

7. 百寿者の抗老化機序—健康長寿達成に向けて—

広瀬 信義 新井 康通 高山美智代 中澤 進
海老原良典 山村 憲 権藤 恭之 小島 俊男

Key words : 百寿者, 超百寿者, 老化炎症仮説, 防御因子, 脂肪組織, 抗老化

はじめに

2005年に65歳以上の高齢者人口は20%を超え, 2015年には25%を超えると予測されている。また90歳以上の超高齢者は2003年に100万人を突破し, 2005年では長寿の代表である百歳以上者(百寿者)は2万5千人を超えた。人口の高齢化が進行しているが, なかでも超高齢者(85歳以上者)の増加が著しい。少子化と相俟って急増する高齢者対策のために介護保険が導入され, 今も様々な議論がなされている。超高齢者の方に何歳まで生きてほしいですかとお尋ねすると, <元気で過ごせるなら何歳でも良いが, 家族に迷惑をかけてまでは生きたくない>という答えが帰ってくる。元気で長生きということは個人的にも, 社会的にも強く望まれている。老年医学では高齢者疾患の診断治療, 病態生理の変化に重点が置かれ, どうすれば元気で長生きを達成出来るかという事はあまり注目されていなかった。我々は健康長寿の達成の秘訣を知るために, 百寿者を対象に調査を行っている。こ

こでは我々が行っているTokyo centenarian studyの結果を中心に解説する。

1. 百寿者調査の目的

百寿者は人口あたり5,000人に一人で人間の健康長寿モデルと考えられる(9節参照)。人間の老化には, 1) 生物学的な老化, 2) 社会環境内の老化という2つの面がある。年をとるにつれて機能低下が起こることは避けられない。加齢に伴う機能低下はどのようなものか, どのような機序で起こるか, どのように予防するかが老化科学の重要なテーマである。一方人間は家庭などの社会環境の中で老化していくが, 老化に伴う機能低下に本人と周囲が適応していくこともwellbeingの高い高齢期を迎える上で重要であると考えられる。人の長寿モデルである百寿者を対象に, 1) ヒトの加齢現象, 2) 長寿に関連する要因(遺伝子, 環境), 3) 加齢に伴う機能低下に百寿者とその家族がどのように適応してきたかを明らかにする事がこの調査の目的である。

2. 百寿者の人口動態

百寿者の増加は急速に進行しており1950年には全国で97名(全人口あたり85万人に一人)で

ひろせ のぶよし, あらい やすみち, たかやま みちよ,
なかざわ すすむ, えびはら よしのり, やまむら
けん: 慶應義塾大学内科(老年内科)
ごんどう やすゆき: 東京都老人総合研究所
こじま としお: 理化学研究所

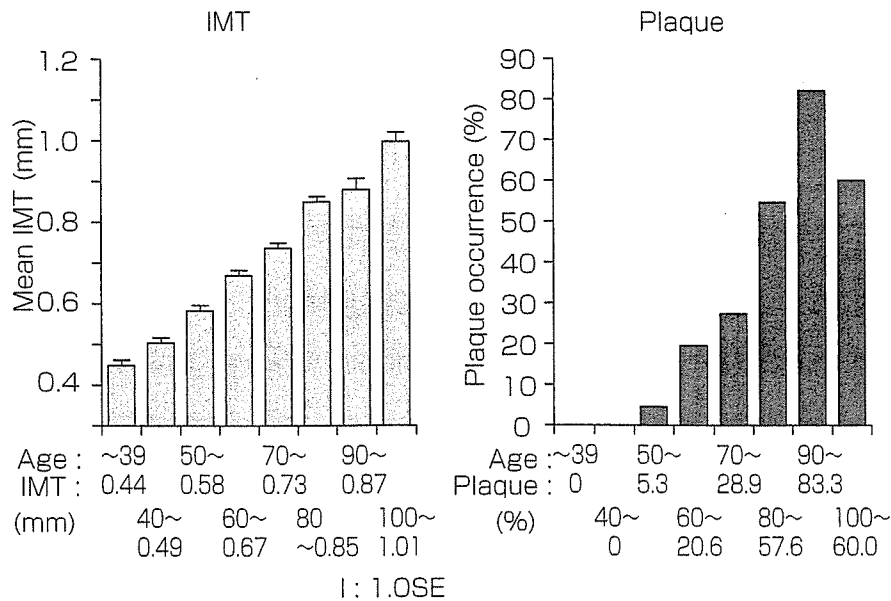


図. 動脈硬化の頻度—頸動脈エコー

(Homma S. et al.: Carotid plaque and intima-media thickness assessed by B-mode ultrasonography in subjects ranging from young adults to centenarians. Stroke 32:830-835 : 2001)

あったが今年では2万5千人を超えた(5,000人に一人)。男女比では1対4で圧倒的に女性が多い。

3. 百寿者の機能—ADLと認知機能—¹⁾

東京23区の百寿者を1999年より2002年にかけて調査した。514名(同時期の百寿者中の約30%)の百寿者がアンケートまたは訪問調査に参加した。

ADLについては男性ではほぼ半数が自立しているが、女性では20%である。認知機能では、痴呆がない百寿者は男性では約30%、女性では20%であった。痴呆が無く自立しているスーパー百寿者は18%であった。女性百寿者は男性に比較してADL、認知機能が低い。しかしスーパー百寿者の絶対数は男女で変わらず、健康長寿に関連する因子は性差によらないことが示唆された。女性百寿者では男性に比較して痴呆+要介護、または寝たきりの人が多い。女性は障害があっても生存できるが、男性では障害があると死亡してしまうという特性を示すものと想像さ

れる。

4. 百寿者の病歴²⁾

90%の百寿者が何らかの疾患を持っており、骨折、白内障、ついで高血圧、心疾患、脳血管障害となっている。糖尿病は3%と低い。Perlsらは百寿者の病歴を調べ、100歳まで6つの重大な疾患(脳卒中、心臓病、糖尿病、高血圧、骨折、癌)にならなかったもの(Escaper)、80~99歳で重大な疾患に罹患したもの(Delayer)、80歳前に重大な疾患になったが生き残ったもの(Survivor)の3群に分類した³⁾。これに従い東京地区の百寿者を分類したところ、escaperは30%であった(7節参照)。Perlsらのデータでは(アメリカ、ニューイングランド地方の百寿者が対象)escaperは19%であり日本百寿者ではescaperの頻度が高かった。3群でのADL、認知機能には差が無かった。主要な疾患が百寿者のADL、認知機能にどのような影響を及ぼすかを検討したところ脳血管障害、骨折(部位を問わず)が有

表 1. 百寿者の生化学所見

項目	百寿者 (f=199, m=72)	若年対照群 (f=1316, m=2382)
年齢	100.9±1.5	55.4±10.8
BMI	19.2±3.3	23.0±2.9
Albumin	3.6±0.4	4.7±0.7
Cholesterol	164.0±32.8	212.1±22.7
Hb	11.1±1.6	14.4±1.5
HbA1C	5.4±0.7	< 5.8
Homocysteine	15.0±5.7	3-14
TAT	9.0±9.0	< 3
CRP	0.64±1.54	< 0.3

Hirose et al. : Tokyo centenarian study : aging inflammation hypothesis. GGI 4 : S182-S185 : 2004, Blackwell publishing

意に負の影響を及ぼすことが判明した。超高齢期の自立度を高めるためには脳血管障害、骨折を予防する必要があることが示唆された。

5. 動脈硬化⁴⁾

百寿者の動脈硬化の頻度を調べるために頸動脈エコー検査を行った(図)。図の如くIMT(内中膜肥厚度)は年齢と共に厚くなった。一方プラークは50歳代より出現し90歳で最も頻度が高くなった。百寿者での頻度は80歳代と同等であった。動脈硬化の退縮は起こりにくいことを考えると、動脈硬化の強い人は90から100歳になる間に死亡してしまうと考えられる。この10年間に100歳になるためのハードルがひとつあると考えられる。

6. 血液生化学所見⁵⁾

百寿者の血液生化学所見を表1に示す。百寿者の特徴としては、1)BMI、アルブミン値が低く低栄養である、2)CRPが高く炎症反応が亢進している、3)凝固系の亢進、4)ホモシステインの高値、5)貧血傾向が挙げられ、加齢による所見と考えられた。これらの所見の関連を調べ

るために百寿者をアルブミン値により2群に分類し(栄養良好群:アルブミン \geq 3.6g/dl, 栄養不良群:アルブミン $<$ 3.6g/dl)各種パラメーターを比較した(表2)。栄養良好群では炎症反応が低値で、コレステロールも高く貧血も軽度であった。さらにADL、認知機能も高かった。栄養状態は超高齢期のADL、認知機能に影響を与えることが示された。即ち超高齢期では栄養を保つことが健康長寿につながると考えられる。

7. 仮説の提唱—老化炎症仮説、防御因子の存在—⁵⁾

以上より二つの仮説を提唱したい。一つは“老化炎症仮説”である。炎症の亢進が栄養状態を低下させることが知られている(cytokine induced malnutrition)⁶⁾。加齢に伴い炎症反応が亢進する事が老化の基本的な現象であり、これに続いて低栄養が起り、さらにADL、認知機能の低下を引き起こすという筋道である。イタリアのFranceschiらは百寿者の免疫能の検討を基にinflamm-aging hypothesisを提唱した⁷⁾。我々は栄養状態の検討から、Franceschiらは免疫の検討から加齢に伴い炎症反応が亢進すると考えており興味深い。もしこの仮説が妥当なら、過剰の炎症反応を抑えることにより超高齢期における自立度を保持することに有益であると考えられる。

100歳まで生きるためには1)誰でも生活習慣病にならなければ可能であるとする考えと、2)障害を阻止する、または死なないようにするという特殊な防御因子が必要であるという考えがある。我々は障害があるにもかかわらず元気に生活する百寿者を見る度に、強力な防御因子がなければ100歳までは生きられないと考えている。どちらが正しいかは今後遺伝素因の検討により明らかになろう。4節で述べたように100歳まで大病をしていない人が30%いたが、60%以上の方は大病をして生き残った方々である。

表 2. 栄養の影響

	unit	n (f/m)	well nourished	malnourished	p value
Nutritional parameters					
BMI		29/38	20.3±10.0	18.7±10.3	0.047
Albumin	g/dl	144/103	3.91±0.23	3.18±0.27	< 0.001
Lipid parameter					
total cholesterol	mg/dl	144/103	174.3±31.6	152.4±30.0	< 0.001
HDL cholesterol	mg/dl	144/103	56.4±14.5	45.2±10.9	< 0.001
Inflammatory parameter					
CRP	mg/dl	109/59	0.29±0.47	0.89±1.46	< 0.001
IL-6	ng/ml	15/34	4.4±2.8	11.8±11.5	0.018
Peripheral Blood					
RBC	×10 ⁶ /μl	144/99	369±48	339±51	< 0.001
Hb	g/dl	144/99	11.5±1.6	10.5±1.6	< 0.001
ADL (Barthel Index)		70/30	54.6±33.4	31.8±28.5	0.02
cognitive function (MMSE)		74/30	16.1±7.0	12.5±6.0	0.002

表 3. 女性百寿者のアディポサイトカイン濃度

	百寿者 (n = 66)	対照群 (n = 66)
BMI (kg/m ²)	19.5±3.1	19.5±2.3
Adiponectin (μg/ml)	20.3±7.4 **	10.8±3.9
Leptin (ng/ml)	4.7±3.8 **	8.2±5.8
TNF-α (pg/ml)	1.52±0.66 **	0.62±0.32
LPL (ng/ml)	99±30 **	71±24
IL-6 (pg/ml)	5.9±6.4 **	1.9±0.4

** : p < 0.01

Arai Y, et al. : High adiponectin concentration and its role for longevity in Japanese female centenarians. GGI (in press) Blackwell publishing

病気を乗り越えて長寿を達成していることは、防御因子が必要という考えを支持するものと考ええる。

8. 脂肪組織と長寿

7節では“防御因子仮説”について解説したが実際にはどんなものが考えられるだろうか？我々はアディポカインの一種であるアディポネクチンに注目した。アディポネクチンはインスリン抵抗性を改善し、抗糖尿病作用、抗炎症作用、抗動脈硬化作用を示す⁸⁾。百寿者では糖尿病が少ないこと(4節)、動脈硬化が少ないこと(5節)、

炎症反応が低い方が状態がよいこと(6節)を述べた。女性百寿者66名とBMIをマッチさせた若年女性でアディポネクチンを測定したところ百寿者ではアディポネクチンは2倍高かった(表3)。さらにアディポネクチン濃度はCRP、HbA1Cと有意の逆相関を示した。即ち百寿者ではアディポネクチンは抗炎症作用、抗糖尿病作用を持つ可能性があり、アディポネクチンは防御因子のひとつである事が示唆された⁹⁾。

脂肪組織の萎縮が原因で発症するLipodystrophyではインスリン抵抗性が高まり動脈硬化をおこしやすいことが知られている。肥満に伴い脂肪細胞は肥大しインスリン抵抗性を増強するアディポカインを分泌するようになることも示された。基礎老化科学の結果ではカロリー制限が唯一の哺乳類の寿命を延長出来る方法である。カロリー制限がなぜ寿命の延長につながるのかは不明であるが脂肪組織を介する可能性も考えられる。これらを考慮すると機能の良い脂肪組織は抗老化組織である可能性がある。脂肪組織の分化、増殖を制御する因子と長寿の関係を検討することは興味深い^{10,11)}。

9. 100歳老人は人の長寿モデルか？ —超百寿者調査—¹²⁾

2節で述べたように百寿者の増加は著しく、様々な状態の百寿者がいることが判明した。100歳老人はヒト健康長寿モデルだろうか？2002年には105歳（超百寿者）は約1,000名生存していた。全人口あたり10万人に1人で北では低く南では高い。105歳到達率は3,000名に1人であった（100歳到達率は400名に1人）。これらのデータより我々は100歳ではなく105歳がヒトの長寿モデルと考え、2002年に全国超百寿者調査を行った。その結果、1) アルブミン値の低下、CRPの上昇など100歳で見られる生化学所見が強調されること、2) アポE genotypeが100歳に比較してもE2が多くE4が低下しており、100歳で観察される遺伝素因がより強調されること、3) ほとんどが100歳の時には元気で自立していたことなどが分かった。即ち超百寿者は究極の加齢現象を観察し、長寿遺伝子の同定に最適の年齢群であることが示唆された。

10. 長寿、遺伝、抗老化—将来展望—¹³⁾

平均寿命達成に寄与する遺伝素因の強さは25%という報告がある（デンマーク双子調査）。超高齢者まで到達する遺伝素因の強さはもっと強いと考える研究者が多い。鈴木らは沖縄百寿者の調査から百寿者家系と非百寿者家系の平均寿命、80歳、90歳到達率を調べた。百寿者家系ではいずれの到達率も有意に高かった。現在長寿遺伝子同定の研究は百寿者のDNAを利用して活発に行われている。長寿遺伝子同定の戦略に関しては、1) 極端な長寿者を対象にする、2) 遺伝素因の強い長寿者を対象にする、3) 長寿同胞解析による連鎖解析と併せて、4) 超百寿者を対象とする高密度SNPを用いた関連解析を行う、5) 3と4の結果を重ねあわせて長寿遺伝子を同定す

る、6) 超百寿者を対象に候補遺伝子について関連解析を行うということが考えられる。我々の研究班でもこの戦略に従い解析を行っている。長寿遺伝子があるか、あるとすればどのような作用を持つかなど誰でも知りたい事が数年で明らかになることを期待している。このような解析を通して科学的に根拠のある抗老化医療の確立が可能となることを希望したい。

まとめ

百寿者調査、超百寿者調査の結果について解説した。本論文では百寿者の性格、介護などについては割愛したが、psychosocialな因子がwell-beingの高い長寿に寄与していることは疑いない。これらの検討も今後の研究テーマとなろう。抗老化または健康長寿達成にどのような介入が出来るかについては、現在様々な試みがされている。今後、防御因子の同定、長寿遺伝子の同定などを通して健康長寿達成に有効な介入方法の開発に努めたい。

謝辞 本調査に参加いただいた百寿者、超百寿者、ご家族、介護をされている方に深謝いたします。この研究は厚生省長寿科学総合研究事業（百寿者の多面的検討と国際比較、主任研究者広瀬信義）、長寿医療研究委託費（百寿者データベースに基づく老化予防研究 主任研究者磯部健一）、慶應健康相談センター助成金により行われた。

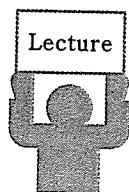
この研究は東京都老人総合研究所（稲垣宏樹、増井幸恵）の共同で行われた。

超百寿者調査、90歳以上の健康同胞調査は現在も進行中です。調査協力していただける方をご存じでしたら、是非著者までご連絡下さい。

文献

- 1) Gondo Y, et al : Functional Status of Centenarians in Tokyo, Japan : Developing Better Phenotypes of Exceptional Longevity J Gerontol Med Sci (in press).
- 2) Takayama M, et al : Morbidity of Tokyo-area Centenarians and its Relationship to the Functional Status (投稿中).
- 3) Everts J, et al : Morbidity profiles of centenarians : Survivors, Delayers, and Escapers. J Gerontol Biol Sci Med Sci 58A : 232-237, 2003.

- 4) Homma S, et al : Carotid plaque and intima-media thickness assessed by B-mode ultrasonography in subjects ranging from young adults to centenarians. *Stroke* 32 : 830-835, 2001.
 - 5) Hirose, et al : Tokyo centenarian study : aging inflammation hypothesis. *GGI* 4 : S182-S185, 2004.
 - 6) Scoub WW: Cytokine control of nutrition and metabolism in critical illness. *Curr Probl Surg* 340 : 448-454, 1994.
 - 7) Franceschi C, et al : Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Molecular and Cellular Gerontology* (Toussaint O, Osiewacz HD, Lithgow GJ, Brack C, eds) *Ann New York Academy of Science* 908 : 244-254, 2000.
 - 8) Kadowaki T, Yamauchi T : Adiponectin and adiponection receptors. *Endocrine reviews* 26 : 439-451, 2005.
 - 9) Arai Y, et al : High adiponectin concentration and its role for longevity in Japanese female centenarians. *GGI* (in press).
 - 10) Kershaw EE, Flier JS : Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 89 : 2548-2556, 2004.
 - 11) Yu YH, Ginsberg HN : Adipocyte signaling and lipid homeostasis : sequelae of insulin-resistant adipose tissue. *Circ Res* 96 : 1042-1052, 2005.
 - 12) Gondo Y, et al : Is semisupercentenarian a human model of longevity? (投稿中).
 - 13) 広瀬信義, 他 : 百寿者の遺伝背景—長寿遺伝子同定の戦略. *日本老年医学会雑誌* 42 : 664-665, 2005.
-



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でもどまるところを知

らない(図1)¹⁾。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²⁾。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

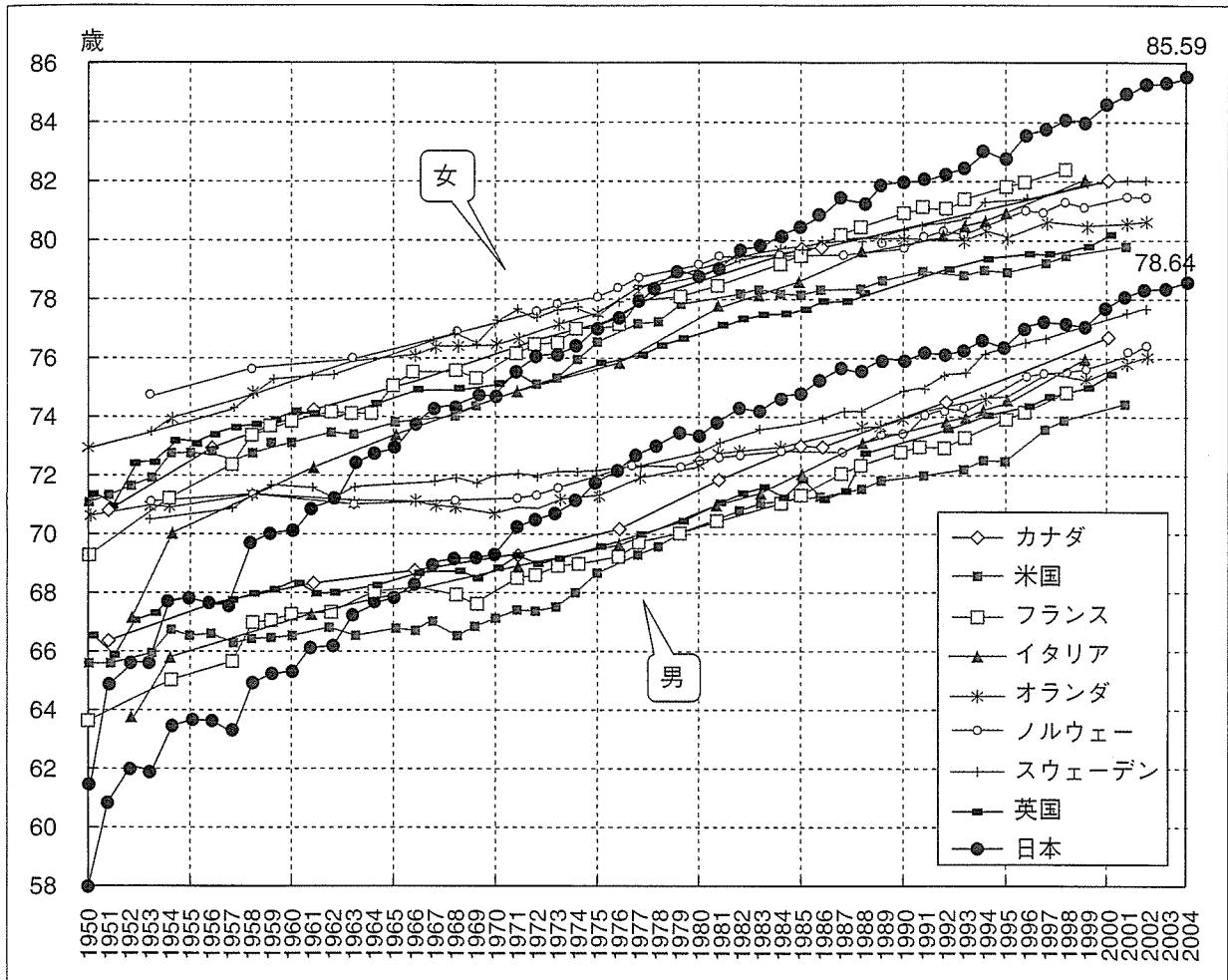


図1 主要先進国における平均寿命の推移

(<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³⁾。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⁴⁾。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⁵⁾。

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⁶⁾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⁷⁾、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⁸⁾。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等しう程度の病理所見を有しており、病気の無いいわゆる「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⁹⁾。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¹⁰⁾。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¹¹⁾。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¹²⁾、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¹³⁾。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¹⁴⁾。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¹⁵⁾。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を示された。

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んに行われ、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¹⁶⁾。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¹⁷⁾¹⁸⁾、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- α 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	MSP I	イタリア	長寿者でp alleleが優位
APOC3	C(-641)A	アシケナジー	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¹⁹⁾。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²⁰⁾。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²¹⁾。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²²⁾。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

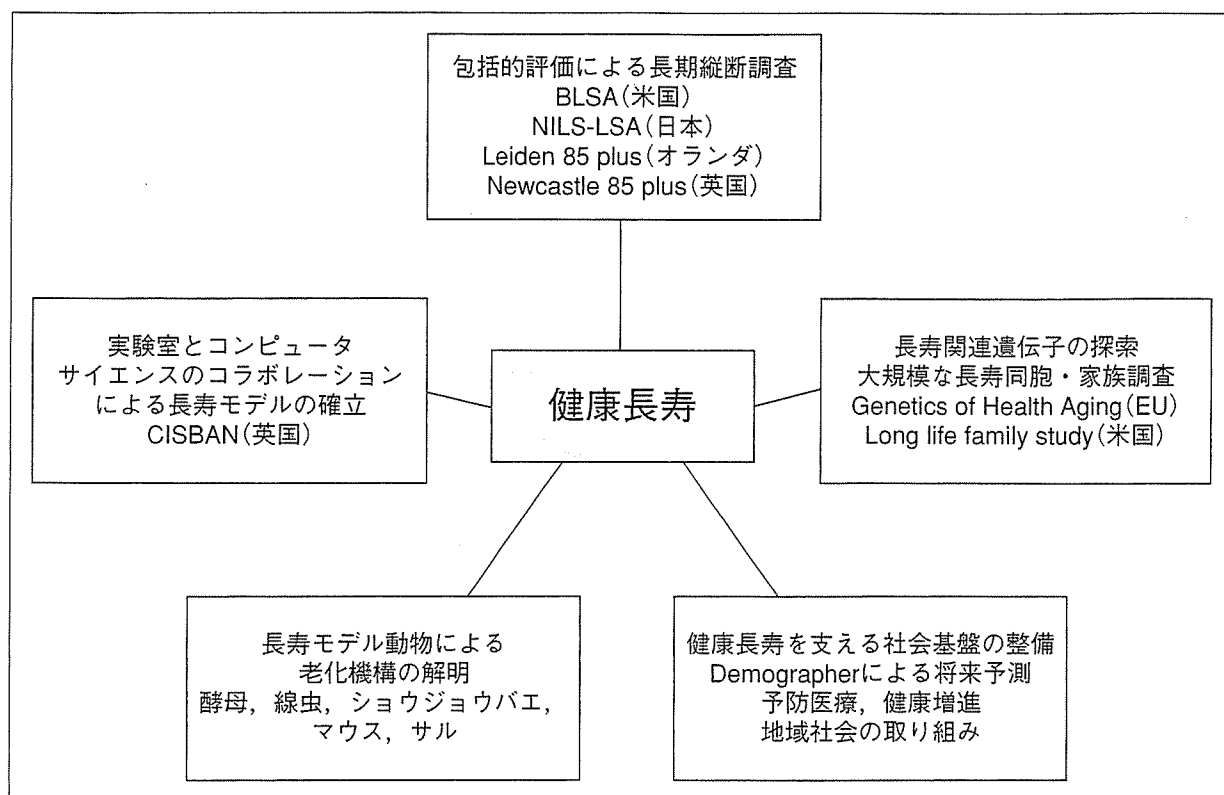


図2 健康寿命決定因子同定のストラテジー

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²³⁾。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ろうか。

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NLS-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²⁴⁾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, Guenot 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, Skyttthe 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. Haplo-type-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。

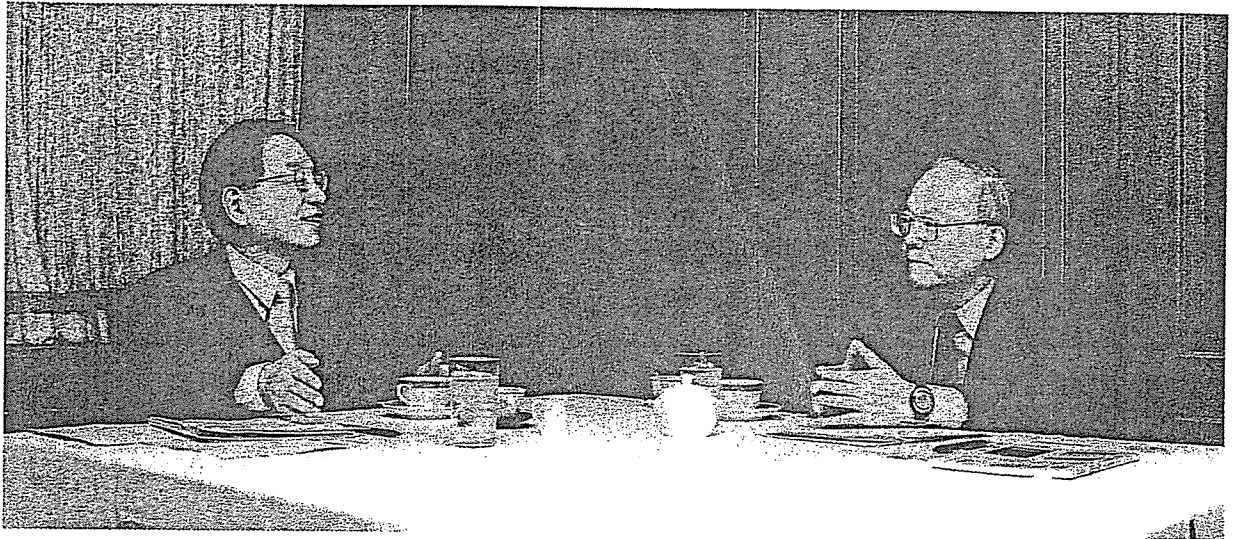
**ひろせ・のぶよし：慶應義塾大学医学部講師(老年内科)。

● 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ひいたします。

—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。当時から最高齢は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 年頃からは、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、最長寿年齢が延びているということを『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延びてきていました。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えます。

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らうと思います。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 歳の間に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)。

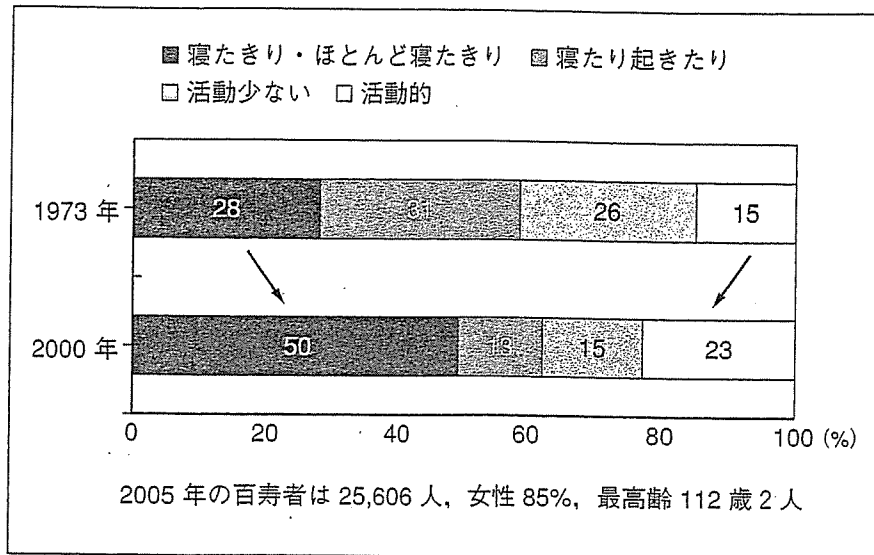
香川 ある程度動脈硬化が進んだ人は、長生きしないだろうということですね。

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 に落ち着いてきます。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。

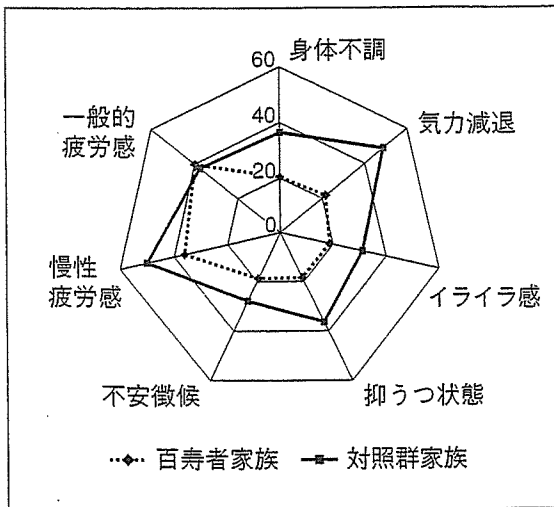
広瀬 そうですね。私たちが100歳の調査を始めて、病院でなく普通に自宅で過ごされて

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いきましたら、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亢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と比較しますと、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

図2 介護者の累積疲労度比較：百寿者は少ない



各項目とも60に近いほどひどく、0に近いほど軽いことを示している (J Am Geriatr Soc 51: 577-578, 2003).

くて、認知機能や ADL も栄養良好群では高いということが分かりました。

もしかすると、老化の基本的な現象の1つとして炎症反応が亢進してくることがあるのではないかと考えまして… (GGI 4: S182-185, 2004).

香川 動脈硬化でも、昔は CRP はあまり問題にしなかったのですが、この頃 CRP が高いと危険だということになってきていますね。そうすると動脈硬化が問題ですね。

広瀬 おっしゃるとおりですね。

香川 でも、一般的に見ますと、百寿者のほうが介護者の疲労が少ないというのですね。このグラフは、なかなか面白いですね (図2, J Am Geriatr Soc 51: 577-578, 2003).

広瀬 それは私たちも驚きました。これは慶應義塾大学の看護短大の先生が調べたのですけれども、80歳の方を介護している家族と、100歳の方を介護している家族の方で介護疲労度を調べてみると、予想としては当然100歳の人の家族の疲労度が高いだろうと思ったのですけれども、逆でした。これには驚きました。

香川 これは非常に私も印象が深くて、そう言えば「きんさん、ぎんさんはあまり手がからない」ということを聞きました。先生の貴重な論文をいろいろ拝見しまして、何と言っても

リポタンパク質と言いますか、血清の論文を読むと本当によく分かりますね。高齢者のリポタンパク質を60歳の方と比べておられて…。さすがに HDL コレステロールも落ちていますが、元気のいいグループは HDL コレステロールが高いとか、丁寧にコントロールと分けて調べておられますね。

それから以前から知られていますが、アポ E4 が多い人とそうでない人を比べておられて、これも非常によく差が出ますね。

広瀬 そうですね。私も調べてみて驚きました。私はもともと脂質の研究しておりましたので、100歳の方の脂質はどうだろうかということで見ましたところ、LDL の系にはどうもアポ E の genotype が効いているようです。また、HDL については炎症系が効いてくるという結果だと思います。ですから HDL が高い人は栄養状態も良く、認知機能も高く、ADL も高いという結果でした (J Am Geriatr Soc 49: 1434-1444, 2001)。LDL 系に影響を及ぼすのは、実際に臨床をやっていると慢性炎症などがある人ではコレステロール値は低いものですから、100歳の人でも同じことが起こるのではないかと思ったのですが、どうもあまり炎症系は関係なくて、アポ E の遺伝子型がよく効いているということだと思います。

香川 そうですね。アポ E4 の人は認知症の発現頻度は11倍ですね。これは非常によく分かれています。そうしますと、アポ E4 が中心になってどこどこが悪くなるのでしょうか。

広瀬 よく外国の100歳研究者と話していて、「日本人ではアポ E4 のホモ E4/E4 が100歳でいる」と言うと、すごく驚かれます。「そういう人はもうすでに死んでいるのではないか」と言うのです。ところが日本人では E4/E4 のホモがごく少ないながらもいます。アポ E については E2 を持っているほうが長生きで、E4 を持っているほうが早死にだというのは、世界中どこの国の超高齢者を調べても同じ結果が出ます。長寿遺伝子と言われるものは結構文化とか人種が違くと再現性がないことがあるのです