〈原 著〉

Tokyo centenarian study 4

百寿者におけるアポリポ蛋白 E phenotype の検討

広瀬 信義 本間 聡起¹⁾ 新井 康通 川村 昌嗣
 長谷川 浩 石田 浩之 清水健一郎 小蘭 康範
 本間 昭²⁾ 中村 芳郎

〈要 約〉 アポリポ蛋白 E (以下アポ E と略す) の phenotype が寿命にどのような影響を及ぼすかを検討する目的で百寿者のアポ E phenotype を検討した。対象は東京在住の百寿者54名でアポ E phenotype および allele の頻度分布を調べた。対照群は文献的に収集した883名に慶応健康相談センター受診者90名を加えた973名とした。百寿者のアポ E phenotype は E2/E2 2名 (3.7%), E2/E3 5名 (9.3%), E3/E3 38名 (70.4%), E3/E4 9名 (16.6%) であり他の phenotype は観察されなかった。一方対照群では E2/E2 0.2%, E2/E3 5.8%, E3/E3 73.2%, E3/E4 18.4% であり、百寿者群では E2/E2 および E2/E3 が多かった。アポ E の allele について百寿者と対照群で比較すると $\epsilon 2$ 8.3% vs 3.6%, $\epsilon 3$ 83.4% vs 85.4%, $\epsilon 4$ 8.3% vs 10.9% であり χ^2 検定を行うと χ^2 値 6.841, p 値 0.0327 と有意に発現頻度が異なった。これは百寿者群では $\epsilon 2$ の頻度が高いためと考えられる。アポ E の phenotype による血中脂質の違いを検討したところ E2/E2+E2/E3 群では E3/E3 群に比較し有意にコレステロール値、アポ蛋白 B 値、低比重リポ蛋白コレステロール値が低下していた。またアポ E 濃度は有意に高値を示した。日本の百寿者87名、フランス人百寿者325名およびフィンランド人百寿者179名においてアポ E allele の発現頻度を検討した。どの人種でも $\epsilon 2$ の頻度は対照群の約2倍であり $\epsilon 4$ は約1/2となっていた。各群での allele の違いを検討するとフランス百寿者で $\epsilon 2$ の頻度が高かったがそれ以外はほぼ同じ頻度を示した。上記よりアポ E phenotype は寿命に関与する可能性が示唆された。

Key words : 百寿者, E2/E2, $\epsilon 2$, $\epsilon 4$, 低コレステロール血症

(日老医誌 1997 ; 34 : 267—272)

1. 緒 言

アポリポ蛋白 E (以下アポ E と略す) は多機能分子であり、脂質代謝に重要な役割を果たすのみでなく¹⁾ Alzheimer 型痴呆 (以下 AD と略す) の危険因子²⁾ でありさらに神経細胞の再生にも関与する³⁾ ことが報告されている。アポ E には比較的高頻度に観察される3種の phenotype があり phenotype により脂質、AD に対する作用は異なる。脂質に対する影響については血中コレステロール (以下 TC と略す) は E2 で低値であり

E4 では高値を示す⁴⁾。AD にたいする影響については E4 は正の危険因子である²⁾ が E2 は AD 発症の防御因子であることが報告されている⁴⁾。すなわち E2 を持つ者は動脈硬化になりづらくさらに AD にもなりづらいため、E4 に比較し長寿である可能性が考えられる。従って百寿者と若年群ではアポ E の phenotype の発現頻度は異なっていることが予想される。このような観点からフランス人⁵⁾、フィンランド人⁶⁾ を対象にアポ E の phenotype または allele の発現頻度が報告された。1996年に朝田ら⁷⁾ が山梨県在住の百寿者33名のアポ E allele の発現頻度について報告した。しかし対象が少なくまた対照群が認知機能低下例であるため、日本人百寿者でのアポ E allele の分布が若年対照群と異なるかどうか確定できない。我々は東京都在住の百寿者54名を対象にアポ E phenotype について検討しさらにフランス、フィンランド百寿者の phenotype と比較を

N. Hirose, Y. Arai, M. Kawamura, H. Hasegawa, H. Ishida, K. Shimizu, Y. Osono, Y. Nakamura : 慶應義塾大学医学部老年科

1) S. Homma : 久我山病院内科

2) A. Homma : 東京都老人総合研究所精神医学部門

受付日 : 1996. 9. 17, 採用日 : 1997. 1. 9

行った。

2. 対象と方法

1994, 95, 96年に東京都在住の百寿者で訪問調査に同意した54名を対象とした。

訪問時に採血を行い TC, HDL コレステロール (以下 HDL-C と略す), アポ蛋白 A1, B, E の測定, アポ E phenotype の検討を行った。Phenotype は免疫電気泳動法により確定した。95, 96年度に調査した34名については超速心法によりリポ蛋白分画をおこなった。

対照群としては 2 つ設定した。対照群 1 は1994年度に慶応健康相談センターを受診し高脂血症, 糖尿病のない90名であり, 対照群 2 は文献的に収集した883名および対照群 1 を合計した計973名とした^{8)~10)}。

百寿者群と対照群でのアポ E phenotype または allele の頻度分布の比較は χ^2 検定により行った。アポ蛋白 E phenotype による脂質値の検討は分散分析 (ANOVA) により行った。統計学的有意水準は $p < 0.05$ とした。

3. 成 績

調査した百寿者の年齢の平均と標準偏差は100.8±1.2歳であり男性16名, 女性38名の計54名である。対照群 1 の年齢分布は19歳より68歳までで, 対照群 2 の年齢分布は78歳以下と考えられた。

表 1 に百寿者群, 対照群 1 および 2 のアポ E phenotype および allele の頻度分布を示す。百寿者群での phenotype は E2/E2 2 名 (3.7%), E2/E3 5 名 (9.3%), E3/E3 38名 (70.4%), E3/E4 9 名 (16.7%) であり, E1, E5の phenotype はみられなかった。対照群 1 では E2/E2は観察されず, E2/E3は 6 名 (6.7%), E3/E3は70名 (77.8%), E3/E4は14名 (15.6%) にみられた。E2/E2の表現型を持つ者が百寿者では多かった。対照群 2 では E2/E2は 2 名 (0.2%), E2/E3 57名 (5.9%), E3/E3 712名 (73.2%), E3/E4 179名 (18.4%) であり, やはり百寿者群では E2/E2の頻度が高かった。なお E2/E2を示した百寿者は 2 名とも女性で一人は高度痴呆, 一人は認知機能正常であった。

表 1 百寿者と対照群におけるアポ E の phenotype と allele の頻度分布。

phenotype/allele	centenarians (n=54)	control 1 (n=90)	control 2 (n=973)
Apo E phenotype			
E2/E2	2 (3.7)	0 (0)	2 (0.2)
E2/E3	5 (9.3)	6 (6.7)	57 (5.9)
E2/E4	0 (0)	0 (0)	7 (0.7)
E3/E3	38 (70.4)	70 (77.8)	712 (73.2)
E3/E4	9 (16.7)	14 (15.6)	179 (18.4)
E4/E4	0 (0)	0 (0)	13 (1.3)
others	0 (0)	0 (0)	3 (0.3)
Apo E allele			
ε2	9 (8.3)	6 (3.3)	69 (3.5)
ε3	90 (83.3)	160 (88.9)	1,662 (85.4)
ε4	9 (8.3)	14 (7.8)	212 (10.9)
others	0 (0)	0 (0)	3 (0.2)

百寿者54名と対照群 1 90名, および対照群 2 973名におけるアポ E phenotype の頻度分布を上段に, 下段に allele の頻度分布を示す。括弧内の数字は%を表す。個人あたり父方と母方の 2 つの allele をもつため allele の総数は対象数の 2 倍となる。各 allele/allele 総数 (対象数の 2 倍) を各 allele の発現頻度とした。対照群 1 の年齢分布は19歳より68歳である。対照群 2 は Eto ら⁸⁾, Tsuchiya ら⁹⁾および Asakawa ら¹⁰⁾の報告および対照群 1 の結果をまとめた。Eto らの群の年齢分布は16歳より78歳であり, Tsuchiya らの群の年齢分布は22歳より64歳であった。Asakawa らの報告では年齢分布の記載はないが小児およびその両親が対象であり年齢分布は Eto らの報告より低いと考えられる。対照群 2 にはアポ E phenotype で各 E2/E5, E3/E5, E3/E7各々 1 名が観察されこれらを others とした。allele の分布では ε5, ε7を others とした。百寿者群と対照群 2 の間で χ^2 検定を行ったところ χ^2 値6.841, p 値0.033と有意に異なることが示された。

つぎにアポ E allele の発現頻度を検討した。百寿者の $\epsilon 2$ 発現頻度は 9 (8.3%), $\epsilon 3$ は 90 (83.3%), $\epsilon 4$ は 9 (8.3%) であり対照群 1 と比較すると χ^2 値 3.506 (p 値 0.173) と有意差は認められなかった。百寿者と対照群 2 の間でアポ E allele の発現頻度を比較した。対照群 2 では $\epsilon 2, 3, 4$ の頻度の割合は 3.5%, 85.4%, 10.9% であり百寿者と比較すると $\epsilon 2$ が低く, $\epsilon 4$ が高かった。 χ^2 検定をおこなうと χ^2 値 6.841 (p 値 0.033) で百寿者

と対照群 2 で有意差を認めた。すなわち百寿者では $\epsilon 2$ の頻度が高く, $\epsilon 4$ の頻度は低いことが判明した。

アポ E phenotype による血中脂質値の違いを検討した(表 2)。E2 および E4 の頻度が少ないため, E2/E2 および E2/E3 を示す者 7 名の群, E3/E3 を示す者 38 名の群, E3/E4 を示す 9 名の 3 群に分類し, 各群の TC, 低比重リポ蛋白コレステロール (以下 LDL-C と略す), HDL-C, アポ A1, B, E 値について検討した。

表 2 百寿者群でのアポ E の E phenotype による血中脂質濃度。

variables	E2/E2+E2/E3 (n=7)	E3/E3 (n=38)	E3/E4 (n=9)
TC	127.8±10.8	167.7±5.5*	148.0±11.3
HDL-C	45.0±5.0	44.2±2.0	36.6±4.4
LDL-C	54.0±9.5	92.9±6.4*	78.1±11.2
apoA1	107.4±8.2	114.5±4.0	96.1±6.8
apoB	53.3±4.7	89.5±5.0*	82.2±10.4
apoE	7.7±1.2	5.3±0.2*	4.6±0.6*

百寿者をアポ E phenotype により E2/E2+E2/E3, E3/E3 および E3/E4 の 3 群にわけ各群での脂質濃度を調べた。数字は平均および標準誤差を示す。単位は mg/dl で表す。分散分析を行い有意差のある項目ではポストホックテストとして Fisher の PLSD テストを行った。*は E2/E2+E2/E3 群との比較で危険率 5% 以下を示した項目を示す

表 3 フランス, フィンランド, 日本の百寿者におけるアポ E phenotype (genotype) と allele の頻度分布の比較。

phenotype/allele	French		Finnish		Japanese	
	centenarians (n=325)	control (n=161)	centenarians (n=179)	control (n=615)	centenarians (n=87)	control (n=973)
apo E phenotype						
E2/E2	4 (1.2)	0 (0)	1 (0.6)	2 (0.3)	2 (2.3)	2 (0.2)
E2/E3	71 (21.8)	18 (11.2)	23 (12.8)	41 (6.7)	8 (9.2)	57 (5.9)
E2/E4	4 (1.2)	4 (2.5)	0 (0)	5 (0.8)	0 (0)	7 (0.7)
E3/E3	216 (66.5)	110 (68.3)	124 (69.3)	332 (54.0)	65 (74.7)	712 (73.2)
E3/E4	30 (9.2)	26 (16.1)	29 (16.2)	196 (31.9)	12 (13.8)	179 (18.4)
E4/E4	0 (0)	3 (1.9)	1 (0.6)	39 (6.3)	0 (0)	13 (1.3)
others	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	3 (0.3)
apo E allele						
$\epsilon 2$	83 (12.8)	22 (6.8)	25 (7.0)	50 (4.1)	12 (6.9)	69 (3.5)
$\epsilon 3$	533 (82.0)	264 (82.0)	301 (84.1)	901 (73.3)	150 (86.2)	1,662 (85.4)
$\epsilon 4$	34 (5.2)	36 (11.2)	31 (8.7)	279 (22.7)	12 (6.9)	212 (10.9)
others	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)	3 (0.2)

フランス, フィンランド, 日本における百寿者と対照群でのアポ E phenotype (genotype) を上段に示す。日本の百寿者群は本論文の百寿者 54 名と朝田らの報告した 33 名を合計した 87 名のデータを示す。フランス百寿者は genotype を示し, フィンランド, 日本の我々の百寿者群は phenotype, 朝田らの百寿者群は genotype を示す。下段は allele の頻度分布を示す。括弧内の数字は % を示す。フィンランド百寿者で一名 E1/E3 を示したため others とした。日本対照群では E2/E5, E3/E5, E3/E7 が 1 名ずつ観察されたため others とした。下段ではフィンランド百寿者 $\epsilon 1$ が頻度 1 あり others とした。日本対照群で $\epsilon 5$ 2, $\epsilon 7$ 1 あり others とした。百寿者 3 群間で χ^2 検定を行ったところ χ^2 値 13.050, p 値 0.011 と有意に異なった。2 群間で χ^2 検定を行うとフランス vs フィンランド間で有意差を認めた (χ^2 値 10.234, p 値 0.006)。フランス vs 日本, フィンランド vs 日本では有意差は認めなかった。

分散分析およびポストホックテストとして Fisher の PLSD 法を用いて解析を行ったところ, TC, LDL-C およびアポ B は E2/E2+E2/E3群において E3/E3群と比較し有意に低値を示した (TC; F 値4.84, p 値0.012, LDL-C; F 値4.27, p 値0.022, アポ B; F 値4.71, p 値0.014). アポ E については F 値7.03, p 値0.002で E2/E2+E2/E3群と他の2群において有意差を認めた. しかし HDL-C, アポ A1では有意差は認めなかった.

表3に百寿者におけるアポ E の phenotype と allele の頻度分布について現在報告されているフランス人⁵⁾, フィンランド人⁶⁾, および朝田ら⁷⁾と今回の報告をまとめた結果を示す. 日本人におけるアポ E phenotype についてみると E2/E2は百寿者群2名 (2.3%) に対し対照群では2名 (0.2%), また E2/E3は百寿者群8名 (9.2%) に対し対照群では57名 (5.8%) と E2を持つ者が百寿者で多かった. アポ E allele の発現頻度の百寿者群における特徴は対照群に比較し $\epsilon 2$ の頻度が約2倍高いこと, および $\epsilon 4$ の頻度が約1/2となっていることである. 3群における allele の発現頻度を χ^2 検定により検討したところ χ^2 値13.050, p 値0.011と発現頻度に有意差を認めた. そこでフランス人とフィンランド人, フランス人と日本人, フィンランド人と日本人で発現頻度を χ^2 検定により検討した. フランス人とフィンランド人間でのみ有意差を認め (χ^2 値10.234, p 値0.006), 他の群間では有意差はなかった (フランス対日本; χ^2 値5.088, p 値0.079, フィンランド対日本; χ^2 値0.395, p 値0.821). 3人種において百寿者でのアポ E allele の発現頻度が異なるのは, フランス人百寿者の $\epsilon 2$ が高いことが関与していることが示唆された.

4. 考 察

日本人百寿者におけるアポ E の phenotype, allele の頻度分布を検討した. 百寿者と対照群での頻度については我々の対照群では例数が少ないため有意差を認めなかったが文献より収集した対照群とは有意差を認めた. この結果はフランス人, フィンランド人と同様に日本人でも百寿者におけるアポ E の allele の発現は異なることを示す. $\epsilon 2$ は長寿に有利であり $\epsilon 4$ は長寿に不利であるという現象は他の人種でも観察される可能性が示唆された.

はじめにアポ E の遺伝的多型性の方法について述べる. アポ E の遺伝的多型性の測定には一般に2種類の方法がありひとつは等電点電気泳動法によるもので

phenotype を決定する. もうひとつは polymerase chain reaction (以下 PCR と略す) を利用して genotype を決定する方法である. Phenotype の決定は E2, E3, E4のみならず E1, E5, E7などの希な遺伝型の診断も可能であるが電荷の違いにより分離するため分離が不十分で phenotype の分類を誤ることがある. 一方 genotype の決定は E1, E5, E7などの希な遺伝型は診断不可能であるが, E2, E3, E4の診断は正確であるとされる¹¹⁾. フランス人百寿者のアポ E 遺伝型の決定は genotype により行われており, フィンランド人百寿者は phenotype により行われた. 一方我々の百寿者および対照群1, 更に文献的に収集した対照群2のアポ E 遺伝型の決定は phenotype により行っており, 朝田らは genotype を用いて行っている. phenotype と genotype による誤差はほとんどないことが知られており¹²⁾ 今回の報告のごとく異なる方法の比較は問題ないものと考えた.

人種間における差についてはフランス人百寿者の $\epsilon 2$ を除くとほぼ同じ値を示した. すなわち $\epsilon 3$ は82.0から86.2%, $\epsilon 4$ は5.2から8.7%に分布し, $\epsilon 2$ も日本, フィンランドでは6.9と7.0%とほぼ同じ値であった. 対照群と比較すると百寿者では3人種とも $\epsilon 2$ は2倍, $\epsilon 4$ は半分となっていた. アポ E allele の発現頻度の対照群に対する比率が人種にかかわらず同じになるのか, それとも頻度そのものが百寿者では人種に関係なく同じになるかは, 報告されている人種の数が少なく確定できない. もし後者の仮説が成り立つなら対象集団の allele の頻度により百寿者と対照群では差がでないことになる. どちらの仮説が成立するかは興味深い問題であり今後の検討が望まれる.

なぜ百寿者では $\epsilon 2$ が多く $\epsilon 4$ が少ないかについては種々の仮説が提唱されている. 我々の検討では $\epsilon 2$ をもつ群 (E2/E2+E2/E3) では TC, LDL-C, アポ B が有意に他の群に比較し低値を示した. 同じ傾向は一般集団でも認められ, 百寿者が若年の時にも TC が低いことが考えられ, コレステロールは低い方が長寿に有利であることを示唆する.

$\epsilon 2$ が寿命に有利な理由として TC を低くすること以外にも抗酸化作用を示すこと¹³⁾, AD 発症に対して予防的に作用すること⁴⁾などが報告されている. 一方 $\epsilon 4$ は TC を高くすること¹⁾, AD 発症の危険因子であること²⁾などが寿命に対して不利に作用すると考えられる. さらにアポ E の genotype が様々な神経の変性疾患に関与しており変性疾患では $\epsilon 4$ を示す患者が多

いという報告もある¹⁴⁾。アポ E phenotype の寿命に対する機序については今後も検討が必要と考えられる。

謝辞 本研究の費用の一部は厚生省長寿科学総合研究事業“百寿者の社会医学的研究”班（班長，田内 久），慶応健康相談センター及び住友海上福祉財団の研究助成金に依った。

文 献

- 1) Mahley RW, Rall SC Jr: Type III hyperlipoproteinemia (Dysbetalipoproteinemia): The role of apolipoprotein E in normal and abnormal lipoprotein metabolism. In: The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease 7th Edition, Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds), McGraw-Hill, New York, 1995, p1953—1980.
- 2) Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, et al: Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993; 261: 921—923.
- 3) Nathan BP, Bellosa S, Sanan DA, Weisgraber KH, Mahley RW, Pittas RE: Differential effects of apolipoproteins E3 and E4 on neuronal growth in vitro. *Science* 1994; 264: 850—852.
- 4) Corder EH, Saunders AM, Risch NJ, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, et al: Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease. *Nature Genetics* 1994; 7: 180—184.
- 5) Schachter F, Faure-Delanef L, Guenot F, Rouger H, Froguel P, Lesueur-Ginot L, et al: Genetic associations with human longevity at the APOE and ACE loci. *Nature Genetics* 1994; 6: 29—32.
- 6) Louhija J, Miettinen HE, Kontula K, Tikkanen MJ, Miettinen TA, Tilvis RS: Aging and genetic variation of plasma apolipoproteins relative loss of the apolipoprotein E4 phenotype in centenarians. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1084—1089.
- 7) Asada T, Yamagata Z, Kinoshita T, Kinoshita A, Kariya T, Asaka A, et al: Prevalence of dementia and distribution of apoE alleles in Japanese centenarians: An almost-complete survey in Yamanashi prefecture, Japan. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 151—155.
- 8) Eto M, Watanabe K, Ishii K: A racial difference in apolipoprotein E allele frequencies between the Japanese and Caucasian populations. *Clin Chem* 1986; 30: 422—427.
- 9) Tuchiya S, Yamanouchi Y, Onuki M, Yamakawa K, Miyazaki R, Taya T, et al: Frequencies of apolipoproteins E5 and E7 in apparently healthy Japanese. *Jpn J Human Genet* 1985; 30: 271—278.
- 10) Asakawa J, Takahashi N, Rosenblum BB, Neel JV: Two-dimensional gel studies of genetic variation in the plasma proteins of Amerindians and Japanese. *Hum Genet* 1985; 70: 222—230.
- 11) Siest G, Pillot T, Regis-Bailly A, Leininger-Muller B, Steinmetz J, Galteau MM, et al: Apolipoprotein E: An important gene and protein to follow in laboratory medicine. *Clin Chem* 1995; 41: 1068—1086.
- 12) 片岡伸久朗, 渡邊武彦, 宮内 晃, 山根公則, 江草玄士, 原 均: 新しい簡便なアポ蛋白 E 表現型同定法. *臨床検査* 1993; 37: 1267—1271.
- 13) Miyata M, Smith JD: Apolipoprotein E allele-specific antioxidant activity and effects on cytotoxicity by oxidative insults and β -amyloid peptides. *Nature Genetics* 1996; 14: 55—61.
- 14) Schneider JA, Gearing M, Robbins RS, de P Aune W, Mirra S: Apolipoprotein E genotype in diverse neurodegenerative disorders. *Ann Neurol* 1995; 38: 131—135.

Abstract

Tokyo Centenarian Study 4
Apolipoprotein E Phenotype in Japanese Centenarians Living
in the Tokyo Metropolitan Area

Nobuyoshi Hirose, Satoki Homma¹⁾, Yasumichi Arai, Masahide Kawamura,
Hiroshi Hasegawa, Hiroyuki Ishida, Kennichiro Shimizu,
Yasunori Osono, Akira Homma²⁾ and Yoshiro Nakamura

To examine the relationship between apolipoprotein E (apoE) phenotype and life span, we measured the frequency of the apoE phenotype and allele in 54 Japanese centenarians who lived in the Tokyo metropolitan area in 1994, 1995, and 1996. The control group consisted of 973 subjects, 883 healthy volunteers who were described previously and 90 healthy people who came to the Keio health consulting center. The apoE phenotypes in the centenarians was 2 E2/E2 (3.7%), 5 E2/E3 (9.3%), 38 E3/E3 (70.4%), and 9 E3/E4 (16.7%). No other phenotype was observed. In the control group, the

phenotypes were 2 E2/E2 (0.2%), 57 E2/E3 (5.9%), 712 E3/E3 (73.2%), and 179 E3/E4 (18.4%). The frequency of E2 was higher in the centenarians. The frequencies of the apoE allele in the centenarians and the control subjects were ϵ 2 8.3% vs. 3.5%, ϵ 3 83.3% vs. 85.4%, and ϵ 4 8.3% vs. 10.9%. The frequency of the apoE allele differed significantly between centenarians and control subjects ($\chi^2 = 6.84$, $p = 0.033$). Levels of serum cholesterol and apolipoprotein B were significantly lower in the E2/E2 + E2/E3 centenarians. Studies of the frequency of the apoE allele in Japanese, French, and Finnish subjects showed that ϵ 2 is more frequent and ϵ 4 is less frequent in centenarians. These data show the apoE phenotype may affect life span: ϵ 2 is positively and ϵ 4 is negatively associated with longevity.

Key words: *Centenarian, E2/E2, ϵ 2, ϵ 4, Hypocholesterolemia*

(Jpn J Geriatr 1997; 34: 267–272.)

Department of Geriatric Medicine, Keio University School of Medicine

¹⁾ Department of Internal Medicine, Kugayama Hospital

²⁾ Department of Psychiatry, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology