

- 12 (3) : 410-432 (1997).
- 14) Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T : The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry*, 139 (9) : 1136-1139 (1982).
- 15) Silver MH, Jilinskaia E, Perls TT : Cognitive functional status of age-confirmed centenarians in a population-based study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 56 (3) : 134-140 (2001).

Development of Oldest-Old version of Cognitive Assessment Questionnaire based on item response theory

Yukie Masui *¹, Yasuyuki Gondo *², Hiroki Inagaki *³, Nobuyoshi Hirose *⁴

* 1 *Human Care Research Team, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology*

* 2 *Human Care Research Team, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology*

* 3 *Research Team for Promotion Independence of the Elderly, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology*

* 4 *Department of Geriatric Medicine, Keio University School of Medicine*

We developed a questionnaire to measure the cognitive function of the oldest old. The questionnaire consisted of items designed to clarify the daily activity of the participants, and was distributed to the family members or care staff of 233 centenarians. The 19-item full form scale and the 10-item short form scale were composed on the basis of item response theory (IRT). Both scales were satisfactorily reliable ($\alpha = 0.94$ and 0.87) and higher correlations with the MMSE (Mini-Mental State Examination) ($r = 0.85$ and 0.83) suggested satisfactory concurrent validity. This questionnaire was able to evaluate the functional level of participants inferior to the lower limit assessable by the MMSE, and in addition was not affected by vision or hearing impairment. These results suggest that the scales are practicable for evaluating the cognitive function of the oldest old regardless of the participants' health, vision, and hearing condition, or the type of participation such as a visit, mail, or phone survey.

Key words : oldest old, cognitive function, questionnaire, test validity, item response theory

12

高 齢 期

本章では高齢者に対する栄養学の応用について学ぶ。栄養学の基礎については“第9巻 基礎栄養学”の該当する章を参照されたい。また、疾病との関連については、“第12巻 臨床栄養学 総論”および“第13巻 臨床栄養学 各論”で学ぶ。なお、囲み記事および欄外には、本文の補足、臨床との接点、筆者らがしている東京百寿者調査の結果を示してあるので、興味のある読者は参考にされたい。特に百寿者*1のデータは、究極の老化の一形態を示すものであり、高齢者を診るうえで参考になろう。

*1 100歳以上の超高齢者を百寿者という。一般にヒトの最大寿命は120~130歳と考えられている。

12・1 高齢者とは

高齢者とは一般に65歳以上を指し、75歳を境に前期高齢者と後期高齢者に分けることがある。また、100歳以上の超高齢者を百寿者とよんでいる。わが国は急速な高齢化社会を迎えており、2003年には日本全国の百寿者は2万人を超え、また、2025年までには65歳以上の高齢者が国民の1/4以上を占めると予測されている。一方、少子化に伴い、今後の社会を支える人口層の減少は必至である。“長く”というよりも、いかにしたら“健やかに”老いることができるか、という方向への転換期にきている。それには、高齢者の自立・自律が不可欠であり、ADL（日常生活動作の自立程度）や認知機能*2を良好な状態に保ち、高齢者自身が生きがいをもてる社会づくりが必要である。そのための重要な鍵となるのが栄養*3なのである。

ADL (activities of daily living): 基本的ADLとして、食事、移動能力、整容、トイレ、入浴、歩行、着替え、階段の昇降などの自立の程度を調べる。

*2 認知機能の評価: 医学的には認知症の有無を調べることが多い。改訂長谷川式簡易痴呆スケールやMMSE (mini-mental state examination) などがある。

*3 長寿と栄養: 東京百寿者に“長寿の秘訣”を聞くという回答が最も多く寄せられた。また、百寿者を含めた高齢者の生命予後に関しては、栄養状態がADLや認知症よりも大きな影響を及ぼすことが判明している。

日本の百寿者

わが国では急速に高齢化が進んでいる。たとえば高齢者人口が7%から14%に倍増するのにフランスでは約100年かかったが、日本ではわずかその1/4の期間で実現してしまった。百寿者の人口についても1963年には153人であったので、わずか40年で100倍以上になったことになる。百寿者の状態をみると、基本的な日常生活の自立した方は全体の約35%であったが、一方で寝たきりの方も約25%いた。認知機能では約70%が認知症(痴呆)と判定された。30年前の百寿者と比べると、状態の良い方の割合も増えたが、同時に状態の良い方の割合も増えている。

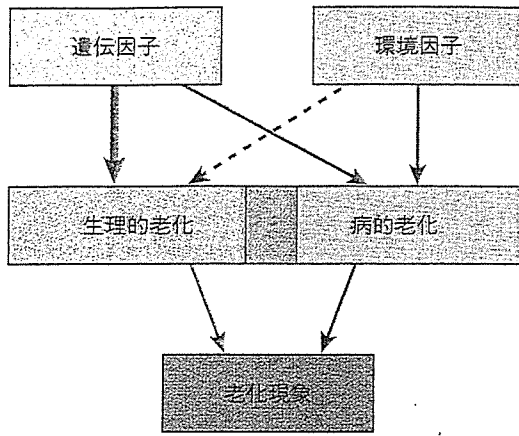


図 12・1 老化と加齢変化 実際にみられる老化現象は、誰にでも起こる避けることのできない生理的老化と疾病に伴う病的老化の合わさったものである。生理的老化には個人差があり、遺伝因子の影響を強く受ける。病的老化は、それに関係する疾病になりやすいという遺伝因子以上に生活習慣などの環境因子の影響を強く受けることが多い。加齢変化のなかには生理的か病的かの区別が難しいものもある。

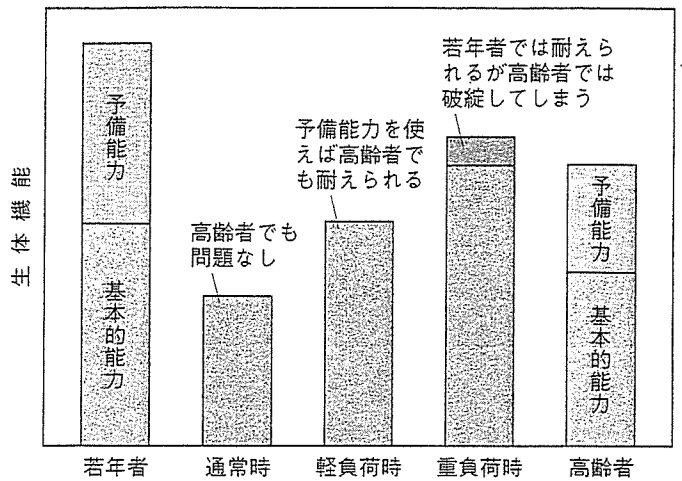


図 12・2 老化と生体機能 一般に、生体の諸機能は加齢に伴い低下する。ただ、われわれは通常、基本的な生体機能の2/3程度を使って生活しているので、加齢により生体機能の低下した高齢者においても問題なく対応できる。また、軽い負荷時であれば、高齢者でも予備能力を使って対応できる。しかし、ある程度以上の負荷が加わると、若年では耐えられるレベルであっても高齢者では破綻してしまう。

12・2 老化とは

老化とは、細胞数の減少による臓器重量の減少とそれに伴う生体機能の低下とまとめることができる。これには、加齢に伴う生理的老化と動脈硬化性疾患（脳卒中、狭心症・心筋梗塞、閉塞性動脈硬化症など）や糖尿病などの疾病に伴う病的老化の二つがある。当然のことながら両者をあわせもつ高齢者では、老化現象は顕著になる（図 12・1）。

われわれは普通、生体機能の約 2/3 程度を使って生活しており、加齢変化がみられても通常は日常生活に大きな支障はきたさない。しかし、高齢者では臓器機能の予備能力が著明に低下しているため、ある一定以上の負荷がかかると破綻が生じてしまう（図 12・2）。一般に、成人の体は約 60 兆個の細胞から構成されて

* 細胞分裂とテロメア長：テロメアは1回の細胞分裂で50～150塩基対短くなる。そして5000塩基対以下になると分裂停止となる。テロメア長は若年者では7000～8000塩基対、百寿者では5000～6000塩基対である。

フリーラジカル：遊離基（ラジカル）。一般には不対電子をもつ原子、原子団ないし分子をさす。生体ではヒドロキシルラジカルやスーパーオキシドラジカルなどが問題となる。ビタミンCやE、β-カロテンはこの悪さを打ち消す抗酸化作用を示す。

老化の原因

老化の原因については諸説あるが、プログラム説（遺伝説）と環境説（非遺伝説）に大別できる。前者は、細胞寿命はその中のDNA（デオキシリボ核酸）に組込まれた寿命に関するプログラムによって規定されているという説である。細胞分裂のたびに染色体の末端部（テロメア）は短くなるが、これがある程度まで短縮すると細胞分裂は停止してしまう。百寿者を含め、加齢とともにこのテロメア長は短くなっていく*。後者は、内外の有害事象によって細胞が傷害を受け、機能低下をきたして死に至るという説で、DNAからタンパク質が合成される過程でのエラー、フリーラジカルによる傷害、自己タンパク質に対する免疫応答、腸内細菌叢の劣化に伴う毒素の吸収増加などがある。

いるが、70歳では約2/3まで減少し、臓器重量も減少する。この変化は骨格筋（特に瞬発力にかかわる白筋）で顕著である*1。さらに、この細胞数の減少は、その中に含まれる水分量（細胞内液）の減少にもつながる。細胞内液は、ある意味では、循環血液量など細胞外液が減少した場合にそれを一時的に補う緩衝液としての役割もあるので、細胞内液総量の減少した高齢者では容易に脱水に陥りやすい。

脂肪組織*2については、下肢で減少するなどその分布状態に変化がみられるものの全体としては増加し、特に内臓脂肪や骨格筋でその増加が目立つ。

認知機能については、昔の記憶（長期記憶）や判断力、統合力よりも記憶力（短期記憶）に、また、言語性知能（言語性理解を必要とするもの、単語の意味の理解などで調べる）よりも動作性知能（言語性理解をあまり必要としないもの、記号合わせ、積木の問題などで調べる）に加齢による低下が目立つ*3。一方、性格については、認知症の場合を除けば、加齢による変化は少ないとされる。

百寿者の性格

ネオ性格検査を用いて、五つの側面——神経症的性格、外向性、開放的性格、調和性、誠実性——から検討すると、誠実性が高く、調和性が低いという結果が得られた。誠実性は決めたことを忠実に守るという特性であり、健康的な生活習慣を保つことに役立っているのかもしれない。また、調和性の低さは、自分の考えを貫くという側面の裏返しであり、ストレスの軽減に関連しているのかもしれない。

*1 心重量の加齢変化：加齢に伴う収縮期血圧の上昇に対抗して心拍出仕事をしなければならぬため、心臓は例外的に臓器重量が増加する。

*2 脂肪細胞は脂肪を蓄えるだけと考えられていたが、昨今では、生理活性物質であるアディポカインを分泌する働きがあることがわかった。しかも、正常な小さな脂肪細胞と肥満でみられる大きな脂肪細胞とではアディポカインの種類に差があり、後者のものはインスリン抵抗性と関係している。百寿者では抗動脈硬化作用を有するアディポネクチンが増えており、抗老化作用を有する可能性がある。

*3 百寿者の認知機能：百寿者では、記憶機能の低下は著明であったが、他者の指示に従う、文章の反復や作成といった実行機能は比較的保たれていた。

12・3 栄養関連機能の加齢変化

高齢者の栄養管理の立場からは、栄養にかかわる諸機能の加齢変化を理解しておく必要がある。なぜならば、そうした加齢変化を補うような工夫が、高齢者における応用栄養学の骨格をなすものだからである。

経管栄養や胃瘻の場合を除けば、普通は食事という形で栄養を経口摂取している。したがって、栄養は食事と密接に関係している。

咀嚼・嚥下^{そしゃく えんげ}についてはこの章の後半で述べる。味覚は食事を楽しむうえでも重要な要素である。加齢に伴う味蕾の萎縮や唾液分泌減少に伴う呈味物質の溶解量低下のため、高齢者では味覚低下が多くみられるようになる。特に塩辛味の低下が著しく、苦味、甘味がそれに続く。酸味はあまり低下しない。これらから、高齢者では味覚の低下により濃い味付けを好むようになること、特に塩分の過剰摂取に注意しなければならないこと、味覚低下に対しては酢などの酸味で味付けを補うことが有効であること、などの応用が考えつくであろう。

消化・吸収*4には消化器系の働きが関係する。細かく噛み砕かれた食物は飲み込まれたのち、消化管の中を移動しつつ、吸収されやすいように消化液・消化酵素によって逐次分解・吸収され、残りが便として排泄される。すなわち、消化管運動機能、消化酵素を含む消化液の分泌、各種栄養素の吸収能力の三つが重要

胃瘻：胃に小さな孔を開け、腹壁外表から管を通し、それを通じて栄養を注入する。

*4 消化・吸収については、本シリーズ“第9巻基礎栄養学”第14章を参照。

な働きを担っている。一般に、消化器系の加齢変化は、他の臓器、たとえば心臓や脳、筋肉よりもその出現する年齢が遅く、かつ、変化の程度が緩やかである。加齢変化としては、消化管運動機能低下、消化液分泌低下、吸収能力低下という方向になる。特に、糖質（炭水化物）と脂質の吸収が低下する。また、大腸運動機能低下とも関連するが、高齢者では便秘になりやすいので注意する。

最後に、食事に影響を与えるものとして、広く、食行動というものをあげておく。一般に、加齢に伴い食欲は低下するが（生理的食欲不振*1）、なかには、信仰上の理由で、あるいは食事に対する誤った知識のため、非常に偏った食事をとっている場合がある。また、“食物を食べる”という基本的ADLに問題があって、

*1 生理的食欲不振の原因：食欲にかかわる中枢性オピオイドのダイノルフィン量の低下、満腹感にかかわる消化管ホルモンのコレシストキニン量の増加が関連している。

*2 食道は横隔膜を貫いて胸腔から腹腔に入り、胃の噴門につながっている。食道裂孔を囲んでいる支持組織が加齢に伴い脆弱化するため、通常は腹腔内に位置する食道胃接合部が胸腔内に滑脱しやすくなる。

*3 食道下部には括約筋があり、胃からの逆流を防いでいるが、加齢によりこの機能が低下する。

*4 高齢者では萎縮性胃炎の頻度も増加するため、酸分泌の低下は加齢というよりもピロリ菌感染の影響の方が強いと考えられるようになってきている。

*5 案外こわい便秘：頑固な便秘では、いきみも強くなり、これが心臓に負担になって狭心症を起こしたり、あるいは肛門脱がひどくなったり、場合によっては宿便自体が腸閉塞の原因となることがある。

*6 糞便中の細菌：成人では便1g当たり1000億から数千億個の細菌が生息、その種類は100数種以上に及ぶ。

栄養にかかわる諸機能の加齢変化

食道では、加齢に伴う蠕動運動の低下がみられるほか、食道裂孔ヘルニアの頻度が増加し*2、胃食道逆流が起こりやすくなる*3。胃については、加齢に伴い胃粘膜の壁細胞が減少するために胃酸の分泌が減少する*4。胃ではおもにタンパク質が分解される。胃排泄能はあまり影響を受けない。小腸では、加齢に伴う絨毛の萎縮とその吸収面積の減少や各種消化酵素の働きの低下により、脂質と糖質の吸収が低下する。タンパク質の吸収能に関しては一定の結果は得られていない。小腸運動機能については、空腹時では成人と変わらないが、食後は高齢者では低下する傾向にある。

肝臓は肝動脈と門脈の二重支配を受けているため老化の影響を受けにくい臓器といわれているが、加齢に伴い、解毒作用や薬物代謝能の低下、肝再生の遅延などがみられる。胆汁産生は不変かやや減少する。タンパク質代謝に関しては合成、分解（異化）ともに低下する。

膵臓については、外分泌機能（膵液の分泌）はあまり加齢の影響を受けない。膵内分泌機能では、食事に対するインスリン分泌が低下し、高齢者では耐糖能低下をきたしやすくなる。低血糖刺激に対するグルカゴン（肝臓における糖新生を促し、血糖を高める働きをもつホルモン）の反応は加齢による変化を示さない。胆嚢の収縮能は加齢の影響をあまり受けない。

大腸運動機能は加齢により低下し、高齢者で便秘の多い原因になっている。そのほか、腹筋の緊張低下や食事量、特に水分摂取の低下、あるいはADLの低下なども便秘傾向*5を助長する。便秘対策は高齢者の食事を考えるうえで重要であり、その予防には食事の工夫で対応できる部分が少なくない。腸内細菌叢については、その総菌数は減少し、特にビフィドバクテリウム菌の減少が顕著である。逆に、クロストリジウム菌は増加傾向を示す*6。

水分代謝に関しては、渇中枢（水分摂取）と腎臓が主要な役割を果たしているが、下痢などによって大量の水分喪失が起こりうるように、消化管機能も水分代謝とかわりがある。通常われわれは、1日当たり2~3lの水分をとっているが（このうちの半分は食事として）、消化液の分泌量は約7l（唾液1.5、胃液2、胆汁0.5、膵液1、腸液2l）にも及び、計10l近くの水分が小腸に行くことになる。しかし、そのうちの約95%は小腸で再吸収され、残りも大腸で再吸収を受けるため、実際に糞便として排出されるのは100ml程度の水分となる。このように、非常に多くの水分が消化管内を循環しているのである。したがって、ある種の菌毒素によってこの水分の再吸収が阻害されると大量の下痢が起こりうることも容易に理解できよう。

それが補いきれない場合（たとえば障害者用の食器類の不備や不適切な食事介助など）には食事が進まない。味付けなど調理上の問題が食事量低下の原因になっている場合もある。個人の好みの問題になるが、一般に食事は大勢でとった方がおいしくとれるものである。独居老人には、こうした問題がみられる場合がある。また、調理はそれを食べてくれる人がいるからこそ、作る張合いのあるものでもある。そのため、独居老人ではインスタント食品や出来合いのもので食事をすませている場合もある。また、ADLや調理技術の低下のため、簡単な料理しか作れず、食事が簡素化してしまう場合もある。これら“食”を取りまく環境の問題は、意識して聞き出さないと把握できないことが多いので、これからの栄養士はこうした点にも留意することが求められる。

高齢者の栄養障害の原因について、表 12・1 にまとめる。

表 12・1 高齢者の栄養障害の原因

社会的要因	独居、経済的要因、不十分な介護
身体的要因	活動量低下、ADL低下、急性・慢性疾患
精神的要因	うつ病、ストレス、睡眠障害、認知症
食行動	信仰、誤った食知識、偏食
食欲低下	潜在性疾患、不適切な食事介助、不適当な調理、薬の副作用
感覚障害	味覚障害、嗅覚障害、白内障による視覚障害
歯科的問題	歯の喪失、義歯の適合不良、口腔内不潔、舌苔
臓器機能低下	咀嚼筋力低下、唾液量低下、嚥下障害、消化・吸収機能低下、消化管運動機能低下、便秘

12・4 加齢と栄養素

高齢者の特徴として、個人差が大きいことがあげられる、これは栄養状態に関しても当てはまる。すなわち、タンパク質・エネルギー低栄養ともいべき状態の高齢者がいる一方で、過栄養状態のため生活習慣病の発症やその進行を心配しなければならない高齢者も存在しており、高齢者に対する応用栄養学とはこのような両極端の高齢者を扱うという側面を有している。ただし、過栄養状態であっても、ある栄養素については不足している場合があるので注意する必要がある。

高齢者の食事摂取基準の目安については“日本人の食事摂取基準（2005年版）”の年齢区分70歳以上が参考になる（付表2、3（13）*1）。ただし、この中に80歳以上はほとんど含まれておらず、百寿者のデータは、こうした後期高齢者を含む超高齢者の栄養の目安として参考になろう（表12・2）。なお、百寿者のデータ*2はADLと認知機能が良好な方についてまとめたものである（平均身長144cm、平均体重42kg）。

12・4・1 エネルギー

一般に、高齢者では、加齢に伴う基礎代謝の低下と身体活動量の低下により推

タンパク質・エネルギー低栄養（protein energy malnutrition, PEM）：高齢者では、入院患者の40～50%、通院患者の10%が潜在的なPEMにあるといわれている。

*1 付表2（p.257）、3（13）（p.271）を参照。

*2 百寿者の性差：百寿者は男性：女性＝1：5と圧倒的に女性が多い。ただし、男性百寿者では状態の良い方が多い。

表 12・2 東京在住の百寿者の栄養

	平均	標準偏差	範囲		平均	標準偏差	範囲
エネルギー [kcal]	1218	254	792~2032	ビタミン			
[kcal/kg 体重]	29.6	6.8	15.5~40.6	A [μ gRE]	451	232	102~929
タンパク質 [g]	47.6	10.4	33.7~78.9	B ₁ [mg]	0.6	0.2	0.3~1.0
[g/kg 体重]	1.15	0.28	0.61~1.83	B ₂ [mg]	0.9	0.3	0.4~1.7
脂質 [g]	33.7	13.0	11.8~67.4	C [mg]	80	53	9~280
[g/kg 体重]	0.83	0.33	0.19~1.57	D [μ g]	4.6	4.2	0.3~18.4
糖質 [g]	170.9	31.8	123.3~297.1	E [mg α -TE]	5.3	1.8	1.8~9.4
[g/kg 体重]	4.14	0.86	2.42~5.94	ミネラル			
脂質 (対エネルギー比率: %)	24.5	7.5	8.5~39.1	食塩 [g]	7.7	2.6	5.0~15.4
P/S ^{†1}	0.86	0.41	0.21~2.16	カリウム [mg]	1776	582	962~3061
n-6/n-3 ^{†2}	3.96	1.03	1.93~6.23	カルシウム [mg]	477	184	182~886
食物繊維 [g/1000kcal]	8.2	1.9	3.1~12.1	鉄 [mg]	6.4	1.8	3.8~11.5
				亜鉛 [mg]	5.2	1.0	3.6~7.9
				食品数 ^{†3}	26	7	10~38

†1 不飽和脂肪酸 (P) と飽和脂肪酸 (S) の比。1~2が目安。低いと悪玉 (LDL) コレステロールが増えやすくなる。逆に、高過ぎると善玉 (HDL) コレステロールが減少する。また、Pは酸化されやすい (過酸化脂質は細胞傷害性があり、動脈硬化や悪性腫瘍のリスクになる)。

†2 n-6系不飽和脂肪酸 (植物油に多い) とn-3系不飽和脂肪酸 (魚類に多い) の比。4が目安。n-3はLDLコレステロールを低下させ、HDLコレステロールを上昇させる。ただし、過剰摂取では血小板機能抑制のため脳出血などを起こしやすくなるので注意する。

†3 1日30品目以上が勧められている。

定エネルギー必要量は低下する。その減少率は10年で2~3%である。一方、エネルギー消費量は、高齢者では個人差が非常に大きいため、個人個人にあった摂取カロリー量を設定する必要がある。エネルギー摂取不足では、ビタミンやミネラル (無機質) の不足も伴いやすいことに注意する。

ヒトはエネルギー不足に陥った際、最終的には筋肉などの体タンパク質を分解してまでも必要なエネルギーの供給を図る*。これは筋肉量減少を招き、ADLの低下につながる。また、生体反応をつかさどる酵素や感染防御の役目を担う抗体、あるいは多くのホルモンもタンパク質からできており、それらの材料がエネルギー産生にまわされることは、結果として免疫力や創傷治癒力の低下を招くことにもなる。

* たとえば、入院患者を点滴のみで管理する場合、最低400kcal、通常はグルコースとして100gを投与する。これはタンパク質がエネルギー動員に使われるのを防ぐためであり、タンパク質節約効果といわれている。

百寿者の栄養評価

表12・2から何がわかるであろうか? 平均でみれば、百寿者の摂取エネルギーは約1200kcalであった。しかし、体重当たりに換算すると約30kcal/kgであり、成人と同程度となる。体重当たりでみれば、タンパク質摂取も良好であり (1.15g/kg体重)、脂質の対エネルギー比率は約25%と理想的であった。ビタミンやミネラルの充足率は約7割程度である。その他、塩分の摂取は適量で、食物繊維の摂取も比較的良好であった。また、食品数からはバラエティーに富んだ食事といえる。ただ、範囲 (最小値データ~最大値データ) を見てもわかるように個人差が大きく、それがまた百寿者の特徴でもある。

12・4・2 タンパク質

加齢に伴い、タンパク質の合成、分解のいずれもが低下する。これに、消化・吸収機能の老化を考慮すれば、結果として高齢者に必要なタンパク質摂取量は成人と同等か、高齢者では慢性疾患をもった割合が多いことを考えれば、その必要量は増す。一方、過度のタンパク質負荷は腎臓の負担になり、また、尿中カルシウムの排泄を促進するため、注意を要する。

12・4・3 糖 質

糖質は最も利用しやすいエネルギー源であり、生体内ではグルコース（ブドウ糖）の形で血中に存在する（血糖）。また、グリコーゲン^{*1}の形で肝臓や筋肉に貯蔵され、重要なエネルギー源となる。高齢者では、食べやすい砂糖類・菓子類は重要なカロリー源となっている。ただし、過剰な糖質は脂肪に変えられて貯蔵されるため、肥満のもとになるので注意する。

12・4・4 食物繊維

食物繊維^{*2}は、摂取カロリーとの兼ね合いで食事摂取基準を決定するのが適当であり、その点においては高齢者といえども摂取目標は成人と変わりはない。大腸がんの予防、便通促進作用による便秘の予防のほか、特に可溶性食物繊維ではコレステロールの吸収抑制作用、あるいは糖質の吸収遅延による血糖の急上昇を抑制するなど、生活習慣病の予防因子という側面も有する。高齢者では、咀嚼の問題から、軟らかいものや消化のよいものを選んでいくと不足する傾向となるので注意する。

12・4・5 脂 質

脂質の消化・吸収過程は複雑であり、三大栄養素のなかでは最も吸収障害が起こりやすい。一般に、脂質は動脈硬化などとの関連で負の面が強調されているが、コレステロール^{*3}は生体膜を構成する重要な成分であり、また、ある種のホルモンの生成には欠かせない。中性脂肪も皮下脂肪などとして重要なエネルギーの貯蔵物質となる。また、複合脂質（リン脂質、糖脂質、硫脂質、スフィンゴ脂質）は脳に多くみられ、重要な役割を果たしている。高齢者では、油脂類の摂取低下、あるいは低コレステロール血症は生命予後の不良や生活機能の低下と関連するともいわれており、その不足にも注意が必要である。昔ながらの和食は、脂質摂取の点からは理想的といわれている。

12・4・6 ビ タ ミ ン

ビタミンは微量ではあるが、各種生理機能を調節し、正常な代謝には欠かせない有機化合物であり、体内では必要量を合成できないため、食物から摂取しなければならない。ビタミンCを除く水溶性ビタミンは各種代謝の補酵素として働き、脂溶性ビタミンは生体の機能保全に関与する。ビタミンCはコラーゲンや副腎ステロイドホルモンの代謝にかかわり、また、その抗酸化作用は組織をフ

*1 すぐに枯渇するグリコーゲン：エネルギー供給が必要な場合、まず筋肉や肝臓のグリコーゲンが分解され、糖新生されたグルコースが使われる。しかし、これは短時間で枯渇してしまう。つぎの段階として脂肪がエネルギー源として使われる。これは、脂肪を燃やして減量するにはある程度（20分くらい）以上持続した運動が必要なことを示す。さらに長期のエネルギー不足ではタンパク質も動員されてしまい、筋肉量減少などの状態をひき起こす。

*2 本シリーズ“第9巻 基礎栄養学”第12章を参照。

*3 コレステロールは細胞膜を構成するのみならず、ステロイド骨格の基本であり、胆汁酸や副腎皮質ホルモン、性ホルモンの原料となる。

リーラジカルなどの傷害から守る。

高齢者のなかには極端に果実や野菜を避けるケースがみられることがあり、このような場合ではビタミン不足に注意する。

ビタミンの食事摂取基準は、特に高齢者だからといって変わることはない。食事量の低下や消化・吸収能低下を考えれば、いくつかのビタミンではより多くの摂取が必要である。ただし、排泄の遅い脂溶性ビタミンとナイアシン、ビタミンB₆、葉酸には上限量が規定されている。

ビタミンDは、加齢に伴い腎臓における活性型ビタミンへの変換能力が低下するため、高齢者では不足しがちである。皮膚にあるプロビタミンDも日光中の紫外線によってビタミンDに変換されるため、特にADL低下などの理由により日照時間の短い高齢者では欠乏症に注意する必要がある。ビタミンDの不足はカルシウム代謝に悪い影響を与え、骨粗鬆症をもたらす。

ビタミンB₁₂の小腸（回腸）における吸収には、胃から分泌される糖タンパク質（キャッスル内因子）が関係している。胃が萎縮傾向にある高齢者では、内因子の低下に加え低酸となるため、ビタミンB₁₂吸収が低下することが予想されるので、その欠乏症状*1に注意する。

*1 認知症の原因の一つとしてビタミンB₁₂欠乏症がある。また、悪性貧血の原因でもある。

*2 昨今、血中ホモシステインが動脈硬化の危険因子であることがわかった。ビタミンB₁₂、B₆、葉酸はホモシステイン代謝に必要であるため、欠乏すると血中ホモシステイン濃度が高くなる。

*3 本シリーズ“第9巻 基礎栄養学”第10章を参照。

*4 たとえば入院患者の点滴管理では、1日の維持輸液量2000ml中に4gの塩化ナトリウムを混注している。

*5 味付けの工夫：しょっぱいものをとるとのどが渇くように、塩分は体内に水分を貯留させる傾向がある。体液過剰は心不全や腎不全を悪化させるため注意する。薄味が耐えられない場合は、塩分の代わりに酸味を用いることが多い。

*6 たとえば入院患者の点滴管理では、1日の維持輸液量2000ml中に1.6gのカリウム、通常は塩化カリウムとして3gを混注している。

高齢者のビタミン摂取

高齢者では、胃酸分泌の低下を示す萎縮性胃炎を伴うことが多く、これはビタミンB₁₂、B₆、葉酸*2の吸収低下をもたらす。喫煙している高齢者ではビタミンCの代謝回転率が高くなるので、食事摂取基準の2倍程度の摂取が必要となろう。

ビタミンEの吸収も高齢者では低下傾向になりやすい。ビタミンEは免疫能の維持や抗酸化作用を有するため、生活習慣病の抑制といった点からも不足にならないように注意する。ビタミンKは、高齢者では腸内細菌による産生量の低下、胆汁の分泌低下による吸収量の低下が予想されるため、成人よりも多く摂取する必要がある。

12・4・7 ミネラル

ミネラル*3は、生体内の各種機能の調節や維持に重要な役割を果たすが、体内で合成されないために外部から摂取しなくてはならない。

高齢者では、腎臓におけるナトリウムの再吸収能力が低下しているため、極端な減塩はナトリウム欠乏をきたす*4。一方、味覚低下により、高齢者では味付けが濃くなり塩分過剰摂取になりがちなので注意する*5。

適切なカリウム摂取は高血圧の予防の点からも望ましい*6。ただ、高齢者では腎機能低下に伴いカリウムの排泄能も低下傾向にあるため、大量摂取は高カリウム血症をきたすおそれがあり、注意を要する。

また、高齢者では、骨吸収が骨形成より盛んであるため、骨量減少を防ぐために十分なカルシウム摂取が必要である。高齢者では年0.21%の割合でカルシウム吸収率が低下するため、その欠乏には注意する。

骨折は怖い

大腿骨頸部骨折は寝たきりの原因になるため、整形外科的には緊急手術の病気といわれている。百寿者でも骨折の既往者はそうでない方よりADLのみならず認知機能も悪い傾向にあった。しかも、この傾向は骨折の部位に関係なくみられた。骨粗鬆症、転倒を含む骨折対策の重要性を示している。これは、カルシウムとビタミンD摂取の問題と置き換えられる。

高齢者では、胃酸の低下に伴い*1、鉄の吸収が低下するので注意する*2、*3。

なお、高齢者では、創傷治癒遅延、免疫能の低下が亜鉛不足に関連している場合があるので注意する。亜鉛欠乏は味覚障害の一因にもなる。

12・5 高齢者の食事

一般に、年齢の上昇に伴い、いも類、豆類、果実類、野菜類などの摂取が増加し、油脂類、肉類、乳類などの摂取が減少する傾向にある。高齢者の食事では、食べたいものや食べられるものを中心に、食べやすいように調理*4し、必要に応じて自助具を用いるなどして“食べやすい”ように介助する。食事というのは食欲という欲求を満たす“楽しみ”でもあるから、楽しく食べられるようにしたい。たとえば、咀嚼や嚥下の問題のため、流動食のようなものしか摂取できない場合、“これは〇〇をミキサーにかけたもの”と示すだけでも違うであろう。このような多くの条件を満たし、かつ、栄養学的にも問題のない食事の提供こそが管理栄養士として最大の役割といえよう。

百寿者の食事

若年者、高齢者、百寿者で食事のパターンを比較すると、百寿者を含め高齢者では野菜類を好むパターンが最も多くみられた。百寿者に特徴的なのは乳類を好むパターンで、内容は牛乳、ヨーグルトの順であった。乳類はカルシウム源として重要である。牛乳をよく飲む高齢者は長生きするという調査結果もある。

12・6 高齢者の口腔機能

口の中に起こる老化現象としては、歯の喪失、かみ合わせの異常、味覚などの感覚機能の変化、唾液の分泌量の低下や性状の変化などが認められる。

高齢者といえども栄養の摂取は口腔を通して行われるため、その機能の低下は生命活動の維持にとって重要な問題となる。また、高齢者の生活の質(QOL)の向上という観点からも、その機能の維持は重要な意味をもつ。なぜなら、楽しい食事は豊かな食生活を提供すると同時に、摂取した食物の身体への消化・吸収にも大きな影響を及ぼすためである。

*1 鉄は還元型 Fe^{2+} の方が酸化型 Fe^{3+} より吸収されやすい。胃酸が低下すると Fe^{2+} が多くなる。したがって、鉄剤と制酸剤の併用は注意する。また、鉄剤とビタミンCの併用は、ビタミンCの抗酸化作用で Fe^{2+} が多くなるため効果的である。

*2 鉄欠乏：貧血が有名であるが、ときに食道ウェーブ(水かき・膜のようなもの)の原因となり、嚥下障害を起こすことがある。

*3 前述のように、鉄もビタミン B_{12} もその吸収に胃が関係している。胃全摘患者ではこれらの栄養素が欠乏しやすく、術後1~2年後に鉄欠乏性貧血、2~5年後に悪性貧血が起りやすいといわれている。

*4 嚥下障害時の工夫：ペースト状にしたり、とろみをつける。バサバサ、ベトベト状は咀嚼・嚥下しにくく、一方、サラサラしすぎても嚥下しにくい。酸味の味付けでは、酢が多すぎるとむせやすくなるので注意する。

QOL: quality of life (生活の質)

また、口腔内の咀嚼機能や咬合力（かむ力）の低下は、摂食可能な食品の制限につながる。このような摂食可能な食品の減少は、高齢者の食生活において偏った食事、いわゆる偏食を招く。たとえば、硬い物や繊維質の物などは避けるようになり、自然と軟らかく食べやすい加工食品を好んで食べるようになる。そのため、食生活における栄養バランスの不均衡をひき起こす可能性が指摘されている。

したがって、高齢者の正しい食生活による適切な栄養摂取には、口腔機能の維持ということが必要不可欠な条件になる。

そこで、この口腔機能の維持が高齢者の食生活にどのように影響を及ぼしているのか具体的に考えてみることにする。

12・7 歯の喪失による影響

成人の歯は、上顎・下顎各16本（智歯を含めて）ずつ、計32本で構成されている。歯は、歯槽骨という顎の骨の中から生え、その周りを歯肉が覆っている。

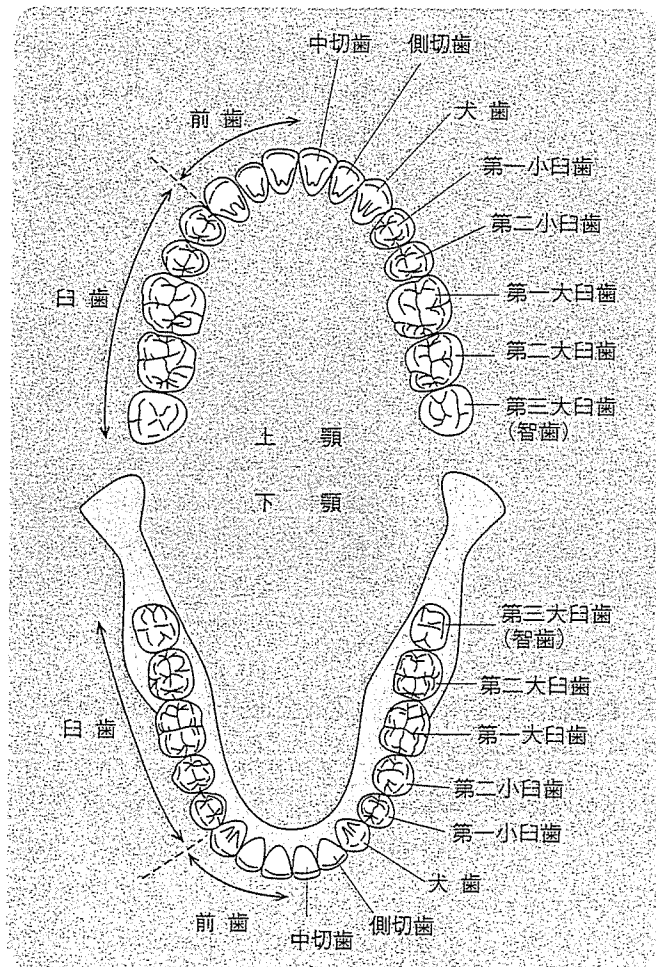


図 12・3 成人の歯（咬合面観）

そして、歯はその生えている場所により役目が異なっている。犬歯を境目にして、犬歯とそれよりも前に生えている歯は前歯とよばれ、食べ物などをかみ切るために使われる。もちろん、見た目にも一番目立つ場所にあり、審美性やコミュニケー

ションの確立に重要な役目を果たしている。

一方、犬歯よりも後方にある歯は、臼歯とよばれ、物をかみ砕いたり、かみ合わせを保つために重要な役目を果たしている（図 12・3）。そのため、高齢者が歯を失った場合、どこの歯を喪失しているかにより、その摂食可能な食物にも影響が現れてくる。

また、歯を失うと顔の表情にも変化が現れてくる。口の周りにしわができるようになり、老人様顔貌を呈するようになる。そもそも、動物社会において歯は物を食べるための道具という役目のほかに、心の情動を相手に示すという役目がある。たとえば、ライオンが他の動物を威嚇するとき、鋭い牙をむき出すのを見ればそのことは一目瞭然である。だから、高齢者が歯を失うということは、咬合力や咀嚼力の低下という機能的な能力の低下と同時に、表情や意思の伝達手段の喪失という精神的な能力の低下も意味する。

12・8 人工臓器としての義歯（入れ歯）の働き

歯の喪失による、人間の体の審美的・機能的不具合の回復のために作られるのが、義歯あるいはブリッジとよばれる補綴装置である。そのため、これらの装置は人工臓器の一つといわれる。とりわけ義歯は、失った歯が1本のものから全部歯を失ったものまで応用が可能である。前者を部分床義歯、後者を全部床義歯（総入れ歯）という（図 12・4）。

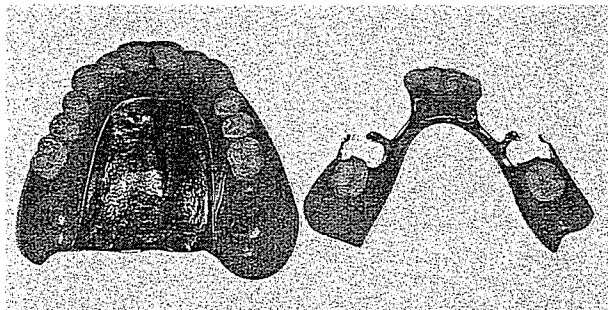


図 12・4 義歯（入れ歯） 口腔内で使われている義歯。左側が下顎の全部床義歯、右側が部分床義歯。

全部床義歯になると、咬合力は歯の全部ある健常者に比べ約 1/5 以下となり、最大咬合力でも 10 kgf 程度に減少してしまう。そのため、高齢者の食生活においては少ない咬合力でも不自由しないように、調理法や摂取の仕方に工夫が必要となってくる。また、失った歯の数が増えると口の中に入る義歯が大きくなるため、固有口腔とよばれる口の中のスペースが小さくなった気がする。これにより、舌の動きが制限され、物を食べた際の食物の口の中での流れにも変化が生じる。そのため、全部床義歯などの装置を初めて使うような高齢者は、食事に必要以上に時間がかかったりする。この問題は、健常者であれば、リハビリテーションなどによりある程度克服することが可能である。ところが、脳血管障害などにより身体に何らかのハンディキャップを有する高齢者では、この回復が十分に望めない場合がある。そうすると、口の中に入れた食べ物をこぼしたり、いつまでたっ

でも飲み込むことができなくなってしまう。

さらに義歯を装着すると、入れ歯が口の中の粘膜を覆ってしまうため、口の中の感覚が鈍くなってしまう。そのため、全部床義歯の高齢者がスープを飲もうとして、のどの奥を火傷してしまうことがある。これも口の中の感覚が鈍くなってしまっているからである。

唾液に関しては、その分泌量が減少し、唾液の性状に変化が生じる。この唾液の分泌量の減少は、義歯の吸着力を減少させ、口腔内の自浄力の低下を招き、口腔内の環境の悪化を招く。さらに前にも示したように、調理において味付けが濃くなるなど味覚の変化を起し、塩分の過剰摂取の原因となる。

このようなことから、高齢者、特に義歯使用者の栄養摂取に関しては、一度に口の中に入れる食物の量、大きさ、硬さ、温度など、調理法や摂取の仕方に配慮が必要となる。

一方、高齢者にとって豊かで楽しい食生活は、生きるためのエネルギー補給という意味のみならず、生きる喜びにつながる。これは、義歯を使用している人と同じである。歯を失ってしまった人が、義歯を入れることで、失われてしまっ

唾液の働きと口腔内の感覚

- 唾液**：唾液は、1日に1~1.5l程度分泌される。その99%以上は水分であり、pHは5.5~8.0である。唾液には漿液性のものと粘液性のものであり、その粘度はムチンの含有量に比例している。唾液の分泌は交感神経と副交感神経の二重神経支配を受けている。唾液のおもな働きとしては、潤滑・保護作用（口の中を常に湿潤状態に保つ）、緩衝・希釈作用（口の中に入った酸やアルカリなど刺激物の影響を少なくする）、抗菌作用（唾液中には免疫グロブリン、リゾチーム、ペルオキシダーゼ、ラクトフェリンなどの成分が含まれ、殺菌作用がある）、消化作用（唾液中に含まれるアミラーゼがデンプンを分解するなど）、その他抗脱灰作用、排泄作用、水分代謝調節作用、洗浄作用、内分泌作用などがある。
- 口腔感覚**：口腔領域の感覚には、触覚、痛覚、温度覚、歯根膜・咀嚼筋・顎関節の深部感覚、味覚などがある。上下の歯の歯髄には神経が分布しており、三叉神経の枝である上顎神経と下顎神経により支配されており、すべての感覚は痛覚として感じられる。また、口腔粘膜の感覚受容器もほとんどが三叉神経支配であり、口腔領域で最も受容器が多く分布し、敏感な部位は舌尖である。
- 味覚**：味覚の作用としては、口腔内に入ってきた食物などを摂取した際、それが人体にとって有害かどうかの判断を行ったり、唾液や消化液の分泌を抑制したり、さらに飲食物の味を判断するという働きがある。その感受性は、口腔内の部位により異なり、甘味は舌尖部で、酸味は舌縁部、塩味は舌尖部および舌縁部、苦味は舌根部で特に敏感である。味覚の受容器は味蕾であり、長さ約80μm、幅約40μmの卵形をしている。味蕾中には、上皮細胞から分化した味細胞があり、味細胞は味覚神経繊維とシナプス結合を形成している。味蕾は、成人になると約85%が舌に存在し、残りは軟口蓋、口蓋垂、前口蓋弓、喉頭蓋などに散在している。

た食物を食べる、あるいはかみ砕いたときのあの食感を再び感じられることは非常に大きな意味をもつ。たとえば、肉じゃがは、肉、いも、ニンジン、タマネギなどの食感と、それをかみ砕いたときに出てくるそれぞれの食材独自の味が混ざり合っただけで、その味わいが生まれてくる。そして、この刺激は脳にも伝わり、やがて刺激された脳細胞が口腔内や身体のさまざまな場所に消化酵素やホルモンの分泌を促す。それゆえ、栄養士には調理したり、献立を考えたりする場合に、この食感に十分配慮した献立づくり、あるいは調理法の工夫が必要となる。これらのちょっとした工夫が、食事を生きるための栄養補給の手段としてではなく、人間らしく生きるための大切な行為として、それに重みを与えるのである。そして、義歯に活発な消化活動の担い手として機能する人工臓器としての役目をもたらすようになるのである。

12・9 食べる、かむ、そして飲み込む

食べ物を口の中に入れた場合、人はまずそれを歯、粘膜、舌などにより、その性状・大きさを認知する。さらにこれを、飲み込むのに可能な大きさになるまで歯などを用いてかみ砕く。その後、舌を利用して唾液などと混ぜ合わせて、飲み込むのに可能な形、いわゆる食塊へと形成をしてゆく。さらにこの食塊は、口腔から食道そして胃へと運ばれてゆく。この一連の作業を咀嚼・嚥下という。

高齢者では、この咀嚼・嚥下がスムーズに行われなことがある。むせて咳き込んだり、食べ物や飲み物が食道に行かず気管に入ってしまう誤嚥を起こしてしまうことが多くなる。これは肺炎などを引き起こす原因にもなり、注意が必要である。これを予防するには、口腔機能の改善はもちろんであるが、円滑な咀嚼・嚥下のためのリハビリテーションや、調理による食物の性状への工夫が必要となる。

摂食・嚥下

摂食・嚥下とは食物が認知され、口腔、喉頭、食道を経て胃に至るまでの過程をいう。Leopoldらは、この過程を5期に分けている。

1. 認知期：目の前の食物をどのように食べようかと考える時期で、摂食の第一段階は食べ物が口の中に入る前から始まっている。これは、それまでの食経験が大きく影響し、唾液の分泌や消化器官の活動にも影響を及ぼす。
2. 準備期：食物を口に取込み、咀嚼し、飲み込みやすいような食塊を形成する時期である。
3. 口腔期：咀嚼して飲み込みやすくなった食塊を、舌運動により口腔から咽頭に送り込む時期である。
4. 咽頭期：咽頭にある食塊を、反射運動によって食道に送り込む時期であり、脳幹にある嚥下中枢により制御される。
5. 食道期：食道にある食塊を蠕動運動によって胃に送り込む時期である。

準備期と口腔期は食物が口腔内にある時期であり、口腔期、咽頭期、食道期は嚥下の三相に相当する。

る。たとえば、歯を失ってしまうと、食べ物を一定時間内にかみ砕く能力である咀嚼効率が低下する。このような場合は、歯科医師による補綴処置が必要である。しかし、種々の原因で治療が不可能あるいは、義歯などの補綴装置を用いられないような場合には、きざみ食、ミキサー食など、調理方法に工夫して栄養摂取させなくてはならない。この点に関し、最近注目されているのが、その際の食物の流動性である。むせずに、嚥下できるように食物に適度なとろみをつけることが行われており、そのための材料や方法についての研究がなされている。しかし、高齢者への豊かな食生活を考えた場合、一番大切なのは、入れ歯などにより口腔機能を回復させたり、机上で栄養価を計算して食事のプランニングすることではなく、人が口の中に食べ物を入れ、咀嚼・嚥下、さらに消化するという一連の活動のなかで、人間らしく、楽しく食事をさせるということであり、栄養士にはこれを科学的にサポートすることが望まれている。

参 考 図 書

- 1) 五島雄一郎 監修，中村丁次 編，“食事指導のABC”，日本醫事新報社（1991）。
- 2) 山田晴子，菊谷 武，赤堀博美 監修，“かむ・のみこむが困難な人の食事”，女子栄養大学出版部（2000）。

Mitochondrial Genome Variation in Eastern Asia and the Peopling of Japan

Masashi Tanaka,^{1,15} Vicente M. Cabrera,² Ana M. González,² José M. Larruga,² Takeshi Takeyasu,^{1,3} Noriyuki Fuku,^{1,4} Li-Jun Guo,^{1,3} Raita Hirose,¹ Yasunori Fujita,¹ Miyuki Kurata,¹ Ken-ichi Shinoda,⁵ Kazuo Umetsu,⁶ Yoshiji Yamada,^{7,1} Yoshiharu Oshida,³ Yuzo Sato,³ Nobutaka Hattori,⁸ Yoshikuni Mizuno,⁸ Yasumichi Arai,¹⁰ Nobuyoshi Hirose,¹⁰ Shigeo Ohta,¹¹ Osamu Ogawa,⁹ Yasushi Tanaka,⁹ Ryuzo Kawamori,⁹ Masayo Shamoto-Nagai,^{1,4,12} Wakako Maruyama,¹² Hiroshi Shimokata,¹³ Ryota Suzuki,¹⁴ and Hidetoshi Shimodaira¹⁴

¹Department of Gene Therapy, Gifu International Institute of Biotechnology, Kakamigahara, Gifu 504-0838, Japan; ²Department of Genetics, Faculty of Biology, University of La Laguna, Tenerife 38271, Spain; ³Department of Sports Medicine, Graduate School of Medicine, Nagoya University, Nagoya 464-8601, Japan; ⁴Japan Science and Technology Agency, Kawaguchi, Saitama 332-0012, Japan; ⁵Department of Anthropology, National Science Museum, Tokyo 169-0073, Japan; ⁶Department of Forensic Medicine, Yamagata University School of Medicine, Yamagata 990-9585, Japan; ⁷Department of Human Functional Genomics, Life Science Research Center, Mie University, Tsu-shi, Mie 514-8507, Japan; ⁸Department of Neurology and ⁹Department of Medicine, Metabolism and Endocrinology, Juntendo University School of Medicine, Tokyo 113-8421, Japan; ¹⁰Department of Geriatric Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo 160-8582, Japan; ¹¹Department of Biochemistry and Cell Biology, Institute of Gerontology, Nihon Medical School, Kawasaki 211-8533, Japan; ¹²Laboratory of Biochemistry and Metabolism, Department of Basic Gerontology, and ¹³Department of Epidemiology, National Institute for Longevity Sciences, Obu 474-8522, Japan; ¹⁴Department of Mathematical and Computing Sciences, Tokyo Institute of Technology, Tokyo 152-8552, Japan

To construct an East Asia mitochondrial DNA (mtDNA) phylogeny, we sequenced the complete mitochondrial genomes of 672 Japanese individuals (http://www.giib.or.jp/mtsnp/index_e.html). This allowed us to perform a phylogenetic analysis with a pool of 942 Asiatic sequences. New clades and subclades emerged from the Japanese data. On the basis of this unequivocal phylogeny, we classified 4713 Asian partial mitochondrial sequences, with <10% ambiguity. Applying population and phylogeographic methods, we used these sequences to shed light on the controversial issue of the peopling of Japan. Population-based comparisons confirmed that present-day Japanese have their closest genetic affinity to northern Asian populations, especially to Koreans, which finding is congruent with the proposed Continental gene flow to Japan after the Yayoi period. This phylogeographic approach unraveled a high degree of differentiation in Paleolithic Japanese. Ancient southern and northern migrations were detected based on the existence of basic M and N lineages in Ryukyuan and Ainu. Direct connections with Tibet, parallel to those found for the Y-chromosome, were also apparent. Furthermore, the highest diversity found in Japan for some derived clades suggests that Japan could be included in an area of migratory expansion to Continental Asia. All the theories that have been proposed up to now to explain the peopling of Japan seem insufficient to accommodate fully this complex picture.

[Supplemental material is available online at www.genome.org.]

Recent analysis of global mitochondrial DNA diversity in humans based on complete mtDNA sequences has provided compelling evidence of a human mtDNA origin in Africa (Ingman et al. 2000). Less than 100,000 years ago, at least two mtDNA human lineages began to rapidly spread from Africa to the Old World (Maca-Meyer et al. 2001). The archaeological records attest that humans reached Japan, at the eastern edge of Asia, around

30,000 years ago (Glover 1980). At that time, Japan was connected to the Continent by both northern and southern land bridges, enabling two migratory routes. As early as 13,000 years ago, pottery appeared in Japan and Siberia for the first time in the world (Shiraishi 2002). Subsequent technical improvements gave rise to the Japanese Neolithic period known as the Jomon period, in which the population growth was considerable. Later, Continental people arrived in Japan from the Korean peninsula, initiating the Yayoi period, with this migration reaching its maximum at the beginning of the first millennium.

With this archaeological framework in mind, it was of an-

¹⁵Corresponding author.

E-MAIL mtanaka@giib.or.jp; FAX 81-583-71-4412.

Article and publication are at <http://www.genome.org/cgi/doi/10.1101/gr.2286304>.

thropological interest to us to know whether the modern Japanese are the result of an admixture between the Paleolithic-Neolithic aborigines and more recent immigrant populations, whether the indigenous population gradually evolved to give rise to the modern Japanese, with subsequent colonizations having strong cultural influences but only minor demographic impact, or even whether the late Neolithic waves entirely replaced the indigenous residents. Morphometric data obtained from the remains of Japanese Paleolithic people are more in accordance with a southern origin for these first immigrants. Subsequent morphological studies on modern indigenous (northern Ainu and southern Ryukyans) and mainland Japanese favored an admixture model in which the former would be descendants of the Paleolithic Japanese and the latter derived from the Continental immigrants who gave rise to the Yayoi period (Hanihara 1991). Genetic analysis using classical markers assigned a definitive northern origin to the Upper Paleolithic inhabitants of Japan; but whereas some authors favored a homogeneous background for all modern Japanese (Nei 1995), others claimed that although Upper Paleolithic and Yayoi period immigrants had probably a northern Asian origin, they were genetically differentiated (Omoto and Saitou 1997). The application of molecular markers to define maternal and paternal lineages to the peopling of Japan confirmed the dual admixture model but added some interesting novelties. For example, the study of Y-chromosome markers led to the discovery of remarkable Korean and Tibetan influences on the Japanese population (Hammer and Horai 1995); and mtDNA HVS-I sequences also confirmed the Korean input (Horai et al. 1996) and closer affinities of the Japanese to Tibetans than to southern Asians (Qian et al. 2001). In quantitative estimations of maternal admixture, it was found that ~65% of the mainland Japanese gene pool was derived from Continental gene flow after the Yayoi period. However, the indigenous Ainu from the northern island of Hokkaido and the Ryukyans from southern Okinawa showed <20% Continental specificity, pointing to them as the most probable descendants of the Jomon people. The fact that these indigenous groups were, in turn, genetically well differentiated indicated a notable degree of heterogeneity and/or isolation among the early Japanese immigrants (Horai et al. 1996). However, two handicaps of these studies are the incomplete representation of Asian populations and the relatively small sample size of those analyzed, which weakens the reliance on the relative affinities found by genetic distance methods (Helgason et al. 2001). For mtDNA there are currently enough HVI/HVII data from eastern Asia, including Japan, to test the validity of the above-mentioned results. However, these sequences have been assorted into different clades following different insufficient criteria or even have not been classified at all. Furthermore, the phylogenetic confidence of results based only on sequences from the noncoding region (HVI, HVII) has been recently questioned (Bandelt et al. 2000). This is mainly due to the frequent occurrence of parallel mutations in independent lineages that confuse the correct classification, a source of error that is increased because the basal motif in the noncoding region for the two macrolinesages that expanded throughout Asia is the same (16223). In addition, as the noncoding region has not evolved at a constant rate across all human lineages, it is considered inappropriate to use this region for dating evolutionary events (Ingman et al. 2000; Finnilä et al. 2001).

To make reliable use of this important source of available data on the mtDNA noncoding region to contrast the maternal structure and to determine the most probable origin of the modern Japanese, we have undertaken the following approach: First, we used a set of complete mtDNA sequences of 672 Japanese individuals to create a phylogenetic network (Bandelt et al. 1999) that related them to other complete sequences, already pub-

lished, belonging to the major haplogroups proposed by others (Torroni et al. 1992, 1996; Macaulay et al. 1999; Yao et al. 2002a). Discriminative positions in the noncoding region, defining additional Asian subhaplogroups, were then used to further classify 766 previously published Japanese partial sequences. For this purpose we also included other unambiguously assorted sequence data reported by other research groups (Derbeneva et al. 2002b; Yao et al. 2002a). These HVI sequences thus pooled were then compared with other published Asian sequences. Finally, using all of these classified sequences, we tested the relative affinities of modern Japanese and Continental Asians using global distance methods and phylogeographic approaches framed at different age levels.

RESULTS

Eastern Asia Phylogeny Based on Complete mtDNA Sequences

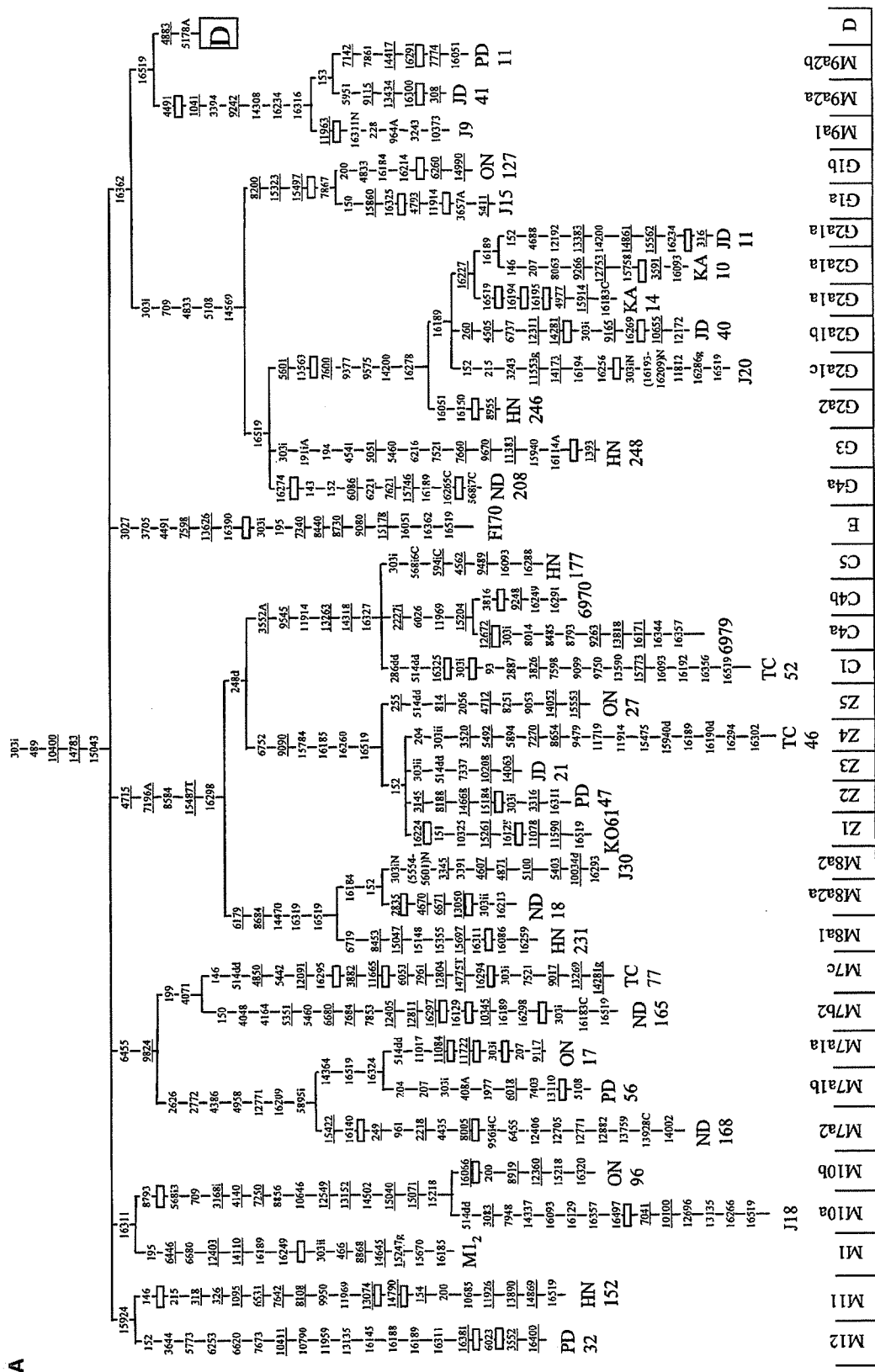
The phylogenetic network constructed with the complete mtDNA sequences fully coincides with those previously published at worldwide (Maca-Meyer et al. 2001; Herrnstadt et al. 2002) or regional scale (Kong et al. 2003). Moreover, their main branches are well supported by high bootstrap values on a neighbor-joining tree (Supplemental material, condensed by more than 40% bootstrap values).

From the L3 African trunk, two early branches came out of Africa and radiated extensively, originating superhaplogroups M and N, which were defined by the basic mutations depicted in Figures 1A and 2, respectively. Representatives of both superhaplogroups reached Japan. The construction of these phylogenetic trees by using our Japanese complete sequences and other published Asian sequences (Table 1) resulted in a better definition of the known haplogroups and in the identification of new clades at different phylogenetic levels. Characteristic HVI motifs and diagnostic RFLPs in the coding region, and coalescence ages for these haplogroups and subhaplogroups are given in Supplemental Tables A and B. To contribute to the unification of the mitochondrial nomenclature, we revised the previously proposed haplogroups by adding the following new information.

Subdivisions Within Macrohaplogroup M

Haplogroup D

Haplogroup D has been defined by the specific RFLP – 5176 AluI (Torroni et al. 1992). Studies on Native American HVI sequences permitted further subdivision of D into subgroups D1 by mutation 16325 and D2 by mutation 16271 (Forster et al. 1996). Additional subdivisions into subhaplogroups D4 and D5 have been proposed for Asian lineages (Yao et al. 2002a). These investigators characterized D4 by position 3010. Two additional mutations, 8414 and 14668, have been proposed to define D4 (Fig. 1B; Kivisild et al. 2002). Whereas these two latter mutations seem to be rare events, 3010 has also been independently detected in haplogroups H and J. A new branch at the same phylogenetic level as D4 and D5 has been detected in Japan (Fig. 1B). It is characterized by mutations 709, 1719, 3714, and 12654 and was named D6. The subdivision of D4 into subgroups D4a and D4b was proposed on the basis of the distinctive mutational motif 152, 3206, 14979, and 16129 for the first and 10181 and 16319 for the second (Kivisild et al. 2002). Both subclades have been detected in our Japanese sample. From our data it can be deduced that mutation 8473 is also basal for D4a. In relation to D4b it seems that its ancestral branch is defined by the 8020 substitution (Fig. 1B). Consequently, the D4b subgroup proposed by Yao et al. (2002a) should be renamed D4b1 harboring 15440 and 15951 as additional basic mutations. A new subgroup character-



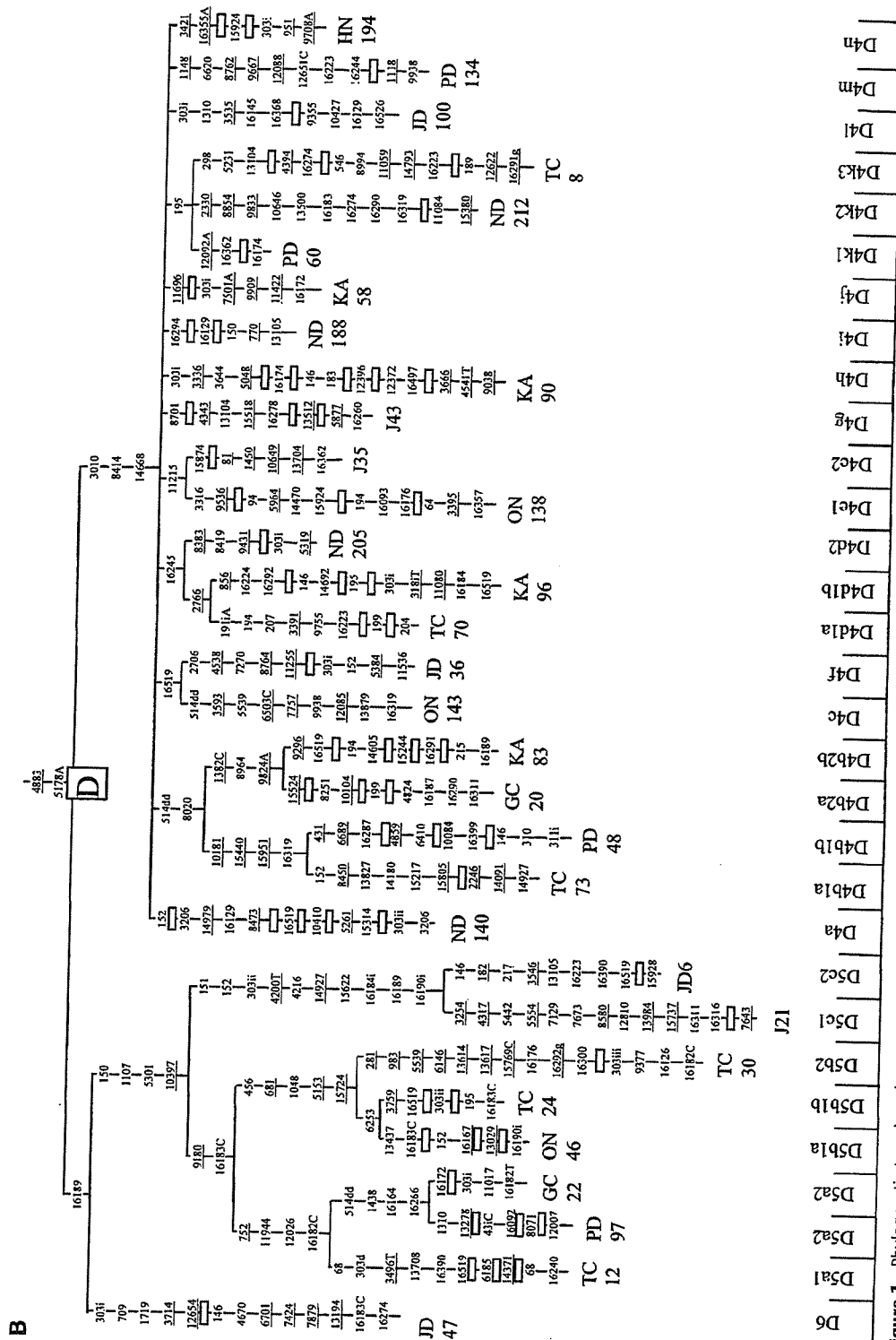


Figure 1 Phylogenetic tree, based on complete mtDNA sequences, for macrohaplogroup M in general (A) and for subhaplogroup D (B) in particular. Subject origins are given in Table 1. The numbers along the links refer to nucleotide positions, arbitrarily written in ascending order. Open boxes are nodes from which other (not shown) sequences branch. A, C, G, and T indicate transversions; whereas "d" indicates deletions and "i" insertions. Nonrecurrent mutations are underlined.

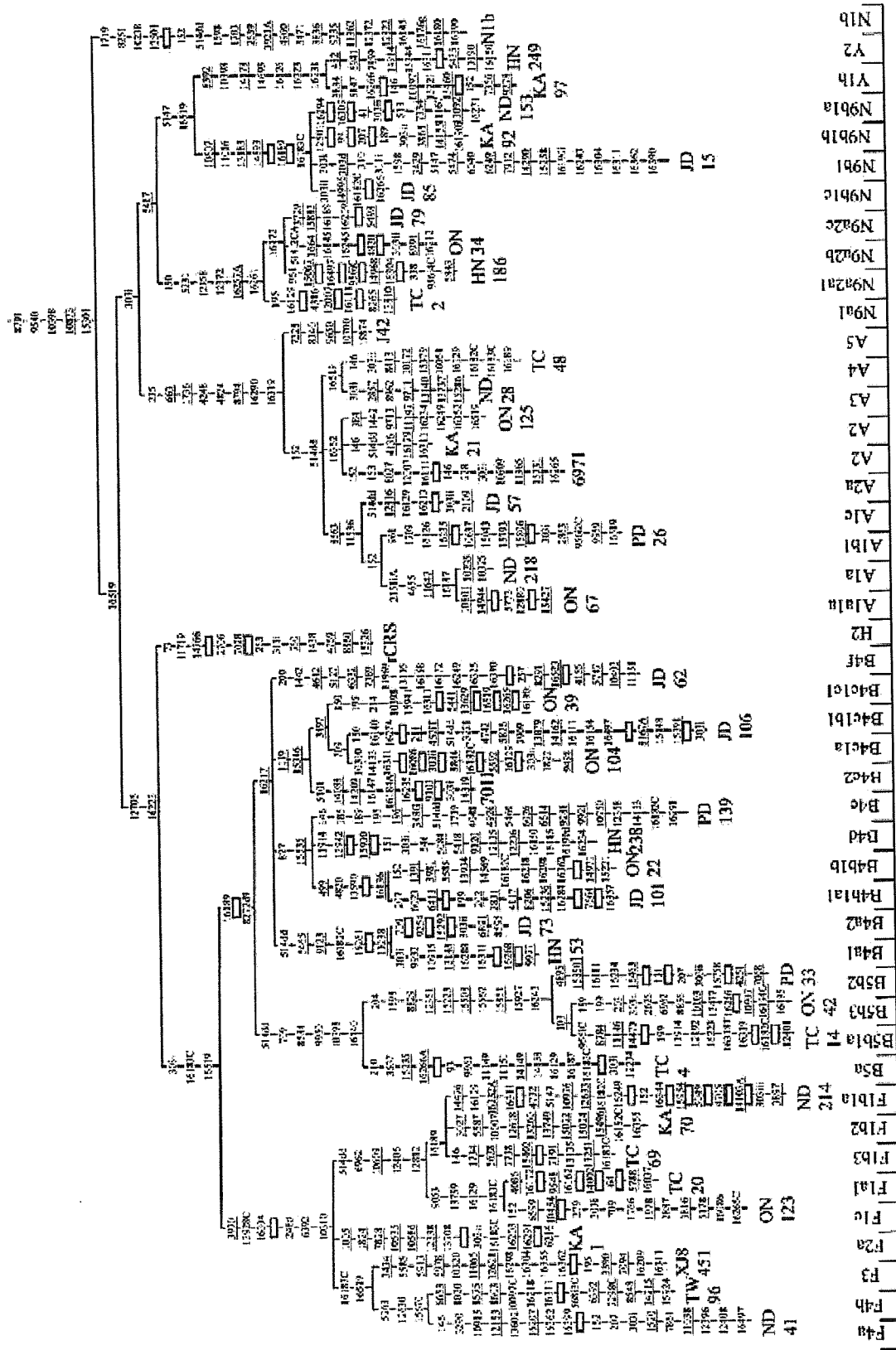


Figure 2. Phylogenetic tree, based on complete mtDNA sequences, for macrohaplogroup N. The numbers along the links refer to nucleotide positions, arbitrarily written in ascending order. Open boxes are nodes from which other (not shown) sequences branch. A, C, G, and T indicate transversions; whereas "d" indicates deletions and "i" insertions. Nonrecurrent mutations are underlined.