

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

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

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

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

B. 方法

漸近年齢の検討

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

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

C. 結果

機能低下時期の検討

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

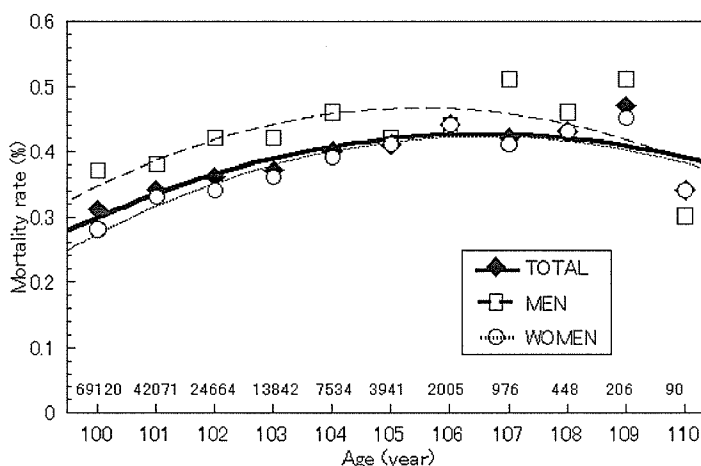


Fig. 1. Aggregate mortality for individuals aged 100-110 years between 1994 and 2005.

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

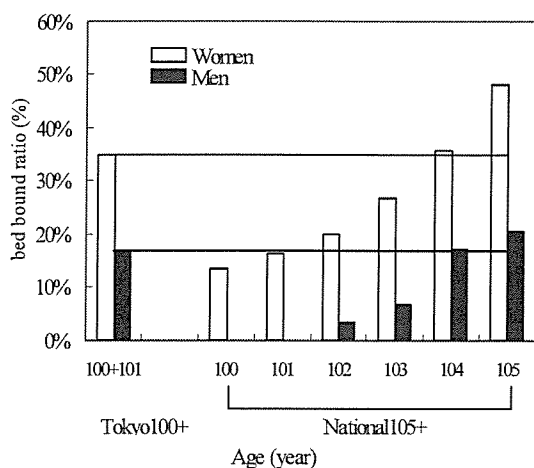


Fig 2. Cumulative frequency of bedridden SSCs according to age. Note: As a reference, data for 100+ individuals (participants aged 100-101 years) are shown on the left side. Numbers on ages were cumulative number who went to be the age.

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

遺伝多型頻度の比較

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

	Men				Women				Combined									
	Younger n 294/330	100+ n=41	105+ n=20	Younger n 279/317	100+ n=119	105+ n=117	Younger n 573/647	100+ n=160	105+ n=137									
APOE																		
Genotype frequency																		
2.2	0	0.0	5	12.2	2	10.0	0	0.0	8	6.7	10	8.5	0	0.0	13	8.1	12	8.8
2.3	17	5.8	3	7.3	2	10.0	28	10.0	11	9.2	2	1.7	45	7.9	14	8.8	4	2.9
2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	0	0.0	0	0.0	1	0.6	0	0.0
3.3	214	72.8	30	73.2	16	80.0	187	67.0	84	70.6	97	82.9	401	70.0	114	71.3	113	82.5
3.4	58	19.7	3	7.3	0	0.0	61	21.9	14	11.8	7	6.0	119	20.8	17	10.6	7	5.1
4.4	5	1.7	0	0.0	0	0.0	3	1.1	1	0.8	1	0.9	8	1.4	1	0.6	1	0.7
Allele frequency																		
E2	17	2.9	13	15.9	6	15.0	28	5.0	28	11.8	22	9.4	45	3.9	41	12.8	28	10.2
E3	503	85.5	66	80.5	34	85.0	463	83.0	193	81.1	203	86.8	966	84.3	259	80.9	237	86.5
E4	68	11.6	3	3.7	0	0.0	67	12.0	17	7.1	9	3.8	135	11.8	20	6.3	9	3.3
Young vs. 100+ vs. 105+																		
			$\chi^2=$		$p<$				$\chi^2=$		$p<$				$\chi^2=$		$p<$	
Young vs. (100+ &105+)			41.0		.001				25.2		.001				58.5		.001	
Young vs. 100+			40.6		.001				20.7		.001				55.1		.001	
Young vs. 105+			31.5		.001				14.6		.001				41.2		.001	
100+ vs. 105+			19.6		.001				16.7		.001				32.9		.001	
			1.5		n.s				3.4		n.s				4.1		n.s	
ACE																		
Genotype frequency																		
DD	52	15.8	1	2.4	7	35.0	48	15.1	14	11.8	15	12.8	100	15.5	15	9.4	22	16.1
DI	113	34.2	19	46.3	5	25.0	135	42.6	49	41.2	65	55.6	248	38.3	68	42.5	70	51.1
II	165	50.0	21	51.2	8	40.0	134	42.3	56	47.1	37	31.6	299	46.2	77	48.1	45	32.8
Allele frequency																		
D allele	217	32.9	21	25.6	19	47.5	231	36.4	77	32.4	95	40.6	448	34.6	98	30.6	114	41.6
I allele	443	67.1	61	74.4	21	52.5	403	63.6	161	67.6	139	59.4	846	65.4	222	69.4	160	58.4
Young vs. 100+ vs. 105+																		
			$\chi^2=$			$\chi^2=$			$\chi^2=$			$\chi^2=$			$\chi^2=$			$p<$
Young vs. (100+ &105+)			5.8		n.s				3.5		n.s				8.0			.02
Young vs. 100+			0.0		n.s				0.0		n.s				0.2			n.s
Young vs. 105+			1.8		n.s				1.3		n.s				1.8			n.s
100+ vs. 105+			3.6		.06				1.3		n.s				4.8			.03
			5.8		$p<$				3.5		n.s				7.8			.01

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

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

E. 考察

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

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

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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

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

2. 学会発表

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

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

105歳高齢者における認知機能の概要

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

研究要旨

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

A. 目的

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

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

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

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

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

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

B. 方法

(1) 対象者

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

(2) 評価尺度

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

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

われる。各下位項目は表1に示した。

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

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

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

表1 MMSEの下位項目

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

※「項目」の項目名の後ろの()は満点

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

(3) 調査方法

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

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

訪問調査では、調査員が対象者本人に対してMMSEを実施した。

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

なお、訪問時に、対象者本人または主介護者に

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

C. 結果

(1) MMSEによる認知機能の評価

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

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

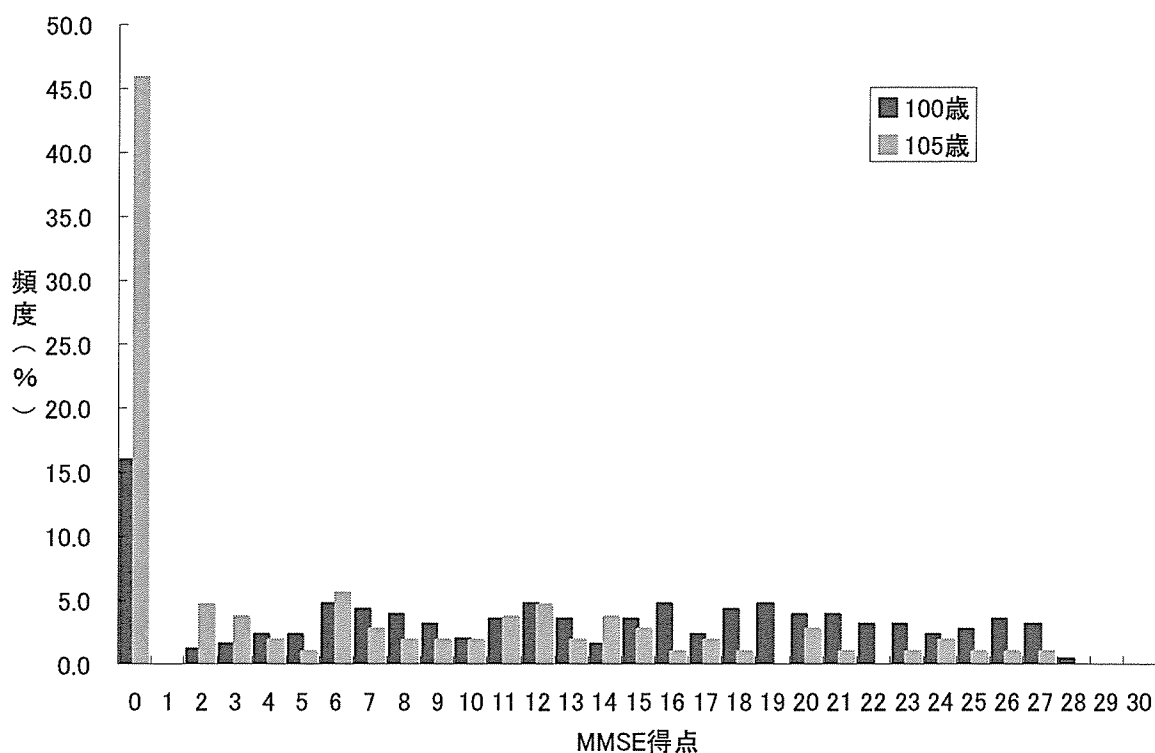


図1 MMSE 得点の分布

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

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

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

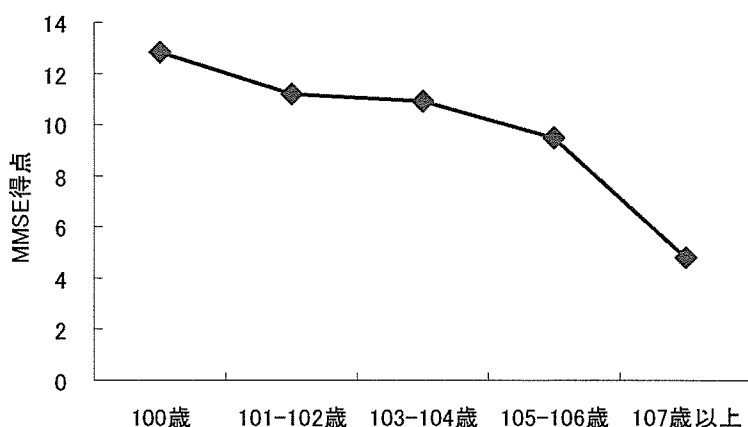


図2 年齢別の MMSE 平均得点

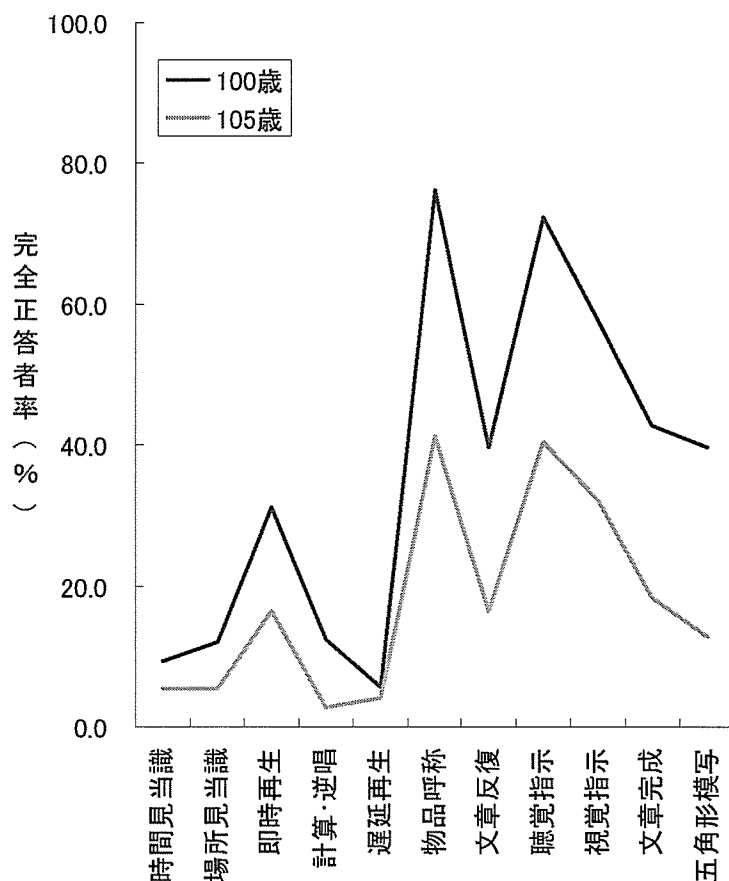


図3 MMSE 下位項目ごとの完全正答者数

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

(2) 認知症の有病率の推計

次に、105歳高齢者における認知症の有病率を

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

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

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

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

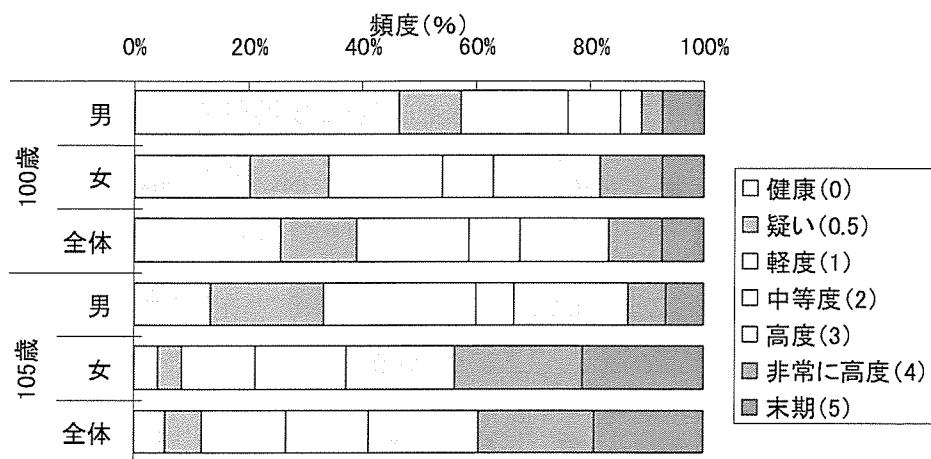


図4 CDR の重症度ごとの頻度

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

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

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

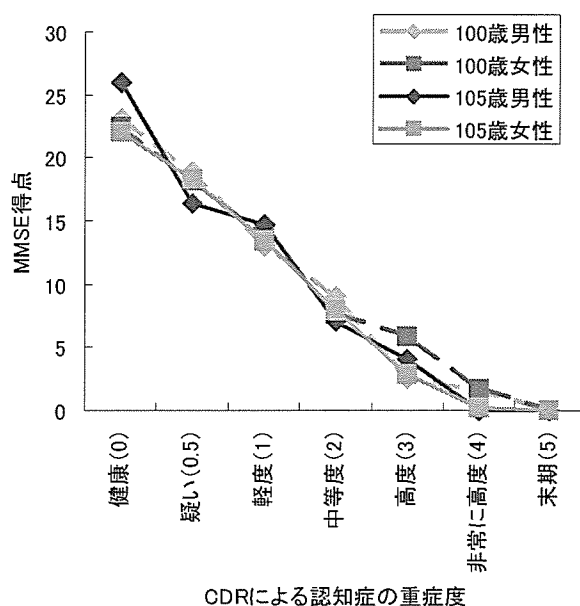


図5 CDR の重症度別の MMSE 得点

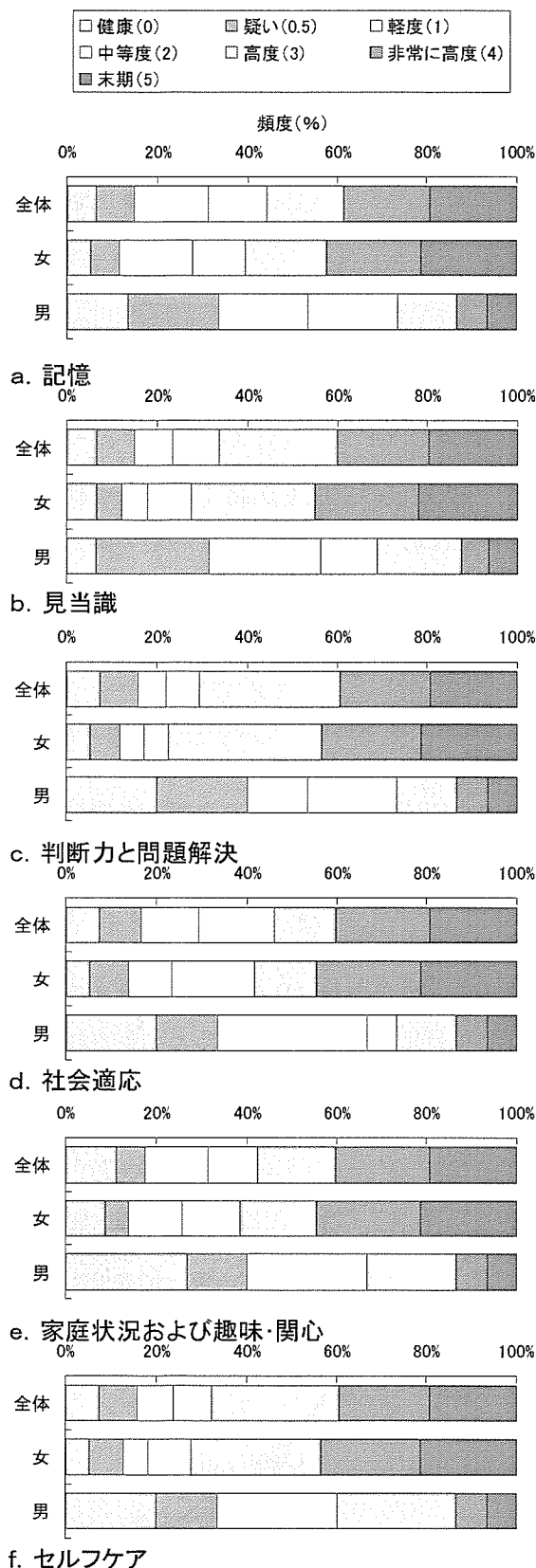


図6 CDR下位項目ごとの重症度

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

れた。

(3) 認知機能と日常生活における活動能力との関連

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

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

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

D. 考察

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

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

度が低かった。

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

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

以上より、105歳高齢者で示された認知機能評価尺度における得点の低下は、加齢がダイレクトに影響を及ぼした結果ではなく、寝たきりや認知症の頻度が増加したためであると考えられる。すなわち、105歳高齢者はより虚弱な者の割合は増えてはいるが、認知機能に関していえば、105歳高齢者に特別な特徴はなく、100歳高齢者と同質の集団であると考えられた。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 稲垣宏樹, 権藤恭之: 超高齢者におけるIT機器・電気機器の利用実態と幸福感への影響. 福祉情報工学研究会, 仙台, 2005.7.14-15
- 2) 稲垣宏樹, 権藤恭之, 増井幸恵, 岩佐一: 痴

呆のスクリーニング検査を利用した超高齢者の認知機能評価-PASにおける再生課題と再認課題実施の違い. 日本心理学会第68回大会, 大阪, 2004.9.12-14

- 3) 稲垣宏樹, 権藤恭之, 増井幸恵, 広瀬信義, 新井康通, 海老原良典, 高山美智代, 中澤進, 北川公路: 百寿者におけるMMSEカットオフ値の推定-ROC曲線を利用して. 第46回老年社会科学大会, 仙台, 2004.7.1-2

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H. 参考文献

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

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

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

Proteomics は長寿科学で応用できるか？

共同研究者 佐藤雄治 東京都老人総合研究所ゲノム機能研究チーム
共同研究者 遠藤玉夫 東京都老人総合研究所ゲノム機能研究チーム
共同研究者 三浦ゆり 東京都老人総合研究所ゲノム機能研究チーム
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

癌、動脈硬化研究で常用される Proteomics が人長寿科学でも応用できるかを検討した。超百寿者と若年対照群の血漿を元に 2次元電気泳動を行った。PH4-7 の酸性領域において、明らかに濃度の異なるタンパク質が同定された。これらの中には機能が不明のタンパク質も存在した。Proteomics が人長寿科学に応用可能であることが示された。この方法を応用することにより網羅的なタンパク質の探索が可能となり、抗老化物質、老化指標の同定に有用と考えられた。

A. 研究目的

Proteomics は網羅的な蛋白分子の探索方法として、癌、動脈硬化などの研究で常用されている。従来はあるタンパク質にターゲットを絞って研究を行っていた。この方法により疾患や病態と特定のタンパク質の関係が明らかにされてきた。

網羅的な探索方法をとることにより思いがけないタンパク質が関与することが明らかになってきた。この成果により癌、動脈硬化の臨床、研究が飛躍的に進歩してきている。老化研究、特に人の老化研究で網羅的な蛋白分子の探索、即ち proteomics が可能であるかについての検討は我々の知る限りでは報告がない。

そこで我々は超百寿者（105歳以上者）と若年対照群で血漿蛋白を用いた proteomics を行い、人長寿研究における proteomics の可能性について検討を試みた。

B. 研究方法

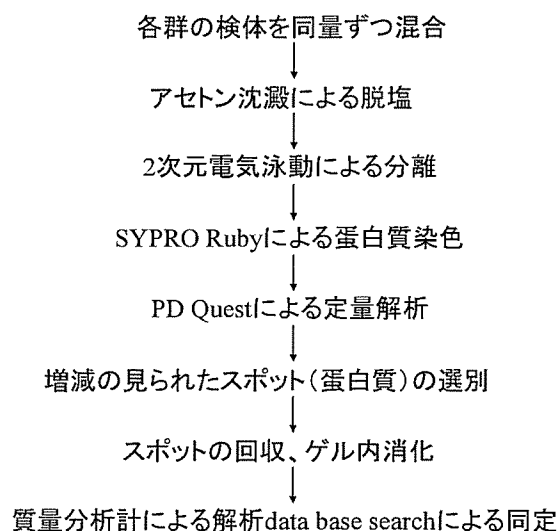
B-1, 対象

長寿形質の代表群とし超百寿者（年齢106—109歳）女性10名を設定した（SSC群）。比較対照群として若年者（年齢20—39歳）女性10名を設定した（若年群）。

B-2, 方法

分析検体の調整、分離、同定（図1）
SSC群、若年群の検体を同量ずつ混合した。アセトン沈殿による脱塩後2次元電気泳動により分離した（PI4-7）。ついでSYPRO Rubyによるタンパク質染色を行った。PD Questにより定量解析を行い増減の見られたスポットを選びスポットの回収を行った。ついでトリプシンで消化して質量分析計で解析した。得られたデータを基にData base searchを用いてタンパク質の同定を行った。

図1. 解析の流れ



倫理面への配慮

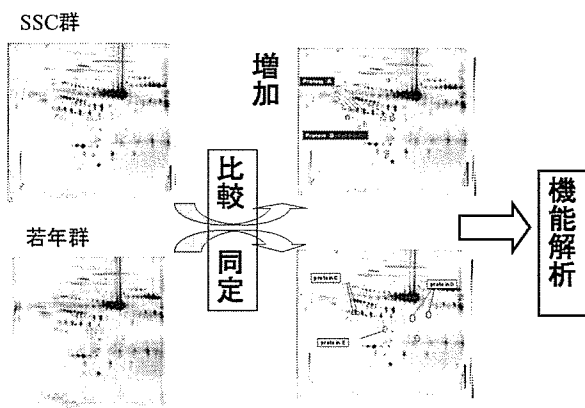
本研究は慶應大学医学部、東京都老人総合研究所の倫理委員会の承認を得た。調査については十分な説明を行い文書による同意を得た。

C. 研究結果 (図2)

今回の2次元電気泳動ではPI4-7までの解析を行った。

解析の結果SSC群では若年群に比較して増加するタンパク質と減少するタンパク質が数種類あることが判明した。増加するタンパク質としては4種(アイソフォームを除く)、減少するタンパク質としては4種類が存在した。このうち同定が出来なかったもの2種、機能が不明なものも2種であった。

図2. 解析結果



D. 考察

この結果は予備的なものであるが、癌、動脈硬化の研究で有力な解析方法である proteomics が人の老化研究でも応用可能であることを示した。今後この解析で判明したタンパク質の経年変化、機能解析を調べる予定である。従来のターゲット分子と同じタンパク質も同定されたがそれ以外のタンパク質も同定されており新しい物質の解明が予想される。同定されたタンパク質は、老化に伴って起こる炎症亢進に関連する可能性のあるもの、遺伝子多型性の違いによる可能性のあるものなどがあり、他の検査データとの相関、遺伝子多型との関連を調べる必要がある。この検討を通して判明したタンパク質の意義が明らかになると考えられる。すなわち老化指標や抗老化物質の同定に有用であることが期待できよう。

本研究では酸性領域での2次元電気泳動で血漿蛋白の分離を行った。アルカリ領域での

proteomics を行うことにより老化に伴い変化するタンパク質のさらなる同定が予想される。分析はタンパク質の分離を行ったが、同定の方法を検討することにより糖タンパク質の解析も可能である。我々はABO血液型の頻度が百寿者では若年群に比較して異なることを報告している。ABO血液型は糖鎖により決定されているため、長寿に糖鎖が関与していることが予想される。糖鎖は構造が不均一であり解析が困難であったが解析技術が急速に進歩しており包括的な解析として glycomics が提唱され様々な生物現象に応用されている。この結果は予備的なものであるが、老化研究に proteomics さらに glycomics が応用できることを示した報告であり有用な情報をもたらすことが期待される。

E. 結論

SSCと若年対照群の血漿蛋白を proteomics を用いて比較検討した。SSCでは若年群と濃度の異なるタンパク質があることが判明した。判明したタンパク質を検討することにより網羅的に老化指標、抗老化物質の探索が可能となろう。ABO血液型が百寿者と若年者で異なること、proteomics が可能であることから glycomics も人長寿研究で応用できる事が示唆された。今後新たな研究の展開が期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

超高齢者ゲノム多型性の検討

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

研究要旨

健康長寿の実現に向けて、健康長寿モデルである 105 歳以上の超百寿者、東京百寿者を対象に、その遺伝的要因を明らかにすることを目的とした。本研究では、SNPs タイピング用高密度 DNA マイクロアレイを用いて超百寿者 180 検体、東京百寿者 257 検体（内 40 検体は超百寿者と東京百寿者で重複）、百寿者家族 81 検体のゲノム全域 50 万 SNPs タイピングを行った。今後、若年対照群 200 検体を対象としてゲノム全域 50 万 SNPs タイピングを行い、超百寿者、百寿者—若年対照群相関解析によりゲノム全域を網羅する健康長寿関連候補遺伝子リストを作成する。長寿者同胞の検体収集が十分に済んだ時点でゲノム全域連鎖解析を行う。健康長寿関連候補遺伝子リストについて連鎖領域での絞込みにより、より精度の高いリストとする。また、ヒトゲノム解読完了後、急速に明らかになりつつあるヒトゲノムのコピー数多型についても、高密度 DNA マイクロアレイデータを用いて超百寿者、東京百寿者でのゲノム全域での検索を行い、健康長寿を可能とする遺伝背景について総合的に検討を行う。

A. 研究目的

社会の高齢化に伴い、健康長寿の実現が個人的にも社会的にも切望されている。従来、百寿者は健康長寿のモデルとして捉えられてきたが、必ずしも全ての百寿者が健康でないことも最近の研究から明らかとなってきた。そこで、105歳以上者（超百寿者）の全国調査を行い、病歴、死亡率、遺伝背景などを検討し、超百寿者は、真のヒト健康長寿のモデルであることを示唆する結果を得た。本研究では、健康長寿の実現に向けて、健康長寿モデルである 105 歳以上の超百寿者を対象に、その遺伝的要因を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

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

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

ムを用いた。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

GeneChip Human Mapping 500K EA Set を用いた解析は、実験の各ステップにおいて厳密な品質管理が必要なことが分かった。製品に添付されるマニュアル記載事項以外に独自の基準を設けることにより、多検体同時解析時でも安定して高品質なデータを得ることができるように改良を加え、超百寿者 180 名、東京百寿者 257 名（内 40 名は超百寿者と東京百寿者で重複）、百寿者家族 81 名の検体での検体あたり 50 万 SNPs のデータ取得を済ませた。

また、ヒトゲノム解読完了後急速に明らかになりつつあるヒトゲノムのコピー数多型解析を高密度 DNA マイクロアレイデータを用いて行うため、理研ゲノムセンター 情報基盤チーム 小長谷明彦博士、長谷川亜樹氏と

共同で独自アルゴリズムによるゲノム変異部位解析システム VarSearch を開発した。VarSearch は大規模データベースとグラフィックユーザインタフェースを備えおり、数十億のスポット情報を同時に比較することでゲノム上の変異候補を解析することが可能である (図 1)。現在 VarSearch を用いて日本人超百寿者、百寿者のゲノムワイドコピー数多型スクリーニングを行っている。

D. 考察

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

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

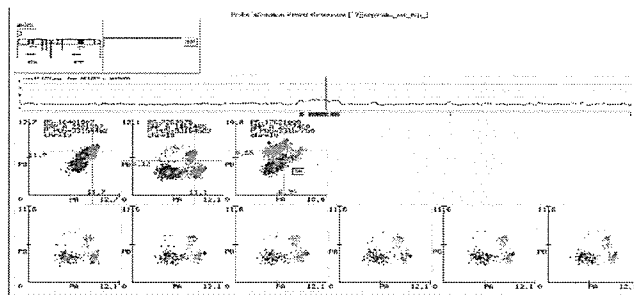


図 1、超百寿者において VerSearch で同定された 19 番染色体のコピー数多型

E. 結論

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

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kojima T, Kamei H, Aizu T, Arai Y, Takayama M, Nakazawa S, Ebihara Y, Inagaki H, Masui Y, Gondo Y, Sakaki Y, Hirose N. Association analysis between longevity in the Japanese population and polymorphic variants of genes involved in insulin and insulin-like growth factor 1 signaling pathways H Experimental Gerontology 2004;39: 1595-1598.

Kojima T, Mukai W, Fuma D, Ueda Y, Okada M, Sakaki Y, Kaneko S. Determination of genomic breakpoints in an epileptic patient using genotyping array. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2006;341; 792-796

2. 学会発表

Ninth International Human Genome Meeting (HGM2004) Berlin, Germany, April 4-7, 2004 Molecular variation of LMNA gene in Japanese centenarians. Kojima T, Kamei H, Arai Y, Ebihara Y, Gondo Y, Hirose N, Sakaki Y.

2nd International Conference on Functional Genomics of Ageing Crete, Greece, April 28- May 1, 2004 Association analysis of the SHC1 gene locus with longevity in the Japanese population. Kojima T, Kamei H, Arai Y, Gondo Y, Hirose N, Sakaki Y, et al.

7th International Symposium on Neurobiology and Neuroendocrinology of Aging Bregenz, Austria, July 18-23, 2004 Association analysis between longevity in the Japanese population and polymorphic variants of genes involved in insulin and insulin-like growth factor 1 signaling pathways. Kojima T, Kamei H, Aizu T, Arai Y, Takayama M, Nakazawa S, Ebihara Y, Inagaki H, Masui Y, Gondo Y, Sakaki Y, Hirose N.

18th Congress of the International Association of Gerontology (Rio 2005) Rio de Janeiro, Brazil, June 26-30, 2005 Genetic analyses from the semisupercentenarian study of Japan. Kojima T.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

長寿関連遺伝子、老化制御遺伝子研究における対照群の検討

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

研究要旨

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

A. 研究目的

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

B. 研究背景

疾患関連遺伝子の同定における case-control study の有用性はすでに確立されている。長寿関連遺伝子および老化関連遺伝子の研究分野においてもこれまで多くの成果が case-control study からもたらされてきた。この場合、case は長寿者であり、従来、nonagenarian (90 歳以上) や centenarian (百歳以上) あるいは人口の 98 percentile 以上などがその定義として用いられてきた。しかしながら、control としてどのような population を選定するかという明確な基準はこれまで示されてこなかった。Geesaman ら(1)は米国の 98 歳以上の長寿者と同じく米国在住ではあるがさまざまな地域から募った 50 歳以下の健常者を対照群とした case-control study の結果、MTP 遺伝子の rs2866164 と Q95H の 2 つの SNPs が長寿と関連することを報告した。しかし、この結果はオランダ(2)、ドイツ(3)で行われた case-control study では再現されなかった。

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

C. 本研究における対照群の選定

Barzilai ら(4)は人種的、文化的にも均一な Ashkenazy 民族を対象として、CETP 遺伝多型が長寿と関連のあることを報告した。彼らは長寿者として 95 歳以上の Ashkenazy 民族、長寿遺

伝子を 50%の確率で受け継ぐものとして長寿者の子供(offspring)、そして長寿者と環境を同じにするが遺伝的には関連の無い offspring の配偶者を対照群として設定した。この研究以来、長寿者、長寿者の子孫（主に子）、そして子の配偶者の 3 群で遺伝多型を比較するという手法が Genetics of Healthy Aging study (GEHA)をはじめ多くの長寿関連遺伝子研究に取り入れられている。われわれもこれに習い、182名の超百寿者、126名の子孫、および93名の子孫の配偶者の血液サンプルを収集した。さらに現在、子孫およびその配偶者のサンプル収集を継続している（目標各150名）。しかし、長寿者の子孫やその配偶者は潜在的に100歳まで生きる可能性を持っている。先行研究ではこの確率を1%程度と見積もっており、統計上は問題にならないとしている。理論的には百寿者と同年代に生まれ平均年齢で死亡した人が理想的な対照群ということになるが、今から数十年前に亡くなった人の遺伝子サンプルの入手は現実的ではない。そこでわれわれは東京都老人医療センター 剖検病理科 沢辺元司部長らと共同で1990年以降同施設で亡くなった連続剖検約1400例（すでに遺伝子を抽出済み）のうち平均年齢付近で亡くなったもの約400例を対照群として選定することを思いついた。この対照群は1920-30年頃に生まれているが、この年代の本邦においては移民などによる人種構成の影響はほとんどなく、1900年頃に生まれている百寿者、超百寿者の比較対照群として最適と考えられる。すでに死亡年齢、死因が確定されている対照群を設定している長寿遺伝子研究は国際的にも稀であり、われわれの長寿遺伝子研究の科学的価値を世界的レベルに高めるものと期待されている。

（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。

D. 結論

長寿関連遺伝子、老化制御遺伝子の研究において、長寿者の比較対照群として、長寿者の子孫とその配偶者、さらに平均年齢付近で死亡した剖検例を選定した。これにより本研究の科学的妥当性が世界的評価に耐えうるものとなることが期待される。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

新井康通, 広瀬信義. 寿命決定因子. 内分泌・糖尿病. 2006; 23: 422-430.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H. 参考文献

- 1) Geesaman BJ, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003; 100, 14115-14120.
- 2) Beekman, et al. J Gerontol Bio Sci. 2006; 61: 355-362.
- 3) Nebel A, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005; 102: 7906-7909.
- 4) Barzilai N, et al. JAMA . 2003; 290, 2030-2040.

加齢に伴う血中アディポネクチン濃度の変化ならびに アディポネクチン遺伝子多型との相関

分担研究者 三木哲郎
愛媛大学大学院医学系研究科生命多様性医学講座加齢制御内科学・教授

研究要旨

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

A. 研究目的

社会の高齢化に伴い、健康長寿の実現が個人的にも社会的にも切望されている。百寿あるいは超百寿を達成する背景には、医学・社会科学的要因とともに遺伝的要因も強く関与している。主任研究者らの従前の報告では、百寿の達成にはアディポネクチンが関与していることが示唆されている。そこで本研究では、愛媛県下における愛媛県下の一般地域住民を対象とし、加齢による血中アディポネクチン濃度の変化、ならびにアディポネクチン遺伝子多型との相関を検討することで、長寿との関連を探った。

B. 研究方法

対象は、愛媛県N町在住の一般地域住民とした。このうち、本研究の趣旨を十分に理解した上で、書面にて同意の得られた 1724 例を解析対象とした。一般臨床情報は、住民検診時の測定値を利用した。血中の高分子量アディポネクチンは、住民検診時に得た末梢血を用いて測定した。対象者のゲノム DNA は末梢血から定法に則って抽出した。

アディポネクチン遺伝子は、-11377 C/G 多型(rs266729)、および 276 G/T 多型(rs1501299)について分析した。分析は、TaqMan プローブ法により行った。用いたプライマー/プローブは、アプライドバイオシステムズ社より既成のものを購入して使用した(rs266729; C_2412786_10、rs1501299; C_7497299_10)。

(倫理面への配慮)

愛媛大学医学部ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会において研究課題；生活習慣病、動脈硬

化性疾患、ならびに抗加齢に関する遺伝疫学研究として承認を得ている。対象者には、事前に十分な主旨説明の上、書面にて同意書を得た。個人情報情報は、所定の手続きに則って匿名化し管理している。これらはヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守したものであり、本研究における倫理面への配慮は十分であると判断した。

C. 研究結果

対象者の臨床背景を表 1 に示した。年齢階層別のアディポネクチン濃度、および遺伝子多型頻度を検討するために、年齢を基準として対象者を 5 分割した。各年齢階層における平均アディポネクチン濃度を図 1 に示す。その結果、男女とも加齢に伴って血中アディポネクチン濃度が有意に上昇していた。年齢階級別の遺伝子多型頻度を表 2、3 に示した。いずれにおいても年齢と遺伝子多型との間に有意差は認められなかった。同様に年齢階級ごとに、遺伝子多型と血中アディポネクチン濃度との相関を表 4、5 に示した。いずれの多型においても、血中アディポネクチン濃度とは有意な相関を示さなかった。

表 1 対象者の臨床背景

年齢 (歳)	61±13
性別 (男/女)	734/990
Body mass index (kg/m ²)	23±3
収縮期血圧 (mmHg)	139±22
拡張期血圧 (mmHg)	82±12
総コレステロール (mg/dl)	204±34
HDL コレステロール (mg/dl)	62±16
中性脂肪 (mg/dl)	114±79
空腹時血糖 (mg/dl)	98±21

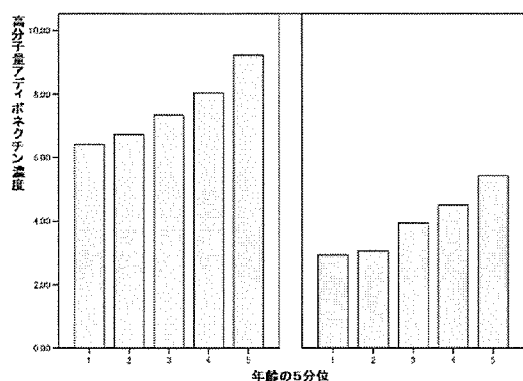


図1 年齢階級別アディポネクチン濃度 (左；女性、右；男性 いずれも $p < 0.001$)

表2 -11377 C/G 多型 ($p=0.248$)

階級	GG	CG	CC	計
1	20	121	204	345
2	15	112	220	347
3	20	98	223	341
4	13	94	237	344
5	14	101	232	347

表3 276 G/T 多型 ($p=0.074$)

階級	TT	GT	GG	計
1	30	132	173	335
2	44	117	177	338
3	30	141	165	336
4	33	108	199	340
5	28	121	189	338

表4 -11377 C/G 多型

階級	GG	CG	CC	p
1	4.0±2.4	4.5±3.1	4.6±3.1	0.686
2	4.8±3.4	5.3±4.8	5.3±3.6	0.897
3	5.3±3.0	6.0±4.0	6.2±4.2	0.608
4	5.5±2.7	6.4±4.4	6.8±4.4	0.467
5	6.7±4.0	7.6±4.8	7.7±4.4	0.713

表5 276 G/T 多型

階級	TT	GT	GG	p
1	4.0±3.2	4.9±3.2	4.5±2.9	0.304
2	4.5±2.5	6.3±4.5	4.9±3.9	0.005
3	6.8±4.8	6.1±4.1	6.1±4.0	0.687
4	7.8±4.9	6.6±4.2	6.4±4.3	0.208
5	8.2±4.3	7.2±4.3	7.9±4.7	0.324

しかしながら、アディポネクチンは、高齢者においてもメタボリックシンドローム (MetS) に予防的に作用することが示された (図2)。これは、年齢階級ごとの検討でも同様であった。

D. 考察

血中アディポネクチン濃度は、男女とも加齢ともなって有意に増加していた。高齢者において

も、アディポネクチン高値はメタボリックシンドロームに対して予防的に作用していたことから、アディポネクチンが健康長寿の実現に対して重要な役割を果たしている可能性が示唆された。一方、解析した-11377 C/G 多型、および 276 G/T 多型とアディポネクチン濃度とは、年齢階層を問わず、顕著な相関は認められなかった。今回は粗解析のみ実施したため、今後、当該遺伝子多型の影響力を検証するには、他の交絡因子を調整するなどした上で、更なる検討が必要といえる。

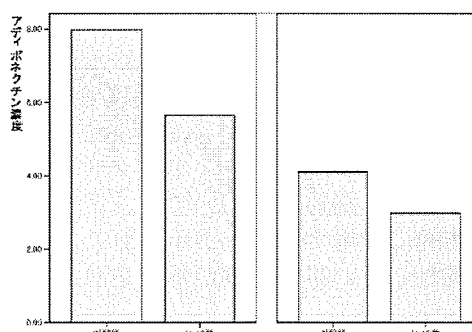


図2 MetSとアディポネクチン濃度 (女/男) (左；女性、右；男性 いずれも $p < 0.001$)

E. 結論

一般地域住民において、アディポネクチンは健康長寿の実現に対し、重要な役割を果たす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

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

2. 学会発表

第48回日本老年医学会学術集会・総会

「地域在住高齢者におけるアディポネクチンと代謝性疾患」 田原康玄・川本龍一・名倉潤・三木哲郎・小原克彦

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

健康長寿に関与する要因の研究—2年間のまとめと今後の研究展望—

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
分担研究者 三木哲郎 愛媛大学医学部老年医学講座 教授
分担研究者 小島俊男（独）理化学研究所比較システム解析研究チーム チームリーダー
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 研究員
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 研究員

研究要約

健康長寿の秘訣を知るために百寿者調査を行った。百寿者調査の結果、百寿者の急増から百寿者が健康長寿のモデルではない可能性が示唆された。超百寿者（105歳以上者、semisupercentenarian:SSC）が、人口動態、105歳以降の死亡率の低下、医学所見、遺伝子の検討などからヒトの長寿モデルであると考えた。老化科学でも proteomics、glycomics が応用可能であることが示唆された。これらの技術を適応することにより老化研究に新しい所見をもたらすと考えられる。SSC を対象に遺伝素因を検討することにより長寿関連遺伝素因の解明が可能となろう。SSC は究極のヒトの老化像を観察するのに最適であろうと考えられた。

A. はじめに

我々は平成11年より13年にかけて、百寿者の多面的検討とその国際比較というテーマで東京都内在住の百寿者調査を始めた。残念なことに14年度以降長寿科学総合研究事業よりの研究費が採択されなかったが、データのクリーニング、予後調査を行ってきた。さらに105歳以上者（超百寿者）の調査を準備してきた。平成17年より従来の研究を継続した形で健康長寿に関与する要因の研究—超百寿者及び長寿 sib 調査—として厚生労働省の長寿科学総合研究事業に採択された。平成18年は本調査の最終年度である。この章では平成11年より18年まで継続して行ってきた我々の百寿者研究について概略を紹介したい。それをふまえて今後急速な展開が予想されるヒト長寿研究の展望を述べる。

B. 研究目的

高齢者の急増と少子化が進行しており、高齢者対策をどうするかが社会的な注目を集めている。高齢者の方にいくつまで生きてほしいかと尋ねるとく元気ならいくつまでも良いが、家族に迷惑をかけるなら早く死んでしまいたいという方が多い。このように健康長寿は個人的にも社会的にも強く望まれている。百寿者は今まで健康長寿（successful aging）のモデルと

考えられ約30年前より調査が行われてきた。この研究は健康長寿達成の秘訣を知るために行われた。

C. 研究成果

C-1, 平成11-13年の研究成果

我々の百寿者調査は平成4年より始まった。この時は主に医学的な特徴を調べる調査であった。その後、海外百寿者研究者と交流が始まり共通の protocol で包括的な調査を行うよう準備をした。この調査は平成11年から13年にわたり長寿科学総合研究事業の補助を受けて東京在住の百寿者を対象に行われた（百寿者の多面的検討とその国際比較、主任研究者 広瀬信義）。その結果、百寿者の医学的特徴は、1）糖尿病が少ない、2）動脈硬化が少ない、3）炎症反応亢進、4）低栄養、5）高アディポネクチン血症、6）凝固因子の活性化である。また心理的な特徴としては、1）性格が他の年代と異なる、2）幸せ感が高いということが判明した。これらの所見から、1）老化炎症仮説、2）強力な防御因子の存在、3）脂肪組織は抗老化組織、4）性格が長寿に関連するという仮説を提唱した。さらに100歳老人よりも103歳以上者が機能が高い方が多いことが判明した。そこで100歳老人よりも105歳（超百寿者）が“選ばれた人”、つまり健康長寿モ