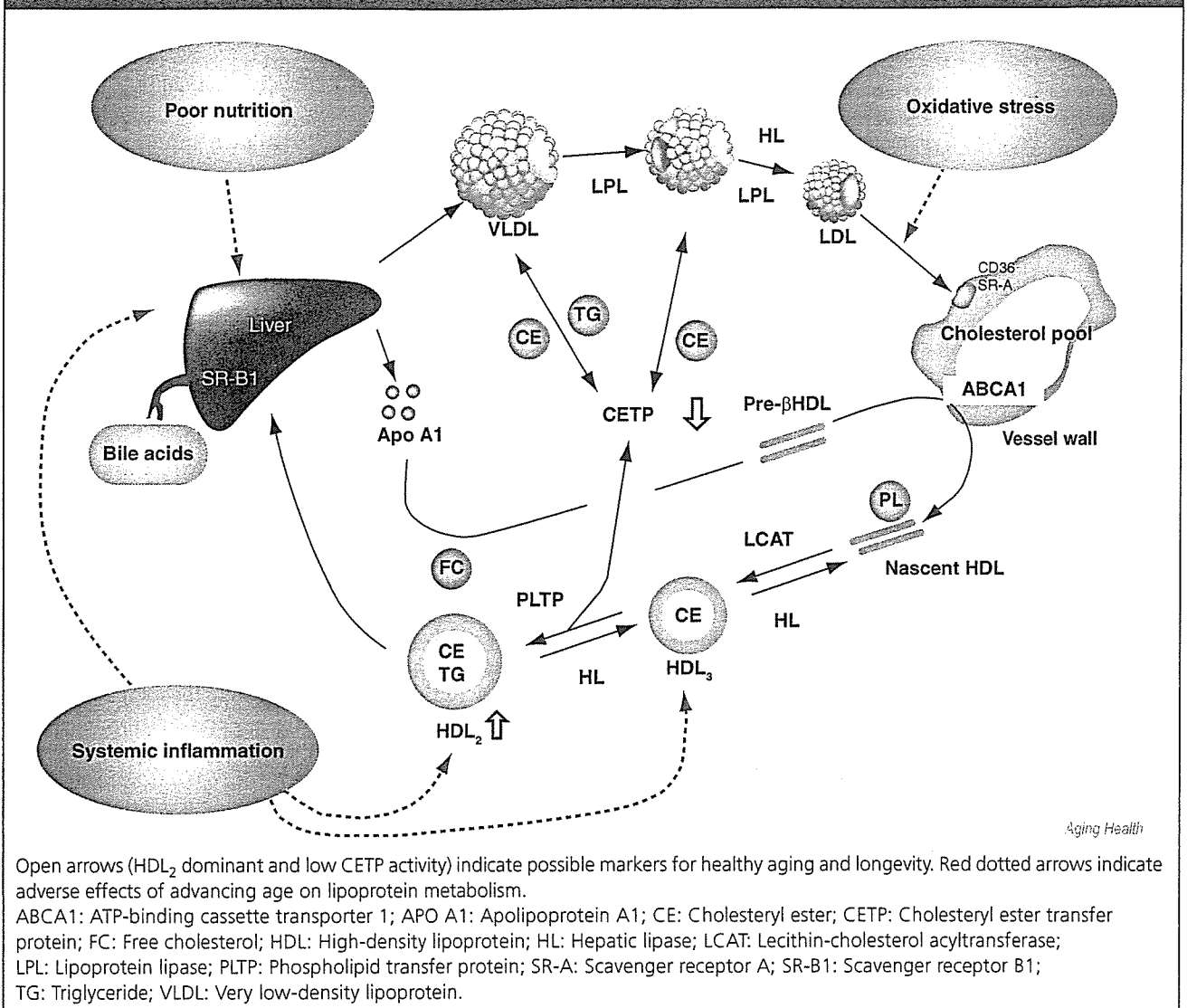


**Figure 1. Reverse cholesterol transport pathways in the oldest old.**

study with 4128 subjects aged over 65 years, low TC level was associated with higher all-cause mortality and, within the low cholesterol subjects, mortality risk was highest in those with low albumin and low HDL-C levels, and lowest in those with high albumin and high HDL-C levels [3]. The usefulness of combined measurement of serum albumin and HDL-C for predicting frailty was also demonstrated in 344 nursing home residents [49]. The predictive value of HDL-C as a single marker of frailty has not been documented, presumably due to the diversity in frailty phenotype and elusiveness of its definition. Conversely, associations between low HDL-C and physical disability, one well-characterized component of frailty, have been more

clearly defined. Zuliani and colleagues reported that severe disability, which was described as difficulties in basic activities of daily living (BADL), was independently associated with low HDL-C, and lower basal HDL-C could predict further decline in BADL at the 2-year follow-up [50]. However, there is a gap between the epidemiological findings and results from an interventional study. Recently, it was demonstrated that statin treatment for more than 5000 elderly individuals aged over 70 years lowered LDL-C by 34%, elevated HDL by 5% and reduced cardiovascular death, but had no impact on cognitive function or physical disability [51]. Further studies are needed to establish a reliable biomarker for frailty.

*Cognitive function & HDL in the oldest old*

The *APOE4* allele is reproducibly associated with a greater risk for Alzheimer's disease (AD), CVD, and hypercholesterolemia [52–54]. In the last 10 years, numerous studies have investigated the possible role of dyslipidemia in the pathogenesis of AD as well as vascular dementia (VD); however, the results have been conflicting. In a prospective study, hypercholesterolemia in mid-life was associated with an increased risk of AD more than 20 years later [55]; however, others did not find any associations between TC, HDL-C, and AD [56,57]. On the other hand, the associations between low HDL-C and cognitive decline in the oldest old population seems to be more consistent. Atzmon and colleagues reported that cognitive dysfunction in centenarians was associated with a progressive decline in plasma HDL [58]. Although the pathophysiology of dementia in this population is not fully uncovered, it generally implies vascular components. However, van Exel and colleagues demonstrated that cognitive impairment in the oldest old was at least partially independent of atherosclerotic disease [59]. They reported that in the Leiden 85-plus cohort, low Mini Mental State Examination (MMSE) scores were associated with low HDL-C levels, even when subjects with CVD and stroke were excluded, suggesting that the antiaggregation and anti-inflammatory properties of HDL might explain the association between HDL and cognitive impairment. In the Tokyo Centenarians study, we demonstrated that the level of HDL-C, but not TC or LDL-C, was significantly lower in the subset with cognitive impairment [9]. Centenarians with cognitive impairment were characterized by a cluster of deteriorating traits including lower albumin, higher CRP and IL-6, lower ADL scores, and a higher rate of *APOE4*, so that simultaneous effects of these factors on HDL-C levels could not be excluded. Cognitive impairment in the oldest old is multifactorial, and low HDL-C may be a surrogate marker rather a determinant.

*Metabolic syndrome & healthy aging: are they two sides of the same coin?*

Metabolic syndrome (MS) is described as a cluster of abnormalities, including insulin resistance, high fasting glucose, central obesity, hypertriglyceridemia, and low HDL-C, on the basis of significant risk for CVD and diabetes. In some aspects, longevity phenotype can be regarded as the other side of the coin for the MS phenotype. Insulin resistance has been proposed as the prime

component of the multifaceted phenotype of the MS. In contrast, preserved insulin sensitivity [60] and better adipocytokine profiles [61] were relatively common characteristics of centenarians. Atzmon and colleagues reported that the prevalence of the MS and CVD was low in centenarians and their offspring [12,62]. More recently, they investigated 66 single nucleotide polymorphisms (SNPs) in 36 candidate genes involved in lipoprotein metabolism, and found that homozygosity for the -641 C in the *APOC3* gene was associated with a lower prevalence of hypertension, greater insulin sensitivity, higher HDL-C levels and increased longevity [63], suggesting that a low frequency of MS-related traits could be associated with longevity. Caloric restriction (CR), which is the only established intervention to slow aging and extend lifespan in organisms from yeast to mammals, may provide another clue to understanding the relationship between the MS and longevity. Although the life-long effects of CR in humans remain unknown, accumulating evidence suggests that prolonged CR improves body composition, decreases levels of TC, triglyceride (TG), LDL-C, fasting insulin and blood pressure, and raised HDL-C in non-obese individuals [64,65]. Furthermore, CR in obese subjects with the MS was associated with dramatic improvement in all aspects of the syndrome [66]. We previously reported that the dietary intakes of centenarians were approximately 25 kcal/kg body weight, which was comparable to that of healthy octogenarians [67]. However, the calorie intake of centenarians does not necessarily reflect their lifelong dietary pattern. We may have to wait for several decades to obtain definite conclusions on the association between CR, the MS and longevity in humans.

Low birthweight, a marker for adverse intrauterine environment, is another issue of interest in relation to the MS and aging. In the Hertfordshire (UK) cohort born in 1911–1930, low birthweight and accelerated weight gain in early childhood was demonstrated to have large effects on the incidence of CVD and the MS in later life [68,69]. In another study of postmenopausal women aged 50–84 years, low birthweight was associated with lower HDL-C, higher waist:hip ratio in later life, and, when combined with adult obesity, the prevalence of the MS in women with low birthweight was considerably higher [70]. These findings suggested that a substantial part of the risk for CVD and MS is established during early development, presumably by developmental plasticity and

compensatory growth. Many questions on the association between intrauterine environment and healthy aging and longevity remain for future research.

#### *Is hyperalphalipoproteinemia a longevity syndrome?*

A possible association between high HDL-C levels and longevity has been proposed for more than 30 years. Familial hyperalphalipoproteinemia, a rare form of dyslipidemia characterized by an extremely high HDL-C level and a strong genetic component, was first described as a longevity syndrome in the 1970s [4]. Thereafter, hyperalphalipoproteinemia caused by CETP deficiency was proposed as a possible longevity factor due to its antiatherogenic lipoprotein phenotype with an increased ratio of HDL<sub>2</sub> to HDL<sub>3</sub> subclass [13]. We previously studied the lipid profiles of 256 centenarians, among whom the highest value for HDL-C was 113 mg/dl, which was related to a *CETP* gene mutation at intron 14 and LPL mutation in addition to extremely high physical and cognitive function. However, CETP deficiency was not always related to good health or high HDL-C in centenarians [20]. The I405V polymorphism in the *CETP* gene was associated with longevity; however, the genotype was not associated with high levels of HDL-C, but with larger particle size of HDL and LDL [12]. Also, we should be aware that individuals with certain *CETP* mutations and normal to moderately high HDL levels are at increased risk for CVD [71]. Apart from the genetically determined hyperalphalipoproteinemia, high HDL-C is generally connected with good health. In a longitudinal follow-up study of 5888 individuals over the age of 65 years, high levels of HDL, low levels of CRP and physical activity was associated with health aging [72]. Associations between hyperalphalipoproteinemia and longevity are promising but as yet unproven. Further research should focus on a specific mechanisms underlying hyperalphalipoproteinemia.

It might be worthwhile to gain a better understanding of HDL metabolism in progeria, the premature aging syndrome, as compared with slower aging. Recently, Gordon and colleagues reported interesting results on lipoprotein profile in children with Hutchinson–Gilford Progeria Syndrome (HGPS), a rare premature aging syndrome caused by the Lamin A (*LMNA*) gene defect [73]. Although mean TC, LDL-C and HDL-C levels were similar between children

with HGPS and age-matched control children, HDL-C levels decreased profoundly with age in children with HGPS, but not in controls. In addition, serum adiponectin levels also decreased with increasing age in HGPS, and levels of adiponectin were positively correlated with HDL in HGPS children. These findings were particularly informative when compared with our results demonstrating that serum adiponectin levels were significantly higher in centenarians than in healthy elderly individuals with a mean age of 75 years. Adiponectin levels were strongly correlated with HDL-C, and negatively correlated with vascular endothelial marker in centenarians [61]. The underlying mechanism of abnormalities in HDL and adiponectin metabolism in HGPS remains unknown; however, the authors speculated that loss of adipose tissue mass and function might have a key role in premature atherosclerosis in HGPS. Together with our results from the centenarian study, this suggests that adipose tissue might be essential for healthy aging.

#### Future perspectives

Low HDL-C is definitely a strong risk factor for CVD in the elderly; however, therapeutic targets specifically focused on raising HDL-C levels have not been established except by means of enhancing physical activity. A drug that potentially raises HDL-C levels by CETP inhibition has recently gone under trial [74]. It is an important issue to be answered whether massive elevation of HDL-C levels by pharmacological intervention could improve CVD risk as well as overall health status, including cognitive function, in the oldest old, a particularly vulnerable population for lower HDL.

Although numerous attempts have been made to describe the association between serum lipids, namely HDL-C, and longevity, we have not reached a definitive consensus. One reason for inconsistent results is that serum lipid level is affected by a number of factors such as weight change, diet and nutrition, use of medications, smoking, acute-phase response, comorbidity and subclinical disease, physical activities, and aging itself, particularly in the oldest old. Recently, genetic variations of microsomal triglyceride transfer protein (*MTP*) and *CETP* I405V gene polymorphism were demonstrated to be associated with longevity in two independent studies [12,75], and these findings encourage the hypothesis that lipoprotein could be a promising pathway to

## Executive summary

### Introduction

- Clinical evidence highlights the importance of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels as a negative risk factor for cardiovascular disease (CVD) in the oldest old. In addition, observational studies showed that high HDL-C levels may be associated with healthy aging and longevity, suggesting that HDL-C could be used as a marker for overall health status in the oldest old.

### HDL cholesterol & its subpopulation in the oldest old

- In general, levels of HDL-C as well as total cholesterol decreased with aging; however, in the oldest old the levels of HDL-C were variable and likely to reflect the underlying metabolic context. Larger particles in HDL subclasses may be a better indication of healthy aging and longevity.

### Antiatherogenic property of HDL

#### Reverse cholesterol transport

- Reverse cholesterol transport is a key concept in terms of the antiatherogenic and longevity-promoting effects of HDL. Several polymorphisms in the cholesteryl ester transfer protein (*CETP*) gene, which cause reduced CETP activity and higher HDL-C levels have been demonstrated to be associated with longevity.

#### Antioxidative and anti-inflammatory properties of HDL

- Although data are limited, evidence suggests that antioxidative as well as anti-inflammatory effects of HDL could be related to longevity. Paraoxonase activity and gene polymorphisms have been vigorously investigated in relation to healthy aging; however, a definitive conclusion has not yet been reached.

### Practical use for HDL-C as a marker of overall health status in the oldest old

#### HDL-C as a marker of frailty in the oldest old

- CVD and its risk factors are often associated with frailty in the oldest old. Low levels of HDL-C, especially accompanied by low albumin and/or high CRP is proposed as a predictive factor for frailty and physical disability.

#### Cognitive function & HDL in the oldest old

- Low HDL-C levels were consistently associated with cognitive decline in the oldest old; however, the pathophysiology of dementia in this population is multifactorial and HDL-C levels may be a surrogate marker, rather than a determinant.

### Metabolic syndrome & healthy aging: two sides of the same coin?

- Accumulating evidence suggests that the low frequency of metabolic syndrome-related traits could be associated with longevity. Although the life-long effect of calorie restriction in human is still unclear, prolonged calorie restriction improved all aspects of the metabolic syndrome and may be associated with health aging.

### Is hyperalphalipoproteinemia a longevity syndrome?

- In general, high HDL-C levels are associated with good health in the elderly. Familial hyperalphalipoproteinemia has been proposed as a longevity syndrome for long time; however, detailed mechanisms remain unknown. There is a striking contrast between HDL metabolism in Hutchinson-Gilford progeria syndrome and centenarians, suggesting adipose tissue might be essential for normal aging and longevity.

### Future perspective

- The question of whether massive elevation of HDL-C levels by pharmacological intervention, including a CETP inhibitor, could improve CVD risk as well as overall health status including cognitive function in the oldest old is an important issue.
- Longitudinal follow up of the offsprings of centenarians could be a powerful tool in investigating the association between lipoproteins and longevity.
- The Association between HDL-C and frailty is an issue to be vigorously focused on in the future with a common platform.

### Conclusion

- Low HDL-C levels in serum is definitely a strong and independent risk factor for CVD in the elderly, and those with the lowest HDL-C levels have benefitted most from pharmacological intervention. To establish the therapeutic strategy for low HDL-C among the oldest old is a priority; however, underlying mechanism of low HDL level should be carefully interpreted especially in the oldest old.

human longevity. It was reported that offspring of centenarians had favorable lipid profile and low CVD risk [76]. Longitudinal follow up of this cohort could bring further progress in this field.

The association between HDL-C and frailty is an issue to be vigorously focused on in the future, since from the point of view of health

promotion, frailty among the elderly is of great concern and we have not identified reliable biomarkers for the syndrome. Diversity in the clinical phenotype makes it difficult to establish a common approach to frailty even in its definition. Recently the Interventions on Frailty Working Group developed recommendations for clinical trials aimed at the prevention of

disability [77]. These methodological developments could efficiently yield further insights into this field in the near future.

### Conclusion

Low serum HDL-C levels are definitely a strong and independent risk factor for atherosclerosis in the elderly and the very old (aged 85 years and over). More importantly, in the PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER), the first clinical trial to specifically focus on the clinical benefits from statins in the elderly, it was demonstrated that those patients with the lowest HDL-C levels had the greatest risk reduction for CVD [51]. Therefore, establishing a therapeutic strategy for low HDL-C among the oldest old is a priority. However, we should carefully interpret the metabolic context underlying low HDL levels, especially in the oldest old, because, as mentioned above, coexisting malnutrition, age-related inflammatory activation, catabolism and weight loss (a feature of

frailty) become much more common in this population. For this reason, dual measurement of serum albumin and CRP might enhance the prognostic value of HDL-C as a marker for overall health status in the oldest old.

Although research is still limited, some epidemiological evidence suggests that high HDL-C levels could be relevant to healthy aging and longevity, presumably by cardioprotective effects. Obviously, we need much more evidence, especially from interventional studies, to confirm this hypothesis. At present, enhancing or maintaining HDL-C levels by encouraging physical exercise and dietary intervention with careful observation should be recommended, even in the oldest old.

To obtain further insight into the mechanistic roles of HDL on the pathophysiology of CVD with or without geriatric syndrome, much more effort, including longitudinal follow up of cohorts and clinical intervention with proper targets will be needed.

### Bibliography

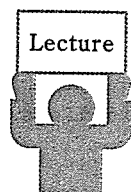
Papers of special note have been highlighted as either of interest (\*) or of considerable interest (\*\*) to readers.

- Gordon DJ, Rifling BM: High density lipoprotein—the clinical implications of recent studies. *N. Engl. J. Med.* 321, 1311–1316 (1989).
- Weverling-Rijnsburger AW, Jonkers IJ, van Exel E *et al.*: High-density vs low-density lipoprotein cholesterol as the risk factor for coronary artery disease and stroke in old age. *Arch. Intern. Med.* 163, 1549–1554 (2003).
- Volpato S, Leveille SG, Corti MC *et al.*: The value of serum albumin and high-density lipoprotein cholesterol in defining mortality risk in older persons with low serum cholesterol. *J. Am. Geriatr. Soc.* 49, 1142–1147 (2001).
- Glueck CJ, Fallat RW, Millett F *et al.*: Familial hyper-alpha-lipoproteinemia: studies in eighteen kindreds. *Metabolism* 24, 1243–1265 (1975).
- Nikkila M, Heikkinen J: High-density lipoprotein cholesterol and longevity. *Age Ageing* 19, 119–124 (1990).
- Wilson PW, Anderson KM, Harris T *et al.*: Determinants of change in total cholesterol and HDL-C with age: the Framingham Study. *J. Gerontol.* 49, M252–M257 (1994).
- Barbagallo CM, Averna MR, Frada G *et al.*: Lipoprotein profile and high-density lipoproteins: subfraction distributions in centenarians. *Gerontology* 44, 106–110 (1998).
- Baggio G, Donazzan S, Monti D *et al.*: Lipoprotein (a) and lipoprotein profile in healthy centenarians: a reappraisal of vascular risk factors. *FASEB J.* 12, 433–437 (1998).
- Arai Y, Hirose N, Nakazawa S *et al.*: Lipoprotein metabolism in Japanese centenarians—Effects of apolipoprotein E polymorphism and nutritional status. *J. Am. Geriatr. Soc.* 49, 1434–1441 (2001).
- Ertinger WH Jr, Verdery RB, Wahl PW, Fried LP: High density lipoprotein cholesterol subfractions in older people. *J. Gerontol.* 49, M116–M122 (1994).
- Luc G, Bard JM, Lussier-Cacan S *et al.*: High-density lipoprotein particles in octogenarians. *Metabolism* 40, 1238–1243 (1991).
- Barzilai N, Atzmon G, Schechter C *et al.*: Unique lipoprotein phenotype and genotype associated with exceptional longevity. *JAMA* 290, 2030–2040 (2003).
- Demonstrates a clear association of larger particles of lipoproteins, which are caused by CETP 1405V polymorphism, and longevity.
- Inazu A, Brown ML, Hesler CB *et al.*: Increased high-density lipoprotein levels caused by a common cholesteryl-ester transfer protein gene mutation. *N. Engl. J. Med.* 323, 1234–1238 (1990).
- Takahashi K, Jiang XC, Sakai N *et al.*: A missense mutation in the cholesteryl ester transfer protein gene with possible dominant effects on plasma high density lipoproteins. *J. Clin. Invest.* 92, 2060–2064 (1993).
- Yamashita S, Arai T, Hirano K *et al.*: Molecular disorders of cholesteryl ester transfer protein. *J. Atheroscler. Thromb.* 3, 1–11 (1996).
- Zhong S, Sharp DS, Grove JS *et al.*: Increased coronary heart disease in Japanese-American men with mutation in the cholesteryl ester transfer protein gene despite increased HDL levels. *J. Clin. Invest.* 97, 2917–2923 (1996).
- Curb JD, Abbott RD, Rodriguez BL *et al.*: A prospective study of HDL-C and cholesteryl ester transfer protein gene mutations and the risk of coronary heart disease in the elderly. *J. Lipid Res.* 45, 948–953 (2004).
- Hirano K, Yamashita S, Nakajima N *et al.*: Genetic cholesteryl ester transfer protein deficiency is extremely frequent in the Omagari area of Japan: marked hyperalphalipoproteinemia caused by CETP gene mutation is not associated with longevity. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 17, 1053–1059 (1997).
- Boekholdt SM, Sacks FM, Jukema JW *et al.*: Cholesteryl ester transfer protein TaqIB variant, high-density lipoprotein cholesterol levels, cardiovascular risk, and efficacy of pravastatin treatment: individual patient meta-analysis of 13,677 subjects. *Circulation* 111, 278–287 (2005).

## REVIEW – Arai & Hirose

20. Arai Y, Hirose N, Yamamura K *et al.*: Deficiency of cholesteryl ester transfer protein and gene polymorphisms of lipoprotein lipase and hepatic lipase are not associated with longevity. *J. Mol. Med.* 81, 102–109 (2003).
21. Cellini E, Nacmias B, Olivieri F *et al.*: Cholesteryl ester transfer protein (CETP) I405V polymorphism and longevity in Italian centenarians. *Mech. Ageing Dev.* 126, 826–828 (2005).
22. Couture P, Orvos JD, Cupples LA *et al.*: Association of the C-514T polymorphism in the hepatic lipase gene with variations in lipoprotein subclass profiles: The Framingham Offspring Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 20, 815–822 (2000).
23. Vega GL, Gao J, Bersot TP *et al.*: The -514 polymorphism in the hepatic lipase gene (LIPC) does not influence androgen-mediated stimulation of hepatic lipase activity. *J. Lipid Res.* 39, 1520–1524 (1998).
24. Hegele RA, Harris SB, Brunt JH *et al.*: Absence of association between genetic variation in the LIPC gene promoter and plasma lipoproteins in three Canadian populations. *Atherosclerosis* 146, 153–160 (1999).
25. Clee SM, Zwinderman AH, Engert JC *et al.*: Common genetic variation in *ABCA1* is associated with altered lipoprotein levels and a modified risk for coronary artery disease. *Circulation.* 103, 1198–1205 (2001).
26. Evans D, Beil FU: The association of the *R219K* polymorphism in the ATP-binding cassette transporter 1 (*ABCA1*) gene with coronary heart disease and hyperlipidaemia. *J. Mol. Med.* 81, 264–270 (2003).
27. Shioji K, Nishioka J, Naraba H *et al.*: A promoter variant of the ATP-binding cassette transporter A1 gene alters the HDL cholesterol level in the general Japanese population. *J. Hum. Genet.* 49, 141–147 (2004).
28. Zhang C, Lopez-Ridaura R, Rimm EB *et al.*: Interactions between the -514C>T polymorphism of the hepatic lipase gene and lifestyle factors in relation to HDL concentrations among US diabetic men. *Am. J. Clin. Nutr.* 81, 1429–1435 (2005).
29. Ordovas JM, Corella D, Demissie S *et al.*: Dietary fat intake determines the effect of a common polymorphism in the hepatic lipase gene promoter on high-density lipoprotein metabolism: evidence of a strong dose effect in this gene-nutrient interaction in the Framingham Study. *Circulation.* 106, 2315–2321 (2002).
30. Durrington PN, Mackness B, Mackness MI: Paraoxonase and atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 21, 473–480 (2001).
31. Mackness B, Durrington P, McElduff P *et al.*: Low paraoxonase activity predicts coronary events in the Caerphilly Prospective Study. *Circulation* 107, 2775–2779 (2003).
32. Senti M, Tomas M, Vila J *et al.*: Relationship of age-related myocardial infarction risk and Gln/Arg 192 variants of the human paraoxonase1 gene: the REGICOR study. *Atherosclerosis* 156, 443–449 (2003).
33. Wheeler JG, Keavney BD, Watkins H, Collins R, Danesh J: Four paraoxonase gene polymorphisms in 11,212 cases of coronary heart disease and 12,786 controls: meta-analysis of 43 studies. *Lancet* 363, 689–695 (2004).
34. Seres I, Paragh G, Deschene E, Fulop T Jr, Khalil A: Study of factors influencing the decreased HDL associated PON1 activity with aging. *Exp. Gerontol.* 39, 59–66 (2004).
35. Campo S, Sardo MA, Trimarchi G *et al.*: Association between serum paraoxonase (PON1) gene promoter T(-107)C polymorphism, PON1 activity and HDL levels in healthy Sicilian octogenarians. *Exp. Gerontol.* 39, 1089–1094 (2004).
36. Rea IM, McKeown PP, McMaster D *et al.*: Paraoxonase polymorphisms *PON1 192* and *55* and longevity in Italian centenarians and Irish nonagenarians. A pooled analysis. *Exp. Gerontol.* 39, 629–635 (2004).
37. Heijmans BT, Westendorp RG, Lagaay AM *et al.*: Common paraoxonase gene variants, mortality risk and fatal cardiovascular events in elderly subjects. *Atherosclerosis* 149, 91–97 (2000).
38. Kondo I, Yamamoto M: Genetic polymorphism of paraoxonase 1 (*PON1*) and susceptibility to Parkinson's disease. *Brain Res.* 806, 271–273 (1998).
39. Cockerill GW, Rye KA, Gamble JR, Vadas MA, Barter PJ: High-density lipoproteins inhibit cytokine-induced expression of endothelial cell adhesion molecules. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 15, 1987–1994 (1995).
40. Cabana VG, Lukens JR, Rice KS, Hawkins TJ, Getz GS: HDL content and composition in acute phase response in three species: triglyceride enrichment of HDL a factor in its decrease. *J. Lipid Res.* 37, 2662–2674, (1996).
41. Tice JA, Browner W, Tracy RP, Cummings SR: The relation of C-reactive protein levels to total and cardiovascular mortality in older U.S. women. *Am. J. Med.* 114, 199–205 (2003).
42. van Haelst PL, Liem A, van Boven AJ *et al.*: Usefulness of elevated neopterin and C-reactive protein levels in predicting cardiovascular events in patients with non-Q-wave myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 92, 1201–1203 (2003).
43. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P *et al.*: Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 352, 29–38 (2005).
44. Strandberg TE, Tilvis RS: C-reactive protein, cardiovascular risk factors, and mortality in a prospective study in the elderly. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 20, 1057–1060 (2000).
45. Hamerman D: Toward an understanding of frailty. *Ann. Intern. Med.* 130, 945–50 (1999).
46. Bortz WM 2nd: A conceptual framework of frailty: a review. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 57, M283–M288 (2002).
47. Cohen HJ, Harris T, Pieper CF: Coagulation and activation of inflammatory pathways in the development of functional decline and mortality in the elderly. *Am. J. Med.* 114, 180–187 (2003).
48. Walston J, McBurnie MA, Newman A *et al.*: Cardiovascular Health Study. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch. Intern. Med.* 162, 2333–2241 (2002).
49. Zuliani G, Volpato S, Romagnoni F *et al.*: Combined measurement of serum albumin and high-density lipoprotein cholesterol strongly predicts mortality in frail older nursing-home residents. *Ageing Clin. Exp. Res.* 16, 472–475 (2004).
50. Zuliani G, Romagnoni F, Bollini C, Leoci V, Soattin L, Fellin R: Low levels of high-density lipoprotein cholesterol are a marker of disability in the elderly. *Gerontology* 45, 317–322 (1999).
51. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB *et al.*: Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 360, 1623–1630 (2002).
- First interventional study that specifically targeted the elderly population, and provided evidence for the efficacy of statins in terms of cardiovascular risk reduction, but not dementia.

52. Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D *et al.*: Apolipoprotein E: high-avidity binding to  $\beta$ -amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 90, 1977–1981 (1993).
53. Kuusi T, Nieminen MS, Ehnholm C *et al.*: Apoprotein E polymorphism and coronary artery disease. Increased prevalence of apolipoprotein E-4 in angiographically verified coronary patients. *Arteriosclerosis* 9, 237–241 (1989).
54. Evans AE, Zhang W, Moreel JF *et al.*: Polymorphisms of the apolipoprotein B and E genes and their relationship to plasma lipid variables in healthy Chinese men. *Hum. Genet.* 92, 191–197 (1993).
55. Norkola IL, Sulkava R, Pekkanen J *et al.*: Serum total cholesterol, apolipoprotein E epsilon 4 allele, and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology* 17, 14–20 (1998).
56. Kalmijn S, Foley D, White L *et al.*: Metabolic cardiovascular syndrome and risk of dementia in Japanese-American elderly men. The Honolulu-Asia aging study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 20, 2255–2260 (2000).
57. Tan ZS, Seshadri S, Beiser A *et al.*: Plasma total cholesterol level as a risk factor for Alzheimer disease: the Framingham Study. *Arch. Intern. Med.* 163, 1053–1057 (2003).
58. Atzmon G, Gabriely I, Greiner W, Davidson D, Schechter C, Barzilai N: Plasma HDL levels highly correlate with cognitive function in exceptional longevity. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 57, M712–M715 (2002).
59. van Exel E, de Craen AJ, Gussekloo J *et al.*: Association between high-density lipoprotein and cognitive impairment in the oldest old. *Ann. Neurol.* 51, 716–721 (2002).
60. Paolisso G, Gambardella A, Ammendola S *et al.*: Glucose tolerance and insulin action in healthy centenarians. *Am. J. Physiol.* 270, E890–E894 (1996).
61. Arai Y, Nakazawa S, Kojima T *et al.*: High adiponectin concentration and its role for longevity in female centenarians. *Geriatr. Gerontol. Int.* 6, 32–39 (2006).
62. Atzmon G, Schechter C, Greiner W, Davidson D, Rennert G, Barzilai N: Clinical phenotype of families with longevity. *J. Am. Geriatr. Soc.* 52, 274–277 (2004).
63. Atzmon G, Rincon M, Schechter CB *et al.*: Lipoprotein genotype and conserved pathway for exceptional longevity in humans. *PLoS Biol.* 4, 562–569 (2006).
64. Fontana L, Meyer TE, Klein S, Holloszy JO: Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 101, 6659–6663 (2004).
65. Heilbronn LK, de Jonge L, Frisard MI *et al.*: Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: a randomized controlled trial. *JAMA.* 295, 1539–1548 (2006).
66. Xydakis AM, Case CC, Jones PH *et al.*: Adiponectin, inflammation, and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: the impact of rapid weight loss through caloric restriction. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89, 2697–2703 (2004).
67. Shimizu K, Takeda S, Noji H *et al.*: Dietary patterns and further survival in Japanese centenarians. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 49, 133–138 (2003).
68. Barker DJ, Eriksson JG, Forsen T, Osmond C: Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int. J. Epidemiol.* 31, 1235–1239 (2002).
69. Syddall HE, Sayer AA, Simmonds SJ *et al.*: Birth weight, infant weight gain, and cause-specific mortality: the Hertfordshire Cohort Study. *Am. J. Epidemiol.* 161, 1074–1080 (2005).
70. Yarbrough DE, Barrett-Connor E, Kritzer Silverstein D, Wingard DL: Birth weight, adult weight, and girth as predictors of the metabolic syndrome in postmenopausal women: the Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 21, 1652–1658 (1998).
71. Agerholm-Larsen B, Nordestgaard BG, Steffensen R, Jensen G, Tybjaerg-Hansen A: Elevated HDL cholesterol is a risk factor for ischemic heart disease in white women when caused by a common mutation in the cholesteryl ester transfer protein gene. *Circulation* 101, 1907–1912 (2000).
72. Burke GL, Arnold AM, Bild DE *et al.*: Factors associated with healthy aging: the cardiovascular health study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 49, 254–262 (2001).
73. Gordon LB, Harten IA, Patti ME, Lichtenstein AH: Reduced adiponectin and HDL cholesterol without elevated C-reactive protein: clues to the biology of premature atherosclerosis in Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *J. Pediatr.* 146, 336–341 (2005).
74. Brousseau ME, Schaefer EJ, Wolfe ML *et al.*: Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol. *N. Engl. J. Med.* 350, 1505–1515 (2004).
75. Geesaman BJ, Benson E, Brewster SJ *et al.*: Haplotype-based identification of a microsomal transfer protein marker associated with the human lifespan. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 100, 14115–14120 (2003).
- Includes findings from the first sibling-pair analysis of long-lived individuals.
76. Barzilai N, Gabriely I, Gabriely M, Iankowitz N, Sorkin JD: Offspring of centenarians have a favorable lipid profile. *J. Am. Geriatr. Soc.* 49, 76–79 (2001).
77. Ferrucci L, Guralnik JM, Studenski S *et al.*: Designing randomized, controlled trials aimed at preventing or delaying functional decline and disability in frail, older persons: a consensus report. *J. Am. Geriatr. Soc.* 52, 625–634 (2004).



## 解説

# 寿命決定因子\*

新井康通\*\* 広瀬信義\*\*

**Key Words** : centenarian, healthy aging, longevity gene, calorie restriction, morbidity

### はじめに

「つるは千年, かめは万年」といわれるが, それぞれの動物種にはそれぞれ固有の寿命(最大寿命)があることが知られており, 寿命が遺伝的に規定されているとする根拠のひとつとなっている。昆虫やサケが子孫を残した直後に死ぬのに対し, 哺乳類では生殖年齢を超えた後も比較的長い期間, 徐々に機能的に衰退しつつ最終的には死を迎えるという過程, つまり老化が存在することが特徴的である。2004年におけるわが国の平均寿命は女性85.59歳, 男性78.64歳であり, かりに45歳までを生殖年齢とするなら実にその倍近い長さの寿命をもつことになる。したがって, 生活環境の改善や医療の発展により乳幼児死亡率や感染症による死亡率が激減した現代の発展国においては, 寿命を決定する因子は老化を制御する因子と限りなく近くなっていると言えよう。世界的な高齢化の進行と遺伝子改変モデル動物の進歩を背景に, 近年, 老化のメカニズムを解明し老化を制御しようとする試み=aging scienceはめざましい発展を遂げている。ここではヒトの寿命決定因子について主に老化の観点から考察してみたい。

### 寿命に対する環境因子の影響

わが国を含む主要先進国での最近50年の平均寿命の伸びは右肩上がりだとどまるところを知

らない(図1)<sup>1)</sup>。わずか50年間に日本人の遺伝子が大きく変化したとは考えにくく, 経済の発展を背景とした栄養状態, 住環境, 医療・介護システムなど社会環境全般の改善が寿命の延長に大きく貢献していると考えられる。これに対し, 個人を取巻く環境, ライフスタイルと寿命の関連についてはどうか。カロリー制限は酵母からげっ歯類まで幅広く寿命を延長することが知られている。1980年代後半から米国のNIAをはじめ複数の研究施設でアカゲザルのカロリー制限実験が進行中であり, preliminaryなデータでは心血管疾患の危険因子を含む健康指標がカロリー制限群で改善されていた<sup>2)</sup>。しかしながら, 生存曲線の解析では青年期にカロリー制限を開始した群では生存率が高いものの, 高齢期に開始した群では長寿傾向はみられなかった。観察期間は限られるがヒトにおいてもカロリー制限は体重および体脂肪の減少, インスリン抵抗性の改善, 脂質値の改善をもたらすことが報告されている。しかし, 費用や実行性の問題からカロリー制限の寿命に対する影響は(少なくとも介入試験としては)ヒトでの検証は不可能と考えられている。これに代わって地中海ダイエットなど食事パターンと疾患, 死亡率の関連を検討した前向き調査では良好な結果が得られている。70~90歳の高齢者2,339人を10年間追跡し, 地中海ダイエット, 喫煙歴, 少量の飲酒, 運動の生活習慣と心血管性疾患などの死亡率を検討した調査で

\* Genetic and environmental control of longevity in human.

\*\* Yasumichi ARAI, M.D., Ph.D. & Nobuyoshi HIROSE, M.D., Ph.D.: 慶應義塾大学医学部老年内科[〒160-8582 東京都新宿区信濃町35]; Division of Geriatric Medicine, Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo 160-8582, JAPAN



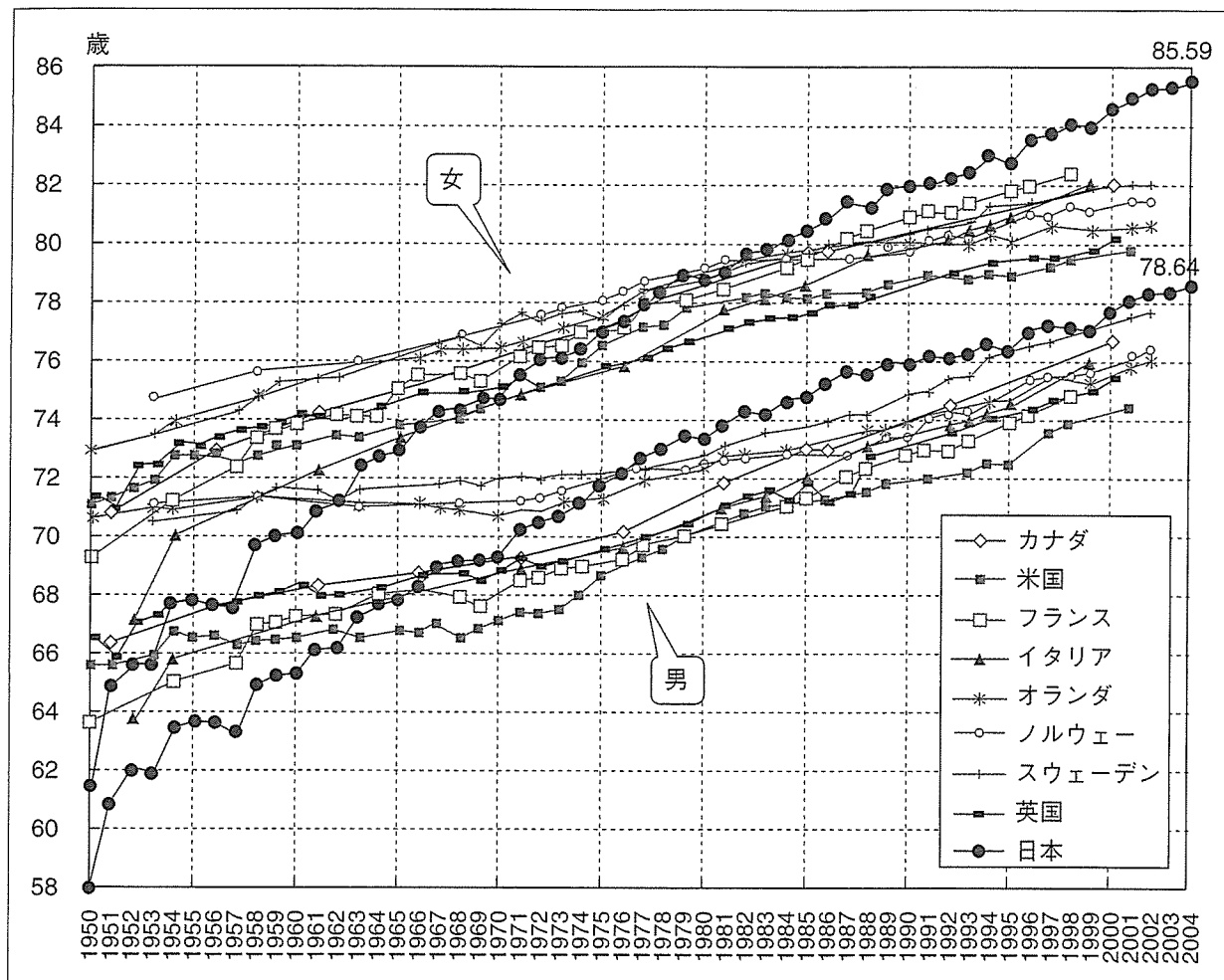


図1 主要先進国における平均寿命の推移

(<http://www2.ttcn.ne.jp/~honkawa/1610.html>. 厚生労働省「完全生命表」「簡易生命表」. 数字は2004~2005年値. 社会保障人口問題研究所「人口統計集2005年版」. UN: Demographic Yearbook; 2002より引用改変)

は、地中海ダイエットを含む4つの好ましい生活習慣をもつ群では総死亡、癌による死亡、心血管疾患による死亡がいずれも50%以上も低下していた<sup>3)</sup>。また規則的な運動習慣単独でも寿命を延長することが示されている。ハーバード大学の男性卒業生を追跡した調査では週2,000kcal以上の運動習慣をもつ男性は週500kcal未満の男性に比べ平均2.15年寿命が長いことが報告されている<sup>4)</sup>。しかしこの効果は35~39歳の男性でもっとも大きく(2.51年)、加齢とともに減少し75~79歳ではわずか0.42年にとどまった。総じて食事習慣や運動習慣は疾患による死亡を減少するが、カロリー制限にみられるような最大寿命の延長効果は確認されていない。

### 病気になることはすなわち長寿か？ 疾患と寿命の関係

寿命を誕生から死亡までの期間と定義すると、なぜ死んだのか=死因が寿命を規定する大きな要因であることは容易に想像される。日本人の3大死因である癌、脳卒中、心筋梗塞などの生活習慣病は全死因の6割を占めるが、こうした病気を予防することができれば寿命は延びるのだろうか？米国のMRFITとCHAの2つの大規模試験のコホート366,559人(19~59歳)の追跡調査では心血管疾患の低リスク群(総コレステロール200mg/dl以下、血圧120/80mmHg以下、最近の喫煙歴なし、糖尿病、心筋梗塞の既往なし)では心血管疾患による死亡が77~92%も低下したほか、脳梗塞、癌による死亡も有意に低下した<sup>5)</sup>。

低リスク群は全体の10%未満であったが、危険因子の管理により寿命を延長できる可能性は高い。さらに、近年の持続的な平均寿命の伸びは乳児死亡率の低下ではなく、高齢者の死亡率の低下が影響している。発展国では女性の平均寿命は80歳を超えており、この前後で死亡率は急激に高まる。この一番死亡する確率が高くなるpopulationをターゲットにしたのがLeiden 85 Plus Studyである。彼らは85歳以上の超高齢者の死亡と疾患、危険因子の関連を検討し、超高齢者では総コレステロールが低いほうが死亡率が高いこと<sup>6)</sup>や、LDLコレステロールよりもHDLコレステロールの方が心血管イベントの指標として有効なことを報告し、超高齢期では疾患や死亡と危険因子の関連が中・高齢期と異なる可能性を示唆した。

100歳以上の超高齢者を対象とした百寿者研究も当初はこうした発想のもとに行われた。すなわち、動脈硬化性疾患などの致死的心血管疾患になりにくい人が百寿者になるという仮説である。百寿者研究において初めに長寿との関連が報告されたのはアポEとACEの遺伝多型であるが<sup>7)</sup>、いずれも虚血性心疾患のリスクファクターである。この報告以来、無数の動脈硬化危険因子、関連遺伝子が百寿者において検討されているが、再現性をもって長寿との関連が報告されているのはアポE多型のみである。のみならず、最近では百寿者は病気になりにくい人たちである、という仮説を否定するような報告も相次いでいる。Evertらは424人の百寿者の病歴を詳細に調査した結果、80歳までに癌や心血管性疾患、骨粗鬆症など加齢に伴い増加する疾患に罹患したが100歳まで生き延びたsurvivor、80歳以降にそれらの疾患に罹患したdelayer、100歳になるまで癌・心血管性疾患に罹患せず生涯を通じて病気にならなかったescaperに分類でき、調査に参加した男性百寿者の約30%、女性百寿者の15%がescaperであることを報告した<sup>8)</sup>。これに対しBerzlanovichらは40例の百寿者の剖検所見より、100%の百寿者が死因と同定しうる程度の病理所見を有しており、病気のないうわゆる「老衰」で亡くなったと考えられる百寿者はいなかったと報告した<sup>9)</sup>。われわれも東京都在住の百寿者304

名の病歴、理学的所見、血液検査結果を詳細に検討した結果、癌、心臓病、脳血管障害、高血圧、骨折、糖尿病などの慢性疾患に罹患せず生涯、病気とは無縁と考えられる百寿者は全体の3%未満であった(投稿中)。このような結果から、百寿者は老化や老化に伴い頻度が増加する疾患(age-related disease)から免れた集団というよりも、老化や疾患を遅らせた、あるいは乗り越えた人たちであるといえる。言い換えれば致死性疾患の危険因子はある程度まで寿命を決定する可能性があるが、とくに長寿者においては疾患や障害を抱えてもなお機能や生体システムとしての安定性を維持する能力、たとえばストレス抵抗性や組織の修復能力などが寿命に影響している可能性も考えられる。

## 長寿遺伝子は存在するか？

### 1. 長寿モデル動物からの知見

線虫(*C.elegans*)は平均寿命が約14日と短いことやRNAiなどの技術進歩の結果、ほとんどすべての遺伝子をノックアウトできることにより、長寿遺伝子を研究するモデル動物として確固たる地位を築いている。線虫を用いた実験から同定された代表的な長寿変異型であるage-1(ヒトのPI3キナーゼに相当)、daf-2(ヒトのIGF-1受容体)、daf-16(ヒトのFoxoファミリー転写因子)はいずれもヒトのインスリン-IGF-1受容体シグナル系関連分子の変異型であり、寿命が野生型の2倍あるいはそれ以上になるという<sup>10)</sup>。これらの遺伝子の変異はグルコースや脂質代謝を通じてエネルギー代謝を低下させている可能性がある。ショウジョウバエでもinsulin-like receptor(InR)やCHICOなどインスリンシグナル関連分子の遺伝子変異が寿命を延長することが報告されている。さらにマウスにおいてもGH/IGF-1系の抑制が寿命延長にかかわるなどの知見が得られ、インスリン-IGF-1受容体シグナル系の抑制が広く生物界において長寿につながる共通のパスウェイである可能性が示されている<sup>11)</sup>。しかしながら、インスリンシグナル系の抑制がなぜ寿命を延長させるかについては、いまだ結論は得られていない。DNAマイクロアレイを用いた実験で線虫におけるdaf-2変異はその下流にあるストレス抵抗

性や感染抵抗性、代謝にかかわるさまざまな遺伝子群の発現を制御していることが報告されており<sup>12)</sup>、より複雑な分子機構が関与している可能性がある。

こうしたモデル動物から得られた所見は膨大であり、ヒトの寿命や老化を制御するパスウェイを考える上で大きな役割を果たしている。しかし、これらの所見は遺伝的因子のみならず環境因子も制御した上でのものであることに留意する必要がある。

## 2. ヒトの長寿遺伝子の探索

ヒトの寿命が遺伝的に規定されていることの根拠として、①長寿の家族集積がみられる、②Werner症候群やプロジェリアなど遺伝子の変異によって引き起こされる早老症が存在することがあげられる。しかし、どの程度、遺伝因子が寿命に影響するかは明らかではない。これまでの双子研究の結果、寿命に対する遺伝支配は25~30%程度であると考えられてきたが、最近北欧三国(デンマーク、スウェーデン、ノルウェー)の1870年から1910年の間に生まれた合計20,502人の双生児を追跡調査した研究では65歳までに死亡したケースに比べ、それ以上長生きしたケースでは遺伝因子がより強く寿命に影響することが報告されている<sup>13)</sup>。Perlsらは長寿が家族集積することに着目し、308名137組の長寿sib pair(同胞がいずれも長寿である兄弟・姉妹)のサンプルを用いて罹患同胞対解析(sib-pair linkage analysis)を行った結果、第4染色体D4S1564に長寿と関連する領域が存在することを報告した<sup>14)</sup>。さらにその後、この領域のfine mappingによってmicrosomal transfer protein (MTP) 遺伝子が長寿遺伝子であることを報告した<sup>15)</sup>。この結果はイタリア、ドイツ、オランダで行われた追試では再現されなかったが、Perlsらの一連の研究により初めて“長寿”という形質が連鎖解析の対象となりうることが示された。

## 3. Case-control studyによる長寿遺伝子同定の試み

前述の罹患同胞対解析による長寿遺伝子の探索を行うには長寿sib pairを最低100組は集める必要があり、最近まで実施困難と考えられていた。長寿遺伝子の探索は当初から長寿者と対象

者(通常は健康な若年者)で候補遺伝子の頻度の検定を行うcase-control studyによって研究されてきた。Case-control studyには浸透率の低いcomplex diseaseの感受性遺伝子の同定も可能であるという利点もある。老化のメカニズムに関するさまざまな仮説をもとにこれまで多数の候補遺伝子が研究されている(表1)。

長寿遺伝子の候補としてもっとも研究されているのは動脈硬化および脂質代謝関連遺伝子である。前述のように、致命的疾患にかからないことが長寿につながるという仮説に基づいて研究が進められた結果である。高コレステロール血症が虚血性心疾患の強力なリスクファクターであることや、古くから長寿家系では高HDL血症が多くみられたことから、百寿者の血清脂質組成に関する調査もさかに行われ、LDLやHDL粒子サイズが大きいことが長寿のマーカーとして有望であることが報告された<sup>16)</sup>。これを受けて脂質代謝やリポ蛋白の粒子サイズを制御する遺伝子が長寿と関連することが報告されているが、再現性をもって結果が検証されているのはAPO E多型のみである。

線虫(*C.elegans*)をはじめとした長寿モデル動物の解析の結果から、ヒトでもインスリン-IGF-1シグナル伝達系関連遺伝子と長寿の関連が検討されている。さらに百寿者では糖尿病の罹患率がきわめて低いこと、インスリン感受性が保たれていることが報告されており、グルコース・ホメオスターシスに関連する遺伝子が注目されている。イタリアと日本の百寿者でインスリン-IGF-1受容体シグナル関連遺伝多型に特徴があったと報告されているが<sup>17)18)</sup>、インスリン-IGF-1シグナル伝達系関連遺伝多型がどのようなメカニズムで長寿と関連しているかは今のところ不明である。メタボリックシンドロームは内蔵型肥満、耐糖能異常、高血圧、高中性脂肪血症、低HDL血症によって特徴づけられ、虚血性心疾患や糖尿病の高リスク群として注目されている。メタボリックシンドローム発症の基盤であるインスリン抵抗性は脂肪細胞から分泌されるTNF- $\alpha$ やレジスチン、PAI-1などのアディポサイトカインの産生過剰と深く関連することが知られているが、アディポサイトカインの一種であるア

表1 長寿との関連が検討されている候補遺伝子

遺伝子	多型	国・地域	結果
動脈硬化危険因子, 脂質代謝関連			
APOE	$\epsilon 2, \epsilon 3, \epsilon 4$	多数	百寿者で $\epsilon 4$ が少ない
APOA1	<i>MSP I</i>	イタリア	長寿者でp alleleが優位
APOC3	C(-641)A	アシュケナジー	長寿者でCCが多い
CETP	G442A	日本	長寿と関連なし
CETP	Taq1B	日本	長寿と関連なし
CETP	I405V	アシュケナジー	VVが長寿者で多い
LPL	<i>Pvu II, Hind III</i>	日本	長寿と関連なし
HL	C(-514)T	日本	長寿と関連なし
ABCA1	R219K	日本	長寿と関連なし
PON1	G192R	イタリア, アイルランド	長寿者でR alleleが多い
ACE	insetion/deletion	多数	一定していない
PAI1	4G/5G	イタリア	長寿者で4G/4Gが多い
インスリン・IGF-I 受容体関連			
IGF1R	G3147A	イタリア	長寿者でAAが多い
INSR	IN1-IN6	日本	IN3-M/IN4-M haplotypeが百寿者で多い
酸化ストレス・ミトコンドリア系			
ミトコンドリア	Mt5178A	日本	百寿者でMt5178A多い
catalase	C(-262)T	デンマーク	長寿と関連なし
GST M1	deficiency	日本	百寿者でdeficiencyが少ない
DNA損傷修復, 細胞老化関連			
p53	Pro72Arg	イタリア, オランダ	長寿と関連なし
WRN	L1074F, C1367R	オランダ	長寿と関連なし
その他の疾患関連遺伝子			
IL6	G(-174)C	イタリア, フィンランド	一定していない
5HTT	5HTT-LPR	日本	百寿者で1/1が多い
マウスで同定された長寿関連遺伝子			
klotho	KL-VS	アシュケナジー	heterozygoteが長寿と関連する
SHC1	SNP	日本, オランダ	長寿と関連なし
GH1	intron SNP	オランダ	女性で長寿と関連あり

ディポネクチンはインスリン抵抗性を改善し、抗動脈硬化作用をもつことが報告されている。われわれは百寿者において血中アディポネクチン濃度が高く、アディポネクチン濃度が血管内皮マーカーや炎症マーカーと負の相関を示し、防御因子であるHDLと正相関することを見出し、アディポネクチンが強力な防御因子として働いている可能性を指摘した<sup>19)</sup>。しかしながらアディポネクチン遺伝子と長寿との関連は見出せなかった。アディポネクチン濃度は脂肪細胞の分化・代謝にも影響されることが知られており、現在、脂肪細胞の代謝を制御する遺伝多型を検討中である。

約50年前にHarmanによって提唱された老化フリーラジカル仮説は、酸素呼吸によって発生した活性酸素による連続した組織細胞障害の蓄積が老化をひき起こし最終的には死に至るとする

考えであり、現在でも老化のメカニズムを説明する有力な仮説の一つである。活性酸素種(reactive oxygen species; ROS)の産生とその消去機構に関する遺伝子も長寿との関連が検討されている。生体のエネルギー産生のある場であるとともにROSの発生源としても重要なミトコンドリアの遺伝多型Mt5178Aが百寿者で多いことが報告されている<sup>20)</sup>。また、catalase, superoxide dismutases (SOD1, SOD2), glutathione peroxidaseなどの抗酸化酵素の遺伝多型も検討されているが、統一した見解は得られていない。

これまでに膨大な数の長寿を標的形質としたassociation studyが行われており、ここではその一部のみ取り上げたが、アポE多型を除き統一的な結論が得られていないというのが実情である。この理由として、①サンプルサイズにばらつきがあり、1,000人以上の長寿者を対象とする

研究がほとんどない、② 対照群の取り方に問題がある、たとえば移民が多い地域では長寿者と若年対照群で民族的背景が異なっている可能性が指摘されているなど、研究の方法に関する問題もあるが、老化や寿命が本質的に多遺伝子と環境因子により複雑に制御されており、一つ一つの遺伝子に注目した場合、その影響が現れにくくなっている可能性もある。こうした点を踏まえ、現在進行中の長寿遺伝子研究はサンプル数の大規模化、候補遺伝子の複数化あるいはゲノムワイドな解析を取り入れている。

## 細胞老化は固体の寿命を規定するか？

### 1. テロメア長とチェックポイント機構

ヒトの体細胞を培養すると細胞の種類に特異的な分裂回数の限界があり、この現象をHayflick限界、最大分裂回数に達した細胞をsenescence cellという。病理学的にみると、老化は一般的に、正常細胞数の脱落とそれによる組織の萎縮に特徴づけられる。とすれば一つ一つの細胞の老化が組織や固体の老化に及ぼす影響は小さくないはずである。今日ではHayflick限界は、テロメアと呼ばれるDNAの末端部分が細胞分裂の度に50～150塩基程度短縮して、テロメアの長さが限界まで短くなることによって起こると考えられている。生体内においても年齢の高いヒトから得られた体細胞組織ほどテロメア長が短いことや、Werner症候群の線維芽細胞ではテロメア短縮速度が速いことが知られている。Cawthonらは60歳以上の高齢者を15年間追跡した結果、リンパ球のテロメア長の短い群のほうが、テロメア長の長い群よりも短命であることを報告した<sup>21)</sup>。しかしながら、より大規模なスタディにおいてテロメア長は生命予後とは関連のないことが示され、現在では末梢リンパ球のテロメア長が固体の寿命を反映する可能性は少ないと考えられている。

テロメアが短くなるとなぜsenescenceになるかということに関して、最近では、限界まで短縮されたテロメアがDNA修復機構によってDNAの切断部位(double strand break)として認識され、チェックポイント機構が働いて細胞周期を停止させるという仮説が提唱されている<sup>22)</sup>。ここで重要とされているのが癌抑制遺伝子として知

られているp53である。テロメアが限界まで短縮するとATM, ATRといったDNA修復に関する分子が動員され、さらにその下流にあるp53がリン酸化されsenescenceが起こるが、SV40ウイルスなどを用いてp53経路をバイパスすると細胞周期は停止せず、細胞は増殖を続ける。ヒトではATM遺伝子の変異は小脳失調、発癌を特徴とするataxia telangiectasiaをひき起こす。p53の遺伝多型もいくつかの施設で検討されているが一致した結果は得られていない。テロメアによる老化機構がヒトの老化や寿命を制御しているというエビデンスは今のところない。しかしながら、幹細胞の老化機構や幹細胞をどのようにして高齢期まで維持しているのかなど興味深いテーマも残されており、今後さらにこの分野のデータが蓄積される必要がある。

### 2. ゲノムDNA、蛋白質の損傷応答と老化

生命の設計図といえるゲノムDNAは活性酸素や紫外線により絶えず損傷を受けている。DNA損傷が修復されず放置されると細胞は突然変異(癌化)や細胞死に至る。そこで細胞はDNA上にできた損傷を感知し、チェックポイントを活性化させ細胞周期を一時的に止め、その間に損傷を修理する機構を備えている。DNA損傷応答はゲノムの安定性、生体の維持に重要であり、その異常はさまざまな疾患や老化と関連することが示唆されている。紫外線高感受性、発育障害や種々の神経症状、白内障、リポフスチン沈着、鳥様顔貌を特徴とするコケイン症候の原因遺伝子であるCSA, CSBはDNA修復に重要なtranscription-coupled repair (TCR)機構に関連していることが知られている。また、Werner症候群、Bloom's症候群、Rothmund-Thomson症候群など一連の早老症の原因遺伝子はいずれもDNAの修復や安定性にかかわるRecQ type helicaseであることも報告されている。早老症にみられる多彩な老化様形質がどのようなメカニズムで単一遺伝子の変異によってもたらされるのか、あるいはそのメカニズムが一般の老化においても重要な役割を担っているかなど明らかにされていないが、大変興味深いテーマである。

蛋白質は転写—翻訳を受けた後、立体構造にフォールディングされ、機能蛋白質として分泌

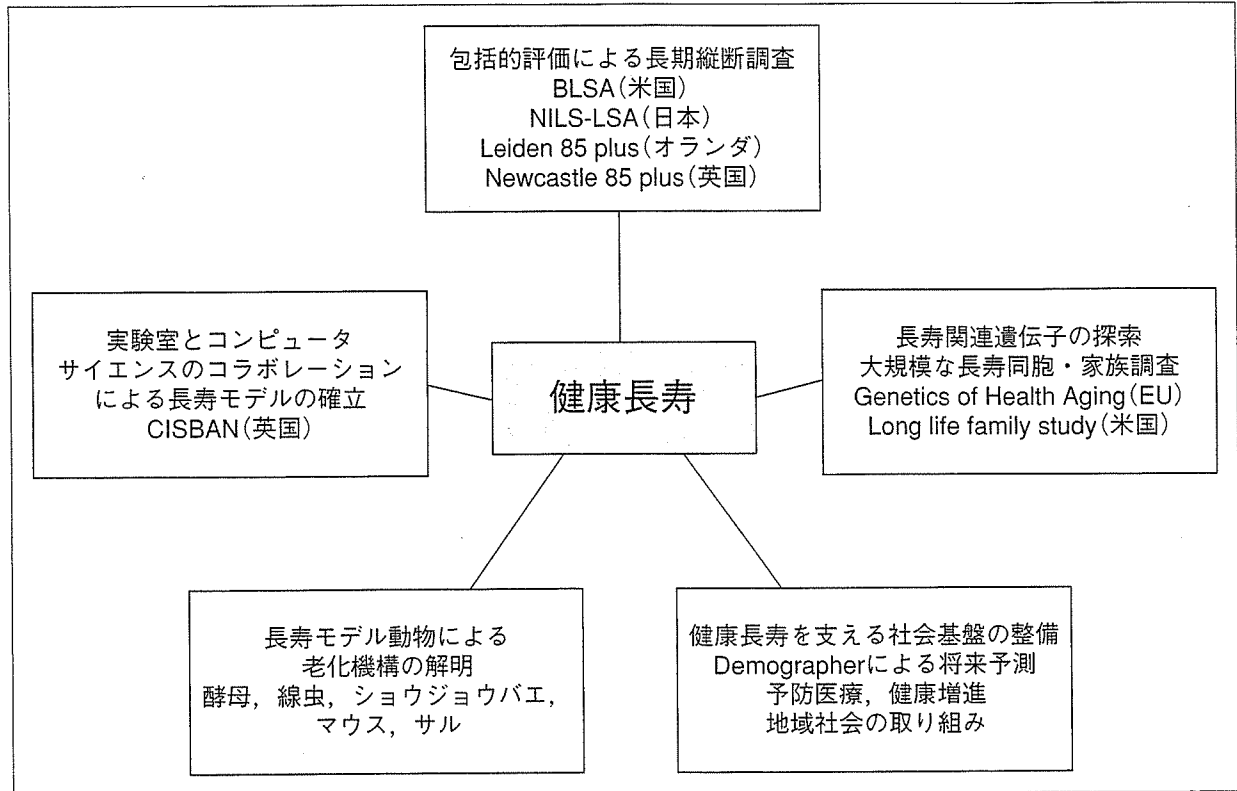


図2 健康寿命決定因子同定のストラテジー

されるが、フォールディングがうまくいかないと変成蛋白質(変成ポリペプチド)や凝集体が形成される。変成ポリペプチドは分子シャペロンの力を借りてフォールディングを受け機能蛋白質となるか、ユビキチン・プロテアソーム系により分解処理(endoplasmic reticulum associated degradation; ERAD)される。小胞体(endoplasmic reticulum; ER)は蛋白合成の場であるとともに正しくフォールディングされた蛋白質をモニターしている。小胞体に変成蛋白(unfolded protein)が蓄積するか、処理能力を超える量の蛋白質が送り込まれると小胞体ストレスが起こり、これに対し細胞は、① PERK経路による翻訳抑制、② ERADの増強によりストレスの軽減をはかるが、それでも状況が改善しない場合、③ アポトーシスによる細胞死に至る。加齢に伴い変成蛋白質が蓄積・凝集しアルツハイマー病やパーキンソン病などの疾患をひき起こすことは知られているが、最近小胞体ストレスがこれらの神経疾患や糖尿病の発症に関連している可能性が指摘されており、小胞体ストレスと老化の関連も注目されている。

Kirkwoodは老化の背景にある分子機構はDNA損傷や変性蛋白質などのランダムな分子レベルの損傷(random molecular damage)の蓄積であり、これによって細胞の脱落、ひいては組織の機能不全や疾患に至るといふ仮説を提唱している<sup>23)</sup>。テロメアの分子機構やERストレスなど基礎老化研究の進歩には目覚ましいものがあるが、これらの機構がヒトの老化や寿命にどのような役割を果たしているのか、現時点ではほとんどわかっていない。基礎老化と老年医学の接点として大変興味深い研究テーマではなからうか。

## 結 語

ヒトの寿命を決定する因子について最近の知見を見渡すと、疾患関連遺伝子や長寿関連遺伝子など遺伝的要因の研究が突出しており、背景にある環境に関する研究に乏しい印象を受ける。近年、とくに中高年の働き盛りの世代をターゲットとした食生活、運動習慣の改善によりメタボリックシンドロームに代表される生活習慣病を予防しようという運動が盛んである。しかし、高齢期、とくに超高齢期(85歳以上)にふさわし

い生活習慣はあるのだろうか？メタボリックシンドロームにならなければ、frailtyは予防できるのだろうか？ヒトの寿命決定因子を考えると、それは健康寿命を延長させるものでなければ意味がない。癌や心血管障害、糖尿病のほかに、認知症やうつ、骨粗鬆症や骨折、白内障など加齢に伴い増加する疾患を挙げればきりが無い。これらの疾患を一つ一つ予防することが健康長寿につながるのだろうか、それともすべての細胞や組織に共通な老化のメカニズムが存在し、それをコントロールすることによって健康長寿が達成されるのであろうか？こうした問いに答えるべく、世界中で大規模な調査が行われている(図2)。長期縦断調査としては米国NIAによるBaltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA)や長寿医療センターによるNILS-LSAが進行中で遺伝、環境の両側面からagingに関する網羅的かつ詳細なデータが蓄積されている。オランダのLeiden 85 Plus Studyではこれまで疫学調査の少なかった超高齢期(85歳以上)に焦点を絞り、疾患や危険因子、さらにはQOLとの関連について多くの新しい知見を報告している。Newcastle 85 Plus StudyではLeidenチームの協力を得て、とくに環境因子や栄養評価に力を入れている一方、細胞老化やDNA修復能と寿命や疾患、身体機能との関連も調査している。長寿遺伝子の同定にはヨーロッパと米国で大規模な調査が進行している。Genetics of Healthy Aging (GEHA) studyではヨーロッパ11か国と中国の加齢および遺伝研究施設の共同研究が実現し、長寿sib pair 3,000組の遺伝子および環境因子のデータ収集を行っている。これを追って米国でもLong Life Family Studyが開始された。わが国でも全国規模の調査の準備が進められている。長寿モデル動物を用いた研究もさかんである。英国のCentre for Integrated Systems Biology of Ageing and Nutrition (CISBAN) projectでは酵母からマウスまでのモデル動物を用いて加齢における遺伝と環境(カロリー制限)の相互作用を検討し、得られた実験データからシステム・バイオロジーの手法を用いて長寿モデルの確立を目指す、実験室とコンピュータ・サイエンスが一体となったコラボレーションを実現しようというものである。今後のaging

scienceはまさにtranslational researchの格好の舞台<sup>24)</sup>といえよう。

## 文 献

- 1) Oppen J, Vaupel JW. Broken Limits to life expectancy. *Science* 2002 ; 296 : 1029.
- 2) Mattison JA, Lane MA, Roth GS, et al. Calorie restriction in rhesus monkeys. *Exp Gerontol* 2003 ; 38 : 35.
- 3) Knoops KTB, de Groot LC, Kromhout D, et al. Mediterranean diet, life style factors, and 10-year mortality in elderly European men and women. The HALE project. *JAMA* 2004 ; 292 : 1433.
- 4) Paffenbarger RSJ, Hyde RT, Wing AL, et al. Physical activity, all-cause mortality and longevity in college alumni. *N Engl J Med* 1986 ; 314 : 605.
- 5) Stamler J, Stamler R, Neaton JD, et al. Low risk-factor profile and long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy : findings for 5 large cohorts of young adult and middle-aged men and women. *JAMA* 1999 ; 282 : 2012.
- 6) Weverling-Rijnsburger AW, Blauw GJ, Lagaay AM, et al. Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old. *Lancet* 1997 ; 350 : 1119.
- 7) Schachter F, Faure-Delanef L, Guenet F, et al. Genetic associations with human longevity at the APOE and ACE loci. *Nat Genet* 1994 ; 6 : 29.
- 8) Evert J, Lawler E, Bogan H, et al. Morbidity profiles of centenarians : survivors, delayers, and escapers. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003 ; 58 : 232.
- 9) Berzlanovich AM, Keil W, Waldhoer T, et al. Do centenarians die healthy? An autopsy study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005 ; 60 : 862.
- 10) Kenyon C, Chang J, Gensch E, et al. *C.elegans* mutant that lives twice as long as wild type. *Nature* 1993 ; 366 : 461.
- 11) Longo VD, Finch CE. Evolutionary medicine : from dwarf model systems to healthy centenarians? *Science* 2003 ; 299 : 1342.
- 12) Murphy CT, McCarroll SA, Bargmann CI, et al. Genes that act downstream of DAF-16 to influence

- the lifespan of *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 2003 ; 424 : 277.
- 13) Hjelmborg JV, Iachine I, Skytthe A, et al. Genetic influence on human lifespan and longevity. *Hum Genet* 2006 ; 119 : 312.
  - 14) Puca AA, Daly MJ, Brewster SJ, et al. A genome-wide scan for linkage to human exceptional longevity identifies a locus on chromosome 4. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 : 10505.
  - 15) Geesaman BJ, Benson E, Brewster SJ, et al. Haplotype-based identification of a microsomal transfer protein marker associated with the human lifespan. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 14115.
  - 16) Barzilai N, Atzmon G, Schechter C, et al. Unique lipoprotein phenotype and genotype associated with exceptional longevity. *JAMA* 2003 ; 290 : 2030.
  - 17) Bonafe M, Barbieri M, Marchegiani F, et al. Polymorphic variants of insulin-like growth factor I (IGF-I) receptor and phosphoinositide 3-kinase genes affect IGF-I plasma levels and human longevity : cues for an evolutionarily conserved mechanism of life span control. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 : 3299.
  - 18) Kojima T, Kamei H, Aizu T, et al. Association analysis between longevity in the Japanese population and polymorphic variants of genes involved in insulin and insulin-like growth factor 1 signaling pathways. *Exp Gerontol* 2004 ; 39 : 1595.
  - 19) Arai Y, Hirose N, Yamamura K, et al. High adiponectin concentration and its role for longevity in female centenarians. *Geriatr Gerontol Int* 2006 ; 6 : 32.
  - 20) Tanaka M, Cong JS, Zhang J, et al. Mitochondrial genotype associated with longevity. *Lancet* 1998 ; 35 : 185.
  - 21) Cawthon RM, Smith KR, O'Brien E, et al. Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older. *Lancet* 2003 ; 361 : 393.
  - 22) d'Adda di Fagagna F, Reaper PM, et al. A DNA damage checkpoint response in telomere-initiated senescence. *Nature* 2003 ; 426 : 194.
  - 23) Kirkwood TB. Understanding the odd science of aging. *Cell* 2005 ; 120 : 437.
  - 24) 後藤佐多良. 高齢医学におけるトランスレーショナル・リサーチ : 基礎老化研究の応用を考える. *日老医学会誌* 2005 ; 42 : 144.

\* \* \*



## 百寿者のライフスタイル

高山美智代\* 広瀬信義\*\*

現在、日本には2万5,000人以上の百寿者(100歳以上の高齢者)がいる。2001年からの5年間で1万人も増えた。

筆者らは1992年より東京首都圏在住の百寿者を調査している。本研究は、医学的調査のみでなく、心理学的調査、看護学的調査を含めた多面的検討(multidisciplinary study)であるということが特徴である。

これまでに300名以上の百寿者の訪問調査を終了したが、調査を重ねるうちに百寿者は必ずしも全員が長寿のエリート集団ではなく、非常にバラエティーに富んだ集団であることが分かってきた。百寿者の一部に非常に機能(身体機能と認知機能)の高い人が存在し、このような人は“successful agingを達成した”といえるであろう。どのような人がsuccessful agingを達成できるのか、まだ解明には至っていないが、百寿者のライフスタイルにはいくつか特徴があることが明らかになった。

例を挙げると、

①教育歴では比較的高学歴者が多く、小学校時代の成績が良かった人が多い傾向にあった(もちろん、なかには全くできなかった人もいる)。

②職業歴では男性の30%が農業などの労働職で、70%は会社員などの事務職、なかでも社長など管理職だった人が10%みられた。女性でも半数以上が有職者で管理職だった人が1%みられた。

③喫煙の習慣が同世代の人と比較して少なく、飲酒はほぼ同じ割合であった。

④食生活では、総エネルギー摂取量は一般成人の70%程度で、乳製品の摂取が多く、肉類、油脂類の摂取は少なめであった。

⑤病歴調査では、100歳になるまで三大死因である脳卒中、心臓病、癌に罹らない人が60%あり、糖尿病はごく少数(6%)であった。また、脳卒中と骨折の既往のある人は特に機能が悪い傾向にあった。百寿者では男性のほうが女性よりも機能が高いが、女性の機能が低い理由の1つに骨折の罹病率が高いことが挙げられる(男性25%、女性52%)。

これらの特徴から、「元気で長生き」するには、生活習慣病に罹らないようにすることが重要であることが分かる。見習うべきライフスタイルは、喫煙せず、腹八分目の食事を心掛け、肉類や油脂類は控えめにすること、女性では骨粗鬆症予防のために適度な運動が必要であろう。

「元気で長生き」を達成するには、適正体重を維持できるよう食事と運動をうまく組み合わせることが大切であることを、百寿者が身をもって示してくれているように思う。元気で長生きを目指すための生活指導に、百寿者のライフスタイルを参考として役立てていただきたい。

現在、筆者らの研究室ではさらなる長寿の秘訣(たとえば長寿遺伝子など)を見付けるために、105歳以上の超百寿者を対象に訪問調査を行っている。また、90歳以上の長寿兄弟・姉妹を対象にした同胞長寿者調査も合わせて調査している。

もし、この調査にご協力願える方があれば、連絡をいただけたら幸いである。

\*たかやま・みちよ：慶應義塾大学医学部助手(老年内科)、平成4年東京女子医科大学卒業。主研究領域/高齢医学。超高齢者調査。

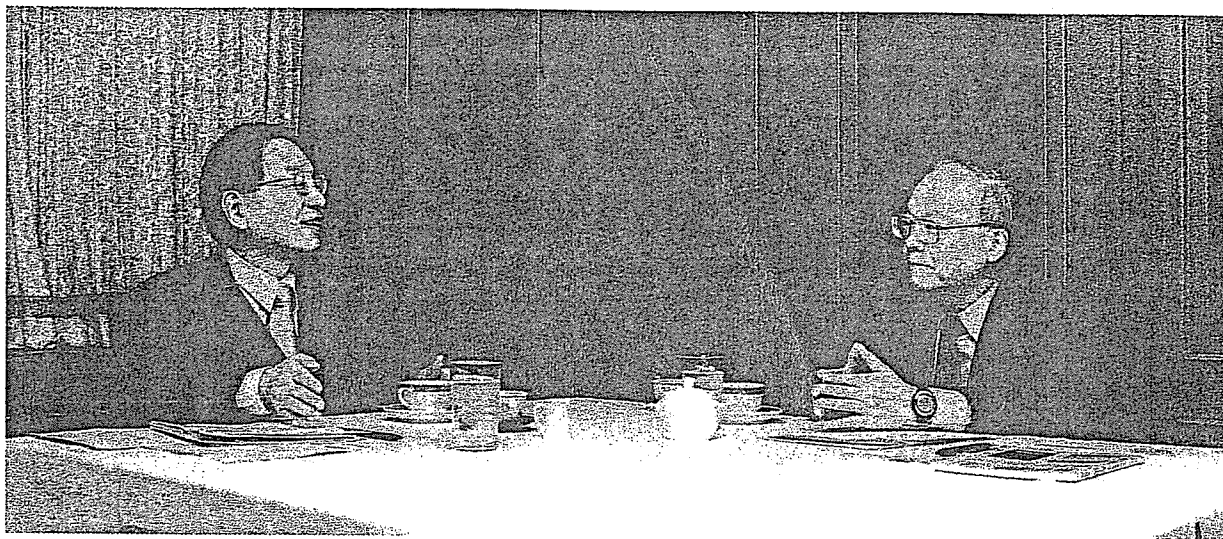
\*\*ひろせ・のぶよし：慶應義塾大学医学部講師(老年内科)。

## ● 対談 生活習慣病の現状と未来 (13)

## 百寿者に学ぶ

広瀬 信義\*

聞き手 香川 靖雄\*\*



香川 連載対談シリーズ「生活習慣病の現状と未来」, 第13回目は慶應義塾大学の広瀬信義先生にお越しいただき、「百寿者に学ぶ」というテーマでお話をお伺いいたします。広瀬先生は永年にわたり百寿者のご研究をしてこられた方で、本日は長寿の方の臨床研究の成果やご研究の中でのエピソードなどをお伺いしたいと思います。本日は大変お忙しい中、お越しいただきありがとうございます。

広瀬 こちらこそよろしくお願いたします。

—長寿が増えたわけ—

香川 日本の百寿者は、現在26,000人くらいいるのではないですか。

広瀬 25,500人くらいでしょうか。

香川 今から30年前では、日本全体の百歳老人は男性でたった21人、女性も104人しか

おりませんでした。その頃は百寿研究と言っても研究対象が極端に少ないので、研究にはなりません。ですから症例報告みたいになってしまうわけです。しかし本当に飛躍的に増えましたね。全体で121人から26,000人、200倍ですか。

広瀬 そうですね。

香川 一番最近の統計では最高齢が113歳で、112歳も2人おられたと思います。当時も最高齢は113歳でした。そのリミットを超える人というのはほとんどいませんね。例外的に奄美大島の泉重千代さんが、男性で120歳ということでギネスブックに載りました。今は100歳以上の方が2万人以上います。ところが110歳を超える方は本当に少なく、何かそこに重大なリミットがあるのでしょうか。

広瀬 そうですね。100歳が増えているということは、日本だけではなく全世界で言えることとして、発展途上国も含めて同じ傾向があります。100歳を超える人が増える原因としては、

\* 慶應義塾大学医学部 内科(老年内科) 講師

\*\* 女子栄養大学 副学長

医療の進歩や充実ということよりも、栄養教育や健康教育、上下水道の完備など、社会環境が整ってきたことがあるのではないかと思います。大体 1970~80 年頃から、どこの国でも生活環境が整備され、衛生的にきれいに生活できるようになってきたと思います。今までで世界で一番長寿だった方は、フランス人の Jeanne Calment さんで 122 歳、1997 年に亡くなりました。

香川 それは大したものですね。

広瀬 最長寿についてはスウェーデンの研究グループが調査・研究していきまして、1960 年頃までは 20 年で大体 1 歳、最長寿の年齢が増えていきましたが、その後は 10 年で 1 歳、最長寿年齢が伸びているということ『Science』に載せたと思います (Science 289: 2366-2368, 2000)。確かにその間は平均寿命も最長寿もだんだん伸びてきていました。マックスプランク研究所の James Vaupel 先生、非常に有名な方ですが、「ヒトの寿命にリミットはないのではないか」というような極端なことまで言われていました。私たちも 2002 年から全国の 105 歳以上の方を調べましたが、115 歳くらいが限度ではないかと思っています。

香川 そうですね。110 歳の手前で急激に減りますね。

私たちは、ミトコンドリアの仕事をやっていた、今度東京都老人研究所に来られた田中雅嗣先生は、「きんさん、ぎんさん」のミトコンドリア遺伝子に長寿型を発見されましたが、全体として百寿者には変異が少ないそうです。私もその遺伝子は分けてもらいました。

広瀬 私たちも 100 歳の方と、私たちは「超 100 歳」と言っているのですが、105 歳以上の方のミトコンドリアのシーケンズをお願いしています。まだ結果は出ていないのですが、多分面白い結果が出るのではないかと期待しています。

香川 そうですね。何年か前の正月の NHK の番組の中で先生が、「人間は血管とともに老いる」とおっしゃっていました。あの番組では

私が全体の解説をさせていただいたのですが、百寿者の方々の血管は 80 歳代くらいでしたね。

広瀬 そうですね。

香川 20 歳ほど若いんですね。

広瀬 超音波で頸動脈にプラーク、動脈硬化があるかないかを調べました。そうしますと、90 歳代の方々が一番頻度が高く 85% くらいなのですが、100 歳の方は 60% くらいで、大体 80 歳代の方と同じくらいなのです。ですから、動脈硬化になりにくい遺伝子を持っているのか、あるいはそういう環境にいたのだろうか、あるいはそれからもう 1 つ考えられることは、ある程度動脈硬化が進んだ人は大体 90 歳から 100 歳の間振り分けされてしまうのではないかということです (Stroke 32: 830-835, 2001)。

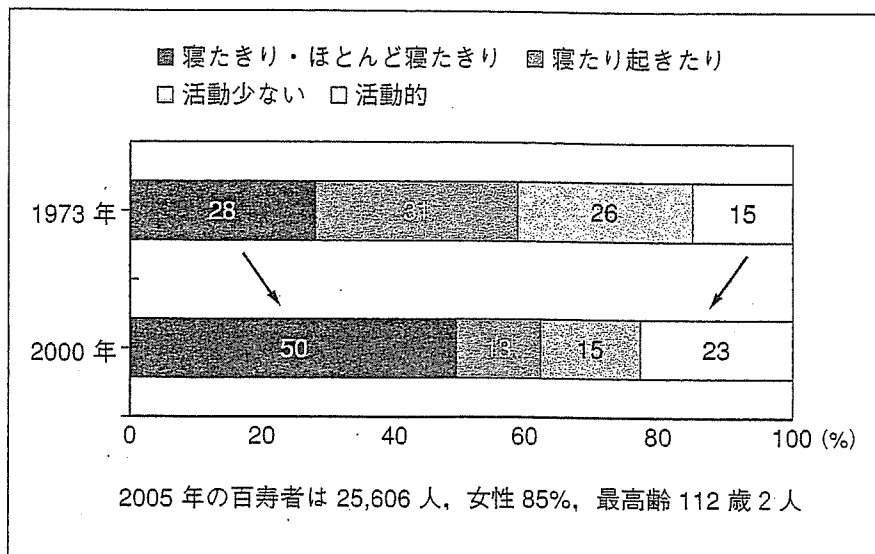
香川 ある程度動脈硬化が進んだ人は、長生きしないだろうということですね。

先生はあらゆる面から百寿者を見ておられるのですが、昔に比べて百寿者の中でも、ほとんど寝たきりという人がいる一方で、昔よりも活動的な百寿者も増えていて、二極分化しているのではないかと私は思っています (図 1)。結局テロメアが、先生が測定されたように百寿者では 5 kb と、人間の寿命と言われる 5 kb に落ちてきてきます。そうすると、かなり元気に過ごしていても、その百寿者が何かトラブルがあったとしてもそれから寝たきりで何年も生きるということはほとんど考えられず、寝たきりになってからの寿命は短いと思うのですが、そうでもないですか。

—長寿に必要な要因は?—

広瀬 いま集計している最中ですが、パイロットスタディがあります。40 人足らずと小規模なのですが、100 歳の方の予後調査をしました。男性か女性か、認知症かどうか、日常生活活動度 (ADL) が高いか低いか、現病歴、何か病気があるかどうか、それから血中のアルブミン濃度という栄養を指標にしました。それらの指標でどれが予後が一番予言するかということを見てもみますと、アルブミンなのです。元

図1 百寿者の健康・要介護の二分化



気であるとか、認知障害がないとかの指標では、予後にはあまり差を認められませんでした [Geriatrics and Gerontology International (GGI) 1: 14-17, 2001]. 対象人数を増やし、500人くらいのデータベースで追いかけていますので、もう少しきちんとしたデータを出せると思います。

香川 ご存じのようにアルブミンが 3.5g/dl を割る人は、全国の施設で調査すると大体5割とか6割です。先生もご存じだと思いますが、浴風会の大友英一院長先生のところで、その管理栄養士が私の院生なので何とか低アルブミン血を改善したいと考えたのですが、80歳、90歳の方ばかりで認知症も多いのです。そういう人たちに食事のタンパク質を仮に増やしても、尿素になって分解してしまいますので、なるべく手足を動かすように運動と両方をやるように努力はしてきました。一般の高齢者、80歳、90歳で亡くなるような、あるいはもう本当に寝たきりの状態になってしまうような人では、なかなかアルブミン濃度が回復してきません。アルブミン濃度が低いのであれば、それを上げれば100歳まで行くかという、なかなかそうはいきません。

広瀬 そうですね。私たちが100歳の調査を始めて、病院でなく普通に自宅で過ごされて

いる方の血液を見ますと、アルブミンの値が大体平均 3.5g/dl とか 3.6g/dl です。さらにコレステロール値も低いのです。そのうえ貧血があるということで、「100歳の方は栄養状態が悪いのだろう」と考えたわけです。本当にどの人をとってもアルブミンが低いのです。驚きました。初めは「測り間違いではないか」とも考えました。そのうちにいろいろと文献を当たってしまいました。外科の先生がレビューを書かれた「炎症を起こす向炎症性サイトカインが栄養状態を落とす」という文献がありました。“cytokine induced mal-nutrition” という概念があります (Curr Probl Surg 340: 448-454, 1994)。例えば火傷、あるいは結核のような慢性の炎症を起こしますと、いくら栄養の良いものを食べても結局実にならなくてだめだということなのです。そこで私たちは、もしかしたら100歳の人たちにはいろいろアルブミンの低下を起こす原因、そのベースに炎症反応が充進していることがあるのではないかと思ったのです。

香川 CRP も高いですか。

広瀬 CRP も高いですね。いま話に出ていますアルブミンで100歳の人たちを層別化して、栄養が良い群と悪い群で比較しますと、栄養が良い群ではCRPが有意に低く、また悪い群では高いという結果でした。それだけではな