

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、分子疫学の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<sup>10)</sup>。

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<sup>11)</sup>。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)<sup>12~27)</sup>。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

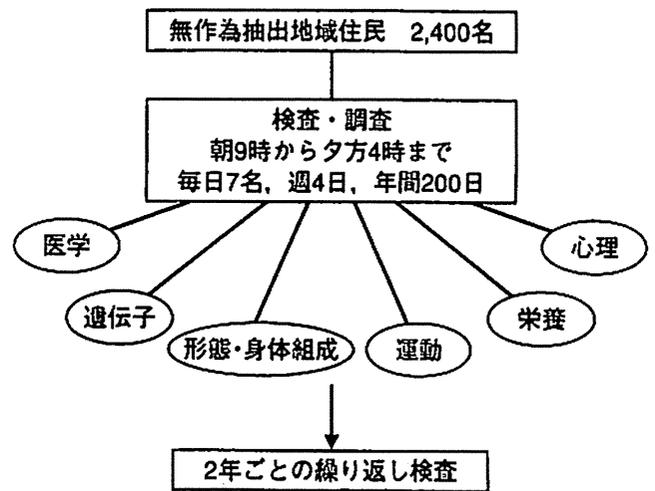
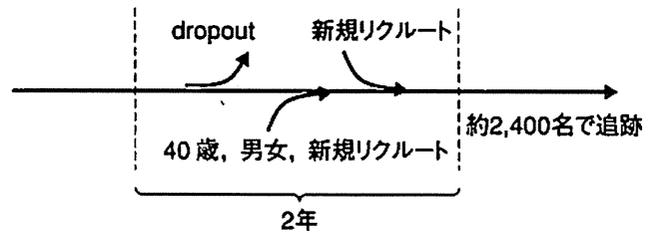


図2

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) - $\beta$ 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<sup>28)</sup>、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<sup>29~31)</sup>。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<sup>32, 33)</sup>。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<sup>34)</sup>。

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<sup>35, 36)</sup>。エストロゲン受容体 $\alpha$ の変異が閉経後の女性の肥満に関連すること<sup>37)</sup>、 $\beta$ 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<sup>38)</sup>。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<sup>39)</sup>。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<sup>40)</sup>。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<sup>41)</sup>。さらに、認知機能の関連する遺伝子多型としてクロトー遺伝子、CCK-A受容体遺伝子の多型を

新たに見出した<sup>42, 43)</sup>。クロト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、クロトー遺伝子の多型は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<sup>44~47)</sup>。

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
<b>カルシウム向性ホルモンおよび受容体</b>			
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 $\alpha$ (PP/pp)	高齢女性のCC型で骨密度が低い	13
ESR1	Estrogen Receptor $\alpha$ (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
<b>サイトカイン, 成長ホルモンおよび受容体</b>			
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- $\beta$	Transforming growth factor- $\beta$ 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
<b>骨基質関連蛋白</b>			
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-oxyglutarate 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
<b>その他</b>			
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 (ERα) 遺伝子 XbaI 多型の影響について検討した (図3)<sup>48)</sup>。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。

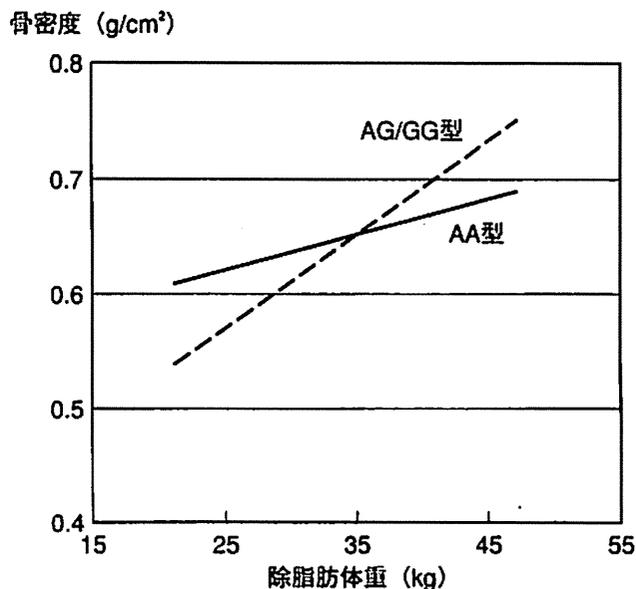
特定の疾患への感受性遺伝子多型をもつ人でも、その疾患を発症しない人もいる。発症しない要因を探るというアプローチもある。感受性遺伝子多型をもつ人の中で発症した人、発症していない人について生活習慣などの要因を詳細に比較検討することで、感受性遺伝子をもついても疾病をどうすれば予防できるかを明らかにすることができる。さらに生活習慣などの修飾可能な危険要因については、その縦断的变化についての検討も必要である。特定の遺伝子多型をもつ人が、例えば身体活動量を2倍にしたとき骨密度はどう変化するのか、遺伝子多型によってその効果にどのような差があるのかを明らかにすることが、遺伝子多型を利用した実際の予防指導の際に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

### 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 (ERα) 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<sup>49)</sup>。皮膚知覚の加齢変化<sup>50)</sup>、皮膚知覚が耐糖能異常者で過敏になっていること<sup>51)</sup>、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<sup>52, 53)</sup>、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<sup>54)</sup>、米国立老化研究所 (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<sup>55)</sup>、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<sup>56)</sup>。転倒の頻度と要因<sup>57)</sup>、末梢骨定量CT (pQCT) で計測した橈骨骨密度の加齢変化<sup>58)</sup>、骨代謝マーカーによる骨量減少の予測<sup>59)</sup>、口腔所見の加齢変化<sup>60)</sup> 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<sup>61)</sup>、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<sup>62)</sup>。近視などの屈

折障害の要因の検討も行っている<sup>63)</sup>。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<sup>64)</sup>。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<sup>65)</sup>。さらに、加齢と乱視との関係<sup>66)</sup>、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<sup>67)</sup>。

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<sup>68)</sup>。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<sup>69)</sup>。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<sup>70)</sup>、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<sup>71)</sup>。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<sup>72)</sup>。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<sup>73)</sup>、中耳機能と内耳機能の関連を明らかにした<sup>74)</sup>。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<sup>75)</sup>。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<sup>76)</sup>。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<sup>77)</sup>。

## 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<sup>78)</sup>。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<sup>79)</sup>。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<sup>80)</sup>。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<sup>81)</sup>。

## 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<sup>82)</sup>。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<sup>82)</sup>、食物摂取頻度調査との比較<sup>83)</sup>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<sup>84)</sup>。

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<sup>85)</sup>。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<sup>85)</sup>。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<sup>86)</sup>。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。抑うつは要因の性差や年齢差を検討するとともに<sup>87)</sup>、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<sup>88)</sup>。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<sup>89)</sup>、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<sup>90)</sup>、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<sup>91)</sup>。

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<sup>92, 93)</sup>、転倒予防における社会的サポートの役割<sup>94)</sup> 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<sup>95)</sup>、WHOの評価システムを用いたQOLの評価<sup>96)</sup>、主観的幸福感に傷病経験が及ぼす影響の検討<sup>97)</sup> などをやっている。

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<sup>98)</sup>。

## 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、また行っていかなけれ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。

## 目 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  $\alpha$  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. Genomics 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  $\alpha$  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 1 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  $\alpha$  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 (NLS-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暴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) 道川 亘, 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

- Physical Activity on Depressive Symptoms. *Psychol Aging* 2004; 19 (2) : 346-351.
- 92) 西田裕紀子, 新野直明, 小笠原仁美, 福川康之, 安藤富士子, 下方浩史: 地域在住高年者の転倒恐怖感に関連する要因の検討. *日本未病システム学会雑誌* 2004; 10 (1) : 97-99.
- 93) 西田裕紀子, 新野直明, 小笠原仁美, 安藤富士子, 下方浩史: 地域在住中高年者における転倒恐怖感の要因に関する縦断的検討. *日本未病システム学会雑誌* 2005; 11 (1) : 101-103.
- 94) Fukukawa Y, Kozakai R, Niino N, Nishita Y, Ando F, Shimokata H: Social support as a moderator in a falls prevention program for older adults. *J Gerontol Nurs* 2008; 34 (5) : 19-25.
- 95) 西田裕紀子, 福川康之, 丹下智香子, 安藤富士子, 下方浩史: 地域在住中高年者・高齢者のエピソード記憶に関する横断的検討. *日本未病システム学会雑誌* 2007; 13 (1) : 74-77.
- 96) 西田裕紀子, 丹下智香子, 福川康之, 安藤富士子, 下方浩史: 地域在住中高年者・高齢者の生活の質—WHO QOL26を用いた検討—. *日本未病システム学会雑誌* 2007; 13 (2) : 308-310.
- 97) 丹下智香子, 西田裕紀子, 安藤富士子, 下方浩史: 地域在住男女高齢者の主観的幸福感に傷病経験が及ぼす影響の検討. *日本未病システム学会雑誌* 2007; 13 (2) : 305-307.
- 98) 福川康之: 老化とストレスの心理学. 弘文堂, 東京, 2007. p1-198.

## Abstract

The purpose of long-term longitudinal epidemiological studies is to follow a certain cohort longitudinally, and collect detailed data on age-related changes in physical functions and mental activities. Longitudinal epidemiological studies are important not only to clarify the health problems associated with aging and the changes accompanying normal aging, but also to investigate the prevalence, risk factors, prevention, and early diagnosis of geriatric diseases such as dementia and osteoporosis. The National Institute for Longevity Science-Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA) started in 1997. The participants in the NILS-LSA of the first wave were 2,267 men and women aged 40 to 79 years, randomly selected from the NILS area. Seven participants were examined every day at the NILS-LSA examination center, and followed up

every two years. The aging process is assessed by detailed questionnaires and examinations including clinical evaluation, physiological functions body composition and anthropometry, physical functions, nutritional survey, and psychological assessments. The effects of genotypes, physical and psychological factors, and life-style and environment factors on aging and geriatric diseases were investigated by longitudinal analysis of these detailed and extensive data. In this review, methodologies of longitudinal study on aging and an outline of the system and examinations of the NILS-LSA are shown. The various results from the NILS-LSA research are also presented.

## Key words

Longitudinal study, Aging, Geriatric disease, Prevention, Healthy longevity



**特集**

**高齢者高血圧  
薬物療法の安全性と服薬管理に  
関するトピックス**

**MEDICAL VIEW**

## 老年医学update 2009-10

---

2009年6月25日 第1版第1刷発行

---

■編集 にほんろうねんいがくかいざっしへんしゅういんかい  
日本老年医学会雑誌編集委員会

---

■発行者 浅原実郎

---

■発行所 株式会社メジカルビュー社  
〒162-0845 東京都新宿区市谷本村町2-30  
電話 03(5228)2050(代表)  
ホームページ <http://www.medicalview.co.jp/>

---

営業部 FAX 03(5228)2059  
E-mail [eigyo@medicalview.co.jp](mailto:eigyo@medicalview.co.jp)

---

編集部 FAX 03(5228)2062  
E-mail [ed@medicalview.co.jp](mailto:ed@medicalview.co.jp)

---

■印刷所 シナノ印刷株式会社

---

ISBN978-4-7583-0480-1 C3002

---

©MEDICAL VIEW, 2009. Printed in Japan

---

- ・本書に掲載された著作物の複写・複製・転載・翻訳・データベースへの取り込みおよび送信(送信可能化権を含む)・上映・譲渡に関する許諾権は、(株)メジカルビュー社が保有しています。
- ・**IGLS** (株)日本著作出版権管理システム委託出版物)  
本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど、事前に(株)日本著作出版権管理システム(電話 03-3817-5670 FAX 03-3815-8199)の許諾を得てください。

# 第1章 DHA, イソフラボン摂取と脳の高次機能

安藤富士子\*<sup>1</sup>, 下方浩史\*<sup>2</sup>

## 1 高齢社会と脳の加齢変化

我が国の平均寿命は男性79.19歳、女性85.99歳（平成19年）で、世界最高水準である。日常生活に障害なく過ごせる健康寿命（無障害期間）も伸びてきており、男性77.64歳、女性80.63歳（平成16年）となっている。国民皆保険制度や高い医療水準、経済成長に伴う生活環境や栄養状態の向上、さらには近年の予防医療・健康に対する意識の向上により、高血圧症、脳血管障害、虚血性心疾患などの身体的な慢性疾患は徐々に減少してきている。

その一方で高齢者の増加や核家族化、さらには昨今の社会的入院の抑制は、地域での独居高齢者や虚弱高齢者を増加させている。氾濫する情報と社会のめまぐるしい変化、社会保障や終身雇用制度の崩壊のきざしは現代の中高年者に、近い将来への不安を抱かせている。我が国の自殺率が平成4年から上昇傾向にあり、平成18年には32,155人が自殺している<sup>1)</sup>が、中高年者の自殺者は全体の7割を占めている。高齢者の約半数は悩みやストレスを抱えており、地域在住の高齢者の8～16%に抑うつが認められる。この割合は施設入所者や長期入院患者ではさらに高くなる。高齢者の抑うつは、日常生活における興味や関心の低下、活力や集中力の低下、病気や将来への不安の増加を引き起こし、QOLや社会参加を妨げる大きな問題となっている。

一方、高齢者の増大は認知症患者の増大をももたらしている。図1は性別・年代別の認知症有病率である<sup>2)</sup>。有病率は指数関数的に増加し、5歳ごとに約2倍となっている。

認知症の発症率も加齢に伴って上昇し、その割合は後期高齢者で高い。我々が1997年から約2300人の地域住民を対象として行っている「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）<sup>3)</sup>」では認知症スクリーニング検査であるMMSE（Mini Mental State Examination）を用いて認知症発症を追跡調査しているが、60歳以上の高齢者では年間約1.5%が新規に認知症を発症している。80歳以上ではその割合は飛躍的に増加し、毎年4.0%が認知症となる。認知症患者の将来推計は、用いるデータにより結果が異なるが、2035年には約380万

---

\* 1 Fujiko Ando 愛知淑徳大学 医療福祉学部 医療貢献学科 教授；

国立長寿医療センター研究所 疫学研究部

\* 2 Hiroshi Shimokata 国立長寿医療センター研究所 疫学研究部 部長

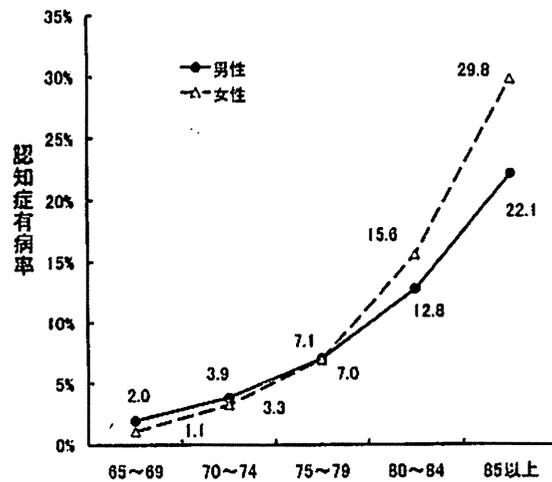


図1 認知症の性別、年齢別有病率  
文献2)より改編

人<sup>4)</sup>から440万人<sup>3)</sup>になると予測されている。

高齢者の抑うつも認知症も、多因子疾患であり、原因は複雑である。しかし食生活は生涯にわたって心身に影響を与え得る環境要因であり、食事・栄養がこれらの疾患に何らかの関連を持つ可能性については長い間国内外で検討されてきた。最近特に抗酸化ビタミンや機能性栄養素との関係についての関心が高まっているが、一定の見解が得られていない。ここではn-3系脂肪酸、特にDHA (Docosahexaenoic acid) と、ポリフェノールの中でも日本人の食生活になじみの深い大豆イソフラボンについて、中高年者の抑うつや認知機能との関係について我々の研究成果も含めて解説する。

## 2 DHAと脳高次機能

DHAは22個の炭素鎖を有する多価不飽和脂肪酸で6個の二重結合を含む、n-3系脂肪酸である。魚油に多く含まれ、日本人中高年者での1日平均摂取量は約550 mgと推定されている<sup>5)</sup>。脳や網膜に多く含まれ<sup>6)</sup>、脳の発達や機能には必須である。DHAは脳細胞の細胞膜のリン脂質に含まれる脂肪酸の主要成分であり、膜の流動性や神経伝達物質の放出に関与すると考えられている。

DHAと認知機能との関係についてはラットによる実験ではかなり詳細に検討されている。たとえば、Chungらの報告<sup>7)</sup>によると胎児期からn-3系脂肪酸欠乏状態で育てたラットと比較して、魚油に由来するn-3系脂肪酸を与えたラットでは空間的学習能力や水迷路試験での得点が高かった。n-3系脂肪酸欠乏ラットでは記憶関連得点が低かったが、魚油を与えると部分的に回復し、

DHAが脳の海馬領域や眼球により強く集積していた。

Oksmanらは、若年ラットに様々なn-6系脂肪酸/n-3系脂肪酸比の食餌を3-4ヶ月与えたところ、DHAを多く含む食餌を与えた群では、脳内の $\beta$ アミロイド蛋白の沈着が少なく、海馬での活性化マイクログリアが減少し、探索的能力が上昇した、と報告している<sup>8)</sup>。

高齢動物でもDHAの知能に関する効果は報告されており、Jiangらは、高齢マウスにDHAを7週間、50もしくは100 mg/kg/day投与したところ、認知機能の上昇を認めたと報告している<sup>9)</sup>。DHAを与えられたマウスでは、海馬のBDNF (brain-derived neurotrophic factor) 蛋白と、海馬・線条体の一酸化窒素、ドーパミン濃度が上昇しており、DHAの投与はこれらの反応を介して知能に影響を与えた可能性があるとして述べている。

DHAと抑うつとの関係を調べるモデルとして、Levantは $\alpha$ -リノレン酸欠乏食を用いて、大脳皮質のDHAが23-26%少ない未産、産褥期ラットを作製した<sup>10)</sup>。未産、経産の有無にかかわらず、脳内DHA欠乏ラットでは、海馬でのBDNF遺伝子の出現が減少し、ストレスに対するコルチコステロンの分泌が上昇していた。未産ラットの前頭葉でのDHA、セロトニン濃度と代謝速度は対象群と比較して低下していた。さらに産褥期のDHA欠乏ラットでは対象群と比較して、脳内のDHA濃度が減少、海馬での5-HA受容体数が増加し、ストレスに対するコルチコステロンの反応増大や、強制水泳試験での動かなくなるまでの時間の短縮が認められた。これらの結果から脳内DHAの減少、特に産褥期のDHAの減少とラットの神経生物学的な反応との関係はヒトにおける抑うつ、特に産褥期うつ病のモデルになるのでは、と彼らは述べている。

このように動物実験においては、n-3系脂肪酸、特にDHAと脳機能との関係について肯定的な研究結果が多いが、ヒトにおける報告はより複雑であり、いまだ一定の見解が得られていない。

Kalmijnらは1997年に5,386人の非認知症中高年者(55歳以上)を対象とした平均2.1年間の追跡調査の結果として総脂質の摂取は認知症発症リスクを高め(相対危険率2.4, 95%信頼区間1.1-5.2)、一方魚油の摂取は認知症の発症を抑制し(RR=0.4 (0.2-0.91))、その効果は特にアルツハイマー病で強かった(RR=0.3 [0.1-0.9])と報告している<sup>11)</sup>。

Samieriらは血中不飽和脂肪酸が、抑うつとは独立したアルツハイマー病の危険因子であるかどうかを検討している<sup>12)</sup>。認知機能障害のない高齢者(年齢確認のこと)1,214人を平均4年間追跡したところ、65人が認知症になった。EPA (Eicosapentaenoic acid) は抑うつやその他の関連要因を調整しても、予防因子として働いていた(EPA 1標準偏差あたりのハザード比0.69, 95%信頼区間0.48-0.98)。DHAやn-3系脂肪酸総量とは有意な関係は認められなかった。AA (Arachidonic acid) /DHA比、n-6/n-3比が高いことは、抑うつのある対象者の中では認知症の危険因子となっていた。

一方Laurinらは65歳以上の高齢者を平均5年間追跡し、血清不飽和脂肪酸濃度と認知障害や認知症の発症との関係を検討している<sup>13)</sup>。横断的な検討では血清不飽和脂肪酸濃度は認知障害や認知症とは関連していなかったが、縦断的な検討では、認知機能障害発生群ではむしろベースラインでの血中EPA濃度が高く、また認知症発症群ではn-3系脂肪酸濃度が有意に高く、DHAも高い傾向を認めたという。

その他、うつ病患者では血漿リン脂質中におけるn-3系多価脂肪酸の欠乏が見られるという報告<sup>14)</sup>や魚摂取量の多い国ではうつの頻度が低いという報告<sup>15)</sup>があり、中枢神経系の細胞膜のn-3/n-6比の低下が神経内分泌や受容体の性状に影響を与える可能性が指摘されている。

前述したNILS-LSAではほぼ全数の対象者に3日間秤量食事調査を中心とした栄養調査を行っている。筆者らは平成11年度から13年度まで、厚生労働省科学研究費の研究班「高齢者の抑うつと栄養に関する疫学的研究」<sup>16)</sup>を組織し、3日間の食事秤量記録調査の結果をもとに4訂日本食品標準成分表掲載のすべての食品群と栄養素、さらには脂肪酸とアミノ酸についてはそれぞれのデータベースを用いて栄養と抑うつとの関係について網羅的に検討した。横断的な解析では多くの食品群、栄養素について抑うつとの関係が認められた<sup>17)</sup>が、初回調査時に抑うつの認められなかった65歳以上の高齢者を対象とした2年間の縦断研究においては男性では魚介類脂肪、ビタミンD摂取が抑うつ発症を有意に抑制していた(表1)<sup>18)</sup>。この結果からは魚介類脂肪摂取量が1標準偏差(2.5g/日)上昇するごとに抑うつ発症のリスクは約1/3になると考えられた。一方、抑うつ発症リスクが有意に高かったのは、獣鳥肉類とアラキジン酸であった。魚介類脂肪

表1 2年後の抑うつ(有/無)を目的変数としたロジスティック分析(ステップワイズ法) 18種の食品群、98栄養素について網羅的に解析した結果、男性において魚介類脂肪、ビタミンD、アラキジン酸、獣鳥肉類のみが有意な結果を示した。

	Odds 比 (1 s.d.あたり)	95%信頼区間	p
男性			
魚介類脂肪	0.308	0.105-0.908	<0.05
ビタミンD	0.361	0.137-0.950	<0.05
アラキジン酸	1.660	1.016-2.712	<0.05
獣鳥肉類	2.261	1.154-4.431	<0.05
女性			
(有意な項目無し)			

(初回調査時に抑うつがなかった者を対象とし、年齢、初回時CES-D得点、老研式生活活動度指標、喫煙、自覚的健康度、就業、家庭内収入、学歴、HDLコレステロール、アルカリフォスファターゼ、遊離T3、甲状腺刺激ホルモン、血小板数、BMIを調整した。)

摂取量3分位でCES-Dによる抑うつ得点（食欲を除いた19項目の得点）を、背景要因を調整して比較した結果、摂取量上位の1群が、その他の2群より有意に抑うつ得点が低く、そのカットオフポイントは4.8 g/日であった（図2）。この値は鯖に換算すれば約30 g/日、鰹では70 g/日であり、魚介類を摂取する時のサイズとしては一回量、もしくはそれ以下である。従って毎日、あるいは2日に1回、魚を食べることによって、ある程度の抑うつ予防効果を期待できると考えられる。

このように観察研究や患者対象研究ではn-3系脂肪酸の脳機能への効果を認める報告が多いが、一方、介入試験では否定的な報告が多い。

Freund-Leviらは204人のアルツハイマー病患者（平均年齢74歳で、MMSE15点以上）をDHA（1.7 g/日）とEPA（0.6 g/日）を投与する群と対象群に無作為割付けした。6ヶ月間服用後、MMSEやCDRで認知機能を判定したが両群に有意な差は認められなかった。ただしMMSEが27点より高い、軽度認知機能障害の群ではDHAとEPAの投与群ではMMSEの低下率が有意に小さかった、と報告している<sup>19)</sup>。

65歳以上の地域住民302人をEPA + DHA1800 mg/day, 400 mg/day, プラセボの3群に無作為二重盲検法で割付け、それぞれを26週間服用させた研究<sup>20)</sup>では、EPA + DHAの血中濃度は、EPA + DHA服用群で服用前よりそれぞれ238%, 52%上昇した。しかし抑うつなどの心理的健康関連検査結果は服用前、服用開始後13週、26週において有意差を示さなかった。

このように動物実験では不飽和脂肪酸、特に魚油やDHAの脳機能に対する効果は明らかであり、また疫学研究においても横断的研究や観察研究では効果があるとするものが多い。その一方で、介入研究では否定的な見解が多いのはなぜだろうか。

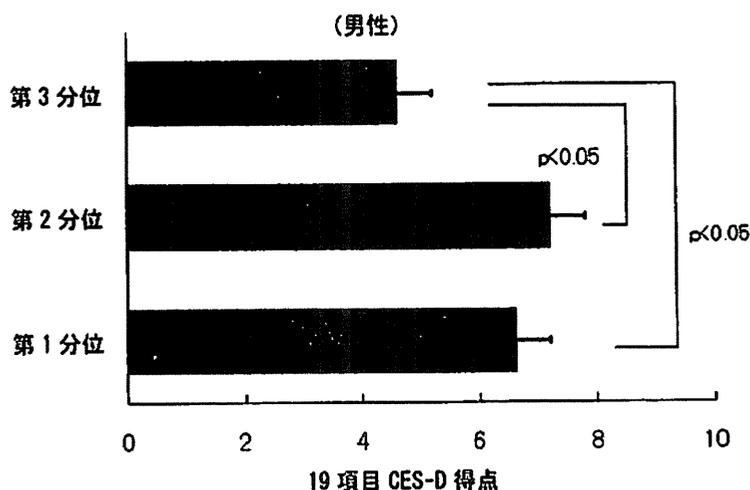


図2 魚介類脂肪摂取量3分位での19項目CES-D得点  
初回調査時の19項目CES-D得点を、年齢、背景要因を調整して多重比較した。

ひとつの理由は研究による介入期間が相対的に短いことである。食事は、ヒトにとって最も長期間曝露している環境要因である。中高年者はすでに数十年の食習慣要因に曝露しており、その影響を半年程度の介入で打ち消すことは難しい。第二に、介入要因以外の要因の統制を取ることがヒトでは困難である。脳の高次機能に対して、心理社会的要因の影響は食事の影響よりも大きいと考えられるが、介入期間中の対象者の心理社会的要因を統制することは不可能に近い。一方で、ヒトを対象とした観察研究では、DHAを摂取している状況の背景に「好ましい食習慣」があることを忘れてはならない。DHAを多く摂取しているヒトではEPAや魚由来の脂肪酸、タンパク質が多く摂取されており、また、我が国でいえば豆腐などの大豆製品、野菜、果物、米を摂取する頻度が高い、いわゆる日本食好みである。また、このような「健康的な食習慣」を指向する、健康意識や経済水準の高い群である可能性もある。このような食習慣（食べ合わせ）、ライフスタイルの影響を完全に統制することは困難である。従って、観察研究ではDHA摂取効果の有意な結果が出やすく、介入研究では有意な結果が出にくくなっていると考えられる。

植木らは高齢一般地域住民を対象とした調査で1年後のMMSEが改善する群では低下群と比較して、総蛋白、魚介類、n-3系不飽和脂肪酸の摂取量が多かったと報告している<sup>21)</sup>。しかしさらに重要なことは、改善群は悪化群に比して、総摂取エネルギー、カルシウム、亜鉛、総脂肪酸、一価不飽和脂肪酸、コレステロールなど多くの栄養素にわたって摂取量が多く、逆に総摂取エネルギーに占める砂糖類や菓子類の比率が低かったことであると述べ、品数が多く何でも食べることが高齢者の認知機能に良い影響を与えるのではないかとまとめている。

### 3 イソフラボンと脳高次機能

酸素呼吸は生体にエネルギーをもたらすが、同時に酸化反応の過程で産生される活性酸素は、DNAや細胞膜に障害を与える酸化ストレスとなる。近年、食品中の抗酸化物質が老化や動脈硬化、発癌などの予防に効果があるのではないかと期待されている。

イソフラボンはポリフェノールの一種であるフラボノイド類に属する。大豆イソフラボンのダイゼニン、ゲニステインには抗酸化作用があるほか、その骨格がエストロゲン類似であることから、エストロゲン様作用をも有する。女性では閉経後の血清女性ホルモン低下とともに骨粗鬆症、認知機能低下などの老化過程が加速することが知られており<sup>22)</sup>、ホルモン補充療法や大豆イソフラボンの摂取に認知症予防効果や認知機能低下を防ぐ作用があることが期待され、近年多くの研究がなされている。

動物実験ではLeeらが雄ラットにイソフラボンを16週間投与した群では対照群と比較して、コリン作動性神経系に有意な変化が認められ、空間認識が良好で、加齢変化による神経細胞の減少

が少なかったと報告している<sup>23)</sup>。

心血管疾患の日系人コホートとして有名なホノルルハーとスタディのデータを用いて、Whiteらは中年期に豆腐を多く摂取していた男性では高齢期の認知機能が低く、脳室の開大が認められたと報告している<sup>24)</sup>。しかしこの研究ではベースラインでの認知機能の調査がなされておらず、今日ではこの結果に対しては懐疑的な意見が多い。

介入研究では閉経後の女性に大豆サプリメントを6週間与えたところ、非言語性短期記憶や前頭葉機能検査で有意な効果が得られたという報告<sup>25)</sup>や若い女性に1週間で900グラム大豆を摂取させたところ、いくつかの認知機能テストの改善が認められた<sup>26)</sup>という報告がある一方で、最近の無作為割付二重盲検法による介入試験では効果があるとする報告<sup>27)</sup>、効果がなかったとする報告<sup>22, 28)</sup>、認知機能に対して一部悪影響を認めたとする報告<sup>29)</sup>が混在している。

脳機能に対するイソフラボンの効果の文献レビューにおいてもその効果に期待はよせるものの、十分なエビデンスが得られていないとするものが多い<sup>30-32)</sup>。Leeらは大豆イソフラボンの認知機能に対する効果についていくつかの論文をまとめて、女性では有効な効果があるが男性ではその効果は一定せず、女性での認知機能に対する効果はエストロゲン受容体を介しての効果と特にゲニステインによるチロシンキナーゼ抑制効果が関係するのではないかと述べている<sup>32)</sup>。

#### 4 DHAとイソフラボンの脳機能に対する相加作用, 相乗作用

ここまで概観してきたように機能性食品の中でも魚油などに含まれるドコサヘキサエン酸(DHA)は脳機能を改善することが少なくとも動物実験では明らかであるが、ヒトでの効果についての報告は一定しない。イソフラボンについては研究が始まってからの歳月が短いこともあり、まだ一定の見解が得られていないのが実情である。

このように単一の栄養素の効果が一定しないことの理由の一つに、脳機能に関係する栄養素間の交互作用が考えられる。たとえばDHAは不飽和脂肪酸であり、酸化を受け易く不安定である。実際にEPAやDHAを多く摂取している者では血清中の過酸化脂質が高い。過酸化した不飽和脂肪酸は神経細胞やDNAに対して有害作用を示すと考えられる。すなわちn-3系脂肪酸摂取は高次脳機能保持に予防的に働く可能性があると同時に、生体の抗酸化機能が低下している状況では神経細胞毒として働く可能性があるのである。食品の抗酸化物質には生体の抗酸化防御系を補う作用があり、DHAとの同時摂取によりその安定化に寄与する可能性がある。

筆者らは農林水産省の班研究において、中高年者の推定IQに対するDHAと大豆イソフラボン摂取の効果について検討している(平成16年-18年度農林水産省 食品の安全性及び機能性に関する総合研究「多価不飽和脂肪酸とポリフェノール類の相乗作用によるヒト痴呆症の防御に関す

る研究」研究代表者 丸山和佳子)。NILS-LSAの第1次～第4次調査の縦断データを用い、性、年齢、総摂取エネルギーを調整して検討した結果、DHA摂取、大豆イソフラボン摂取は単独でも地域在住中高年者の推定IQに影響を及ぼしていた。DHAに関しては摂取量の第5分位群は、その他の群と比較して有意に推定IQが高かったが、その差はわずか0.6点であった(図3)。大

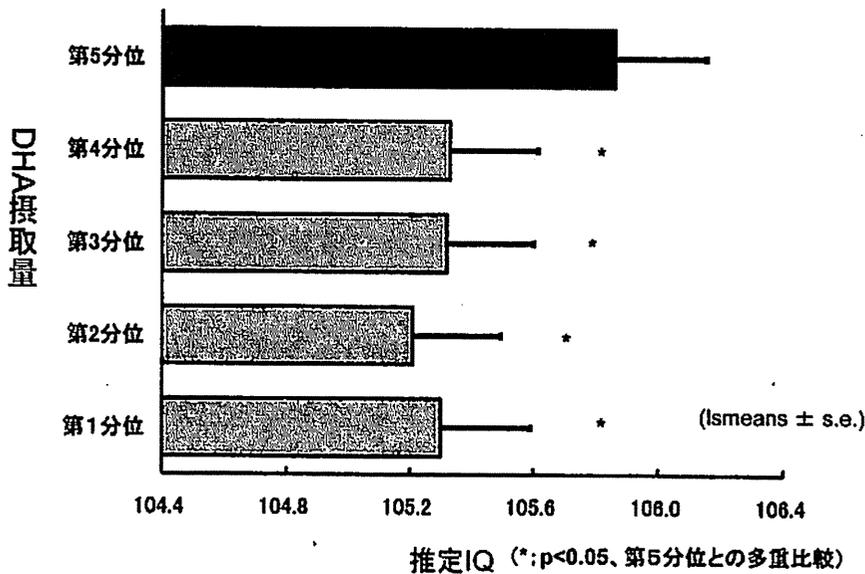


図3 DHA摂取の推定IQに対する単独効果

(性、年齢、総摂取エネルギーを調整したMixed Effect Modelによる)  
DHA摂取量が最も多い群ではそれ以外の群に比較して推定IQが0.6点高かった。

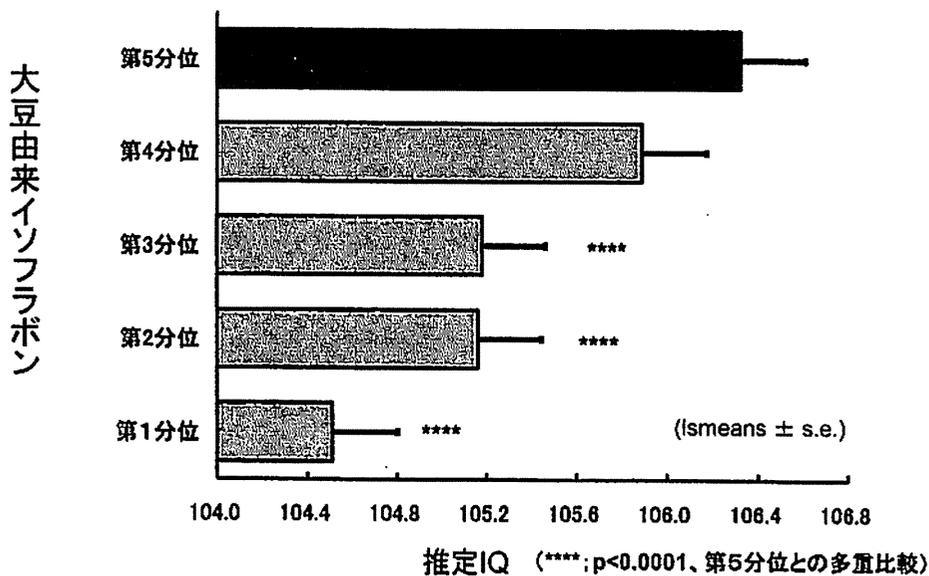


図4 大豆由来イソフラボン摂取の推定IQに対する単独効果

(性、年齢、総摂取エネルギーを調整したMixed Effect Modelによる)  
大豆由来イソフラボノイドはdose dependentに推定IQに対する効果を示した。

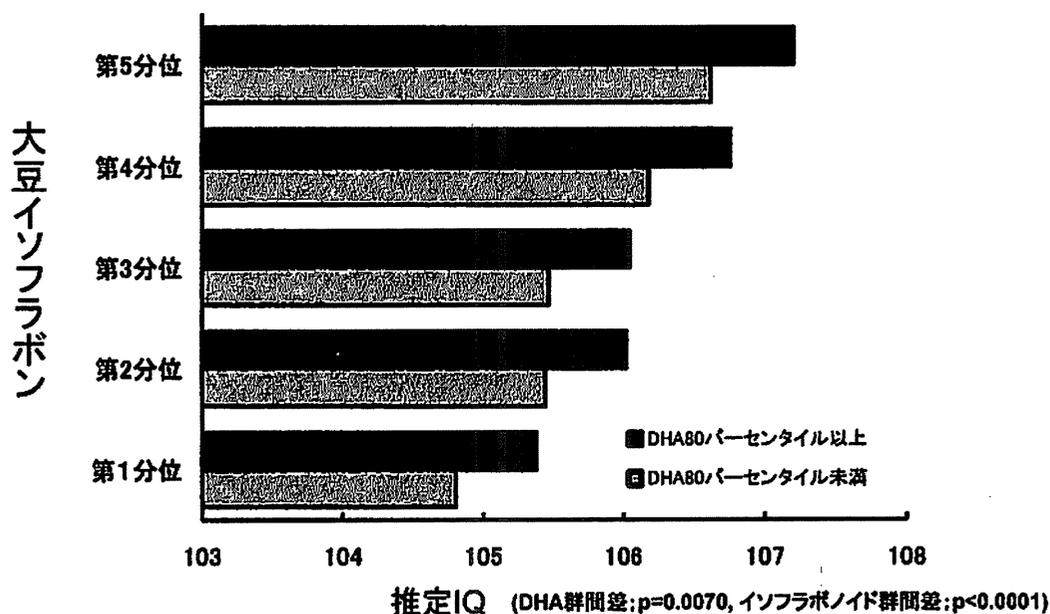


図5 大豆由来イソフラボン・DHA摂取の推定IQに対する相加効果  
 (性, 年齢, 総摂取エネルギーを調整したMixed Effect Modelによる)  
 大豆由来イソフラボン第5分位/DHA80パーセントイル以上の群は最も  
 低い群と比較すると推定IQは2.4点高い。

豆由来イソフラボン摂取の単独効果は濃度依存性であり、図4に示すように、第5分位群は第1～第3分位群と比較して有意に推定IQが高かった。第1分位と第5分位の推定IQの差は1.8点であった。さらにイソフラボンの5分位をそれぞれ、DHA80パーセントイル以上群と未満群に分けて推定IQを比較したのが図5である。どの分位においてもDHA摂取量が多い群で推定IQはより高く、第1分位のDHA摂取量が少ない群と第5分位のDHA摂取量が多い群を比較すると推定IQの差は2.4点であった。DHAと大豆イソフラボンとの間に、推定IQに対する交互作用(相乗効果)は認められなかったものの、相加作用が示された。

## 5 まとめ

脳の高次機能は神経のネットワーク、神経伝達物質の分泌、細胞膜の性状や細胞内代謝など多くの要因により階層的に複雑に構成されており、また、特にヒトにおいては心理社会的要因に大きく影響を受ける。DHAは神経細胞の主要構成脂肪酸として細胞膜の流動性や神経内分泌を介して、また大豆イソフラボンはその女性ホルモン類似作用や抗酸化作用を介して、認知障害や抑うつ発生の抑制に働くことが期待されるが、確かな結論を得るためにはより大規模な観察研究や長期間にわたる介入研究が必要と考えられる。