<総説>

百寿者調査から超百寿者調査へ ―健康長寿達成の秘訣を探る―

広瀬信義¹⁾、新井康通¹⁾、稲垣宏樹²⁾、小島俊男³⁾

¹⁾ 慶應義塾大学医学部内科 (老年内科)

²⁾ 東京都老人総合研究所

³⁾ 理化学研究所

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 3 5

TEL/FAX: 03-5269-2468、E-mail: hirose@sc.itc.keio.ac.jp

キーワード：百寿者、超百寿者、健康長寿、老化炎症仮説、長寿遺伝子

From centenarian to semisupercentenarian study - Quest to healthy longevity -

Nobuyoshi Hirose¹⁾, Yasumichi Arai¹⁾, Hiroki Inagaki²⁾, Toshio Kojima³⁾

¹⁾ Division of Geriatric Medicine, Department of Internal Medicine,
Keio University School of Medicine

²⁾ Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

³⁾ Riken

¹⁾ 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan

Summary

In order to know how to live longer and healthy, we conducted centenarian study with multidisciplinary approach since 2000. We presented here the results of our study. The characteristics of centenarians are 1) low prevalence of diabetes mellitus, 2) frequency of illness is 97%, 3) prevalence of dementia free and independent centenarian is 18%, 4) low level of albumin, 5) low-grade activation of inflammation, 6) high level of adiponectin. We proposed aging-inflammation hypothesis. Since centenarian is not the model of healthy longevity, we began to study semisupercentenarians (SSC). SSC are considered to be a real model of human longevity. Whole genome scan of both SSC and control group, is now in progress. We hope that longevity genes will be identified within a few years.

Keywords: Centenarian, semisupercentenarian, healthy longevity, aging-inflammation hypothesis, longevity genes

1. はじめに—少子高齢化と健康長寿—

現在、日本をはじめ世界各国で高齢者人口の増加がある。特に日本では高齢化が急速に進行している。図1は日本人の人口構成がどのように変化したか、どのように変

図1 人口構成の年代変化(1930, 1980, 2000, 2050年)

化するかを示している。1930年ではきれいなピラミッド型を示した。若年者が多く、高齢者が少ないことを示す。このような人口構成を持つ社会では高齢者のサポートはさほど困難ではないと思われる。

2000年にはベビーブーマーとその子供達が20歳年をとったが、ベビーブーマーの孫が急増することにはなかった。いわゆる少子化が起こっている。ベビーブーマーの年齢も50歳前後となり、2010年頃より退職年齢に達する人が多いことが示される。さらに2050年になると、ピラミッド型を示した人口構成は釣り鐘状となる。一番多い年代はベビーブーマーの子供達で、80歳前後になっている。これより若い年代はだんだんに少なくなっている。

1960年では、日本の全人口は9430万人で、65歳以上の方(65歳以上を高齢者とよぶ)は5.7%であった。それ以降、日本の全人口も高齢者の割合も増加した。2000年では全人口1億2693万人で高齢者率は17.3%、2005年には全人口1億2753万人で高齢者率は20%となった。この年より日本の人口増

加が止まり、減少に向かうと予想されている。2015年には高齢者率が25%となる予想がある。すなわち4人に1人がいわゆる高齢者となる。高齢者率が増える理由としては、図1の2050年の人口構成をみると高齢者が増えて若年者が減る為である。少子高齢化が高齢者率を急速に進行させている。今までは高齢者対策に社会資源を集中すれば良かったが、少子化対策にも社会資源を使う必要が出てきた。

調査で何歳まで長生きをしたいですかとお尋ねすると<家族に迷惑がかかるなら長生きはしたくない>と答える方が多い。

このように健康長寿は社会全体としても、個人としても強く希望されている。

従来、百寿者は健康長寿のモデルと考えられており、我々もこの年代の方を調べることにより健康長寿達成の秘訣が明らかになるのではないかと考え、調査を始めた。

この総説では、我々の結果を中心に百寿者の特徴を述べた後、超百寿者（105歳以上の方）調査の概要と今後の研究方向について解説を行う。

2. 百寿者人口の変化

1950年には全国で100名程度（全人口に対しては80万人に1人）であったが、1970年頃より急激に増加した。2007年には全国で3万人を超えた（全人口に対して4000人に1人）。男女比は1対4で女性が圧倒的に多い。女性が多いことは世界中で観察されるが、韓国では男女比が1対10-20と極端に女性が多い。サルディニア島では男女比が1対2と男性が比較的多いなどの例外もある。

この百寿者の急増は日本、欧米などいわゆる発展国だけではなく発展途上国でもみられる。なぜ増えるかについては環境要因、医学の進歩などが関与しているためと考えられるが正確には分らない。

3. 人の老化で考えるべきこと

人の老化については、1）肉体、精神的にどのように老化するか（広い意味での生物的老化）、2）老化に伴う機能低下について本人や家族がどのように適応していくか（適応）、3）社会として高齢者をどのように考え、どのような対策を取るかという3つの面があると考えられる。

1）は個人的な老化である。年をとると老眼になる、聞こえが悪くなる、物覚えが悪くなる、若い頃ほど無理が利かなくなるなど、様々な変化が出てくる。また、心理状態の変化も出てくる。人が年をとると、どのようなことになるのかということを明らかにして、機能が低下したことを補う（眼鏡、補聴器など）、機能が低下しない方法を見つける、可能なら老化をしない方法を見つけるなどが研究されている。

2）には二つの意味がある。一つ目は、加齢に伴い機能が低下することについて

て本人がどのように慣れるか（適応するか）ということである。人によってはこのようなことにこだわってとても気にする方がいる。これは加齢に伴う変化にうまく適応できなかったためと考えられる。

二つ目は、家族や周囲の人が高齢者の加齢による機能低下に適応することである。

以前出来たことが出来ないのはおかしい、昼間寝て、夜中に騒ぐのはおかしいと考えることで、高齢者の方と周囲の人との間に溝が出来てとげとげしい関係になってしまうことも予想される。

年をとったからしょうがないと受け入れることにより、高齢者も周囲の方も不満の少ない生活が出来ると考えられる。

3) は急増する高齢者をどのように考えて対策を立てていくかという問題につながる。2000年から介護保険が導入されて、導入以前と比較して家族の負担は軽くなっていると考えられる。元気な高齢期を迎えるのにどうするかという研究も大切であるが、老化に伴い機能が低下してくることは避けられない。機能の低下した高齢者の方に対してどのような対策を立てるのかということについて、社会のコンセンサスを見つけることが望ましい。

人の老化には以上の3つのポイントがあると考えられる。このために、人の老化研究は色々な分野の人が集まって知恵を出し合いながら研究する必要があることが伺われる。

4. 百寿者調査の目的

百寿者の方は元気で長生きをした、いわゆる健康長寿の代表と考えられる。健康長寿達成の秘訣を知るには、健康長寿の代表である百寿者の方を調査すればよいというのが素直な考えであろう。人間の老化を様々な観点から調べてみよう(包括的調査)。単に生物的老化のみでなく、加齢性変化に対してどのように適応してきたのか明らかにしよう。この結果をもとに、元気で長生きする秘訣を解明しようというのが我々の調査目的である。もう一つの大きな目的は超高齢者のデータが無いことと関係する。急増する超高齢者を対象にした調査はほとんどない。百寿者調査はこの年代で何が起きているか、どの様なデータが基準値なのかを推測することも大きな目的の一つである。

5. 百寿者の特徴

5-1. 機能と病歴^{1, 2)}

図2に百寿者の機能についての結果を示す。認知症がなく自立しており、見たり聞いたりするのに問題のない百寿者は全体では4%、男性百寿者では8%、女性では2%。ついで認知症がなく自立しているが、視聴覚がやや不自由な百寿者

は全体の14%、男性では26%、女性では8%であった。割合からいうと男性の方が機能は高いが、絶対数からみるとほぼ同じであることがグラフから分かる。女性の百寿者の方の特徴は、機能が低くても（寝たきり、認知症があっても）生きていられるということである。男性は何らかの機能障害があると直

図2 機能による百寿者分類

ぐに亡くなってしまうが、女性は生き延びられるということを示す面白い結果であるが理由については不明である。

百寿者の方は、ほとんど全員（97%）が何らかの病気を持っている。そのうち、3分の2の方が内服をしている。多い病気（現在持っているものと過去になった病気を合わせたもの）は高血圧で約60%の方が持っている。ついで白内障、骨折であった。女性の半分の方は骨折の既往があり、脳卒中は16%、癌は10%であった。いずれも男性に多い。糖尿病は6%で、70歳代の方での糖尿病の罹患率は20-30%であることが報告されており、百寿者では少ない。糖尿病が少ないのは日本だけでなく世界各国で同じ結果が発表されている。

5-2. 検査所見—老化炎症仮説の提唱—³⁾

検査所見については図3にまとめた。栄養状態は低い、炎症反応が亢進している、動脈硬化は少ないなどの特徴がある。

さて栄養と炎症には関連があるのだろうか？栄養状態の良い百寿者と低い百寿者を比べたものを図4に示した。栄養の良い百寿者では炎症反応が低いこと、また機能も良いことが分かった。栄養と炎症の間には関連がある事が報告されている。例えば肺炎などの炎症時には栄養状態が低下することが知られている。

我々は百寿者で見られる低栄養は、加齢により炎症反応が亢進すること、この結果低栄養になること、栄養が低下することが機能低下を引き起こすという筋道を考えている。つまり加齢に伴い炎症が亢進することが老化の基本的な現象であるという仮説を2000年に提唱した。（老化炎症仮説、図5）。

図3 百寿者の医学的特徴

図4 百寿者における栄養状態の影響

図5 老化炎症仮説と防御因子仮説

5-3. 防御因子—アディポネクチンと寿命—⁴⁾

百寿者の方は様々な病気を持っているし、血液データも、栄養状態は悪いし、血栓が出来やすいし、普通に考えると健康ではないと考えられる。それでも元気で生活をしている。百歳になるには、病気にならないような物質を持っていないとなれないのではないかと考えさせられる。我々はこれを防御因子と名付けてどのようなものが防御因子であるかを調べることにした。

注目したのはアディポネクチンである。以前は脂肪組織は過剰のエネルギーを蓄積するだけで何の役割もしていないと考えられていた。しかし脂肪組織は色々な種類のホルモン様物質（アディポカイン）を作ることが報告されている。このホルモン様物質は様々な作用を持っており、この中にはレプチン（食欲を抑える）、

アディポネクチン（糖尿病を起こさないようにする）、TNF- α （糖尿病を起こしやすくする、炎症を起こす）などがある。

百寿者は糖尿病が少ないことが特徴である。その理由はアディポネクチンが高いからではないかと考えた。そこで百寿者と若い女性でアディポネクチンを調べて比較した。その結果アディポネクチンの濃度は、女性百寿者では若い女性に比較して2倍高いことが分かった（表1）。他の因子との相関を調べた結果、CRP, HbA1Cと逆相関することが判明し、抗糖尿病作用、抗炎症作用を持つ可能性が示唆された。従ってアディポネクチンは防御因子の一つと考えられる。

表1 女性百寿者と対照群におけるアディポカイン濃度

		百寿者 (n=66)	対照群 (n=66)
BMI	(kg/m ²)	19.5±3.1	19.5±2.3
Adiponectin	(μ g/ml)	20.3±7.4**	10.8±3.9
Leptin	(ng/ml)	4.7±3.8**	8.2±5.8
TNF- α	(pg/ml)	1.52±0.66**	0.62±0.32
LPL	(ng/ml)	99±30**	71±24
IL-6	(pg/ml)	5.9±6.4**	1.9±0.4

** : p<0.01

6. 長寿と遺伝

6-1. 家系調査の結果から^{5, 6)}

寿命にどの程度遺伝が関係するかを調べた仕事がある。北欧での双子調査の結果から平均寿命に達する遺伝の力は20—30%ということが判明した。沖縄は世界中に長寿地区として大変よく知られている。鈴木信（琉球大学名誉教授）は、沖縄の離島を対象に百寿者のでた家系とでなかった家系で、両親と兄弟の寿命を

図6 百寿者家族の長寿達成率—沖縄調査の結果から—

調べた。図6に示すように百寿者家族は平均寿命、80歳、90歳に到達する率が高いことが分かる。つまり百寿者家族は長生きであると考えられる。

6-2. 長寿関連遺伝子 (表2) — 相関解析の結果から —

相関解析は長寿者と若年対照群でDNAを比較して違いのあるところが長寿に関連するという方法である。1994年にSchacterにより報告されてから多数の報告がある。

表2 今までに報告された長寿関連遺伝子

- 寿命に対する遺伝の関与は25%(Danish Twin Study)
- HLA DR1 (Takata et al, 1987) 免疫に関係
- Apo E (Shacter et al, Louhija et al, 1994)
- Mt5178A (Tanaka et al, 1998) D4aオッズ比3倍(男性)
- 第4染色体 (Puca et al, 2001)⇒MTP gene (Geesaman et al, 2003) 血中コレステロール濃度と関連
- CETP I405V (Barzilai et al, 2003) HDLサイズを大きくし、抗動脈硬化作用が強い

コレステロールと関連する遺伝子の報告が多く、発ガン関連遺伝子の報告は少ない。

Apo Eが世界中で追試確認されている。

今までに報告された相関解析を用いた長寿関連遺伝子について表に示した。報告により結果が異なることがあり、唯一どの報告でも追試確認されたものはアポEのみである。アポEはコレステロール濃度やアルツハイマー病に関連することが知られてる。

6-3. 連鎖解析を用いた長寿遺伝子

長寿遺伝子を見つけるには長生きの家系の人(遺伝的に長生きである可能性が高い)を対象に長寿同胞の遺伝子を調べて、似ている遺伝子構造があれば長生きに関係している可能性があるというもので、連鎖解析と呼ばれる。2001年にアメリカの百寿者研究者であるPerls(パールズ)らは137の長寿家系を収集し、長寿同胞のDNAを解析した。共通の部分があるかどうかを調べた結果、第4染色体に共通の構造があることが分かった。その後その遺伝子はMTP(microsomal transfer protein)であることをが判明した。血液中のコレステロールの濃度を決定するタンパク質であった。残念なことにこの結果の追試が行われたが確認できなかった。この理由としては比較対照群の設定が悪かったためではないかという報告がある。

6-4. 長寿遺伝子はあるのか？

今まで長寿遺伝子について述べたが、長寿遺伝子はあるのだろうか？

長寿遺伝子があるかないかはまだ分からない。研究者の間でも議論が続いている。医学系の研究者は、長寿遺伝子はないという考えを持つ方が多い。日本人の三大死因である心疾患、脳卒中、癌などにならないければ100歳まで生きられるという考えである。この議論はいくらしても結論はでない。human genome project (ヒューマン・ゲノム・プロジェクト) が終了した。この研究成果を元に、次々に新しい研究が行われている。この研究から派生した大きな出来事は遺伝情報解明するための革新的な技術進歩である。この進歩により短期間で、比較的安価に解析できるようになってきた。だから長寿者を沢山集めて、そのDNAを分析すれば、長寿遺伝子の有無については解答が得られることになるだろう。議論しているより解析をしてみれば早いと考えて調査研究を行っている。

さて、長寿遺伝子はどのような働きをしていると考えられるか？防御因子(5-3参照)が長寿遺伝子と関係していると考えている。百寿者は様々な障害があるにもかかわらず元気で生活している、病気になっても軽く済むなどの特徴がある。この特徴を支えているのが防御因子で、これは長寿遺伝子が作るものと考えている。同様の考えはthe genetics of healthという論評(Nature Genetics 2006; 38: 1095-1098)にも記載されている。

7. 百寿者から超百寿者調査へ

今までの百寿者研究についてまとめると、1) 百寿者の増加は著しいものがある(1950年での人口あたりの百寿者割合は80万人あたり1人、2007年では4000人あたり1人)、2) 百寿者全員が健康ではない(97%の方が何らかの病気を持っている。認知症がなく自立している百寿者は18%にすぎない。)こと、3) 個人差が大きいと言うことである。この結果百寿者は健康長寿のモデルではないのかもしれないという考えがでてきた。日本だけでなく世界中の研究者が同じ考えを持っている。そこで新しい研究方向が模索されている。

我々は105歳以上の方(超百寿者)を対象に調査を行うことにした。理由については後述する。

7-1. 超百寿者の人口(図7)

図7に2002年の100歳以上の方の人数を示す。年齢が上がるに従って減少する。1歳上がるごとに3割ずつ減少しており、105歳以上の方は大変少なくなっていることが分かる。

超百寿者の人口あたりの割合は10万人あたり1人。北では少なく南に行くほど増えていく。四国、九州では10-15人となる。沖縄では35人と全国平均

の5倍も高く、長寿県ということが分かる。男女の比率は約1対10で圧倒的に女性が多い。

100歳以降の死亡率を計算すると、105歳を過ぎると死亡率の減少が起こる。この結果は、105歳以上の方は人の長寿モデルである可能性を示していると考えられる。一方、100歳の方は普通の老化をした方の最晩年をみているのではないかということを示唆する。

図7 百歳以降の人口数（2002年のデータ）

7-2. 超百寿者の特徴

まだ解析中であるが以下の特徴が伺われる。

超百寿者の遺伝素因を調べると、100歳でみられた特徴がより増強している。アポE2の頻度が百歳よりも増加し、アポE4の頻度はより低下している。医学所見でもアルブミンはより低下しておりCRPは増加していた。

つまり、超百寿者は長寿遺伝子を調べるのに最適のグループである可能性が示された。さらに究極の老化とはどんなものであるかを調べるのにも最適である可能性が示されたと考えている。

この方達の特徴について詳しく調べて長寿遺伝子を明らかにすること、人の老化を明らかにしたいと計画している。

8. 今後の研究方向

今まで我々の研究結果について述べた。今後どのようなことを明らかにしたいのか、そのためにどのようなことを計画しているのかについて解説する。

8-1. どのようなことを明らかにしたいのか？

もちろん幸せな健康長寿の秘訣を知りたいということにある。大きすぎる目標ではあるが、いつかはこの秘訣を明らかにしていきたいと考えている。当面の目標としては長寿関連遺伝子の同定である。このための戦略について図8に示す。

具体的な研究について以下に述べる。

1) whole genome scanを用いた相関解析による長寿関連遺伝子のリストを作成する

2) 連鎖解析により長寿関連遺伝子を明らかにする

3) 1) と 2) の方法を合わせて確実に長寿遺伝子を同定する

今までの相関解析は長寿に関係する遺伝子を絞りそれを比較するという方法であった (Candidate gene approach)。この方法だとすべての遺伝子を網羅することはしないので、取りこぼしがでてくる。そこで全DNAを対象に解析する方法がでてきた (whole genome scan)。今ではこの方法を使うことが標準的になっており、我々もこの方法を使い解析を行っている。

この方法だけでは長寿遺伝子は確定できないと予想している。そこで長寿同胞の方のDNAを基に連鎖解析を行い、ついで相関解析と連鎖解析の結果をあわせてより確実に長寿遺伝子を明らかにしたいと考えている。

8-2. 誰を調べるか (表3を参照) ?

今まで色々なことを述べたが、誰を調べればよいのだろうか？

百寿者 (正常老化の究極像)、超百寿者 (人の長寿モデル)、長寿同胞 (遺伝素因の強い長寿者)、若年対照群 (若い比較対照群)、長寿家族の子孫 (環境が同じで遺伝素因が半分)、子孫の配偶者 (環境が同じで遺伝素因は異なる)、東京都老人医療センター剖検例 (ほぼ平均寿命で亡くなった方) の7つのグループを調べることにより、非常に多くのことを明らかに出来ると考えている。

図8 長寿遺伝子同定の戦略—相関解析と連鎖解析

表3 調査対象群の定義、意義、人数

グループ名	調査群	特徴	年齢分布	解析(進行中及び予定)	調査終了数	調査目標数
対象群1	百寿者	正常老化の究極	100-104歳	相関解析、抗老化物質、老化指標	300	400
対象群2	超百寿者 (105歳以上者)	人長寿モデル	105歳以上	相関解析、抗老化物質、老化指標	250	250
対象群3	90歳以上の同胞	遺伝素因の強い長寿者	90歳以上	連鎖解析、抗老化物質の対照	40	250組
対照群1	若年者	若年対照群	21-50歳	相関解析、抗老化物質、老化指標	200	300
対照群2	長寿者家族 (子孫とその配偶者)		45-85歳	相関解析、抗老化物質、老化指標の対照	180	200家系
A	子孫	長寿者と同じ環境で直系				
B	子孫の配偶者	長寿者と同じ環境で非直系				
剖検群	100歳に到達せず(ほぼ平均寿命で)亡くなった例		70-90歳	相関解析対照群	1800	1800+

9. 老化は多面的である (図9)

今までの話を読んで、長寿は遺伝や血液の成分で決まるのかと考える方も多いと推察する。

我々は、健康長寿は、環境、遺伝、精神的健康度、身体的健康度、家族環境などが絡み合って達成され则认为ている。遺伝素因の研究は技術の進歩により解明が比較的容易にみえる。研究をやっているだけではとても難しく、袋小路にはいることも予想されるが、他の研究分野に比べると少しは容易なのではないかと考えている。遺伝の成果を元に、残りの重要な分野を攻めていけばよいと考えている。

図9 健康長寿に関連する因子

もう一点強調したいことがある。癌や動脈硬化でも原因遺伝子は沢山報告されている。遺伝子が報告されたから治療や介護が格段によくなったかというところではないことも多い。沢山の研究者や臨床医、家族の方の熱心なノウハウの蓄積が治療や介護をよくしてきたのだと考える。

人の健康長寿達成には癌や動脈硬化と同じか、それよりもっと、家族、長寿者、介護医療に携わる多くの人のノウハウの蓄積が大切になると考えている。

10. 最後にお願ひ

現在も長寿同胞調査（90歳以上のご同胞）、ご長寿家族調査、超百寿者調査（105歳以上者）を行っている。お知り合いにおられましたら参加をお勧めいただけますと幸いです。日本全国にお伺いいたします。

私どもの研究結果について小冊子にまとめました。ご希望の方がおられましたら遠慮なくご連絡下さい。

連絡先は 慶應義塾大学医学部内科（老年内科）広瀬信義

〒 160-8582 新宿区信濃町35

Tel&fax 03-5269-2468

Email hirosen@sc.itc.keio.ac.jp

11. 謝辞

この調査にご協力いただいた百寿者、超百寿者、ならびにご家族、介護担当者の方に厚く御礼を申し上げます。

引用文献

1. Yasuyuki Gondo et al.: Functional Status of Centenarians in Tokyo, Japan: Developing Better Phenotypes of Exceptional Longevity J Gerontol Med Sci 61A, 305-310, 2006
2. Michiyo Takayama1, et al: Morbidity of Tokyo-area Centenarians and its Relationship to Functional Status. Journal of gerontology A Biol Sci Med Sci 62, 774-782, 2007
3. Hirose et al.: Tokyo centenarian study: aging inflammation hypothesis. GGI 4, S182-S185: 2004
4. Yasumichi Arai, et al: High adiponectin concentration and its role for longevity in female centenarians, GGI 6, 32-39, 2006
5. 広瀬信義、小島俊男、権藤恭之、新井康通：百寿者の遺伝背景—長寿遺伝子同定の戦略—日本老年医学会雑誌 42巻 664-665, 2005年
6. 新井康通、広瀬信義：寿命決定因子 内分泌・糖尿病科 23巻4号422-430, 2006年