

平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）

「認知症の実態把握に向けた総合的研究」

分担研究報告書

医療機関と介護保険関連機関との連携実態調査票作成の試み

研究分担者 永田 久美子

認知症介護・研修東京センター 研究部副部長

研究要旨

認知症患者を入院・入所によって処遇する諸機関の機能分化と連携の現状を明らかにし、それら機関の間の患者の移動の実態を調べる目的で、介護施設と医療機関の連携を評価できる調査票の作成を企図した。そこで、①介護機関の特性、②個人特性（個々に記入）、③機能分化と地域連携の実態（個人ごとに記入）のそれぞれを問う質問表の試案を作成した。

A. 研究目的

認知症患者への対応における様々な問題のうち、とくに重要と思われるのは、患者の個別性に応じた処遇の場である。

それぞれの機能に応じた患者さんがしかるべき施設で処遇されるべきであることは論を待たない。ところがわが国では、従来このような大規模調査がなされていなかった。とくに、医療サービスと介護保険によるサービスの連携の重要性が強調されて久しいのに、このあたりを詳細に調べた研究は稀である。したがってこのような目的に特化した調査票も存在しない。

そこで今回われわれはこの目的に応じた新たな調査票を作成すべく具体的な検討を行った。

B. 研究方法

以下に注目して、先行研究や班員の合議により新たな調査票を作成した。

1) 入所調査

A：介護機関の特性（介護施設概要を定型フォーマットに記入）

- ・スタッフ数
- ・年間入所者延べ人数、平均在所日数
- ・認知症患者の人数
- ・ある期間内の認知症入所患者の由来と退所先

B：入所者特性（個人ごとに記入）

- ①認知症の程度と基礎疾患
- ②ADLなど生活の自立度
- ③BPSDの状況
- ④合併症への治療内容

C. 研究結果

1) 入院・入所調査

A：介護機関の特性（介護施設概要を定型フォーマットに記入）

- ・スタッフ数：各種スタッフの有無と人数に注目する。
- ・年間入所者延べ人数、平均在所日数については、施設全体と認知症者とに分ける。
- ・認知症者の人数のみならず、全入所者に占める認知症者の割合も調べる。
- ・ある期間内の認知症入院患者について、何処から来て、何処に行ったかの実態について調査する。

B：入所者特性（個人ごとに記入）

調査対象者の特性：認知症のあることが前提

- ①認知症の程度と基礎疾患
- ②ADLなど生活の自立度
- ③BPSDの状況
- ④合併症への治療内容

以上は基本的に介護保険主治医意見書改訂版に則って回答していただく。なおBPSDについては、所定の項目に他害(他の入所者への暴力・性的嫌がらせ)、離院・施設企図(脱走)を加える、という項目を新作することにした。

D. 考察

既述のように、調査項目については、施設概要調査、利用者調査、出口調査（退院、身体医療施設、精神科施設）に分類する

とくに注目したいのは、出口調査である。とくに精神科病院、一般病院に送り出したかった人数とその理由、受け入れてもらえた人数とが重要と考える。従来から、この辺りの問題ゆえに医療と介護保険関連機関との連携が難しいと言われるからである。

この研究班では、医療側でも類似の調査を実施中である。こちらの調査の結果と合わせることで、連携にとっての阻害因子が明らかとなり、今後の課題と改善法へとつながることが期待される。

E. 結論

認知症患者を入所によって処遇する諸機関の機能分化の現状を明らかにし、それら機関の間の患者の移動の実態を調べる目的により、新たな調査票を作成するための概要を整理した。

参考文献

認知症介護研究・研修東京センター ケアマネジメント推進室 自治体における認知症地域支援体制構築の効果液ナ推進に関する研究事業報告書(平成20年度老人保健健康増進等事業)

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）
「認知症の実態把握に向けた総合的研究」
分担研究報告書

研究分担者 桑野 良三
新潟大学脳研究所 教授

研究要旨

認知症の大多数は高齢発症のアルツハイマー病(AD)である。ADは優性遺伝形式をとる家族性若年発症と原因遺伝子が同定されない弧発性に分けられる。弧発性ADについても多くの病気と同じように、ゲノム情報を基調として生体内部あるいは外部環境が加わって発症すると考えられる。弧発性ADの最も強いリスク遺伝子としてアポリipoprotein E (APOE) が知られている。本研究では、認知症におけるAPOE遺伝子型頻度を算出するためのタイピングを分担する。

A. 研究目的

これまでの多くの研究は、病院ベースに受診者やその家族に研究協力を依頼して、遺伝子型とADとの関連解析が行われてきた。従って被験者はある程度のバイアスが加わっていると予想される。認知症の実態把握にむけて、日本人におけるAPOE遺伝子型決定を地域住民の協力を得て行い、これまでの頻度との比較を行う。そのためのAPOE遺伝子型決定を行う。

B. 研究方法

本研究の遺伝子解析研究の意義、解析方法、解析結果の開示、成果の活用等について、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究の倫理に関する指針」に基づき十分説明し同意が得られた研究協力者から採血する。すべての血液は臨床サイトで匿名化され新潟大学に送られる。新潟大学で血液からDNAを抽出し、APOE遺伝子型を、DNAシーケンシング及びSNPタイピング法にて決定し結果を主任研究者に提供する。

C. 研究結果

DNAシーケンシング及びSNPタイピング法に使用する高品質のDNAが抽出できた。予定されている被験者の採血が終了した段階で、APOE遺伝子型を決定するので、まだ結果が得られていない。

D. 考察

AD その他の認知症または健常者の検体であるかの情報は伏せて APOE 遺伝子型解析を行い、臨床データと付き合わせて解析が行われる。民族によって APOE 遺伝子型頻度に差があると予想され、AD 発症との関連分析が行われる予定である。

E. 結論

現時点では、APOE 遺伝子型の決定が終了していないので結論が導き出せない。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト（参考）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
下方浩史、 安藤富士子	長期縦断疫学で分かったこと	日本老年医学会雑誌編集委員会（編）	老年医学update2009-10	メジカルビュー社	東京	2009	123-133
安藤富士子、 下方浩史	DHA、イソフラボン摂取と脳の高次機能。脳内老化制御とバイオマーカー	大澤俊彦、丸山和佳子（監修）	基礎研究と食品素材	シーエムシー出版	東京	2009	101-112
木之下徹	後見人制度		日常診療に必要な認知症症候学	新興医学出版社	東京	印刷中	
木之下徹	認知症と生活習慣		認知症ライフパートナー検定試験応用検定公式テキスト	日本認知症コミュニケーション協議会	東京	印刷中	
木之下徹	かかりつけ医のための早期発見の見極めとコツ	長谷川和夫	認知症診療の進め方	永井書店	東京	印刷中	
木之下徹	かかりつけ医のための認知症診療の実際	長谷川和夫	認知症診療の進め方	永井書店	東京	印刷中	
和田健二、 中島健二	欧米でのAlzheimer病に対する標準的な治療法は	岡本幸市 棚橋紀夫 水澤英洋	EBM神経疾患の治療2009-2010	中外医学社	東京	2009年	288-293

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sasaki M, Kodama C, Hidaka S, Yamashita F, Kinoshita T, Nemoto K, Ikejima C, <u>Asada T</u>	Prevalence of four subtypes of mild cognitive impairment and APOE in a Japanese Community.	Int J Geriatr Psychiatry	24	1119-1126	2009
Ikejima C, Yasuno F, Mizukmi K, Sasaki M, Tanimukai S, <u>Asada T</u>	Prevalence and causes of early-onset dementia in Japan: a population-based study.	Stroke	40	2709-2714	2009
Miyamoto M, Kodama C, Kinoshita T, Yamashita F, Hidaka S, Mizukami K, Kakuma T, <u>Asada T</u> . et al.	Dementia and mild cognitive impairment among non-responders to a community survey.	J Clin Neurosci	16	270-276	2009
安藤富士子, 西田裕紀子, <u>下方浩史</u>	認知機能の加齢変化－国立長寿医療センター研究所・老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA) より	アンチエイジング			印刷中
<u>下方浩史</u> , 安藤富士子	サプリメントの有効性の疫学研究	公衆衛生	73(1)	25-30	2009
<u>木之下徹</u>	認知症ケアへの医療の関わり 我が家で暮らし続けるために I	ぼ～れば～れ	345	4-5	2009
<u>木之下徹</u>	認知症ケアへの医療の関わり 我が家で暮らし続けるために II	ぼ～れば～れ	346	4-5	2009
<u>木之下徹</u>	認知症ケアへの医療の関わり 我が家で暮らし続けるために III	ぼ～れば～れ	347	4-5	2009
<u>木之下徹</u>	認知症ケアへの医療の関わり 我が家で暮らし続けるために IV	ぼ～れば～れ	348	4-5	2009
<u>木之下徹</u>	認知症ケアへの医療の関わり 我が家で暮らし続けるために V	ぼ～れば～れ	349	4-5	2009
<u>木之下徹</u>	認知症ケアへの医療の関わり 我が家で暮らし続けるために VI	ぼ～れば～れ	350	4-5	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
木之下徹	妄想・異常行動	JIM	19 (11)	800-804	2009
Suto Y, Nakayasu H, Maeda M, Kusumi M, Kowa H, Awaki E, Saito J, <u>Nakashima K.</u>	Long-term prognosis of patients with large subcortical infarctions.	Eur Neurol.	62巻5号	304-310	2009年
Kitayama M, Wada-Isoe K, Irizawa Y, <u>Nakashima K.</u>	Assessment of dementia in patients with multiple system atrophy.	Eur J Neurol.	16巻5号	589-594	2009年
Yamawaki M, Kusumi M, Kowa H, <u>Nakashima K.</u>	Changes in prevalence and incidence of Parkinson's disease in Japan during a quarter of a century.	Neuroepidemiology.	32巻4号	263-269	2009年
Wada-Isoe K, Uemura Y, Suto Y, Doi K, Imamura K, Hayashi A, Kitayama M, Watanabe Y, Adachi Y, <u>Nakashima K.</u>	Prevalence of dementia in the rural island town of Ama-cho, Japan.	Neuroepidemiology.	32 巻2号	101-106	2009年
中島健二	認知症ガイドライン	CLINICIAN	583号	104-107	2009年
中島健二	わが国の認知症診療ガイドライン	老年精神医学雑誌	20巻4号	387-392	2009年
中島健二, 和田健二, 植村佑介, 山脇美香	我が国におけるパーキンソン病の疫学調査	日本臨床	67増刊号4	19-23	2009年

IV. 研究成果の刊行物・別刷

長期縦断疫学で分かったこと

Findings from the long-term longitudinal epidemiological study

1) 国立長寿医療センター研究所疫学研究部

2) 愛知淑徳大学医療福祉学部医療貢献学科

下方浩史¹⁾, 安藤富士子^{1) 2)}

KEY WORD ▶

縦断研究, 老化, 老年病, 予防, 健康長寿

要約

長期縦断疫学研究は一定の集団を長期にわたって縦断的に追跡し、老化による身体機能や精神活動の変化についての詳細なデータの集積することを目的としている。縦断疫学研究は老化に関連する健康問題や正常な老化による変化を明らかにするだけでなく、認知症や骨粗鬆症などの老年病の実態、発症のリスクファクター、予防と早期診断の方法を見出すために重要である。「国立長寿医療センター研究所・老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA)」は1997年に開始された。第1次調査への参加者はNILS-LSA周辺の地域から無作為抽出された40歳から79歳までの地域在住男女2,267名であり、2年ごとに追跡されている。毎日7名の参加者がNILS-LSA調査センターで検査を受け、老化に関する詳細な質問票、診察、生理機能検査、身体計測、運動機能、栄養調査、心理調査が実施されている。これらのデータを縦断的に解析し、遺伝子多型、身体的および心理的要因、生活習慣および環境要因などの老化、老年病について影響を解明している。本総説では縦断研究の方法論を概説するとともに、NILS-LSAの概要と研究の成果について紹介する。

はじめに

老化とともにさまざまな生体機能は変化していく。基礎資料として老化による身体機能や精神活動の変化についての詳細なデータの集積をしていくことはきわめて重要である。これにより老化に関連する健康問題の検討と正常な老化による変化を観察することが可能となる。老化に関する観察研究は、さらに認知症や骨粗鬆症などの老年病の発症のリスクファクターの検討、予防と早期診断、健康を守り長寿を全うするための生活指針を探る健康医学的研究、寿命を規定する要因の検討など数多くの研究につながっていく。

筆者らは10年以上にわたって国立長寿医療センターにおいて長期縦断疫学研究を実施してきた。加齢研究の方法論としての縦断的研究を紹介し、その

意義と必要性について述べるとともに、研究の成果について紹介する。

加齢変化に関する縦断的研究

加齢による変化を疫学的に検討する方法には大きく分けて横断的方法と縦断的方法の2つがある。縦断的研究は同一の個人を継続して観察し、加齢による実際の心身の変化、加齢に関連する要因、老化、寿命などをとらえようとするものである¹⁻⁴⁾。一方、さまざまな年齢を含む集団を設定し、検査を一度に実施して1歳ごとのあるいは5歳、10歳ごとの年齢群で検査値がどのように異なるのかを検討し、その差を加齢変化とする方法が横断的研究である。

一度の調査で終了してしまう横断的研究に比べて経時的な追跡を行う縦断的研究は結論が出るまでに

一般に数年から10年以上もの期間を要し、調査を継続するための費用や人材の確保も必要である。しかし、加齢変化の観察を行うためには、後述するように横断的観察のみでは加齢による変化を正確にとらえることができない。

横断的方法がなぜ必要か

横断的調査での検査値を縦軸、年齢を横軸にしてプロットしてみると、本来、加齢とともに検査値が悪化していく場合でも、高齢者では検査値には加齢変化がみられなかったり、むしろ高齢になるほど検査値が良くなったりしている。これを「選択効果」という⁹⁾。身体機能が悪い人が早く死亡する一方で、高齢まで生き残っている人の検査値は良いために、見かけ上のこのような変化が起きてしまう。

生まれ育った時代の生活環境の影響についても考える必要がある。出生年代によって生活環境などが異なれば検査値に変化が生じることがある。身長は成長が止まれば、通常は高齢期になるまで変化しない。しかし出生世代によって平均的な身長には明らかかな差がある。高齢者では加齢によって椎間の狭小化や、胸腰椎の変形、円背などが生じ、身長は低くなっていくが、横断的調査での加齢による身長の差のほとんどは、発育期の栄養状態による世代間の差である。こうした世代間の差を「コホート効果」という。

また戦争などの異常体験、飢餓の経験、戦後の急激な栄養や生活環境の変化の影響など出生世代に関わりなく、時代の影響を受けている検査値もある。例えば血清コレステロールは戦後の生活の欧米化、特に食事の変化により、すべての世代で1970年代から1980年代にかけて血清コレステロールの値は大きく増加している。このようにライフスタイルの変化で身体機能は変わっていく。これを「時代効果」という。これらの「選択効果」、「コホート効果」、「時代効果」は横断的研究だけでは正確に評価できない。老化による本来の変化を正確に評価するためには、横断的研究に加えてには縦断的研究が必要である。

縦断的観察では、実際の変化をみることができることによる利点がある。例えば、身体活動量が多ければ

体力は向上するはずであるが、体力には個人差が大きく、横断的研究では、身体活動量が多い人で必ずしも体力が優れている結果が得られるわけではない。しかし運動を続けている人は、運動をしない人に比べて体力が向上する。身体活動が体力向上につながるものが、縦断的観察ではよりはっきりわかる。亜鉛欠乏症は味覚障害の原因の1つといわれている。亜鉛摂取量と味覚障害の間に関連性が認められた場合、亜鉛欠乏が味覚障害を引き起こしたとも考えられるが、味覚障害があつて食事がおいしく食べられず亜鉛欠乏となった可能性もある。亜鉛欠乏の人と亜鉛が十分取れている人を縦断的に観察して、亜鉛欠乏の人に味覚障害が生じれば亜鉛が味覚障害の原因であると推定できる。横断的調査だけでは時間的変化が不明で、このような因果関係を推定することはできない。

国立長寿医療センター研究所 老化に関する長期縦断疫学研究

平成8年度に国立長寿医療センター研究所 (NILS) に長期縦断疫学研究室が設置され、平成9年度の11月より「国立長寿医療センター研究所—老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA)」が開始された⁶⁻⁹⁾。対象者は観察開始時年齢が40歳から79歳までの男女である。1日の検査人数は7名で、毎日年間を通して詳細な老化に関連する検査を行っている(図1)。平成12年4月に2,267名の基礎集団が完成し、以後は2年ごとに検査を繰り返し実施し、現在は第6次調査を実施している。対象者は長寿医療センター周辺の地域住民とし、地方自治体(大府市および東浦町)の協力を得て、地域住民から年齢・性別に層化した無作為抽出を行っている。抽出によって選定された者を説明会に招いて、検査の目的や方法などを十分に説明し、インフォームドコンセントを得た上で検査を実施している。追跡中の80歳未満のドロップアウトは新たに無作為抽出を行い、同じ年齢、性別で新たな補充を行っている。また、どの時点でも若い世代との比較ができるように無作為抽出で40歳の男女を毎回新たに加えて、定常状態として約2,400人のダイナミックコホートを目指している(図2)。

検査および調査はほとんどすべて施設内に設けた専用の検査センターで行っている。朝9時から夕方4時までの間に分刻みでスケジュールを組み、頭部MRI検査や心臓および頸動脈超音波断層検査、骨密度測定、腹部CT検査などの最新の機器を利用した医学検査のみならず、詳細な生活調査、栄養調査、運動機能調査、心理検査など広汎で学際的な、しかも精度の高い調査・検査を実施している。

終了した第1次から5次調査までの調査結果をモノグラフとしてインターネット上で公開している (<http://www.nils.go.jp/department/ep/index-j.html>)。NILS-LSAのデータを用いた解析によって、医学、心理、運動、栄養、身体組成などの分野で成果をあげており、医学調査開始以来、現在までに専門学術雑誌への発表や学会発表など約600件の成果発表を行っている。その一部をここで紹介する。

分子疫学研究

老化に関連する疾患は慢性的に経過し、日常生活活動に障害を与え、治療が難しいものが多い。老化や老年病には多くの遺伝子が関与し、また多くの環境要因によって影響を受ける。老化や老年病の素因を明らかにするために、分子疫学的手法を用いて多数の集団での遺伝子多型や環境要因の影響の検討を行っていく必要がある¹⁰⁾。

NILS-LSAでは、ほとんどすべての調査参加者からDNA試料を得ており、これほど詳細な縦断的背景要因を調査された一般住民のDNAの蓄積は他には例がないと思われる¹¹⁾。これらの試料を用いて現在までに224種類の老化、老年病関連遺伝子多型についてタイピングを終え、骨粗鬆症、認知機能障害、脳梗塞、高血圧症、肥満、高脂血症、肝障害などに関連する遺伝子多型を明らかにした。

骨粗鬆症に関連しては、これまでに骨密度と有意な関連にあった31種類の遺伝子多型について新たに発見、あるいは確認の報告を行っている(表1)^{12~27)}。これらは各遺伝子多型と骨密度との関連を検討した結果である。これらのうちいくつかの遺伝子多型は男性の骨形成や骨塩減少に関連することが初めて明らかになった。

高血圧については、トランスフォーミング増殖因

図1 国立長寿医療センター研究所・老化に関する長期縦断研究 (NILS-LSA) の概要

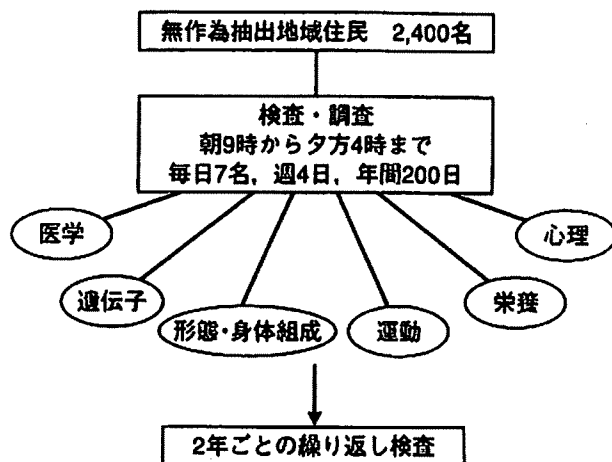
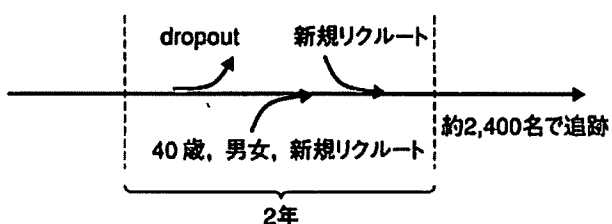


図2 NILS-LSAでは追跡中の80歳未満のドロップアウトは新たに無作為抽出を行い、同じ年齢、性別で新たな補充を行っている。また、どの時点でも若い世代との比較ができるように無作為抽出で40歳の男女を毎回新たに加えて、定常状態として約2,400名のダイナミックコホートを目指している。



子 (TGF) - β 1の遺伝子多型が日本人の高血圧に関連することを明らかにしたのをはじめ²⁸⁾、アポ蛋白A5、ミクロゾームトリグリセリド転移蛋白 (MTP) など12の遺伝子の多型が高血圧症と関連していることを報告している^{29~31)}。また、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (MTHFR) アルコール脱水素酵素 (ADH) の各遺伝子多型が、無症候性の脳梗塞に関連することを明らかにした^{32, 33)}。ADH遺伝子多型は脂質異常症にも関連していることも報告している³⁴⁾。

中高年者の肥満に関しては、コレシストキニンA (CCK-A) 受容体遺伝子、グレリン遺伝子多型が肥満に関連していることを見出した^{35, 36)}。エストロゲン受容体 α の変異が閉経後の女性の肥満に関連すること³⁷⁾、 β 3アドレナリン受容体とCCK-A受容体

の遺伝子多型の組合せが男性の「中年太り」に関与することを明らかにした³⁹⁾。また、ミトコンドリア遺伝子多型の肥満への影響を明らかにした³⁹⁾。グルタチオンペルオキシダーゼの遺伝子多型がメタボリックシンドロームの発症要因であることも見出している⁴⁰⁾。一方、米国フラミンガムスタディでの10万SNPの解析の結果、肥満との関連が明らかにされたrs7566605遺伝子多型について、日本人では肥満と関連性が認められなかったことを報告している⁴¹⁾。さらに、認知機能の関連する遺伝子多型としてクロー遺伝子、CCK-A受容体遺伝子の多型を

新たに見出した^{42, 43)}。クロー遺伝子はマウスでの老化に関連することが明らかになっているが、ウェクスラー成人知能検査(WAIS-R)で推定した知能を用いて、認知機能と遺伝子多型との関連を解析した結果、クロー遺伝子の多型は60歳未満では認知機能には影響を与えなかったが、60歳以上では認知機能と強い関連がみられた。一方CCK-A受容体遺伝子多型は若い年代から認知機能と関連していた。その他、アルコール依存症、パニック症候群、肺癌、肝障害に関連する多型を見出した⁴⁴⁻⁴⁷⁾。

老化や老年病への遺伝子多型の影響は、直接的な

表1 NILS-LSAにおいて骨密度との関連を新たに発見または確認した遺伝子多型 (文献27より改変)

略号	遺伝子多型	骨密度への影響	文献
カルシウム向性ホルモンおよび受容体			
VDR	Vitamin D receptor (A-3731G)	男性のCC型で大腿骨頸部の骨密度が高い	12
ESR1	Estrogen Receptor α (PP/pp)	高齢女性のCC型で骨密度が低い	13
ESR1	Estrogen Receptor α (XX/xx)	高齢女性のGG型で骨密度が低い	14
OST	Osteocalcin (C298T)	閉経女性のTT型で骨密度が低い	12
ADR	Androgen receptor (CAG:repeat)	未閉経女性のCAGリピートが多いと骨密度が低い	14
CYP17A1	Cytochrome P450, family 17, subfamily A, polypeptide 1 (T-34C)	閉経女性のCC型で骨密度が低い	15
サイトカイン、成長ホルモンおよび受容体			
IL-6	Interleukin-6 (C-634G)	閉経女性のGG型で橈骨遠位の骨密度低い	12
TGF- β	Transforming growth factor- β 1 (T29C)	高齢女性のTT/TC型で橈骨の骨密度が低い	16
OPG	Osteoprotegerin (T950C)	未閉経女性のCC型で橈骨近位の骨密度が低い	17
OPG	Osteoprotegerin (T245G)	閉経女性のGG型で大腿骨頸部骨密度が低い	17
CCR	Chemokine receptor 2 (G190A)	若年男性と閉経女性のGG/GAで骨密度が低い	18
骨基質関連蛋白			
MMP-1	Matrix metalloproteinase-1 (1G/2G at-1607)	閉経女性のGG/GG型で橈骨遠位骨密度が低い	19
MMP-9	Matrix metalloproteinase-9 (C-1562T)	男性のCT/TT型で骨密度が低い	20
COL	Collagen type1 (G-1997T)	閉経女性のGG型で骨密度が低い	21
ICAM1	Intercellular adhesion molecule-1 (Lys469Glu)	閉経女性のAA型で骨密度が低い	22
PLOD1	Procollagen-lysine 2-oxylglutarate 5-dioxygenase (Ala99Thr)	未閉経・閉経女性のGA/AA型で骨密度が低い	22
CX37	Connexin 37 (Pro319Ser)	男性のTT型で骨密度が低い	22
その他			
KLOT	Klotho (G-395A)	閉経・未閉経女性のGG型で骨密度が低い	14
MTP	Microsomal triglyceride transfer protein (G-493T)	未閉経女性のTT型で骨密度が高い	15
VLDLR	VLDL receptor (triplet repeat)	男性のCGGリピート8以上で骨密度が高い	15
ALAP	Adipocyte-derived leucine aminopeptidase (Lys528Arg)	未閉経女性のGA/AA型で骨密度が低い	22
LIPC	Hepatic lipase (C-514T)	閉経女性のTT型で骨密度が低い	22
CNR2	Cannabinoid receptor 2 gene (A/G, rs2501431)	未閉経・閉経女性のAA/AG型で骨密度が低い	22
PON1	Paraoxonase-1 (Gln192Arg)	閉経女性のGG型で骨密度が低い	23
PON1	Paraoxonase-1 (Met55Leu)	閉経女性のTT型で骨密度が低い	23
PON2	Paraoxonase-2 (Cys311Ser)	閉経女性のCC型で骨密度が低い	23
DRD4	Dopamine D4 Receptor (C-521T)	男性のCC型で骨密度が低い	24
FOXC2	Forkhead box C2 (C-512T)	男女ともにTアレルで骨密度が低い	25
PLN	Perilipin (C1243T)	男性のCアレルで骨密度が低い	26
MAOA	Monoamine oxidase A (uVNTR)	未閉経・閉経女性のリピート4未満で骨密度低い	26
SH2B1	Src-homology-2-B (Ala484Thr)	未閉経・閉経女性のAアレルで骨密度が低い	26

影響よりもむしろ生活習慣や環境因子による影響を遺伝子多型が修飾する部分大きい可能性がある。閉経女性のDXAによる骨密度と除脂肪体重との関係へのエストロゲン受容体 (ER α) 遺伝子 XbaI 多型の影響について検討した (図3)⁴⁸⁾。除脂肪体重として求めた筋量が多ければ骨密度は高いが、その影響はAA型よりもAG/GG型の方が強い。AG/GG型の多型を持つ者は筋量を増やすことがAA型の者よりも骨粗鬆症の予防には効果的であることがわかる。筋量が少ない集団ではAA型のほうが骨密度は高いが、筋量が多い集団ではAG/GG型のほうが骨密度は高いという逆転が生じており、このため対象集団の筋量が異なれば、遺伝子多型の骨密度との関係は全く逆になってしまう。遺伝子以外の個体差が十分に検討されていないことが、ゲノム研究での再現性が乏しいことの要因の1つになっている可能性がある。

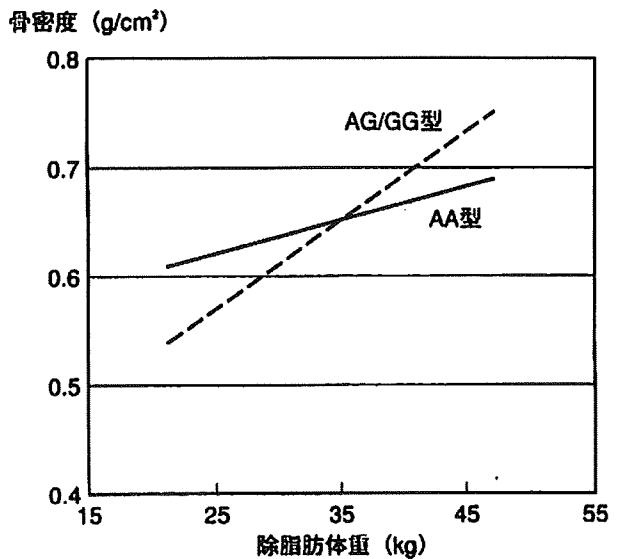
特定の疾患への感受性遺伝子多型をもつ人でも、その疾患を発症しない人もいる。発症しない要因を探るというアプローチもある。感受性遺伝子多型をもつ人の中で発症した人、発症していない人について生活習慣などの要因を詳細に比較検討することで、感受性遺伝子をもっている人も疾病をどうすれば予防できるかを明らかにすることができる。さらに生活習慣などの修飾可能な危険要因については、その縦断的变化についての検討も必要である。特定の遺伝子多型をもつ人が、例えば身体活動量を2倍にしたとき骨密度はどう変化するのか、遺伝子多型によってその効果にどのような差があるのかを明らかにすることが、遺伝子多型を利用した実際の予防指導の際には重要である。こうしたデータを蓄積するためにはNILS-LSAのような多数の集団で長期にわたった詳細な生活習慣や環境要因の調査が必要である¹⁰⁾。

老年医学分野

NILS-LSAは学際的な研究であり、医学関係の研究も、内科・老年科だけでなく眼科、耳鼻咽喉科、整形外科、泌尿器科、歯科の各分野で、それぞれの専門家が解析を行っている。頸動脈の内中膜肥厚の加齢変化について検討し、総頸動脈内中膜肥厚は加

図3

閉経女性のDXAによる骨密度と除脂肪体重との関係へのエストロゲン受容体 (ER α) 遺伝子 XbaI 多型の影響。除脂肪体重すなわち筋量が多ければ骨密度は高いが、その影響はAA型よりもAG/GG型のほうが強い。(文献48より引用)



齢によって増大するが、頸動脈分岐部のプラークは加齢の影響はそれほど強くないことを示した⁴⁹⁾。皮膚知覚の加齢変化⁵⁰⁾、皮膚知覚が耐糖能異常者で過敏になっていること⁵¹⁾、空気置換法と二重エネルギーX線吸収法 (DXA法) による体脂肪量測定と比較と加齢の影響^{52, 53)}、高年男性の安静時代謝量は腹部の脂肪蓄積と、高年女性では全身の脂肪蓄積と関連しており、安静時代謝量は高年者の身体組成、体脂肪分布に影響を与える可能性があること⁵⁴⁾、米国国立老化研究所 (NIA) との共同研究として行った冠動脈心疾患危険因子の人種差⁵⁵⁾、テストステロンレベルの加齢変化、男性更年期障害の分布についても明らかにした⁵⁶⁾、転倒の頻度と要因⁵⁷⁾、末梢骨定量CT (pQCT) で計測した橈骨骨密度の加齢変化⁵⁸⁾、骨代謝マーカーによる骨量減少の予測⁵⁹⁾、口腔所見の加齢変化⁶⁰⁾ などさまざまな検討も行っている。

眼科関連の研究として、視力の加齢変化を検討するとともに⁶¹⁾、約1割の対象者が日常生活視力0.5未満であり、そのほとんどは適切な屈折矯正により、0.5以上へ視力の改善がみられた。中高年者では不適切な眼鏡により日常生活視力に障害が生じている可能性が高いことを明らかにした⁶²⁾。近視などの屈

折障害の要因の検討も行っている⁶³⁾。また、縦断的な解析で加齢により眼圧が下がっていることを報告した⁶⁴⁾。さらに加齢に伴う眼圧変化の要因について検討し、肥満および高血圧、角膜中心厚の増大が眼圧を上げ、一方対象者の年齢が眼圧を下げていることがわかった⁶⁵⁾。さらに、加齢と乱視との関係⁶⁶⁾、コントラストを見分ける能力の加齢変化を明らかにした⁶⁷⁾。

聴力に関連する研究では聴力や中耳機能の加齢変化の検討を行っている⁶⁸⁾。また、高齢者では聴力障害があっても自覚していないことが多いことを明らかにした⁶⁹⁾。騒音は聴覚障害を引き起こす危険因子の中で最も良く研究され報告されている環境要因である。NILS-LSAにおいても騒音曝露歴の聴力に対する単独効果を確認し⁷⁰⁾、続いて喫煙、動脈硬化の聴力への効果を騒音曝露との関連に注目して解析し報告してきた⁷¹⁾。全身性基礎疾患について、いくつかの疾患の聴力障害へ影響与えるかどうかの基礎的、臨床的アプローチによる研究が以前より進められてきた。NILS-LSAではさまざまな全身性基礎疾患と純音聴力レベルで表される聴力障害との関連を検討した⁷²⁾。全身性疾患のうち統計学的に有意に難聴の有病率を高めたのは、糖尿病、虚血性心疾患、腎疾患で、年齢と独立した聴力障害の危険因子となることが示唆された。NILS-LSAでは内耳機能として耳音響反射の検査も行っている。内耳機能の加齢変化⁷³⁾、中耳機能と内耳機能の関連を明らかにした⁷⁴⁾。しかし耳音響反射の検査で、純音聴力検査で捉えきれない変化を検出することは困難であった⁷⁵⁾。その他、全身疾患と内耳機能との関連などについての検討も行っている⁷⁶⁾。耳鳴についてはMRIで判定した脳梗塞のある群で有意な耳鳴のオッズ比の低下を認めた。部位別では被殻、視床、橋で有意なオッズ比の低下を認めた。中枢聴覚経路を含む部位の脳梗塞が耳鳴の発生を抑制している可能性が示唆された⁷⁷⁾。

運動生理学分野

歩行は高齢者の日常生活活動（ADL）の重要な因子である。歩行が困難となれば車イスでの生活を余儀なくされ、日常生活活動に大きな障害となる。

NILS-LSAでは調査開始当初から歩行動作を三次元動作解析により定量化し、中年期から高齢期の連続的な歩行動作の加齢変化の検討を行っている⁷⁸⁾。2,000人を超える一般住民でのこれほど多数の動作解析データの蓄積は他にはないと思われる。また加齢による歩行速度の変化が脚筋力とどのように関わっているかを明らかにした⁷⁹⁾。若い頃の運動習慣は、中高年になってからの女性の筋力維持に重要であることを明らかにした⁸⁰⁾。中高年女性の現在の握力、脚伸展パワー、膝進展筋力は、若い頃の運動歴がある群で有意に高く、身体活動量と有意に相関していた。また、平衡機能は4年間で低下し、平衡機能の維持には体幹の筋力の強いこと、下肢の筋力の高いこと、普段素早く歩くこと等が関連することを示した⁸¹⁾。

栄養分野

食事調査は、日々の食物摂取を正確に記録し、そのデータをすべて食品コードに割り振り、摂取量を決定するという膨大な作業が必要となる。このため大規模な集団で正確な食事調査を行い、栄養摂取量を推定することはきわめて難しい。NILS-LSAでは秤量法による3日間の食事調査を継続的に行っている。3日間に摂取したすべての食品を秤量し、調査票に記入するとともに3日間のすべての食事の前後に写真撮影を行っている⁸²⁾。これにより摂取した食品や量について正確な情報を得ることが可能となる。これだけの精度の高い食事調査を、2,000人以上の対象者に継続して10年以上行っている例は世界的にも他にはほとんどないと思われる。この3日間の秤量法食事調査による栄養素摂取量の評価結果⁸²⁾、食物摂取頻度調査との比較⁸³⁾の結果について報告を行っている。また、食事調査の結果を用いて日本食品標準成分表の改訂で特定の栄養素摂取量に有意な系統誤差が生じることを明らかにした⁸⁴⁾。

サプリメントについても、過去1年間に使用したサプリメントを参加者に持ってきていただき、栄養士の面接で聞き取りを行い、サプリメント摂取量について調査を行っている。年間のサプリメントの摂取割合は男性の55%、女性61%と高いことが明らかになった⁸⁵⁾。特にビタミン類やミネラル類の摂取

量については、食事調査だけでは正確な評価はできない。サプリメント調査の重要性を報告するとともに、サプリメント摂取の要因を明らかにした⁸⁵⁾。調査で作成したサプリメントのデータベースはホームページ上に公開している (<http://www.nils.go.jp/department/ep/index-j.html>)。

心理学分野

「老い」は近くのものが見えにくくなる、音が聞き取りにくくなるなど身体的な衰えによって自覚されることが多いと思われていたが、実際には家族特に子供とのトラブルの結果など精神的な問題を通して老いを感じる人が多いという結果が得られた⁸⁶⁾。高齢期には抑うつが生活の質 (QOL) に大きな影響を与えることが多い。抑うつの要因の性差や年齢差を検討するとともに⁸⁷⁾、健康問題が活動性や抑うつに及ぼす影響に年代差があることを明らかにした⁸⁸⁾。また、さまざまなサポートが中高年者の抑うつを予防すること⁸⁹⁾、友人との死別が引き起こす抑うつを周りのサポートで軽減できること⁹⁰⁾、歩行が特に高年期の抑うつ低減に効果があることを報告した⁹¹⁾。

転倒の心理学的側面からの研究にも力を入れてきた。転倒に対して恐怖感をもつ者の頻度と恐怖感を引き起こす要因^{92, 93)}、転倒予防における社会的サポートの役割⁹⁴⁾ についての検討結果を報告している。この他、認知症で早期から障害がみられるエピソード記憶についての障害の実態と程度⁹⁵⁾、WHOの評価システムを用いたQOLの評価⁹⁶⁾、主観的幸福感に傷病経験が及ぼす影響の検討⁹⁷⁾ などを行っている。

対人関係と健康、配偶者や身近の人の死などのライフイベント体験の年代差、抑うつとの関連等を中心に老化とストレスに関わる数多くの検討の結果を1冊の本にまとめて出版をしている⁹⁸⁾。

おわりに

大規模で詳細な老化の縦断的調査を行う疫学研究は、高齢化への対策が急がれる日本の社会での果たす役割がきわめて大きい。短期間の現地調査が中心の「フィールド型」の調査とは異なり、施設で年間

を通して検査を行う「施設型」の縦断研究は、調査を行うための専用の施設が必要であり、また学際的な調査を行うため臨床検査技師、放射線技師、看護師、管理栄養士、心理学、運動生理学の関連などさまざまな職種のアシスタントスタッフが必要である。常勤の研究者、長寿医療センター病院から研究参加を行っている医師、外来研究員や研究生など研究者約30名がNILS-LSAに参加し、データ収集、管理、解析を行っており、さらに50名を超えるアシスタントスタッフの協力で調査が実施できている。このような研究は大学や民間の研究機関では実施が難しく、国立の老化・老年病の研究機関である長寿医療センターでしか行えない、また行っていかなばならない研究であろう。NILS-LSAは調査開始後10年を超えて、これから本格的な縦断的なデータ解析が可能となってくる。医学だけでなく心理学や社会システムまでも含む学際的な研究への展開を目指して、今後も研究を続けていきたい。

回文 献

- 1) 下方浩史: 加齢研究の方法—横断的研究と縦断的研究. 新老年学 (折茂 肇編), 東京大学出版会, 東京, 1999, p281-290.
- 2) 下方浩史, 安藤富士子: 健康科学における縦断加齢研究. 健康支援 1990; 1: 11-19.
- 3) 安藤富士子, 下方浩史: 老化の疫学研究. 現代医療 2002; 34: 382-388.
- 4) 安藤富士子: 縦断的研究. 長寿科学事典 (祖父江逸朗監修), 医学書院, 東京, 2003, p287-288.
- 5) Shock NW, Greulich BC, Andres R, Arenberg D, Cost PT, Lakatta EG, et al: Normal Human Aging: The Baltimore Longitudinal Study of Aging, NIH Publication No. 84-2450, Washington DC, 1984, p5-18.
- 6) 下方浩史: 長期縦断研究の目指すもの. Geriatric Medicine 1998; 36: 21-26.
- 7) Shimokata H, Ando F, Niino N: A new comprehensive study on aging—the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). J Epidemiol 2000; 10: S1-S9.
- 8) 下方浩史, 安藤富士子: 日本の老化・老年病疫学への新たなストラテジー. 日本老年医学会雑誌 2003; 40: 569-572.
- 9) 下方浩史: 老化および老年病の疫学的研究. Geriatric Medicine 2007; 45: 13-17.
- 10) 下方浩史, 藤澤道子, 安藤富士子: 老化・老年病の分子疫学. Molecular Medicine 2002; 39: 576-581.
- 11) Shimokata H, Yamada Y, Nakagawa M, Okubo R, Saido T, Funakoshi A, et al: Distribution of Geriatric Disease-Related Genotypes in the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). J Epidemiol 2000; 10: S46-S55.
- 12) Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H: Association of polymorphisms of interleukin-6, osteocalcin, and vitamin D receptor genes, alone or in combination, with bone mineral density in community-dwelling Japanese women and men. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 3372-3378.
- 13) Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H: Association of polymorphisms of the estrogen receptor α gene with bone mineral density in elderly Japanese women. J Mol Med 2002; 80: 452-460.
- 14) Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H: Association of polymorphisms of the androgen receptor and klotho genes with bone mineral density in Japanese women. J Mol Med 2005; 83: 50-57.
- 15) Yamada Y, Ando F, Shimokata H: Association of polymorphisms in CYP17, MTP, and VLDLR with bone mineral density in community-dwelling Japanese women and men. Genomics 2005; 86: 76-85.
- 16) Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H: Transforming Growth Factor-beta1 Gene Polymorphism and Bone Mineral Density. JAMA 2001; 285: 167-168.
- 17) Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H: Association of polymorphisms of the osteoprotegerin gene with bone mineral density in Japanese women but not men. Mol Genet Metab 2003; 80: 344-349.
- 18) Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H: Association of a polymorphism of the CC chemokine receptor 2 gene with bone mineral density. Genomix 2002; 80: 8-12.
- 19) Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H: Association of a polymorphism of the matrix metalloproteinase-1 gene with bone mineral density. Matrix Biol 2002; 21: 389-392.
- 20) Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H: Association of a polymorphism of the matrix metalloproteinase-9 gene with bone mineral density in Japanese men. Metabolism 2004; 53: 135-137.
- 21) Yamada Y, Ando F, Shimokata H: Association of candidate gene polymorphisms with bone mineral density in community-dwelling Japanese women and men. Int J Mol Med 2007; 19: 791-801.
- 22) Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H: Association of a-1997G→T polymorphism of the collagen I α 1 gene with bone mineral density in postmenopausal Japanese women. Hum Biol 2005; 77: 27-36.
- 23) Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H: Association of Polymorphisms of Paraoxonase 1 and 2 Genes with Bone Mineral Density in Community-Dwelling Japanese. J Hum Genet 2003; 48: 469-475.
- 24) Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H: Association of a polymorphism of the dopamine receptor D4 gene with bone mineral density in Japanese men. J Hum Genet 2003; 48: 629-633.
- 25) Yamada Y, Ando F, Shimokata H: Association of polymorphisms in forkhead box C2 and perilipin genes with bone mineral density in community-dwelling Japanese individuals. Int J Mol Med 2006; 18: 119-127.
- 26) Yamada Y, Ando F, Shimokata H: Association of genetic variants of MAOA and SH2B1 with bone mineral density in community-dwelling Japanese women. Mol Med Rep 2008; 1: 269-274.
- 27) 下方浩史, 安藤富士子: 疾患ゲノム研究の現況: 骨粗鬆症. Clinical Calcium 2008; 18: 155-161.
- 28) Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H: Transforming Growth Factor-beta1 Gene Polymorphism and Bone Mineral Density. JAMA 2001; 285: 167-168.
- 29) Yamada Y, Ando F, Shimokata H: Association of a microsomal triglyceride transfer protein gene polymorphism with blood pressure in Japanese women. Int J Mol Med 2006; 17: 83-88.
- 30) Yamada Y, Ando F, Shimokata H: Association of genetic variants of APOA5 and PRKCH with hypertension in community-dwelling Japanese individuals. Mol Med Rep 2008; 1: 407-414.
- 31) Yamada Y, Ando F, Shimokata H: Association of gene polymorphisms with blood pressure and the prevalence of hypertension in community-dwelling Japanese individuals. Int J Mol Med 2007; 19: 675-683.
- 32) Kohara K, Fujisawa M, Ando F, Tabara Y, Miki T, Shimokata H, et al: MTHFR Gene Polymorphism as Risk Factor for Silent Brain Infarcts and White Matter Lesions in Japanese General Population: NILS-LSA Study. Stroke 2003; 34: 1130-1135.
- 33) Suzuki Y, Fujisawa M, Ando F, Niino N, Ohsawa I, Shimokata H, et al: Alcohol Dehydrogenase 2 Variant is

- Associated with Cerebral Infarction, Lacunae, LDL-Cholesterol and Hypertension in Community-dwelling Japanese Men. *Neurology* 2004; 63: 1711-1713.
- 34) Ohsawa I, Kamino K, Nagasaka K, Ando F, Niino N, Shimokata H, et al: Genetic deficiency of a mitochondrial aldehyde dehydrogenase increases serum lipid peroxides in community-dwelling females. *J Hum Genet* 2003; 48: 404-409.
 - 35) Funakoshi A, Miyasaka K, Tanaka Y, Matsusue K, Kono A, Shimokata H, et al: Gene structure of human cholecystokinin (CCK) type-A receptor: Body fat content is related to CCK type A receptor gene promoter polymorphism. *FEBS Lett* 2000; 466: 264-266.
 - 36) Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H: Preproghrelin Leu72Met variant contributes to overweight in middle-aged men of a Japanese large cohort. *Int J Obes* 2006; 30: 1609-1614.
 - 37) Okura T, Koda M, Ando F, Niino N, Ohta S, Shimokata H: Association of polymorphisms in the estrogen receptor alpha gene with body fat distribution in middle-aged and older Japanese population. *Intern J Obes* 2003; 27: 1020-1027.
 - 38) Okura T, Koda M, Ando F, Niino N, Tanaka M, Shimokata H: Association of the mitochondrial DNA 15497G/A polymorphism with obesity in a middle-aged and elderly Japanese population. *J Hum Genet* 2003; 113: 432-436.
 - 39) Koda M, Ando F, Niino N, Shimokata H, Miyasaka K, Funakoshi A: Association of cholecystokinin I receptor and beta3-adrenergic receptor polymorphisms with midlife weight gain. *Obes Res* 2004; 12: 1212-1216.
 - 40) Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H: Glutathione peroxidase 1 Pro198Leu variant contributes to metabolic syndrome in men in a large Japanese cohort. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1939-1944.
 - 41) Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H: No association between rs7566605 variant and obesity in Japanese. *Obesity* 2007; 15: 2531-2534.
 - 42) Shimokata H, Ando F, Niino N, Miyasaka K, Funakoshi A: Cholecystokinin A receptor gene promoter polymorphism and intelligence. *Ann Epidemiol* 2005; 15: 196-201.
 - 43) Shimokata H, Ando F, Fukukawa Y, Nishita Y: Klotho gene promoter polymorphism and cognitive impairment. *Geriatr Gerontol Int* 2006; 6: 136-141.
 - 44) Miyasaka K, Yoshida Y, Matsushita S, Higuchi S, Ando F, Shimokata H, et al: Association of cholecystokinin-A receptor gene polymorphism with alcohol dependence in a Japanese population. *Alcohol Alcohol* 2004; 39: 25-28.
 - 45) Miyasaka K, Yoshida Y, Matsushita S, Shirakawa O, Shimokata H, Funakoshi A, et al: Association of cholecystokinin-A receptor gene polymorphisms and panic disorder in Japanese. *Am J Med Genet* 2004; 127B: 78-80.
 - 46) Miyasaka K, Kawanami T, Shimokata H, Ohta S, Funakoshi A: Inactive aldehyde dehydrogenase-2 increased the risk of pancreatic cancer among smokers in a Japanese male population. *Pancreas* 2005; 30: 95-98.
 - 47) Suzuki Y, Ando F, Ohsawa I, Shimokata H, Ohta S: Association of alcohol dehydrogenase 2*1 allele with liver damage and insulin concentration in the Japanese. *J Hum Genet* 2006; 51: 31-37.
 - 48) Kitamura I, Ando F, Shimokata H, et al: Effects of the interaction between lean tissue mass and estrogen receptor a gene polymorphism on bone mineral density in middle-aged and elderly Japanese. *Bone* 2007; 40: 1623-1629.
 - 49) Ando F, Takekuma A, Niino N, Shimokata H: Ultrasonic evaluation of common carotid intima-media thickness (IMT) -influence of local plaque on the relationship between IMT and age. *J Epidemiol* 2000; 10: S10-S17.
 - 50) Takekuma A, Ando F, Niino N, Shimokata H: Age and gender differences in skin sensory threshold assessed by current perception in community-dwelling Japanese citizens. *J Epidemiol* 2000; 10: S33-S38.
 - 51) Takekuma K, Ando F, Niino N, Shimokata H: Prevalence of hyperesthesia detected by current perception threshold test in subjects with glucose metabolic impairment in a community. *Internal Medicine* 2002; 41 (12) : 1124-1129.
 - 52) Koda M, Ando F, Niino N, Tsuzuku S, Shimokata H: Comparison between the air displacement method and dual energy X-ray absorptiometry for estimation of body fat. *J Epidemiol* 2000; 10: S82-S89.
 - 53) Koda M, Tsuzuku S, Ando F, Niino N, Shimokata H: Assessment of body composition by air-displacement plethysmography in middle-aged and elderly Japanese: comparison with dual-energy X-ray absorptiometry. *Ann NY Acad Sci* 2000; 904: 484-488.
 - 54) Okura T, Koda M, Ando F, Niino N, Shimokata H: Relationship of resting energy expenditure with body fat distribution and abdominal fatness in Japanese population. *J Physiol Anthropol* 2003; 22: 47-52.
 - 55) Okamura K, Ando F, Shimokata H: Serum total and free testosterone level of Japanese men: a population-based study. *Int J Urol* 2005; 12: 810-814.
 - 56) Iwao N, Iwao S, Muller DC, Koda M, Ando F, Shimokata H, et al: Differences in the relationship between lipid CHD risk factors and body composition in Caucasians and Japanese. *Int J Obes* 2005; 29 (2) : 228-235.
 - 57) Niino N, Tsuzuku S, Ando F, Shimokata H: Frequencies and Circumstances of Falls in the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA) . *J Epidemiol* 2000; 10: S90-S94.
 - 58) Tsuzuku S, Niino N, Ando F, Shimokata H: Bone mineral density obtained by peripheral quantitative computed tomography (pQCT) in middle-aged and elderly Japanese. *J Epidemiol* 2000; 10: S39-S45.
 - 59) 竹村真里枝, 松井康素, 原田 敦, 安藤富士子, 下方浩史: 地域在住中高者年の骨代謝マーカーによる骨量減少/骨粗鬆症予測. *Osteoporosis Japan* 2007; 15 (1) : 28-32.
 - 60) 譽田英喜, 新井康司, 角 保徳, 藤澤道子, 安藤富士子, 新野直明ほか: 中高年者の口腔所見に関する研究. *日本未病システム学会雑誌* 2004; 10 (1) : 100-102.
 - 61) Nomura H, Tanabe N, Nagaya S, Ando F, Miyake Y, Shimokata H, et al: Eye Examinations at the National

- Institute for Longevity Sciences-Longitudinal Study of Aging NLS-LSA. *J Epidemiol* 2000; 10: S18-S25.
- 62) Iwano M, Nomura H, Ando F, Niino N, Miyake Y, Shimokata H: Visual Acuity in a Community-Dwelling, Japanese Population and Factors Associated with Visual Impairment. *Jpn J Ophthalmol* 2004; 48: 37-43.
- 63) Shimizu N, Nomura H, Ando F, Niino N, Miyake Y, Shimokata H: Refractive Errors and Associating Factors with Myopia in Adult Japanese Population. *Jpn J Ophthalmol* 2003; 47: 6-12.
- 64) Nomura H, Ando F, Niino N, Shimokata H, Miyake Y: The relationship between age and intraocular pressure in a Japanese population: The influence of central corneal thickness. *Curr Eye Res* 2002; 24: 81-85.
- 65) Nomura H, Ando F, Niino N, Shimokata H, Miyake Y: The relationship between intraocular pressure and refractive error adjusting for age and central corneal thickness. *Ophthalmic Physiol Opt* 2004; 24: 41-45.
- 66) Nomura H, Ando F, Niino N, Shimokata H, Miyake Y: Age-related change in contrast sensitivity among Japanese adults. *Jpn J Ophthalmol* 2003; 47: 299-303.
- 67) Asano K, Nomura H, Iwano M, Ando F, Niino N, Shimokata H, et al: Relationship between astigmatism and aging in middle-aged and elderly Japanese. *Jpn J Ophthalmol* 2005; 49: 127-133.
- 68) Uchida Y, Nomura H, Itoh A, Nakashima T, Ando F, Shimokata H, et al: The effects of age on hearing and middle ear function. *J Epidemiol* 2000; 10: S26-S32.
- 69) Uchida Y, Nakashima T, Ando F, Niino N, Shimokata H: Prevalence of self-perceived auditory problems and their relation to audiometric thresholds in a middle-aged to elderly population. *Acta Otolaryngol* 2003; 123: 618-626.
- 70) 内田育恵, 中島 務: 一般地域住民における騒音曝露歴と純音聴力の関係. *Audiology Jpn* 2002; 45: 409-410.
- 71) Uchida Y, Nakashima T, Ando F, Niino N, Shimokata H: Is there a relevant effect of noise and smoking on hearing? *Int J Audiol* 2005; 44: 86-915.
- 72) 内田育恵, 中島 務, 新野直明, 安藤富士子, 下方浩史: 加齢及び全身性基礎疾患の聴力に及ぼす影響. *Otol Jpn* 2004; 14: 708-713.
- 73) Uchida Y, Nakata S, Ueda H, Nakashima T, Ando F, Shimokata H, et al.: The Influence of Aging and Generalized Diseases on Distortion Product Otoacoustic Emissions. *Otol Neurotol* 2004; 14: 154-169.
- 74) Uchida Y, Nakata S, Nakashima T, Niino N, Ando F, Shimokata H: Distortion product otoacoustic emissions and tympanometric measurements in an adult population-based study. *Auris Nasus Larynx* 2006; 33: 397-401.
- 75) Uchida Y, Ando F, Shimokata H, Sugiura S, Ueda H, Nakashima T: The effects of aging on distortion-product otoacoustic emissions in adults with normal hearing. *Ear Hear* 2008; 29: 176-184.
- 76) 内田育恵, 中田誠一, 植田広海, 中島 務, 安藤富士子, 下方浩史ほか: 加齢及び全身性基礎疾患の歪成分耳音響反射に及ぼす影響. *Otol Jpn* 2004; 14: 154-159.
- 77) Sugiura S, Uchida Y, Nakashima T, Yoshioka M, Ando F, Shimokata H: Tinnitus and brain MRI findings in Japanese elderly. *Acta Otolaryngol* 2008; 128: 525-529.
- 78) 道用 直, 小坂井留美, 安藤富士子, 下方浩史, 布目寛幸, 池上康男: 中高年における歩行動作の特徴. *総合保健体育科学* 2006; 28: 37-45.
- 79) Kozakai R, Tsuzuku S, Yabe K, Ando F, Niino N, Shimokata H: Age-related changes in gait velocity and leg extension power in middle-aged and elderly people. *J Epidemiol* 2000; 10: S77-S81.
- 80) Kozakai R, Doyo W, Tsuzuku S, Yabe K, Miyamura M, Ikegami Y, et al: Relationships of muscle strength and power with leisure-time physical activity and adolescent exercise in middle-aged and elderly Japanese women. *Geriat Geront Int* 2005; 5: 182-188.
- 81) Kozakai R, Doyo W, Ando F, Shimokata H: Age-related changes of postural stability and physical function in middle-aged and elderly Japanese. *Jpn J Physic Fitness Sports Med* 2006; 55 (Suppl) : S227-230.
- 82) Imai T, Sakai S, Mori K, Ando F, Niino N, Shimokata H: Nutritional Assessments of 3-Day Dietary Records in National Institute for Longevity Sciences-Longitudinal Study of Aging (NLS-LSA) . *J Epidemiol* 2000; 10: S70-S76.
- 83) Kishida N, Imai T, Ando F, Niino N, Shimokata H: Regional comparison of nutrition and diet through dietary record and food frequency questionnaire. *Bulletin of Hiroshima Prefectural Women's University Faculty of Human Life and Environmental Science*. 2001; 7: 31-40.
- 84) 今井具子, 安藤富士子, 新野直明, 下方浩史: 四訂および五訂日本食品標準成分表を用いて算出した栄養素等摂取量推定値の比較. *日本栄養・食糧学会誌* 2006; 59: 21-29.
- 85) Imai T, Nakamura M, Ando F, Shimokata H: Dietary supplement use by community-living population in Japan: Data from the National Institute for Longevity Sciences Longitudinal Study of Aging (NLS-LSA) . *J Epidemiol* 2006; 16: 249-260.
- 86) Tsuboi S, Fukukawa Y, Niino N, Ando F, Tabata O, Shimokata H: The Factors Related to Age Awareness among Middle-aged and Elderly Japanese. *J Epidemiol* 2000; 10: S56-S62.
- 87) 坪井さとみ, 福川康之, 新野直明, 安藤富士子, 下方浩史: 地域在住の中高齢者の抑うつに関連する要因: その年齢差と性差. *心理学研究* 2004; 75 (2) : 101-108.
- 88) Fukukawa Y, Nakashima C, Tsuboi S, Niino N, Ando F, Kosugi S, et al: The impact of health problems on depression and activities in middle-aged and older adults: Age and social interactions as moderators. *J Gerontol B Psychol Sci* 2004; 59B (1) : 19-26.
- 89) Fukukawa Y, Tsuboi S, Niino N, Ando F, Kosugi S, Shimokata H: Effects of Social Support and Self-Esteem on Depressive Symptoms in Japanese, Middle-Aged and Elderly People. *J Epidemiol* 2000; 10: S63-S69.
- 90) 福川康之, 西田裕紀子, 中西千織, 坪井さとみ, 新野直明, 安藤富士子ほか: 友人との死別が成人期の抑うつに及ぼす影響—年齢および家族サポートの調節効果—. *心理学研究* 2005; 76 (1) : 10-17.
- 91) Fukukawa Y, Nakashima C, Tsuboi S, Kozakai R, Doyo W, Niino N, et al: Age Differences in the Effect of