機能. 東京都老人総合研究所 (編). 第1回ゼロントロジー公開講座「百歳老人のプロジェクト研究」.
- 6) Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben

LA, & Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *British Journal of Psychiatry*. 140, 566-72, 1982.

- 7) 広瀬信義, 権藤恭之, 鈴木信, 脇田康志, 金森雅夫, 石川雄一. (2002). 平成 13 年度厚生科学研究費補助金 (長寿科学総合研究事業) 総括・分担研究報告書「百寿者の多面的検討とその国際比較」.
- 8) Fitz, A. G., & Teri, L. (1994). Depression, cognition, and functional ability in patients with Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 42, 186-191.
- 9) Gill, T. M., Richardson, E. D., & Tinetti, M. E. (1995). Evaluating the risk of dependence in activities of daily living among community-living older adults with mild to moderate cognitive impairment. *Journal of Gerontology: Medical Science*, 50, M235-241.
- 10) Njegovan, V., Man-Son-Hing, M., Mitchell, S. L., & Molnar, F. J. (2001). The hierarchy of functional loss associated with cognitive decline in older persons. *Journals of Gerontology: Biological Sciences and Medical Sciences*. 56A(10), M638-M643.
- 11) Femia, E. E., Zarit, S. H., & Johansson, B. (2001). The disablement process in very late life: A study of the oldest-old in Sweden. *Journals of Gerontology: Psychological Sciences and Social Sciences*. 56B(1), P12-P23.
- 12) Collin, C., Wade, D. T., Davies, S., & Horne, V. (1998). The Barthel ADL Index: a reliability study. *International Disability Study*, vol.10, pp61-63, 1988.

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

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

研究要旨

健康長寿の実現に向けて、健康長寿モデルである 105 歳以上の超百寿者、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—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。

A. 研究目的

Proteomics は網羅的な蛋白分子の探索方法として、癌、動脈硬化などの研究で常用されている。従来はあるタンパク質にターゲットを絞り研究を行っていた。この方法により疾患や病態と特定のタンパク質の関係が明らかにされてきた。網羅的な探索方法をとることにより思いがけないタンパク質が関与することが明らかになってきた。この成果により癌、動脈硬化の臨床、研究が飛躍的に進歩してきている。老化研究、特に人の老化研究で網羅的な蛋白分子の探索、即ち proteomics が可能であるかについての検討は我々の知る限りでは報告がない。そこで我々は超百寿者（105歳以上者）と若年対照群で血漿蛋白を用いた proteomics を行い、人長寿研究における proteomics の可能性について検討を試みた。

B. 研究方法

対象は、全国超百寿者調査、東京百寿者研究にご協力いただき本研究の趣旨を十分に理解した上で、書面にて同意の得られた超百寿者 180 名、東京百寿者 257 名（内 40 名は超百寿者と東京百寿者で重複）、百寿者家族 81 名の検体を解析対象とした。また、対象者

のゲノム DNA は末梢血から定法に則って抽出した。

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

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

GeneChip Human Mapping 500K EA Set を用いて超百寿者 180 名、東京百寿者 257 名（内 40 名は超百寿者と東京百寿者で重複）、百寿者家族 81 名の検体での検体あたり 50 万 SNPs のデータ取得を済ませた。

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解析を高密度 DNA マイクロアレイデータを用いて行うため、理研ゲノムセンター 情報基盤チーム 小長谷明彦博士、長谷川亜樹氏と共同で独自アルゴリズムによるゲノム変異部位解析システム VarSearch を開発した。VarSearch は大規模データベースとグラフィックユーザインタフェースを備えおり、数十億のスポット情報を同時に比較することでゲノム上の変異候補を解析することが可能である (図 1)。現在 VarSearch を用いて日本人超百寿者、百寿者のゲノムワイドコピー数多型スクリーニングを行っている。

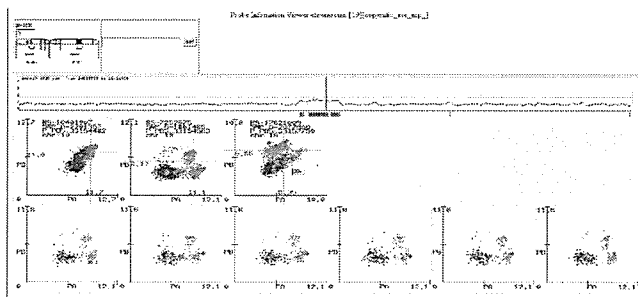


図 1、超百寿者において VerSeach で同定された 19 番染色体のコピー数多型

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

D. 考察

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

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

E. 結論

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

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

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

研究要旨

疾患関連遺伝子の同定における case-control study の有用性はすでに確立されている。長寿関連遺伝子および老化関連遺伝子の研究分野においてもこれまで多くの成果が case-control study からもたらされてきた。しかしながら、control としてどのような population を選定するかという明確な基準がこれまで示されてこなかったことが米国など移民や人口移動の大きい地域で問題となっている。そこで、われわれは長寿遺伝子研究における世界的潮流を鑑み、長寿者（発端者 proband）、長寿者の子供（offspring）、そして長寿者と環境を同じにするが遺伝的には関連の無い offspring の配偶者を対照群として設定した。さらに、東京都老人医療センター 剖検病理科 沢辺元司 部長らと共同で 1990 年以降同施設で平均年齢付近で亡くなったもの約 400 例を対照群として選定した。この対照群は 1920-30 年頃に生まれているが、この年代の本邦においては移民などによる人種構成の影響はほとんどなく、1900 年頃に生まれている百寿者、超百寿者の比較対照群として最適と考えられる。すでに死亡年齢、死因が確定されている対照群を設定している長寿遺伝子研究は国際的にも稀であり、われわれの長寿遺伝子研究の科学的価値を世界的レベルに高めるものと期待されている。

A. 研究目的

長寿関連遺伝子、老化制御遺伝子研究における適切な対照群の選定基準を明らかにする。

B. 研究背景

疾患関連遺伝子の同定における case-control study の有用性はすでに確立されている。長寿関連遺伝子および老化関連遺伝子の研究分野においてもこれまで多くの成果が case-control study からもたらされてきた。この場合、case は長寿者であり、従来、nonagenarian (90 歳以上) や centenarian (百歳以上) あるいは人口の 98 percentile 以上などがその定義として用いられてきた。しかしながら、control としてどのような population を選定するかという明確な基準はこれまで示されてこなかった。Geesaman ら(1)は米国の 98 歳以上の長寿者と同じく米国在住ではあるがさまざまな地域から募った 50 歳以下の健常者を対照群とした case-control study の結果、MTP 遺伝子の rs2866164 と Q95H の 2 つの SNPs が長寿と関連することを報告した。しかし、こ

の結果はオランダ(2)、ドイツ(3)で行われた case-control study では再現されなかった。Nebel ら(3)は 95 歳から 109 歳までのドイツ全国に居住する長寿者 1039 人と地域をマッチさせた 550 名の高齢者(平均年齢 67.2 歳)を比較した結果、両群で MTP 遺伝子多型の差は見られなかったことを報告した。さらに彼らの結果と前述の Geesaman らの報告を合わせて検討した結果、Geesaman らが用いた対照群においてのみ MTP 遺伝多型頻度が異なっており、MTP 遺伝多型は長寿と関連していたのではなく、移民の多い米国における人種構成の変化を反映している可能性があることを指摘した(3)。以上の議論は長寿者のサンプルを苦労して集めても、対照群の選定によっては研究結果が偏ったものになる可能性があることを示唆した。これを受けて長寿関連遺伝子、老化制御遺伝子の同定においては長寿者サンプル同様に対照サンプルにも明確な定義が必要であることが世界的な潮流となっている。