

on environmental exposures during life.²⁰ Previous analyses of association between mtDNA variation and longevity^{7,8} have focused on single loci and not taken into account nucleotide variation elsewhere in the genome. If several loci play a greater role in determining trait variability than do single loci, a combination of alleles may show a stronger association with a trait than any single locus. This is what we found here for the combination of the 150T, 489C and 10398G alleles, suggesting that mtDNA variation promotes longevity through epistatic effects. The possibility of epistasis also implies that attempts to assess the role of mtDNA variation in complex diseases or traits by single-loci association analyses may overlook loci whose contribution is revealed only when considered in combination with others.

Acknowledgements

We thank Ms Anja Heikkinen and Ms Pirjo Keränen for their expert technical assistance. This study was supported by grants from the Sigrid Juselius Foundation and the Medical Research Council of the Academy of Finland.

References

- 1 Droge W: Oxidative stress and aging. *Adv Exp Med Biol* 2003; 543: 191–200.
- 2 Brand FN, Kiely DK, Kannel WB, Myers RH: Family patterns of coronary heart disease mortality: The Framingham Longevity Study. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 169–174.
- 3 Herrnstadt C, Elson JL, Fahy E *et al*: Reduced-median-network analysis of complete mitochondrial DNA coding-region sequences for the major African, Asian, and European haplogroups. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 1152–1171.
- 4 Kong QP, Yao TG, Sun C, Bandelt HJ, Zhu CL, Zhang YP: Phylogeny of East Asian mitochondrial lineages inferred from complete sequences. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 671–676.
- 5 Silva Jr WA, Bonatto SL, Holanda AJ *et al*: Mitochondrial genome diversity of Native Americans supports a single early entry of founder populations into America. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 187–192.
- 6 Ruiz-Pesini E, Mishmar D, Brandon M, Procaccio V, Wallace DC: Effects of purifying and adaptive selection on regional variation in human mtDNA. *Science* 2004; 303: 223–226.
- 7 Tanaka M, Gong J-S, Zhang J, Yoneda M, Yagi K: Mitochondrial genotype associated with longevity. *Lancet* 1998; 351: 185–188.
- 8 Ivanova R, Leape V, Charron D, Schächter F: Mitochondrial genotype associated with French Caucasian centenarians. *Gerontology* 1998; 44: 349.
- 9 Ross OA, McCormack R, Curran MD *et al*: Mitochondrial DNA polymorphism: its role in longevity of the Irish population. *Exp Gerontol* 2001; 36: 1161–1178.
- 10 De Benedictis G, Rose G, Carrieri G *et al*: Mitochondrial DNA inherited variants are associated with successful aging and longevity in humans. *FASEB J* 1999; 13: 1532–1536.
- 11 Niemi AK, Hervonen A, Hurme M, Jylhä M, Karhunen PJ, Majamaa K: Mitochondrial DNA polymorphisms associated with longevity in a Finnish population. *Hum Genet* 2003; 112: 29–33.
- 12 Zhang J, Asin-Cayuela J, Fish J *et al*: Strikingly higher frequency in centenarians and twins of mtDNA mutation causing remodeling of replication origin in leucocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 1116–1121.
- 13 Coskun PE, Ruiz-Pesini E, Wallace DC: Control region mtDNA variants: longevity, climatic adaptation, and a forensic conundrum. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 2174–2176.
- 14 Finnilä S, Lehtonen MS, Majamaa K: Phylogenetic network for European mtDNA. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1475–1484.
- 15 Ott J: *Analysis of human genetic linkage*, 3rd edn. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1999.
- 16 Michikawa Y, Mazzucchelli F, Bresolin N, Scarlato G, Attardi G: Aging-dependent large accumulation of point mutations in the human mtDNA control region for replication. *Science* 1999; 286: 774–779.
- 17 Wang Y, Michikawa Y, Mallidis C *et al*: Muscle-specific mutations accumulate with aging in critical human mtDNA control sites for replication. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 4022–4027.
- 18 Quintana-Murci L, Semino O, Bandelt H-J, Passarino G, McElreavey, Santachiara-Benerecetti A: Genetic evidence of an early exit of Homo sapiens sapiens from Africa through eastern Africa. *Nat Genet* 1999; 23: 437–441.
- 19 Moilanen JS, Finnilä S, Majamaa K: Lineage-specific selection in human mtDNA: lack of polymorphisms in a segment of MTND5 gene in haplogroup J. *Mol Biol Evol* 2003; 20: 2132–2142.
- 20 Perls T: Genetic and environmental influences on exceptional longevity and the AGE nomogram. *Ann NY Acad Sci* 2002; 959: 1–13.

Copyright of European Journal of Human Genetics is the property of Nature Publishing Group and its content may not be copied or emailed to multiple sites or posted to a listserv without the copyright holder's express written permission. However, users may print, download, or email articles for individual use.

百寿者の遺伝背景—長寿遺伝子同定の戦略—

広瀬 信義¹⁾ 小島 俊男²⁾ 権藤 恭之³⁾ 新井 康通¹⁾Key words : Familiar longevity, Sporadic longevity, Longevity gene, Whole genome scan, Genetics of healthy aging
(日老医誌 2005; 42: 664—665)

初めに

超高齢社会を迎えて、健康長寿をいかに達成するかが今までになく注目されている。この為健康長寿のモデルと考えられる百寿者の遺伝素因の検討が注目されている。このレビューでは、百寿者の遺伝素因に関して今後の研究方向を中心に解説を試みる。

百寿者の人口動態

百寿者の数は急速に増加しており、昭和25年には全国で100人弱だったとされている。しかし現在では2万人を超えておりなおも急増している。男女比は1対4で女性が多い。百寿者の急増、女性が多いことは各国で報告されており日本に特有の現象ではない。全人口当たりの割合では昭和25年では85万人に一人であったが、平成15年では6,000人に一人となった。

百寿者の遺伝素因を調べて何が分かるか

このような長寿者の遺伝素因を調べることにより、1)長寿遺伝子の同定、2)老化制御遺伝子の同定、3)疾患遺伝子の対照群として有用であると考えられる。一方で百歳まで生き残るにはただ単に疾患の危険因子がなければ可能で特別な長寿遺伝子は存在しないという考えもある。現時点では長寿遺伝子が存在するかどうかは確定されていない。今後数年で解答がでることが予想される。

長寿は遺伝か環境か

長生きは家系かどうかという質問をよく尋ねられる。デンマークの双子調査では平均寿命到達率は20から

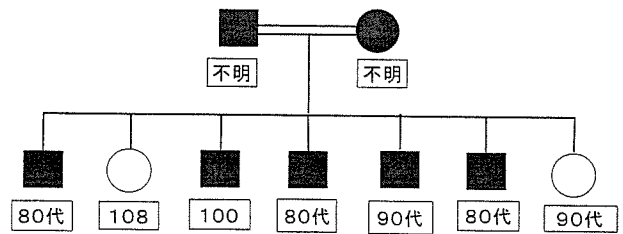


図1 家系図1
長寿家系—Familiar longevity—

30%の遺伝関与があると報告されている¹⁾。一方沖縄百寿者調査を行っている鈴木らは沖縄百寿者家系の調査を行い百寿者家系と非百寿者家系の寿命の長さを検討した²⁾。百寿者家系では、平均寿命到達率、80歳到達率、90歳到達率などは非百寿者家系に比較して有意に高かった。しかし実際に百寿者家系を調べると、図1の如く長寿家系もあり、図2の如く長寿家系とはいえないものもある。長寿家系の百寿者と非長寿家系の百寿者がいることが分かる。つまり長寿に遺伝が関与するかという質問は単純すぎる事が示唆された。我々は長寿家系出身の百寿者を家族性長寿 (familiar longevity)、非長寿家系の百寿者を孤発性長寿 (sporadic longevity) として別のカテゴリーに属するものとして、別々に解析をすることが重要であろうと考えている。

今までの長寿遺伝子同定のための方法

従来特定の phenotype (この場合は長寿) を決定するためには、1) 候補遺伝子解析、2) 同胞罹患解析が行われている。候補遺伝子は長寿に関係あると思われる遺伝子を対象として長寿者と若年対照群で比較することが行われている。長寿者の特徴から考えられる遺伝素因、基礎老化から得られた遺伝素因が候補遺伝子として検討されている。Sib解析は長寿の同胞を集めて解析するもので、長寿ではsib解析は出来ないと考えられていた (familiar と sporadic longevity があることより)。2001年アメリカの Perls らは初めて sib 解析を行った。その結

Genetics of centenarian

- 1) Nobuyoshi Hirose, Yasumichi Arai: 慶応義塾大学医学部内科 (老年内科)
- 2) Toshio Kojima: 理化学研究所ゲノム科学総合研究センター・ゲノム科学
- 3) Yasuyuki Gondo: 東京都老人総合研究所

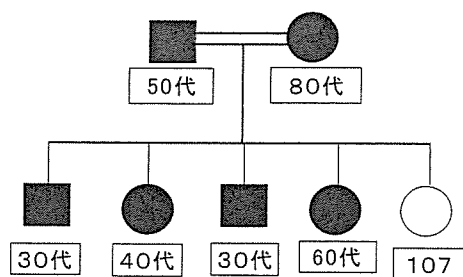


図2 家系図2

非長寿家系—sporadic longevity—

果第4染色体に長寿遺伝子の場合があることを報告した³⁾。この発表は老化科学研究者に衝撃を与えた。引き続いて彼らは2003年に長寿遺伝子はMTP (microsomal transfer protein) であるという報告をした⁴⁾。実際にsib解析が長寿遺伝子を同定できるということが判明した。このために長寿同胞を収集する調査が行われつつある。ただしMTPはアメリカの長寿者では有意の結果を示したが、フランス、日本では確認できなかった。

Whole genome scanが様々な疾患原因遺伝子同定のために行われている。マイクロサテライトを用いる方法が一般的であったが、最近多数のSNPを用いた高密度SNPによるwhole genome scanが可能となってきた。例えば400マイクロサテライトを用いてスキャンすると10cM (センチモルガン) までしか確定できないが、50万SNPを用いると3Kベースまで詰めることが可能となる。このために遺伝子の同定が格段に容易くなる。Whole genome scanは候補遺伝子法と異なり全genomeを調べるために取りこぼしが少なく、思いがけない遺伝子がでてくる可能性もある。

どのような対象を解析するか、 対照群の設定をどうするか

長寿遺伝子を同定するためには極端な長寿者を調べることが成功する可能性が高いと予想される。100歳以上者は全人口あたり6,000人に一人であり(百歳率) extreme longevityの代表と考えられるが、同じ年に生まれた人が何人100歳まで到達(百歳達成率)できるかを調べると約260人に一人(男性770人、女性155人)であった。百歳達成率は急速に高くなっており近い将来には100歳者は長寿モデルでなくなる可能性もあること、また対照群の設定が困難になる事も予想される(多くの人が100歳まで到達すると仮定すると、一般の若い人を対照群とするとその中に100歳まで到達する人がでてくるため)。我々は長寿のハードルを高くして105歳としこの年代を対象とすることを計画した。

2002年での105歳以上者(超百寿者)は全国で850名であり100万人あたり7人という割合であった。同じ年に生まれた人が105歳まで到達できる確率は3,000人に一人である。この数字は非常に希な長寿であること、対照群の設定が容易であることを示す。さらにTokyo centenarian studyでの調査参加率は約15%であることから130名の方の調査が予想された。この数字は統計解析を行う際に十分ではないが必要な数を満たしていると考えられる(実際に我々の調査では130名の方の参加を得た)。

もう一つの対象群は長寿同胞である。長寿である同胞はfamiliar longevityの遺伝素因解析に有用であろう。2004年よりEU全体で2,800組の長寿同胞を集め健康長寿の遺伝解析をするgenetics of healthy aging (GEHA)調査がスタートした。日本でも健康長寿調査を行うことを準備している。

将来の展望

extreme longevityを達成した方が増えていること、遺伝子工学が急速に進歩している現在では、長寿遺伝子があるかどうかの議論を行うよりもextreme longevityを集め、genome解析を行う方がより確実な結果を得ることが出来る。超百寿者を対象に高密度SNPを用いたwhole genome scanを行い、ついで遺伝素因の強い健康長寿同胞のsib解析を行い、さらに二つの結果を重ねることで長寿遺伝子があるかどうか、あればどんなものが確定できるものと考えられる。

謝辞

この総説の元となったTokyo centenarian study, 全国超百寿者調査にご参加いただいた百寿者、家族、介護提供者に感謝いたします。またこれらの調査は厚生労働省長寿科学総合研究事業、慶応健康相談センターより研究助成を得て行われた。

参考文献

- 1) Herskind AM, McGue M, Holm NV, Sorensen TI, Harvald B, Vaupel JW: The heritability of human longevity: a population-based study of 2872 Danish twin pairs born 1870-1900. *Hum Genet* 1996; 97: 319-323.
- 2) 鈴木 信ほか: 百寿に関する医学的研究(1)—長寿の遺伝素因に関する家族歴のcase control study. *日老医学会誌* 1985; 22: 457-467.
- 3) Puca AA, et al.: A genome-wide scan for linkage to human exceptional longevity identifies a locus on chromosome 4. *PNAS* 2001; 98: 10505-10508.
- 4) Geesaman BJ, et al.: Haplotype-based identification of a microsomal transfer protein marker associated with the human lifespan. *PNAS* 2003; 100: 14115-14120.

Original Article

Association of Dopamine β -Hydroxylase Polymorphism with Hypertension through Interaction with Fasting Plasma Glucose in Japanese

Michiko ABE, Zhihong WU, Miyuki YAMAMOTO, Jing Ji JIN, Yasuharu TABARA, Masaki MOGI, Katsuhiko KOHARA, Tetsuro MIKI, and Jun NAKURA

Dopamine- β -hydroxylase (DBH) catalyzes the conversion of dopamine to norepinephrine and is released from sympathetic neurons into the circulation. Several lines of evidence, including the finding of elevated plasma DBH activity in essential hypertension, suggest an important role of DBH in hypertension. Recently, a novel polymorphism (-1021C/T) in the 5' flanking region of the DBH gene has been shown to account for 35–52% of the variation in plasma DBH activity. We therefore investigated the possible association between the DBH -1021C/T polymorphism and hypertension in a large Japanese population. Moreover, because the development of hypertension is considered to be due at least partly to gene-environmental interactions, we also investigated the possible interactions between the DBH -1021C/T polymorphism and environmental factors. Consequently, we found a significant interaction between the DBH -1021C/T polymorphism and fasting plasma glucose (FPG) in the association with hypertension. CC homozygotes showed a steeper increase in probability of hypertension with FPG than T allele carriers. We also found a marginally significant trend suggesting the presence of an interaction between the DBH -1021C/T polymorphism and FPG in the association with blood pressure. Consistent with the presence of the interaction, we found that a 19 bp sequence containing the DBH -1021C/T polymorphism includes two palindromic non-canonical E boxes separated by 5 bps, and closely resembles the glucose response element of the L-type pyruvate kinase gene. These findings could be helpful in conducting further molecular and biological studies on the relationship among glucose metabolism, the sympathetic nervous system, and hypertension. (*Hypertens Res* 2005; 28: 215–221)

Key Words: dopamine- β -hydroxylase, essential hypertension, genetics, polymorphism, glucose

Introduction

Hypertension is considered to be a complex trait to which genetic, environmental, and demographic factors contribute interactively (1–5). Dopamine- β -hydroxylase (DBH) catalyzes the conversion of dopamine to norepinephrine and is

released from sympathetic neurons into the circulation. Because the sympathetic nervous system is intimately involved in both the origin and the perpetuation of a hypertensive state (6, 7), DBH may play an important role in the pathogenesis of essential hypertension. Indeed, neonates with DBH deficiency show episodic hypotension (8). DBH activity, derived largely from sympathetic nerves, can be measured

From the Department of Geriatric Medicine, School of Medicine, Ehime University, Toon, Japan.

This study was supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research on Priority Area C, "Medical Genome Science," from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan and a Grant-in-Aid for Research on the Human Genome, Tissue Engineering, and Food Biotechnology from the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan.

Address for Reprints: Jun Nakura, M.D., Ph.D., Department of Geriatric Medicine, School of Medicine, Ehime University, Shitsukawa, Toon 791–0295, Japan. E-mail: nakura@m.ehime-u.ac.jp

Received November 29, 2004; Accepted in revised form December 17, 2004.

Table 1. Characteristics of Participants According to Hypertension Status

Variable	Normotensive (n=547)	Hypertensive (n=275)
Sex (male %)	78.8	89.1
Age (years)	52.7±8.6	57.3±8.5
Body mass index (kg/m ²)	22.6±2.8	23.8±2.9
SBP (mmHg)	112.6±10.7	143.2±17.4
DBP (mmHg)	72.0±9.1	89.1±9.9
Total cholesterol (mg/dl)	198.0±30.6	202.4±37.2
HDL cholesterol (mg/dl)	54.2±14.5	51.9±14.0
Triglyceride (mg/dl)	116.7±81.7	150.9±127.7
Fasting plasma glucose (mg/dl)	101.2±17.3	106.0±19.2

Data are mean±SD. Blood pressure readings before the start of antihypertensive medication were not available for 118 hypertensive subjects whose values were measured under treatment. SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HDL, high density lipoprotein.

in human plasma (9, 10), and elevated plasma DBH activity has also been shown in essential hypertension (11, 12), although the conclusions have not been completely consistent (13). Moreover, DBH inhibitors have been shown to produce a dose-dependent decrease in mean arterial blood pressure (14, 15).

The DBH gene, approximately 23 kb in length, is composed of 12 exons (16). Recently, a novel polymorphism (-1021C/T) in the 5' flanking region of the DBH gene has been shown to account for 35–52% of the variation in plasma DBH activity in several ethnically different populations, including Japanese (17). The strong association of the DBH -1021C/T polymorphism with plasma DBH activity has also been replicated in a native Western European population (18). Thus, considering several lines of evidence for the relation between DBH and blood pressure, the DBH -1021C/T polymorphism appears to be an attractive candidate variable contributing to hypertension. Nevertheless, there have been few reports investigating the possible association between the DBH gene and hypertension. We therefore investigated the possible association between the DBH -1021C/T polymorphism and hypertension. Moreover, because the development of hypertension is considered to be due at least partly to gene-environmental interactions, we also investigated the possible interactions between the DBH -1021C/T polymorphism and environmental factors.

Methods

Subjects

According to the criteria described below, 275 hypertensive subjects and 547 normotensive subjects were selected from a

population in the Hyogo region of Japan (Table 1) (19). All subjects were Japanese urban residents. They had participated in a medical check-up, and the mean values of variables in their personal health records were used in the analyses. All subjects gave their informed consent. The ethics committee of Ehime University approved the study.

Diagnostic Categories

Each subject was assigned to one of the blood pressure diagnostic categories defined by the following criteria. Hypertensive subjects had a previous diagnosis of hypertension and were being treated with antihypertensive medication, or their systolic/diastolic blood pressure (SBP/DBP) was ≥140/90 mmHg. Normotensive subjects had never been treated with medication for hypertension, and their SBP/DBP was <140/90 mmHg.

Subjects were considered to have impaired fasting glycaemia (IFG) if their fasting plasma glucose (FPG) concentration was ≥110 mg/dl. Subjects were considered to have diabetes mellitus (DM) if their FPG was ≥126 mg/dl.

DNA Analysis

The TaqMan chemical method, which is an established and frequently used method (20–23), was used to detect the DBH -1021C/T polymorphism. The forward primer was 5'-GGATCAAGCAGAATGTCCTGAAG-3', the reverse primer was 5'-GGCACCTCTCCCTCCTGTC-3', the T-allele specific probe was 5'-Fam-CTCTCCCACAAGTAGA-MGB-3', and the C-allele specific probe was 5'-Vic-CTC CCGCAAGTAGA-MGB-3'. The person who assessed the genotype was blinded to the clinical data of the subjects from whom the samples originated.

Statistical Methods

Statistical analysis was performed with SPSS statistical software. Comparisons of categorical variables were performed using the χ^2 test. Analysis of variance was used to assess differences in means and variances of continuous variables. Logarithmically transformed plasma triglyceride (TG) and FPG values were used in the analysis. Logistic regression models were used to assess whether the DBH -1021C/T polymorphism made a statistically significant contribution to prediction of hypertension, with consideration of interactions between the polymorphism and confounding factors. General linear regression models were used to assess whether the DBH -1021C/T polymorphism made a statistically significant contribution to prediction of blood pressure, with consideration of interactions between the polymorphism and confounding factors. *p* values less than 0.05 were considered statistically significant.

Table 2. DBH Genotype and Allele Frequencies in Hypertensive and Normotensive Subjects

Genotype and allele	Genotype frequency		<i>p</i> value	OR	95% CI
	Normotensive	Hypertensive			
DBH genotypes					
CC (%)	378 (69.1)	184 (66.9)			
CT (%)	153 (28.0)	86 (31.3)			
TT (%)	16 (2.9)	5 (1.8)	0.52*	0.90*	0.66–1.23*
DBH alleles					
C (%)	907 (83.1)	454 (82.5)			
T (%)	185 (16.9)	96 (17.5)	0.78	0.96	0.73–1.26

**p* value, OR and 95% CI are for CC vs. CT+TT. DBH, dopamine- β -hydroxylase; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

Table 3. Logistic Regression Model of FPG in the Association with Hypertension According to DBH Genotype

Genotype	Coefficient	Constant	<i>p</i> value for regression	OR	95% CI	<i>p</i> value for interaction
CC	3.12	-15.14	5.4×10^{-6}	22.59	5.90–86.55	
CT+TT	0.20	-1.53	0.82	1.22	0.22–6.78	0.0086

DBH, dopamine- β -hydroxylase; FPG, fasting plasma glucose; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

Results

Association of DBH -1021C/T Polymorphism with Hypertension

A total of 822 Japanese individuals from the Hyogo region were categorized as hypertensive or normotensive and genotyped for the DBH -1021C/T polymorphism (Tables 1 and 2). The relative frequencies of the CC, CT and TT genotypes were 68%, 29% and 3%, respectively. The allele frequencies were 83% and 17% for the C and T alleles, respectively. These results are consistent with the Hardy-Weinberg equilibrium ($p > 0.25$). Because of the relatively small number of subjects with the TT genotype, we analyzed differences between subjects with the CC genotype and those with the CT and TT genotypes. Statistical analysis failed to show a significant difference in the frequencies of the alleles ($p = 0.52$) and genotypes ($p = 0.78$ for CC vs. CT+TT) between the hypertensive and normotensive subjects (Table 2).

Interaction of DBH -1021C/T Polymorphism with FBS in the Association with Hypertension

We next analyzed possible interactions of the DBH -1021C/T polymorphism with confounding factors in the association with hypertension in logistic regression models, because the development of hypertension is attributable at least partly to gene-environmental interactions. The DBH -1021C/T polymorphism did not interact with sex, age, body mass index (BMI), plasma total cholesterol, high density lipoprotein (HDL)-cholesterol, or TG. In contrast, the DBH -1021C/T

polymorphism significantly interacted with FPG ($p = 0.0086$) (Table 3). The interaction was significant even after adjustment for sex and age ($p = 0.014$), and for sex, age, BMI, plasma total cholesterol, HDL-cholesterol, and TG ($p = 0.031$). Subjects with the CC genotype showed a steeper increase in probability of hypertension with FPG than those with the CT and TT genotypes (Fig. 1).

Because the distribution of logarithmically transformed FPG was still slightly skewed, we also examined this interaction using stratification of FPG by quartiles (first quartile <94 mg/dl, second quartile 94 to 99 mg/dl, third quartile 100 to 106 mg/dl, and fourth quartile >106 mg/dl). Consequently, the *p* value for the interaction was 0.014. The *p* value was 0.019 after adjustment for sex and age, and 0.037 after adjustment for sex, age, BMI, plasma total cholesterol, HDL-cholesterol, and TG. Moreover, stratified analyses showed that subjects with the CT and TT genotypes had a significantly higher probability of hypertension than those with the CC genotype in the first quartile (FPG <94 mg/dl) ($p = 0.0056$; OR=2.58, 95% CI=1.32–5.05, where OR indicates odds ratio and 95% CI indicates 95% confidence interval).

Interaction of DBH -1021C/T Polymorphism with FBS in the Association with Blood Pressure

We next analyzed possible interactions of the DBH -1021C/T polymorphism with FPG in the association with blood pressure in general linear models. Analysis only of subjects not on current antihypertensive treatment showed that the DBH -1021C/T polymorphism significantly interacted with FPG ($p = 0.045$) in the association with DBP (Table 4). The *p* value was 0.056 after adjustment for sex and age, and 0.055 after

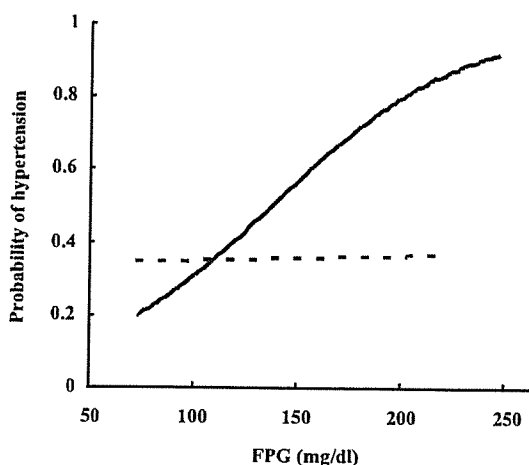


Fig. 1. Genotype-specific regression slopes of hypertension on FPG. The simple line indicates the CC genotype; the dotted line indicates the CT and TT genotypes. The regression between FPG and the probability of having hypertension in subjects with the CC genotype was represented by the equation: $y = \exp(0.02241x - 3.028) / \{1 + \exp(0.02241x - 3.028)\}$. The equation was: $y = \exp(0.00064x - 0.685) / \{1 + \exp(0.00064x - 0.685)\}$; in subjects with the CT and TT genotypes. Subjects with the CC genotype showed a steeper slope than those with the CT and TT genotypes ($p = 0.0086$).

adjustment for sex, age, BMI, plasma total cholesterol, HDL-cholesterol, and TG. Subjects with the CC genotype showed a steeper increase in blood pressure levels with FPG than those with the CT and TT genotypes (Fig. 2b). A similar trend of interaction was shown in the association with SBP ($p = 0.057$) (Table 4 and Fig. 2a). The p value was 0.092 after adjustment for sex and age, and 0.087 after adjustment for sex, age, BMI, plasma total cholesterol, HDL-cholesterol, and TG.

Analyses of the interaction using stratification of FPG by quartiles (first quartile <94 mg/dl, second quartile 94 to 98 mg/dl, third quartile 99 to 106 mg/dl, and fourth quartile >106 mg/dl) showed that the p value for the interaction was 0.089 for SBP and 0.025 for DBP. The p value was 0.091 for SBP and 0.033 for DBP after adjustment for sex and age. The p value was 0.10 for SBP and 0.035 for DBP after adjustment for sex, age, BMI, plasma total cholesterol, HDL-cholesterol, and TG.

Discussion

The present study provided evidence for the interaction between the DBH -1021C/T polymorphism and FPG in the association with hypertension in a large Japanese population. There was also a marginally significant trend suggesting the presence of an interaction between the DBH -1021C/T polymorphism and FPG in the association with blood pressure. This lack of significance was possibly due to the unstable

nature of blood pressure (19). In addition, the inclusion or exclusion of subjects who were receiving antihypertensive treatment influenced the distribution of blood pressure, and blood pressure readings before the start of antihypertensive medication were not available for 118 hypertensive subjects in our population.

In theory, the DBH -1021C/T polymorphism might be associated with hypertension, because this polymorphism is associated with plasma DBH activity (17, 18) and plasma DBH activity is associated with hypertension (11, 12). However, in practice, the present study failed to show a significant association between the DBH -1021C/T polymorphism and hypertension. This failure was possibly due to the interaction between the DBH -1021C/T polymorphism and FPG in the association with hypertension. However, evidence for this possibility is insufficient, because data on plasma DBH activity were not available in our population. In addition, the previous reports showing that the DBH -1021C/T polymorphism is associated with plasma DBH activity did not analyze the interaction between the DBH -1021C/T polymorphism and FPG in the association with plasma DBH activity (17, 18).

Supporting the interaction between the DBH gene and FPG, there is biological evidence showing that glucose and other sugars induce an increase of DBH (24). Indeed, rats with experimental diabetes have increased plasma DBH activity (25). Thus, the most important physiological influence on plasma DBH activity is considered to be the plasma glucose level (26). In addition, DBH-containing neurons in the hindbrain that innervate the hypothalamus have been implicated in the feeding response to glucose deprivation (27). In humans, the difference in sympathetic response to glucose ingestion related to family history of hypertension suggests the existence of genetic factors influencing the sympathetic response to glucose ingestion (28). The DBH gene may be one such genetic factor.

The precise mechanism of the interaction between the DBH -1021C/T polymorphism and FPG in the association with hypertension remains elusive; a simple explanation may be that the CC genotype or a genotype in linkage disequilibrium with it might produce a controlled amount of DBH in association with the plasma glucose level, leading to increased blood pressure. In contrast, the CT and TT genotypes or genotypes in linkage disequilibrium with them might produce a constant amount of DBH irrespective of the plasma glucose level, leading to relatively stable blood pressure. This explanation may be in line with the observation in a previous study that all 19 chimpanzees were homozygous for the C allele (29).

Alternatively, depending on the genotype, glucose level could influence plasma insulin level, which in turn could influence blood pressure. However, the previous observation that insulin administration lowered plasma glucose level, but not plasma DBH activity, challenges this possibility (24). Moreover, in humans, activation of the sympathetic nervous

Table 4. General Linear Model for Regression of FPG in the Association with Blood Pressure According to DBH Genotype

BP	Genotype (n)	Coefficient	Constant	p value for regression	Determination coefficient	p value for interaction
SBP	CC (562)	12.1	23.5	0.00016	0.035	0.057
	CT+TT (260)	2.9	106.7	0.75	0.00056	
DBP	CC (562)	11.8	22.1	0.0034	0.021	0.045
	CT+TT (260)	-3.1	91.0	0.65	0.0011	

FPG, fasting plasma glucose; DBH, dopamine- β -hydroxylase; BP, blood pressure; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure.

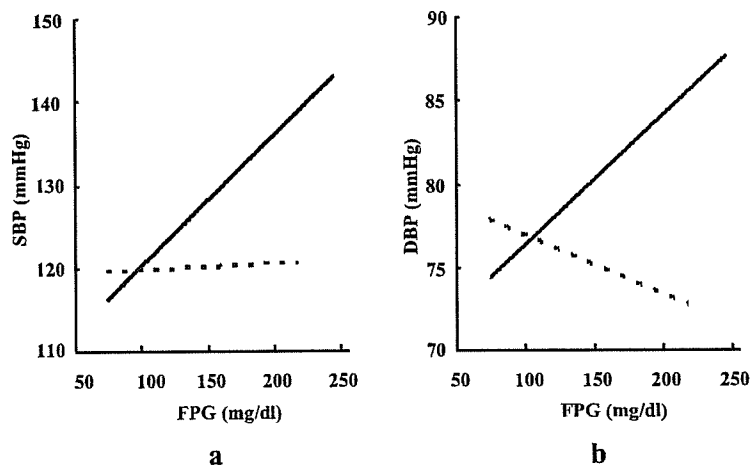


Fig. 2. Genotypic variations in the relationship between FPG and blood pressure. *a:* The simple line indicates the CC genotype; the dotted line indicates the CT and TT genotypes. The regression between FPG and SBP in subjects with the CC genotype was represented by the equation: $y = 0.1558x + 104.71$. The equation was: $y = 0.0071x + 119.15$; in subjects with the CT and TT genotypes. Subjects with the CC genotype showed a steeper slope than those with the CT and TT genotypes ($p = 0.057$). *b:* The simple line indicates the CC genotype; the dotted line indicates the CT and TT genotypes. The regression between FPG and DBP in subjects with the CC genotype was represented by the equation: $y = 0.16x - 4.53$. The equation was: $y = 0.22x - 6.10$; in subjects with the CT and TT genotypes. Subjects with the CC genotype showed a steeper slope than those with the CT and TT genotypes ($p = 0.045$).

system is related to plasma glucose level but not hyperinsulinemia or insulin hypersecretion in essential hypertension (30). However, because the etiology of hypertension, the effects of glucose, and the regulation of the sympathetic nervous system are all complicated, the above explanation remains completely speculative. Epidemiological studies in large populations with information on plasma DBH activity and plasma insulin level as well as biological studies could test this hypothesis.

With respect to the possible functionality of the DBH -1021C/T polymorphism, transient-transfection assays of the reporter gene construct in human neuroblastoma cell lines designed to assess whether this polymorphism directly alters transcriptional activation of the DBH gene have been negative to date (31, 32). In this context, we found that a 19 bp sequence containing the DBH -1021C/T polymorphism (CCCTCAGTCTACTTGYGGG, where Y indicates the C/T

polymorphism) includes two palindromic non-canonical E boxes separated by 5 bps, and closely resembles the glucose response element of the L-type pyruvate kinase gene (33). The DBH -1021C/T polymorphism resides in a critical 6-bp area. This suggests that the DBH -1021C/T polymorphism may alter the responsiveness to glucose, consistent with the interaction between the polymorphism and FPG, although direct molecular evidence is lacking.

In conclusion, the present study revealed a significant interaction between the DBH -1021C/T polymorphism and FPG in the pathogenesis of hypertension in a large Japanese population. This interaction was partly supported by other epidemiological and molecular biological evidence. Despite several limitations of this study, if our findings are confirmed, they could be helpful in conducting further molecular and biological studies on the relationship among glucose metabolism, the sympathetic nervous system, and hypertension.

References

- Kario K, Hoshida S, Umeda Y, *et al*: Angiotensinogen and angiotensin-converting enzyme genotypes, and day and night blood pressures in elderly Japanese hypertensives. *Hypertens Res* 1999; **22**: 95–103.
- Matsubara M, Sato T, Nishimura T, *et al*: CYP11B2 polymorphisms and home blood pressure in a population-based cohort in Japanese: the Ohasama study. *Hypertens Res* 2004; **27**: 1–6.
- Shioji K, Kokubo Y, Mannami T, *et al*: Association between hypertension and the α -adducin, β 1-adrenoreceptor, and G-protein β 3 subunit genes in the Japanese population; the Suita study. *Hypertens Res* 2004; **27**: 31–37.
- Yamagishi K, Iso H, Tanigawa T, Cui R, Kudo M, Shimamoto T: High sodium intake strengthens the association between angiotensinogen T174M polymorphism and blood pressure levels among lean men and women: a community-based study. *Hypertens Res* 2004; **27**: 53–60.
- Tanaka C, Kamide K, Takiuchi S, Kawano Y, Miyata T: Evaluation of the Lys198Asn and -134delA genetic polymorphisms of the endothelin-1 gene. *Hypertens Res* 2004; **27**: 367–371.
- Sica DA: The importance of the sympathetic nervous system and systolic hypertension in patients with hypertension: benefits in treating patients with increased cardiovascular risk. *Blood Press Monit* 2000; **5** (Suppl 2): S19–S25.
- Esler M, Rumantir M, Kaye D, Lambert G: The sympathetic neurobiology of essential hypertension: disparate influences of obesity, stress, and noradrenaline transporter dysfunction? *Am J Hypertens* 2001; **14**: 139S–146S.
- Robertson D, Haile V, Perry SE, Robertson RM, Phillips JA 3rd, Biaggioni I: Dopamine beta-hydroxylase deficiency. A genetic disorder of cardiovascular regulation. *Hypertension* 1991; **18**: 1–8.
- Weinshilboum R, Axelrod J: Serum dopamine-beta-hydroxylase activity. *Circ Res* 1971; **28**: 307–315.
- Weinshilboum RM: Serum dopamine-beta-hydroxylase. *Pharmacol Rev* 1978; **30**: 133–166.
- Aoki K, Tazumi K, Takikawa K: Serum dopamine-beta-hydroxylase activity in essential hypertension and in chronic renal failure with hypertension. *Jpn Circ J* 1975; **39**: 1111–1114.
- Iseki F, Kuchii M, Nishio I, Masuyama Y: The evaluation of plasma dopamine beta-hydroxylase activity in essential and secondary hypertension. *Jpn Heart J* 1979; **20**: 307–320.
- Cubeddu LX, Davila J, Zschaek D, Barbella YR, Ordaz P, Dominguez J: Cerebrospinal fluid and plasma dopamine-beta-hydroxylase activity in human hypertension. *Hypertension* 1981; **3**: 448–455.
- Ohlstein EH, Kruse LI, Ezekiel M, *et al*: Cardiovascular effects of a new potent dopamine beta-hydroxylase inhibitor in spontaneously hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; **241**: 554–559.
- Stanley WC, Lee K, Johnson LG, Whiting RL, Eglen RM, Hegde SS: Cardiovascular effects of nepicastat (RS-25560-197), a novel dopamine beta-hydroxylase inhibitor. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; **31**: 963–970.
- Kobayashi K, Kurosawa Y, Fujita K, Nagatsu T: Human dopamine beta-hydroxylase gene: two mRNA types having different 3'-terminal regions are produced through alternative polyadenylation. *Nucleic Acids Res* 1989; **17**: 1089–1102.
- Zabetian CP, Anderson GM, Buxbaum SG, *et al*: A quantitative-trait analysis of human plasma-dopamine beta-hydroxylase activity: evidence for a major functional polymorphism at the DBH locus. *Am J Hum Genet* 2001; **68**: 515–522.
- Kohnke MD, Zabetian CP, Anderson GM, *et al*: A genotype-controlled analysis of plasma dopamine beta-hydroxylase in healthy and alcoholic subjects: evidence for alcohol-related differences in noradrenergic function. *Biol Psychiatry* 2002; **52**: 1151–1158.
- Jin JJ, Nakura J, Wu Z, *et al*: Association of endothelin-1 gene variant with hypertension. *Hypertension* 2003; **41**: 163–167.
- Holloway JW, Beghe B, Turner S, Hinks LJ, Day IN, Howell WM: Comparison of three methods for single nucleotide polymorphism typing for DNA bank studies: sequence-specific oligonucleotide probe hybridisation, TaqMan liquid phase hybridisation, and microplate array diagonal gel electrophoresis (MADGE). *Hum Mutat* 1999; **14**: 340–347.
- Ishikawa K, Baba S, Katsuya T, *et al*: T+31C polymorphism of angiotensinogen gene and essential hypertension. *Hypertension* 2001; **37**: 281–285.
- Nordfors L, Jansson M, Sandberg G, *et al*: Large-scale genotyping of single nucleotide polymorphisms by Pyrosequencing trade mark and validation against the 5' nuclease (Taqman[®]) assay. *Hum Mutat* 2002; **19**: 395–401.
- de Kok JB, Wiegerinck ET, Giesendorf BA, Swinkels DW: Rapid genotyping of single nucleotide polymorphisms using novel minor groove binding DNA oligonucleotides (MGB probes). *Hum Mutat* 2002; **19**: 554–559.
- Munoz A, Serrano C, Garcia-Estan J, Quesada T, Miras Portugal MT: Effect of diabetic hyperglycemia and other sugars on plasma dopamine-beta-hydroxylase activity. *Diabetes* 1984; **33**: 1127–1132.
- Schmidt RE, Geller DM, Johnson EM Jr: Characterization of increased plasma dopamine-beta-hydroxylase activity in rats with experimental diabetes. *Diabetes* 1981; **30**: 416–423.
- Munoz JA, Garcia-Estan J, Salom MG, Quesada T, Miras Portugal MT: Sympathoadrenal activity and plasma glucose effects on plasma dopamine-beta-hydroxylase levels in rats. *Clin Chim Acta* 1985; **152**: 243–252.
- Ritter S, Bugarith K, Dinh TT: Immunotoxic destruction of distinct catecholamine subgroups produces selective impairment of glucoregulatory responses and neuronal activation. *J Comp Neurol* 2001; **432**: 197–216.
- Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML: Differences in insulin and sympathetic responses to glucose ingestion due to family history of hypertension. *Am J Hypertens* 1996; **9**: 739–745.
- Healy DG, Abou-Sleiman PM, Ozawa T, *et al*: A functional polymorphism regulating dopamine beta-hydroxylase influences against Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004; **55**: 443–446.
- Sechi LA, Catena C, Zingaro L, De Carli S, Bartoli E: Hypertension and abnormalities of carbohydrate metabolism possible role of the sympathetic nervous system. *Am J Hypertens* 1997; **10**: 678–682.

31. Zabetian CP, Buxbaum SG, Elston RC, et al: The structure of linkage disequilibrium at the DBH locus strongly influences the magnitude of association between diallelic markers and plasma dopamine beta-hydroxylase activity. *Am J Hum Genet* 2003; **72**: 1389–1400.
32. Cubells JF, Zabetian CP: Human genetics of plasma dopamine beta-hydroxylase activity: applications to research in psychiatry and neurology. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; **174**: 463–476.
33. Vulont S, Vasseur-Cognet M, Kahn A: Glucose regulation of gene transcription. *J Biol Chem* 2000; **275**: 31555–31558.

[原著論文]

超高齢者用認知機能評価尺度の開発

増井幸恵^{*1}・権藤恭之^{*2}・稲垣宏樹^{*3}・広瀬信義^{*4}*1 東京都老人総合研究所福祉と生活ケア研究チーム客員研究員, *2 東京都老人総合研究所福祉と生活ケア研究チーム
*3 東京都老人総合研究所自立促進と介護予防研究チーム, *4 慶應義塾大学医学部内科 (老年内科)

抄録

超高齢者の認知機能を第三者の観察によって評定する尺度を作成した。対象者は東京23区在住の100歳以上高齢者233人であった。対象者の日常生活の様子をよく知る家族や施設職員によって尺度の評定が行われた。項目反応理論を用いて、19項目の完全版と10項目版の短縮版を構成した。尺度の信頼性は高かった ($\alpha = 0.94, 0.87$)。MMSEの得点との相関も高く ($r = 0.85, 0.83$)、妥当性も高いことが示された。また、MMSEでは測定不可能な低いレベルの認知機能をもつ者にも適用できること、視聴覚障害の影響も少ないことが示された。本尺度は応答困難や視聴覚障害で認知テストの実施が困難な超高齢者にも簡便に実施できるため、面接調査のみならず郵送調査や電話調査での活用が期待される。

Key words: 超高齢者, 認知機能, 尺度構成, 項目反応理論

老年精神医学雑誌 16: 837-845, 2005

序 論

近年、超高齢者の認知機能に関する研究が報告されるようになってきた。これらの研究はおもに、①超高齢者の認知症の有病率の把握および②超高齢者の全体的な認知能力の把握の2つの面から行われている。前者に関しては医療費や福祉費用の予測に、後者に関しては、超高齢者層の社会的機能や社会的貢献の程度を予測するうえで重要な情報を提供するものである。

たとえば、超高齢者の代表とされる100歳以上高齢者(以下、百寿者)の認知症の有病率に関する研究については、近年では母集団に基づく調査も行われている。デンマークで行われた研究¹⁾では51%(207人中105人)が、また、アメリカで行われた研究¹⁵⁾では68%(34人中23人)が軽度以上の認知症であることが報告されている。しかし、認知症の判定基準にはCDR (Clinical Dementia

Rating)¹⁶⁾やDSM-IVなどの専門家の観察による詳細な臨床診断が用いられるため、より大きなサイズのサンプルを対象とした場合には労力的にも経済的にも非常に大きなコストが必要となる。

一方、知能検査(WAIS)の下位検査や記憶課題、認知症のスクリーニング検査などの認知テストを用いて認知機能を検討する研究も多い。このタイプの研究では、超高齢者の認知機能をより詳細に記述することが可能である。しかし、先行研究で用いられてきたテスト課題は超高齢者に対しては実施困難になることが多い。MMSE (Mini-Mental State Examination)³⁾を用いて百寿者の認知機能を検討した研究¹⁷⁾では、全対象者の約65%でいずれかの項目が実施できなかったと報告されている。

本研究の目的は、これまで用いられてきた認知症の臨床診断や認知テストとは異なる他者評定による行動チェックリストを用いた簡便な認知機能の評価尺度を作成することである。より簡便な評価尺度を開発することにより、母集団に基づいた比較的大規模なサンプルに対する調査の実施もよ

(受付日 2005年3月15日)

Yukie Masui, Yasuyuki Gondo, Hiroki Inagaki,
Nobuyoshi Hirose

*1 〒173-0015 東京都板橋区栄町 35-2

り容易になると考える。

今回は、虚弱が著しく進行した超高齢者の認知機能の特徴に考慮して尺度構成を行う。まず、超高齢者に多い視力・聴力の低下^{4,10)}や四肢の機能不全による影響が減少するよう尺度構成を行う。視聴覚機能の低下についてはMMSEの得点に影響することが報告されている¹¹⁾。この問題点については、他者評定を用い、かつ、尺度項目に視聴覚機能の影響が少ないものを採択することにより解決されるであろう。

次に、超高齢者における認知機能の個人差の大きさに対応した評価尺度を構成する。東京在住の百寿者高齢者を対象としてMMSEを実施した研究^{6,9)}ではMMSE得点が0点だった者は16.3%と高い割合を示していた。また、得点分布も一様であり、分散が大きいことが示された。このようなMMSEが0点だった対象者がすべての認知能力を消失しているわけではない。ケアのコストを軽減し、対象者のQOLを高めるケアを提供するためにも、対象者の残存機能を詳細に測定するツールが必要である。そのためには、従来の尺度よりも難易度の低い項目を導入し、より低いレベルの認知機能に対しても測定可能な尺度を構成することが求められる。そのため、今回は、きわめて認知機能の低下した状態に対応する項目から高度に認知機能が保たれた状態までに対応する項目まで幅広く取り入れるよう配慮する。

本研究では、項目反応理論を用いて尺度を構成し、その信頼性と妥当性を検討する。尺度の妥当性の検討については、まずMMSEとの併存的妥当性を検討する。次に上記に述べた、①視聴覚障害などの機能的不能によりMMSE完全実施が困難な対象者を適切に評価できるか、②MMSEで測定不能なより低いレベルの認知機能に対しても序列化できるか、について検討する。さらに、本研究では尺度の短縮版も作成する。超高齢者に対する大規模サンプルの調査では、テストの項目数が小さいほうが調査デザインおよび回答者の回答のしやすさの両側面から好ましいと考えるからである。

尺度の開発は項目反応理論 (Item Response Theory) に基づいて行う。項目反応理論は古典的テスト理論と並ぶテスト理論のひとつであり、各テスト項目の難易度や対象者の能力に関するパラメータをモデルとして設定し、実際の反応からこれらのパラメータを推測する。推定されたパラメータは標本の特性に依存しないため、異なる集団にテストを行った場合でも個人の能力値を直接的に比較できる。

また、項目反応理論に基づくテスト構成においては、推定された各テスト項目のパラメータを用いてテスト項目を適宜組み合わせることにより、項目は異なるが難易度の等しいテストや難易度の異なるテストを容易に構成でき、それぞれのテストにより推定された能力値を一次元上で評価することが可能となる。したがって、個人差が大きい超高齢者を対象として認知機能を測定する場合においても、複数の垂直テストを設けることで、少ない項目数で精度の高い評定を行うことが可能となる。本研究ではこれらの点を踏まえ、項目反応理論を用いて尺度を構成することとした。

I. 研究1：他者評定法による認知機能評価尺度の構成とその信頼性および妥当性の検討

1. 方法

1) 対象者

本研究の対象者は、東京百寿者調査⁶⁾に参加し、その後のフォローアップ調査に協力が得られた超高齢者である。

東京百寿者調査における対象者を説明する。東京百寿者調査は東京都23区に在住の百寿者を対象に行った。2000年9月現在で100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。まず、東京都23区すべての区を対象地区とし、各区役所で住民基本台帳を閲覧し、97歳以上の登録者を無作為に抽出した。次に、厚生省発刊2000年度および、2001年度全国高齢者名簿と照合したところ、上記期間中に100歳に到達していたと推定さ

れた1,785人中1,194人(66.9%)が抽出された。この全員に調査参加依頼を郵送し、802人から返答があり、うち513人から調査参加の同意を得た(参加率43.0%)。うち209人に対して郵送調査のみを行い、304人には郵送調査後に訪問調査を実施した。

今回の調査対象者は、東京百寿者調査より1年以降に行われた対象者の生存や現在の健康状態の把握を目的とするフォローアップ調査に参加した233人(男性36人、女性197人)であった。平均年齢は102.19歳(SD = 1.59, 範囲:100~108歳)であった。このうち60人(男性7人、女性53人)は第1回の東京百寿者調査においてMMSEを実施していた。

2) 認知機能評価尺度の項目作成

項目の作成は、東京百寿者調査に参加した心理学者3人が行った。項目は、MMSE, NMスケール(N式老年者用精神状態尺度)¹²⁾, CDR, GDS(Global Deterioration Scale)¹⁴⁾などのおもに高齢者を対象とした認知機能を測定する尺度の項目や判定基準を参考にし、かつ超高齢者の日常生活のなかで観察可能な知的活動を問うものとした。

項目作成においては、現在の視聴覚機能の程度の影響が少ないことを考慮した。また、超高齢者における認知機能の個人差の大きさを考慮し、非常に単純な知的活動(何らかの方法でこちらから働きかければ反応することができる)から、高度に機能が保たれた超高齢者にみられる知的活動(日常的にしている仕事や家事がある)まで、幅広くカバーするように項目を作成した。このように作成された項目のなかから21項目を選定し項目プールとし、今回の尺度(表1)とした。

3) 調査手続き

フォローアップ調査は郵送で行った。調査項目は、①この1年で対象者の心身の状態に変化があったか(「はい」「いいえ」の2件法により評定)、②認知機能評価尺度(「はい」「いいえ」の2件法により回答)の2つであった。これらは、対象者の家族や対象者が現在在住している施設の職員など、対象者の現在の状態をよく知る者によって評

定された。評定者の内訳は対象者の家族が199人、対象者が居住する施設職員31人、ヘルパーなど対象者をよく知る非血縁者が3人であった。

項目反応理論に基づく分析では、「はい」を1、「いいえ」を0として分析を行った。分析にはScientific Software International社のBILOG-MG3を用いた。また、尺度の一因子性確認のためのカテゴリカル変数による探索的因子分析はMuthen & Muthen社のMplusを用いた。

2. 結果と考察

1) 項目分析と一因子性の確認

各項目について通過率および尺度の合計得点との双列相関係数を求めた(表1)。その結果、双列相関係数が低い2項目を項目プールから省いた。

尺度の一因子性を確認するために、残った19項目でカテゴリカル変数を用いた探索的因子分析を行った。第1因子の寄与率は73.3%、第2因子の寄与率は6.4%、第3因子の寄与率は4.2%となり、強い一因子構造が示された。

2) 項目母数、被験者母数の推定と認知機能評価尺度の特性

残った19項目に対して項目母数の推定を行った。モデルは2母数ロジスティックモデルを用いた。表1に各項目の識別力と困難度を示す。識別力の平均値は1.95、範囲は1.22~2.93であり、高い識別力を示していた。また、困難度の平均値は0.005、範囲は-1.36~1.26であった。困難度指標においては極端な値を示す項目はなかった。

図1、図2に尺度の合計得点と対象者の推定された特性値の分布を示した。尺度の合計得点では横に広い分布を示していたが、推定特性値の分布は正規分布に近い分布であり、特性値の平均は-0.06(分散=0.93)であった。しかし、推定特性値の下限および上限で人数が多少増加しており、推定特性値の床打ちおよび天井効果が観察された。

図3は認知機能評価尺度全体のテスト情報曲線である。情報量のピークは推定特性値が0.1であり、ここを頂点としてほぼ左右対称の山型をなしている。これは平均的な能力の対象者を測定する場合に最も測定精度が高くなることを示している。

表1 認知機能評価尺度の項目の通過率、合計得点との双列相関係数、および識別力と困難度

項目	通過率	合計得点との双列相関係数	識別力	困難度
あいさつされると、あいさつを返すことができる	0.88	0.48	2.08	-1.36
喜怒哀楽といった感情の表出がある*	0.78	0.53	1.22	-1.05
他人に感謝やねぎらいのことばをかけることができる*	0.80	0.53	1.54	-1.05
自分の年齢がだいたい正しくわかっている	0.62	0.72	2.41	-0.35
過去の楽しかった思い出話ができる	0.57	0.66	1.55	-0.23
自分の生年月日が正しく言える*	0.57	0.70	1.82	-0.22
過去のつらい思い出話ができる*	0.52	0.66	1.53	-0.08
人前では身なりに気を遣うことができる	0.52	0.70	1.79	-0.07
いまの季節がわかっている*	0.51	0.75	2.47	-0.04
自分のおもな身内の現在の年齢や住んでいる場所がだいたい正しくわかっている	0.45	0.76	2.93	0.10
テレビやラジオのニュースの内容がだいたい理解できる*	0.44	0.71	2.06	0.14
人の相談にのったり、自分の意見を言うことができる	0.39	0.73	2.35	0.27
テレビやラジオのスイッチやチャンネルを自分で操作する	0.39	0.65	1.68	0.28
自分のものを自分なりに整理整頓している*	0.37	0.70	2.12	0.30
数日前の出来事をだいたい憶えている*	0.39	0.65	1.84	0.37
本や雑誌などを読んで、内容を理解できる	0.35	0.70	2.26	0.37
簡単なつり銭の計算といったお金の計算ができる*	0.35	0.67	1.82	0.39
安心して、留守番をまかせることができる	0.16	0.47	1.58	1.07
日常的にしている仕事や家事がある*	0.11	0.42	1.97	1.26
何らかの方法でこちらから働きかければ反応することができる**	0.95	0.18	-	-
異性を意識したようなふるまいをすることがある**	0.24	0.25	-	-

* 短縮版にも採用された項目（10項目）、** 項目分析により項目プールから省かれた項目（2項目）

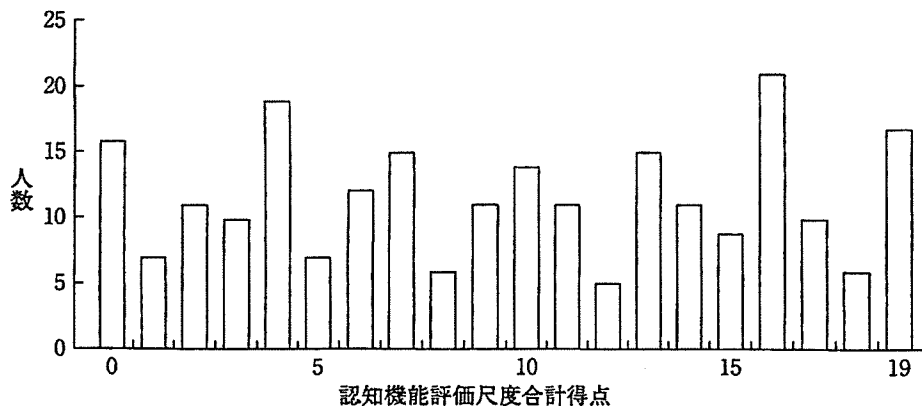


図1 認知機能評価尺度合計得点の分布

3) 認知機能評価尺度の信頼性の検討

上記の手続きで構成した認知機能尺度の記述統計量および信頼性係数（クロンバックの α ）を表2に示した。信頼性係数は0.94で十分に高いことが示された。

4) 認知機能評価尺度の妥当性の検討

次に認知機能評価尺度の妥当性の検討を行った。

第1回の東京百寿者調査においてMMSEを実施しており、かつ、今回のフォローアップ調査において、第1回調査から心身機能に変化がなかったと評定された対象者を抽出した（ $n = 60$ ）。これらの対象者について第1回調査時のMMSE得点と認知機能評価尺度の合計得点との相関を求めた。MMSE得点と認知機能評価尺度合計得点の間には

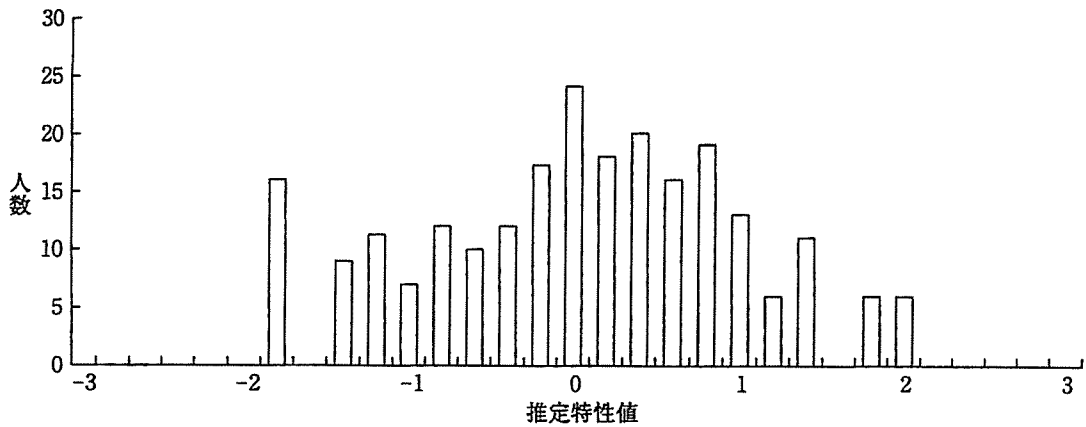


図2 認知機能評価尺度による推定特性値の分布

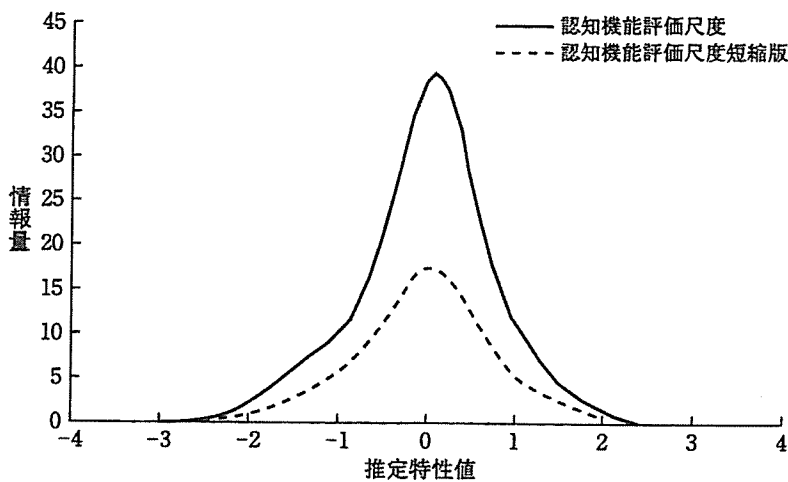


図3 認知機能評価尺度、認知機能評価尺度短縮版のテスト情報曲線

表2 認知機能評価尺度と短縮版の尺度特性

	認知機能評価尺度	短縮版
項目数	19	10
平均尺度得点	9.17	4.87
(SD)	6.04	3.18
クロンバックの α	0.94	0.87
識別力平均値	1.95	1.84
(範囲)	1.22~2.93	1.22~2.47
困難度平均値	0.005	0.001
(範囲)	-1.36~1.26	-1.05~1.26
1項目あたりの情報量	2.06	1.72

非常に高い正の相関が示された ($r = 0.85, p < 0.01$)。このことは認知機能評価尺度がMMSEとの併存的妥当性を有していることを示唆している。

MMSE得点が0点だった者 ($n = 21$) の認知機

能評価尺度得点の分布を図4に示した。得点の範囲は0~14点であり、0点も3人いたが、1~4点までの間に約77%の対象者が分布していた。このことは、本尺度によってMMSEでは不可能だった低いレベルの認知機能の序列化が可能であることを示している。

視聴覚の障害や実施中の疲労によりMMSEの全項目実施が不可能であった対象者を本尺度で測定した場合の特徴を検討した。東京百寿者調査では、上記の理由でMMSEを全項目実施できなかった対象者が22人存在した。このうち今回のフォローアップ調査に参加した者は12人であり、かつ前回の調査時から心身の状態に変化がなかった者は7人(以下、MMSE不完答群:男性2人、

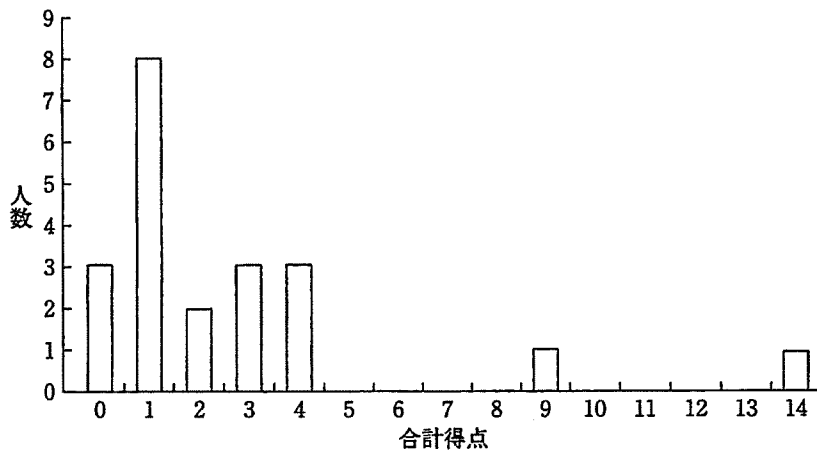


図4 MMSEが0点だった者 (N=21) の認知機能評価尺度合計得点の分布

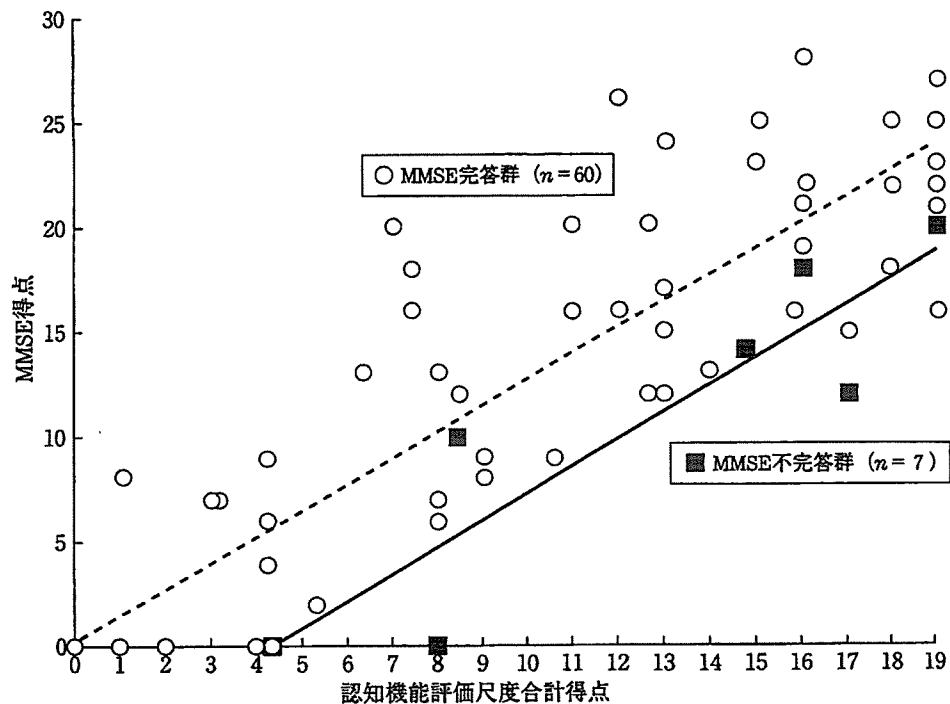


図5 MMSE不完答群の修正したMMSE得点と認知機能評価尺度合計得点の関係

女性5人)であった。

この7人について実施可能であったMMSE項目の合計得点をもとに、完答したと仮定した場合のMMSE得点を算出した(修正MMSE得点=実施可能であったMMSE項目の合計点÷回答項目数×全項目数(30))。この修正MMSE得点と認知機能評価尺度の散布図と回帰直線を図5に示した(図中の■印:n=7)。同じ図上にMMSEを完答できた者(MMSE完答群, 図中○印:n=

60)についても同様に示した。この図より、認知機能評価尺度の得点と同じであっても、MMSE不完答群の修正MMSE得点はMMSE完答群よりも低いことがわかる。つまり、認知機能評価尺度を基準とすると、MMSEはMMSE不完答群の認知機能を過小評価しているといえる。言い換えれば、認知機能評価尺度の利用により、機能的不能でMMSEを完答できない対象者に対してより適切な評価が可能であることを示唆している。

以上の結果から、今回の認知機能評価尺度は、超高齢者の認知機能の測定において、機能的に回答不能などでMMSEの完全実施が不可能な対象者に対しても適切な評定が可能であること、かつ能力の低い対象者についてMMSEよりも詳細な測定が可能である尺度であることが示された。

II. 研究2：認知機能評価尺度短縮版の作成

1. 目的と方法

上記で構成した認知機能評価尺度の項目プールを利用して短縮版を作成する。短縮版においても、難易度と精度を19項目版（以下、完全版）と同程度にするために、困難度と識別力の平均値が完全版に近くなるよう10項目を選定した。

2. 結果と考察

表1に選定された10項目を示す。10項目の識別力の平均値は1.84（範囲：1.22～2.47）、困難度の平均値は0.001（範囲：-1.05～1.26）であった。

図3に短縮版のテスト情報曲線を示す。短縮版においても最も情報量が高くなるのは特性値が0.1付近であり、完全版と同じであった。また、推定特性値の-1未満、1以上では標準誤差が大きくなる点も同じであった。一方、情報量ピーク時の1項目あたりの情報量を両者で比較すると、完全版が2.06、短縮版は1.72となり、短縮版のテスト精度はやや劣る結果となった。

完全版と短縮版の合計得点のピアソン相関係数は0.97 ($p < 0.01$, $n = 233$)であり、両者の相関はきわめて高いことが示された。

1回目の東京百寿者研究の調査から対象者の認知機能に変化がなかったと評定された対象者 ($n = 60$) について、短縮版の合計得点と1回目調査時のMMSE得点との相関を求めた。その結果、MMSEとの相関は0.83 ($p < 0.01$) とほぼ完全版と同程度の相関が確認された。これらの結果は、認知機能評価尺度短縮版も完全版の認知機能尺度とほぼ同様の特性をもつことを示している。

III. 全体論議

本研究の目的は、超高齢者の認知機能の全般的なレベルを測定するための尺度を構成することであった。まず、超高齢者に対する面接調査経験が豊富な心理学者が、超高齢者の日常生活場面でよく出現すると考えられる認知的行動、21項目のプールを作成した。これを対象者の家族または居住する施設の職員が評定した。尺度の構成は項目反応理論を用いて行い、最終的に19項目からなる認知機能評価尺度を作成した。

項目反応理論による分析により、本尺度は平均的なレベルの認知機能をもつ対象者の測定において最も精度がよく、本研究の対象者の認知機能のレベルに適した尺度であることが示された。尺度の妥当性に関して、対象者の約1年前のMMSE得点との相関を調べたところ、0.8以上と非常に高いことが示された。このことから、認知機能評価尺度とMMSEの併存的妥当性が確認された。さらに、MMSEでは測定できない低レベルの認知機能をもつ対象者についても序列化できること、視聴覚障害などによりMMSEが完答できなかった対象者の認知機能も適切に測定できることが示された。また、認知機能尺度の短縮版も構成し、完全版よりやや測定精度は低下するものの、ほぼ同様の特徴をもつことが示された。

以上の結果は、今回作成した認知機能評価尺度が、心身虚弱によりMMSEなどの認知テストが実施できないことが多い超高齢者の認知機能の高さを適切に測定できることを示唆している。

本尺度は対象者の家族や対象者が居住している施設の職員によって評定されたのにもかかわらず、MMSEと十分に高い相関をもっていた。このことは、郵送調査のように対象者に直接面接できない調査形態であっても、十分な精度と妥当性をもって対象者の認知機能を測定できることを示している。また、近年では、対象者の参加率を高めるために電話調査が用いられることもあるが、この場合調査項目が短く簡便であることが求められる⁵⁾。今回の10項目の短縮版は非常に短時間で実施可

能であり、特に適していると考えられる。

最後に、本尺度の問題点について考察する。第一に、併存妥当性の検討方法に関する問題である。本研究では、フォローアップ調査において心身状態が前回の調査時と変化がないと評定された対象者に対して、第1回調査時に施行したMMSE得点と現在の認知機能尺度の得点との相関を求めることにより妥当性の検討を行った。つまり、2つの尺度は同時期に測定されたものではない。しかし、36人の百寿者を対象としてMMSEを1.5年間隔で実施した研究¹³⁾では、ほとんどの被験者でMMSE得点に変動がなかったと報告されている。本研究においても調査の間隔が約1年であることから、心身状態に大きな変化がなかったと評定された対象者についてはMMSEにも変動がないと考えても問題はないと考えられる。

第二に、内容妥当性の問題である。本尺度は認知機能の全般的なレベルを測定することを目的としており一因子構造の尺度である。これは、知能や認知機能の構造については多因子から構成されるという従来の知能理論²⁾とは異なるものである。しかし、超高齢者においては、知能の構造は脱分化の方向性を示し、下位因子に対する一般知能gの影響力が強くなることが示されている¹³⁾。したがって、本尺度も超高齢者に対する認知機能の評価尺度としては問題がないと考える。

第三は測定範囲の問題である。今回の認知機能評価尺度は超高齢者の認知機能を測定することを目的として作成された。しかし、推定能力値の天井効果が多少あり、高い能力を維持している対象者の測定には難度が不足していることが示唆された。しかし、本尺度は項目反応理論によって構成されているため、より難度の高い項目を作成し、今回の尺度との等化を行うことでより高い能力の対象者にも対応できるようになる。また、この手続きにより、より若い高齢者の認知能力の測定にも利用できる。今後は、高齢者から超高齢者に至るまで1つの次元上で認知能力を測定できる可能性も開かれるであろう。

文 献

- 1) Andersen-Ranberg K, Vasegaard L, Jeune B : Dementia is not inevitable ; A population-based study of Danish centenarians. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 56 (3) : 152-159 (2001).
- 2) Cattell RB : Theory of fluid and crystallized intelligence ; A critical experiment. *J Educ Psychol*, 54 (1) : 1-22 (1963).
- 3) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR : 'Mini mental state' ; A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12 (3) : 189-198 (1975).
- 4) 権藤恭之, 広瀬信義, 増井幸恵 : 百寿者研究からわかった長寿者の現状と要因. *日本の科学者*, 39 (2) : 10-15 (2004).
- 5) Herzog AR, Wallace RB : Measures of cognitive functioning in the AHEAD Study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 52 : 37-48 (1997).
- 6) 広瀬信義, 権藤恭之, 鈴木 信, 脇田康志ほか : 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」. 慶應義塾大学医学部老年内科, 東京 (2001).
- 7) Holtsberg PA, Poon LW, Noble CA, Martin P : Mini-Mental State Exam status of community-dwelling cognitively intact centenarians. *Int Psychogeriatr*, 7 (3) : 417-427 (1995).
- 8) Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, et al. : A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*, 140 : 566-572 (1982).
- 9) 稲垣宏樹, 権藤恭之 : 百寿者のバイオメカニズム ; 機能的側面とサクセスフル・エイジング. *バイオメカニズム学会誌*, 27 (1) : 18-22 (2003).
- 10) 健康・体力づくり事業財団 : 「全国100歳老人の1/2サンプルの横断的研究」報告 長寿大国ニッポンにおける百寿者のくらし. 健康・体力づくり事業財団, 東京 (2002).
- 11) Kliegel M, Moor C, Rott C : Cognitive status and development in the oldest old ; A longitudinal analysis from the Heidelberg Centenarian Study. *Arch Gerontol Geriatr*, 39 (2) : 143-156 (2004).
- 12) 小林敏子, 播口之朗, 西村 健, 武田雅俊ほか : 行動観察による痴呆患者の精神状態評価尺度(NMスケール) および日常生活動作能力尺度(N-ADL)の作成. *臨床精神医学*, 17 (11) : 1653-1668 (1988).
- 13) Lindenberger U, Baltes PB : Intellectual functioning in old and very old age ; Cross-sectional results from the Berlin Aging Study. *Psychol Aging*,