

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、TC170mg/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。TC170mg/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

百寿者は、病気知らずで長寿を迎えたようないわゆる“successful aging”を達成した人の集団ではなく、何らかの慢性疾患をわずらいながらそれらと共存して生活を営んでいる集団であることが観察された。

長寿達成には生活習慣病を予防すること、また、機能を保持するには、特に脳卒中と骨折を予防することが重要と考えられた。

一方で、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ことが示唆された。超高齢者の診療では個々人のQOLを考慮した対応が重要と思われる。

今後、長寿達成と高い機能達成にはどのような条件（遺伝的要素、環境因子）が関与しているのかを解明するために、包括的な縦断研究が望まれる。

## 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

### 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—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）

## 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  
分担研究者 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

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、誠実性の高さと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.

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 <sup>2</sup> 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 |
|                   |       |   |                                 | $\beta$ 0                     | $\beta$ 1 | $\beta$ 2 |  |                                  |                      |                                 |
| Neuroticism       | Men   | Quadratic                                 | .024**                          | 47.815                        | -.746     | .004      | 15.17  | 12.25                            | 15.50                | 18.75                           |
|                   | Women | -   | -                               | 17.57 <sup>a</sup>            | -         | -         | 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 <sup>a</sup>            | -         | -         | 31.75  | 30.74                            | 32.96                | 35.18                           |
|                   | Women | Quadratic                                 | .027**                          | -4.938                        | 1.165     | -.009     | 19.68  | 29.89                            | 31.80                | 33.71                           |

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

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

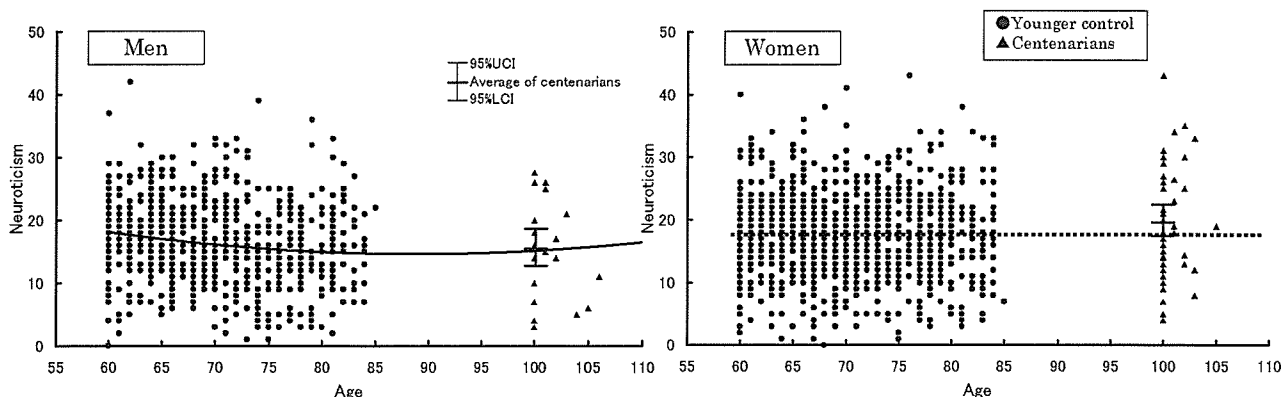


Figure 1. Comparison of Neuroticism between centenarians and younger controls by sex (left panel, men; right panel, women).

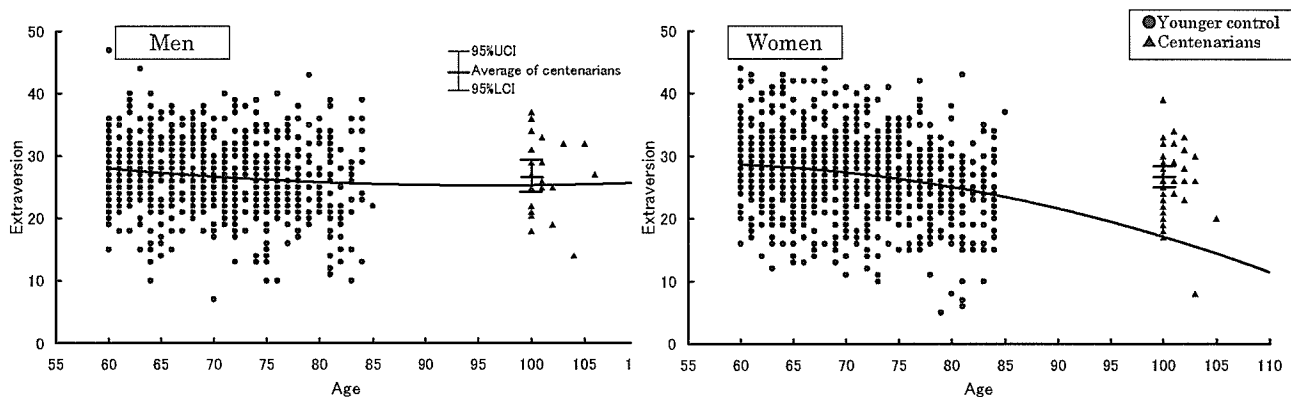


Figure 2. Comparison of Extraversion between centenarians and younger controls by sex (left panel, men; right panel, women).

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

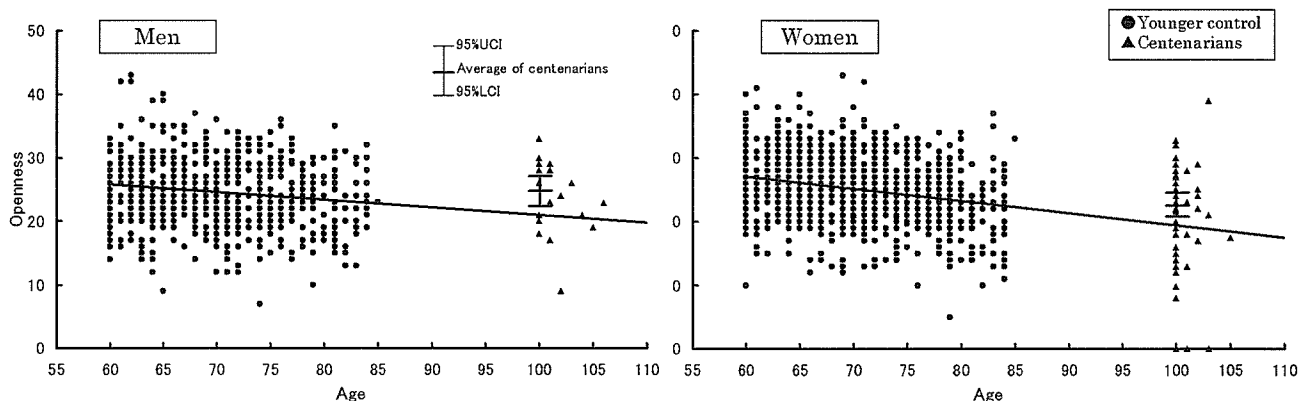


Figure 3. Comparison of Openness between centenarians and younger controls by sex (left panel, men; right panel, women).

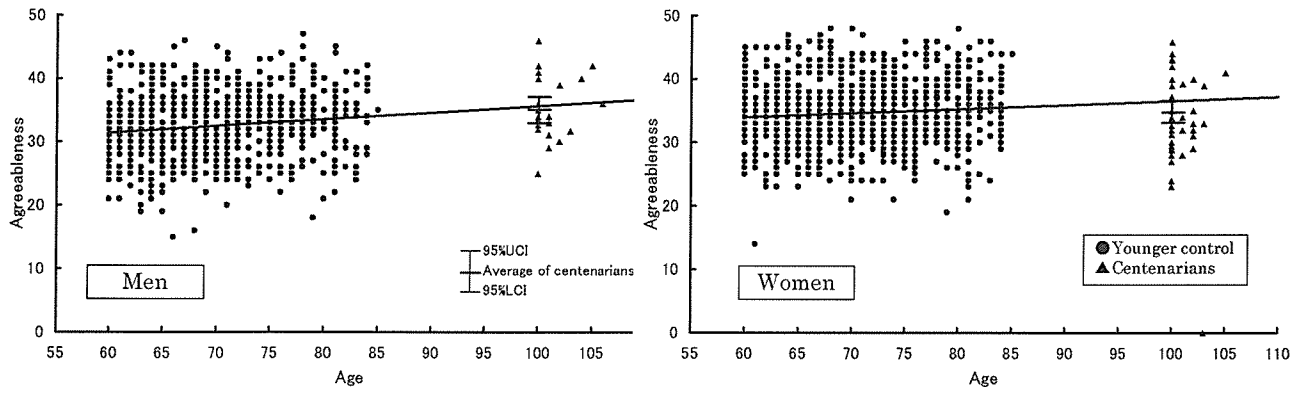


Figure 4. Comparison of Agreeableness between centenarians and younger controls by sex (left panel, men; right panel, women).

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の見解と一致するものであった。誠実性の高さと生き残りの関連は、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、

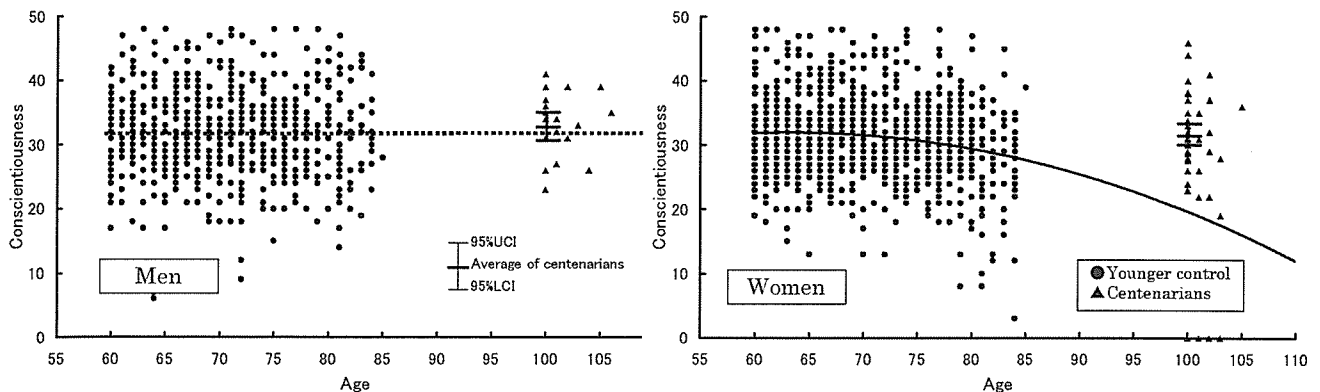


Figure 5. Comparison of Conscientiousness between centenarians and younger controls by sex (left panel, men; right panel, women).

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

分担研究者 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)。



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。Table 1 に調査に参加した百寿者の特徴を示した

Table 1. 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  $37.9 \pm 11.5$  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%)   |
| $\chi^2$ value               |              |               |              |               |              |               |
| <u>l/l vs. l/s &amp; s/s</u> |              | 0.3 n.s       |              | 6.1 *         |              | 7.8 **        |
| <u>l/l &amp; 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%)  |
| $\chi^2$ value               |              | 2.6 n.s       |              | 5.3 *         |              | 7.2 **        |

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

E. 健康危険情報

なし

F. 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

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 血液型と長寿との関連性について

共同研究者 清水健一郎 慶應義塾大学医学部内科（老年内科）

### 研究要旨

ABO血液型と長寿の関連の有無を検討するため、東京在住の百寿者269名（男性67名、女性202名、平均年齢101.2±1.8歳）と対照群との間でABO血液型（表現型）の比較を行った。対照群は東京在住で2003年度に慶應健康相談センターで人間ドックを受診した7153名（男性5480名、女性1673名、平均年齢54.8±11.0歳）（対照群1）、およびそれらのうちの70歳以上の群740名（対照群2、平均年齢74.8±4.4歳）、80歳以上の群118名（対照群3、平均年齢82.8±2.8歳）の3つである。採血で確認した血液型の頻度分布はA、O、B、ABの順に、百寿者では34.2%、28.3%、29.4%、8.2%であったが、対照群1は38.6%、30.1%、21.9%、9.4%であり、百寿者ではB型の頻度が有意に多かった（カイ二乗値8.41、 $p=0.04$ ）。この傾向は、対照群2、対照群3との比較においても見られた。また、百寿者の28.6%は有意な疾患の病歴が見られなかったが、これと血液型とは関連が見られなかった。その事由等は現在検討中であるが、以上のデータは、B型のヒトは長寿を全うしやすいのかもしれないことを示唆する。

### A. 研究目的

現在、血液型に関しては、あらゆる分野からの見解や報告があるが、医学的に根拠のあるものは、ABO血液型と輸血、Rh抗原と妊娠、ダフィー抗原とマラリア感染など乏しい。

昨今、O型のヒトでは、血液凝固系の指標であるフォン・ウィルブランド因子（vWF）の血中濃度が他の型よりも低い傾向にあることが明らかにされた。vWF高値は虚血性心疾患の危険因子の1つと見なされているから、このことは血液型に限れば、O型のヒトは心臓病のリスクがより少ないことを意味している。心疾患は日本人の死因の約1/3を占めることと考えあわせると、血液型が寿命に何らかの関連性を持っている可能性がある。

そこで、本研究では、超高齢者の代表である百寿者を対象にして、血液型と長寿の関連性について検討した。

### B. 研究方法

対象は、調査当時1206名おられた東京在住百寿者のうち我々の調査に協力された269名（男性67名、女性202名、平均年齢101.2±1.8歳）である。採血にてABO血液型を確認するとともに、高血圧、心疾患、脳卒中、糖尿病、大腿骨頸部骨折、がん、慢性肺疾

患といった有意な疾患の病歴を聴取した。比較対照群は、東京在住で2003年度に慶應健康相談センターで人間ドックを受診した7153名（男性5480名、女性1673名、平均年齢54.8±11.0歳）（以下、対照群1）、およびそれらのうちの70歳以上の群740名（以下、対照群2、平均年齢74.8±4.4歳）、80歳以上の群118名（以下、対照群3、平均年齢82.8±2.8歳）の3つである。百寿者と各対照群との血液型の頻度分布の比較は、カイ二乗検定を用い、 $P<0.05$ を有意とした。

### （倫理面への配慮）

本調査は、百寿者もしくはその親族の同意を得て行われた。

### C. 研究結果

血液型の頻度分布はA、O、B、ABの順に、百寿者では34.2%、28.3%、29.4%、8.2%であったが、対照群1は38.6%、30.1%、21.9%、9.4%であり、百寿者ではB型の頻度が有意に多かった（カイ二乗値8.41、 $p=0.04$ ）。同じく対照群2は、38.9%、29.6%、21.5%、10.0%、対照群3は40.7%、28.8%、22.9%、7.6%であり、これらと比較しても、有意ではなかったものの、百寿者ではB型が多いという傾

向が見られた。また、百寿者の28.6%は有意な疾患の病歴が見られなかったが、病歴の有無と血液型との間には有意な関連性は見られなかった。

#### D. 考察

O型のヒトでは、虚血性心疾患の危険因子の1つであるフォン・ウィルブランド因子(vWF)の血中濃度が他の型よりも低い傾向にあることから、当初、百寿者ではO型が多いのではないかと予想された。しかしながら、結果は百寿者ではB型が多いというものであった(一般に、日本人の血液型はA:O:B:AB=4:3:2:1とされており、これと比較しても百寿者ではB型が多いことがいえる)。そもそも、ABO血液型を決定する糖鎖からなる型物質は、赤血球のみならず、多くの細胞に表現されている。したがって、赤血球凝集反応以外にも型物質が関係する化学反応が存在してもおかしくはない。古くから血液型と病気との関連については疫学的に調べられており、それらを要約すると、A型は細菌感染に罹りやすく、O型はウイルス感染に罹りやすい。また、がんや血栓性疾患はA型に多く、自己免疫疾患や出血性疾患はO型に多い、となる。これに従えば、残ったB型が病気になりにくいために長寿になりやすいと予想できるが、本研究の結果からは、特にB型の百寿者が主要な疾患になりにくいということはなかった。病気になりにくい、というよりも、病気になってもそれを生き残ることができる、という面からも検討する必要があるのかもしれない。昨今、たんぱく質が糖鎖によって修飾されることによって、その機能や構造がどう変わるのかを研究するグリコノミクスという学問体系が提唱されている。生体反応を司る酵素やホルモン、膜受容体の多くはたんぱく質からできており、もし型物質によって修飾されたたんぱく質に機能的、構造的変化が生じるのであれば生体に何らかの影響を及ぼす可能性がある。今後は、こういった点からの解明が待たれる。

#### E. 結論

東京在住の百寿者の血液型の頻度分布ではB型が多い傾向が見られた。B型が長寿に関連している可能性が示唆された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Shimizu K, Noji H, Takeda S, Hirose N, Gondo Y, Konishi K: Dietary preferences in Japanese centenarians favoring dairy foods. *Geriatrics Gerontol Int.* 2002; 2:187-192.
- 2) Shimizu K, Takeda S, Noji H, Hirose N, Ebihara Y, Arai Y, Hamamatsu M, Nakazawa S, Gondo Y, Konishi K: Dietary patterns and further survival in Japanese centenarians. *J Nutr Sci Vitaminol.* 2003; 49: 133-138.
- 3) Hirotsu C, Ohta E, Hirose N, Shimizu K.: Profile analysis of 24-hours measurements of blood pressure. *Biometrics.* 2003; 59 :907-15.
- 4) Shimizu K, Hirose N, Y. Ebihara, Y. Arai, M. Hamamatsu, S. Nakazawa, Y. Masui, H. Inagaki, Y. Gondo, J. Fujimori, Y. Kanno, K. Konishi, K. Kitagawa.: Blood type B might imply longevity. *Experimental Gerontology.* 2004; 39: 1563-1565.
- 5) 清水健一郎、広瀬信義：サクセスフルエイジングへ向けて. *Salt* 21. 11月号, (財)塩事業センター, 東京, 2003, pp3-5.
- 6) 清水健一郎、飯沼利光、広瀬信義：高齢期、スタンダード栄養・食物シリーズ10. 応用栄養学, pp.155-168. 東京化学同人、東京、2005. 5月

##### 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  
分担研究者：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か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）

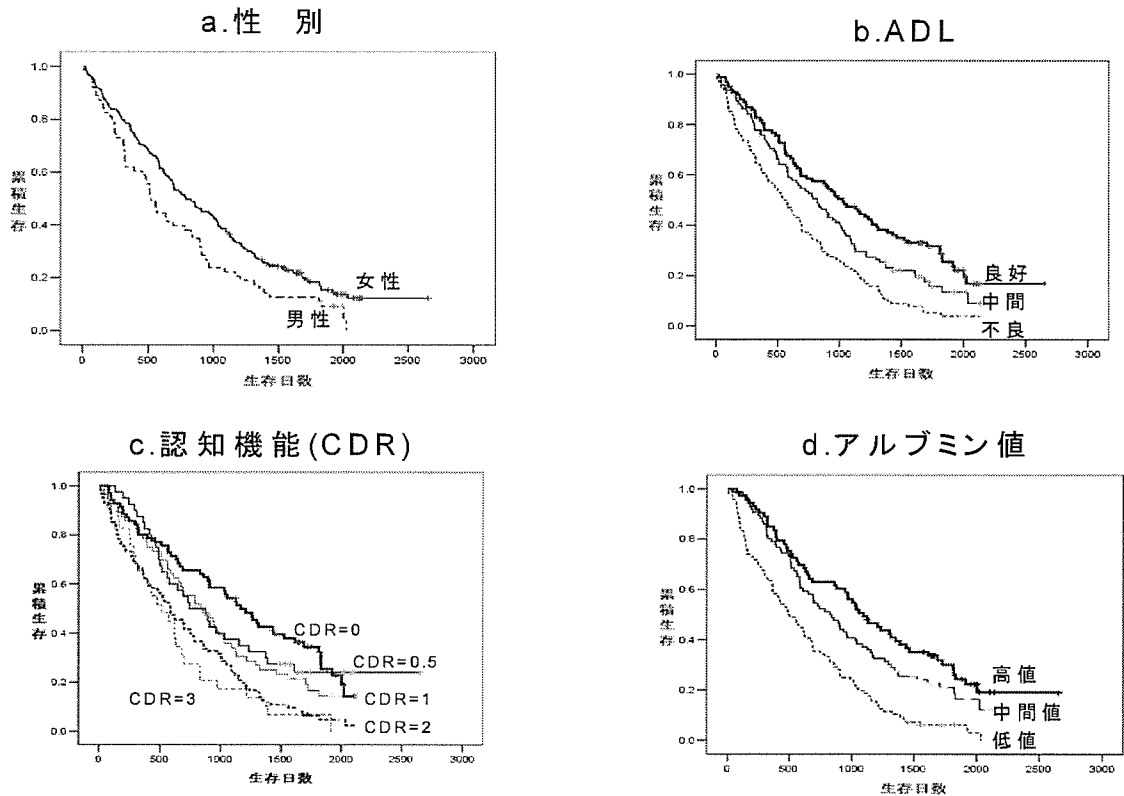
本調査は慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認を得た。

#### 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- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 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

## 百寿者におけるアディポネクチンの研究—長寿と脂肪組織—

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 中澤進 慶應義塾大学医学部内科（老年内科）助手  
共同研究者 山村憲 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

百寿者ではアディポネクチン濃度が若年群に比較して2倍高かった。高齢者対照群における濃度は若年群と百寿者群の中間値を示しており、加齢に伴い上昇していくものと考えられる。アディポネクチン遺伝子多型の頻度については若年群と有意差を認めなかった。このためアディポネクチンが高い理由としては環境要因によるものと考えられる。アディポネクチンの *in vivo* での作用を推測するために各種パラメーターとの相関を調べた。百寿者ではアディポネクチン濃度はBMI、レプチン、HbA1C、CRP、E-selectin と有意の負の相関を示した。またHDL-Cとは正の相関を認めた。一方、若年群ではHDL-Cとのみ正の相関を認めた。これらの結果より、百寿者においてはアディポネクチンは抗炎症作用、抗動脈硬化作用（内皮マーカーのE-selectinと負、HDLと正の相関）、抗糖尿病作用（HbA1Cと負の相関）を示す可能性があることが示唆された。

脂肪細胞の萎縮するリポジストロフィー、大型化する肥満を考えると小型の機能の良い脂肪組織は抗老化作用を持つ可能性があり、今後脂肪組織の分化増殖を司る要因の検討が興味深い。

### A. 研究目的

加齢に伴い II 型糖尿病、糖代謝異常の頻度が増加してくる。これらの病態はインスリン抵抗性により発症すると考えられている。インスリン抵抗性は動脈硬化性疾患の重要な危険因子の一つであり、どの様な機序で起こるかについて研究が活発に行われている。現在内臓脂肪の蓄積とそれに引き続いて起こるアディポカイン分泌 profile の変化（TNF- $\alpha$ 、遊離脂肪酸の増加とアディポネクチンの低下）に注目が集まっている。

百寿者は著しい増加を示しているがなお健康長寿モデルと考えられており様々な調査研究が行われてきた。長寿には様々な因子が関与しているが百寿者研究の結果ではインスリン感受性が保たれていること、糖尿病の罹患率が低いこと（章参照）が報告されている。また基礎老化の結果では、長寿遺伝子はインスリン-IGF-1 受容体系の分子と相同性が高いこと、カロリー制限により生物の寿命が延びることなどよりインスリン感受性の保持が長寿に影響を与える可能性が示唆されている。

アディポネクチンは脂肪組織より分泌される抗炎症サイトカインでありインスリン感受性を改善する作用がある事が示されている。さらに抗動脈硬化作用、抗糖尿病作用についても報告されている。我々はアディポネクチンが百寿者におけ

る防御因子の一つであり長寿に関連していると仮定し、アディポネクチン濃度の測定、各種パラメーターとの相関、アディポネクチン遺伝子多型性について検討した。この結果を元に脂肪組織と長寿について考察を行いたい。

### B. 研究方法

#### B-1, アディポネクチン濃度の検討

この調査は東京百寿者調査の一環として行われた（章参照）。本研究のために66名の女性百寿者をランダムに選んだ。対照群としてはBMIをマッチさせた若年女性群66名（平均年齢28.6 $\pm$ 6.3）と38名の高齢者対照群（平均年齢76.3 $\pm$ 7.9）の2群を設定した。

この群について、一般生化学検査、TC、TG、HDL、CRP、HbA1C、アディポネクチン、レプチン、TNF- $\alpha$ 、E-セレクチンの測定を行った。

#### B-2, アディポネクチン遺伝子多型の検討

233名（女性188名、男性45名）の百寿者を対象に10個のアディポネクチン遺伝子多型について検討した。対照群としては151名（女性90名、男性61名、年齢平均37.7 $\pm$ 11.5）の



健康なボランティアを設定した。

<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の承認を得た。

C. 研究結果

C-1, アディポカインの濃度

臨床データについて Table1 に示す。アディポネクチンの濃度は百寿者で最も高く、ついで高齢者群、若年群では最も低かった。レプチンについては百寿者では若年群、高齢群に比較して有意に低値を示した。

Table 1 Clinical and biochemical characteristics of centenarians and controls

|                                   | BMI-matched controls (n = 66) | Elderly centenarians (n = 38) | Female centenarians (n = 66) | P (1) BMI-matched vs centenarians | P (2) Elderly vs centenarians |
|-----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| Age (years)                       | 28.3 (6.3)                    | 76.3 (7.9)                    | 100.7 (1.0)                  | < 0.001                           | < 0.001                       |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )          | 19.5 (2.3)                    | 22.6 (3.6)                    | 19.5 (3.1)                   | Matching factor                   | < 0.001                       |
| SBP (mmHg)                        | 115 (11)                      | 139 (18)                      | 146 (24)                     | < 0.001                           | < 0.248                       |
| DBP (mmHg)                        | 72 (9)                        | 74 (10)                       | 76 (17)                      | 0.299                             | 0.431                         |
| Adiponectin <sup>†</sup> (μg/mL)  | 10.8 (3.9)                    | 14.9 (6.4)                    | 20.3 (7.4)                   | < 0.001                           | < 0.001                       |
| Leptin <sup>†</sup> (ng/mL)       | 8.2 (5.8)                     | 10.5 (6.4)                    | 4.7 (3.8)                    | < 0.001                           | < 0.001                       |
| Total cholesterol (mg/dL)         | 165 (25)                      | 213 (25)                      | 175 (31)                     | 0.057                             | < 0.001                       |
| Triglyceride <sup>‡</sup> (mg/dL) | 55 (24)                       | 99 (25)                       | 91 (36)                      | < 0.001                           | 0.225                         |
| HDL cholesterol (mg/dL)           | 70 (11)                       | 60 (13)                       | 58 (13)                      | < 0.001                           | 0.526                         |
| Albumin (g/dL)                    | 4.7 (0.2)                     | 4.1 (0.3)                     | 3.8 (0.4)                    | < 0.001                           | 0.013                         |
| Creatinine (mg/dL)                | 0.6 (0.1)                     | 0.7 (0.1)                     | 0.9 (0.4)                    | < 0.001                           | 0.091                         |
| HbA1c (%)                         | 4.7 (0.3)                     | 5.2 (0.3)                     | 5.6 (0.7)                    | < 0.001                           | 0.065                         |
| CRP <sup>†</sup> (mg/dL)          | 0.03 (0.03)                   | 0.17 (0.14)                   | 0.22 (0.36)                  | < 0.001                           | 0.231                         |
| Thrombomodulin (U/mL)             | 2.0 (0.8)                     | 2.3 (0.5)                     | 4.2 (1.5)                    | < 0.001                           | < 0.001                       |
| E-selectin (ng/mL)                | 37 (15)                       | ND                            | 40 (20)                      | 0.538                             | -                             |

<sup>†</sup>Logarithmically transformed values were used for statistical analysis, but pretransformed values are expressed. Data were mean (SD) unless otherwise indicated. BMI, body-mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; ND, not determined; HDL-C, high-density cholesterol; CRP, C-reactive protein.

C-2, 各種パラメーターとアディポネクチンとの相関

アディポネクチンの *invivo* での作用を推測するために各種パラメーターとの相関を調べた (Table 3, 4)。百寿者ではアディポネクチン濃度は BMI、レプチン、HbA1c、CRP、Eselectin と有意の負の相関を示した。また HDL-C とは正の相関を認めた。一方若年群では HDL-C とのみ正の相関を認めた。これらの結果より、百寿者においてはアディポネクチンは抗炎症作用、抗動脈硬化作用（内皮マーカーの E-selectin と負、HDL と正の相関）、抗糖尿病作用（HbA1c と負の相関）を示す可能性があることが示唆された。一方若年対照群では HDL と正の相関を認めるのみであり、抗炎症作用、抗糖尿病作用は明らかに出来なかった。これは若年群では CRP も高くなく、HbA1c も正常であるためと考えられた。

Table 3 アディポカインとの相関 -百寿者-

|            | ADPN   | Leptin |
|------------|--------|--------|
| BMI        | -0.245 |        |
| ADPN       | —      | -0.382 |
| Leptin     | -0.358 | —      |
| HDL-C      |        | 0.043  |
| HbA1c      | -0.311 |        |
| CRP        | -0.316 | 0.165  |
| E-selectin | -0.261 | 0.172  |

カラー数字は p<0.05

Table 4 アディポカインとの相関 -若年者-

|            | ADPN   | Leptin | LPL   |
|------------|--------|--------|-------|
| BMI        |        | 0.543  | 0.046 |
| ADPN       | —      |        |       |
| Leptin     |        | —      |       |
| LPL        | 0.149  | 0.137  | —     |
| HDL-C      | 0.385  | 0.156  |       |
| HbA1c      | -0.239 |        |       |
| CRP        | -0.092 |        |       |
| E-selectin | -0.027 | 0.132  | 0.026 |

### C-3, アディポネクチン遺伝子多型の検討

アディポネクチン遺伝子多型がアディポネクチン濃度に関係することが報告されている。百寿者ではアディポネクチン濃度が若年群に比較して2倍と高値であったため遺伝子多型を検討した。

その結果、10のSNPの発現頻度は百寿者と若年者で差を認めなかった。(Table 2)

このため百寿者で観察されたアディポネクチン濃度の高値は遺伝的なものでなく環境因子による可能性が示唆された。

Table 2 Genotypic and allelic distributions of single nucleotide polymorphism (SNP) in adiponectin locus between centenarians and younger controls

| APM1 SNP     | n   | Genotype   |            | Allele    |            | P          |       |
|--------------|-----|------------|------------|-----------|------------|------------|-------|
| -11414       |     | AA         | AG         | GG        | A          | G          |       |
| Centenarians | 233 | 137 (58.8) | 87 (37.3)  | 9 (3.9)   | 361 (77.5) | 105 (2.5)  | 0.91  |
| Controls     | 151 | 87 (57.6)  | 59 (39.1)  | 5 (3.3)   | 233 (77.2) | 69 (22.8)  |       |
| -11379       |     | CC         | CG         | GG        | C          | G          |       |
| Centenarians | 233 | 127 (54.5) | 98 (42.1)  | 8 (3.4)   | 352 (75.5) | 114 (24.5) | 0.528 |
| Controls     | 151 | 82 (54.3)  | 58 (38.4)  | 11 (7.3)  | 222 (73.5) | 80 (26.5)  |       |
| -4036        |     | AA         | AC         | CC        | A          | C          |       |
| Centenarians | 232 | 202 (87.1) | 27 (11.6)  | 3 (1.3)   | 431 (92.9) | 35 (7.1)   | 0.953 |
| Controls     | 150 | 129 (86.0) | 21 (14.0)  | 0 (0.0)   | 279 (93.0) | 21 (3.0)   |       |
| -3964        |     | AA         | AG         | GG        | A          | G          |       |
| Centenarians | 232 | 304 (87.9) | 25 (10.8)  | 3 (1.3)   | 433 (93.3) | 31 (6.7)   | 0.993 |
| Controls     | 150 | 150 (86.7) | 20 (13.3)  | 0 (0.0)   | 280 (93.3) | 20 (6.7)   |       |
| 45           |     | TT         | TC         | CC        | T          | C          |       |
| Centenarians | 230 | 113 (49.1) | 98 (42.6)  | 19 (8.2)  | 324 (70.4) | 136 (29.6) | 0.898 |
| Controls     | 150 | 71 (47.0)  | 68 (45.0)  | 11 (7.3)  | 210 (70.0) | 90 (30.0)  |       |
| 276          |     | GG         | GT         | TT        | G          | T          |       |
| Centenarians | 230 | 118 (51.3) | 96 (41.7)  | 16 (7.0)  | 332 (72.2) | 128 (27.8) | 0.799 |
| Controls     | 151 | 81 (53.6)  | 62 (41.2)  | 8 (5.3)   | 234 (74.2) | 78 (25.8)  |       |
| 349          |     | AA         | AG         | GG        | A          | G          |       |
| Centenarians | 233 | 114 (48.9) | 100 (43.9) | 19 (8.2)  | 328 (70.4) | 138 (29.6) | 0.51  |
| Controls     | 151 | 68 (45.0)  | 71 (47.0)  | 12 (7.9)  | 207 (68.5) | 95 (31.5)  |       |
| 639          |     | TT         | TC         | CC        | T          | C          |       |
| Centenarians | 233 | 79 (33.9)  | 112 (48.1) | 42 (18.0) | 270 (57.9) | 196 (42.1) | 0.411 |
| Controls     | 151 | 61 (40.3)  | 62 (41.0)  | 28 (18.5) | 184 (60.9) | 118 (39.1) |       |
| 712          |     | AA         | AG         | GG        | A          | G          |       |
| Centenarians | 233 | 76 (32.6)  | 113 (48.5) | 44 (18.9) | 265 (56.9) | 201 (43.1) | 0.981 |
| Controls     | 151 | 52 (34.4)  | 68 (45.0)  | 31 (20.5) | 172 (56.9) | 130 (43.0) |       |
| 967          |     | GG         | GA         | AA        | G          | A          |       |
| Centenarians | 233 | 111 (47.6) | 104 (44.6) | 18 (7.7)  | 326 (70.0) | 140 (30.0) | 0.423 |
| Controls     | 151 | 67 (44.4)  | 69 (45.7)  | 15 (9.9)  | 203 (67.2) | 99 (32.8)  |       |

Numbers in parentheses indicate the values in percentages.

### D. 考察

#### D-1, アディポネクチンは防御因子

この調査では百寿者ではアディポネクチン濃度が若年群に比較して2倍高かった。高齢者対照群における濃度は若年群と百寿者群の中間値を示しており、加齢に伴い上昇していくものと考えられる。アディポネクチン遺伝子多型の頻度については若年群と有意差を認めなかった。このためアディポネクチンが高い理由としては環境要因によると考えられる。どの様な環境因子がアディポネクチン濃度に関連するかについては今後の検討が必要である。

我々は、百寿者では炎症反応が亢進しており、この影響で低栄養、さらに認知機能やADLの低下をきたすという老化炎症仮説を提唱している。また様々な障害があるにもかかわらず元気で生活している百寿者を見る度に、ただ単に病気にならないだけでなく、防御因子があると考えている。アディポネクチンは防御因子の一つである可能性がこの研究から示唆された。

アディポネクチンが実際に抗老化作用を示すかどうか、どの様にアディポネクチン濃度が規定されているかについては今後の検討が必要である。

#### D-2, 脂肪組織と長寿 (図1)

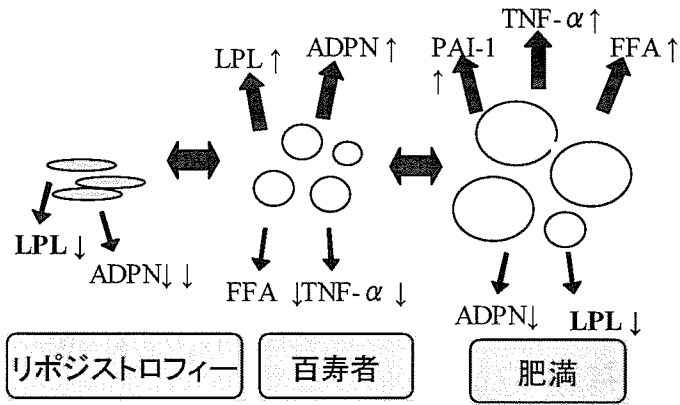
アディポネクチンは小型の脂肪細胞から分泌されることが知られている。脂肪細胞に脂肪が蓄積して大型化するとアディポネクチンの分泌は低下し、変わってTNF- $\alpha$ 、遊離脂肪酸などインスリン抵抗性を引き起こすアディポカインが分泌されるようになる。

一方脂肪組織の萎縮をきたすリポジストロフィーには、局所型、全身型、先天的、後天的な原因による4種があることが知られている。全身型の場合はインスリン抵抗性が極度に高まり若年で動脈硬化性疾患を起こすことが報告されている。即ち脂肪細胞が存在しなくても、大型の脂肪細胞になっても動脈硬化をおこしやすくなると考えられる。

一方、実験動物ではカロリー制限により寿命が延長することが知られておりその機序の検討が活発に行われている。カロリー制限により小型脂肪細胞が出来る可能性があり、もし確認できれば、小型化した機能のよい脂肪組織は抗老化作用を示すのではないかと予想される。健康長寿の今後の研究方向として、脂肪組織の分化増殖に関連する因子(遺伝、食事などの環境)を明らかにしていくことが興味深い。

# 図1 脂肪細胞のサイズとインスリン抵抗性

機能のよい脂肪細胞は抗老化組織



## E. 結論

百寿者ではアディポネクチン濃度が若年群に比較して2倍ほど高値を示した。この高値は遺伝素因によるものでなく環境要因による可能性が示唆された。

脂肪細胞の萎縮するリポジトロフィー、大型化する肥満を考えると小型の機能の良い脂肪組織は抗老化作用を持つ可能性があり、今後脂肪組織の分化増殖を司る要因の検討が興味深い。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Arai Y, et. al: High adiponectin concentration and its role for longevity in female centenarians, GGI 6.32-39, 2006

### 2. 学会発表

Arai Y (2006.10.18). High adiponectin concentration and its role for longevity in female centenarians. International Centenarian Symposium. Sunchang county (South Korea)

## 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

分担研究者 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ことに對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<br><i>n</i> | Participation   |                   |                   |                     | % bed bound              |                 |                   |          |            |
|----------|------|--|-----------------|-------------------|-------------------|---------------------|--------------------------|-----------------|-------------------|----------|------------|
|          |      |  | Men<br><i>n</i> | Women<br><i>n</i> | Total<br><i>n</i> | Average age<br>year | Participation ratio<br>% | Men<br><i>n</i> | Women<br><i>n</i> | Men<br>% | Women<br>% |
| 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