

機関番号：14401

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20791765

研究課題名（和文） 高齢一卵性双生児における生活機能低下のペア内差異と成因の解明

研究課題名（英文） Factors relating with functional capacity in elderly population:
a co-twin control study

研究代表者

西原 玲子（NISHIHARA REIKO）

大阪大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：10452434

研究成果の概要（和文）：

老研式活動能力指標を用いて生活機能を測定し、遺伝的要因は生活機能にどの程度寄与しているのかを推定すること、どのような生活環境要因が双生児ペアの生活機能の差異に影響しているのかを明らかにすることを目的に研究を行った。老研式活動能力指標の下位尺度の一つである社会的役割について遺伝的要因の関与が示唆されたが、生活機能に関連する大部分は個人に特有の環境要因であった。次に、双生児ペアの生活機能の差異に影響している環境要因を分析したところ、週3回以上の運動習慣が有るものでは無いものと比較し、生活機能障害のリスクが0.15倍低いことが示された。国内の双生児を対象にケースコントロール研究を行ったものはほとんど無く、今回の研究は生活機能維持のための新たなエビデンスと成り得ると考えられた。

研究成果の概要（英文）：

This study examined the extent to which genetic factors explain functional capacity in older male twins. Functional capacity was evaluated using Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology Index of Competence. We also investigated the risk factors relating with functional capacity. Although the genetic effect explained some part of social role capacity, the overall contributor to functional capacity in the populations of twins studied was environmental factors. Results for the conditional logistic analyses on the factors associated with functional capacity showed exercise habit was significantly related with functional capacity. To our knowledge, this is the first study to investigate the risk factors associated with functional capacity among Japanese twin population.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	600,000	180,000	780,000
2009年度	100,000	30,000	130,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	1,300,000	390,000	1,690,000

研究分野：公衆衛生

科研費の分科・細目：地域・老年看護学

キーワード：ADL、生活機能、高齢者、双生児、身体活動

1. 研究開始当初の背景

高齢期の生活機能の維持は、自立した日常生活を送る上で重要である。生活機能は老

化とともに低下するが、その低下の程度には様々な遺伝的要因や生活習慣などの環境要因

が関与している。遺伝要因について、どの程度生活機能に影響しているかを調査した研究は非常に少ない。これは、遺伝要因に関する研究は双生児や親子、きょうだいを対象とする等の研究設定条件が複雑であるためだと考えられる。双生児を対象として北欧でなされた研究では、食べること、歩くこと等の日常生活動作に、どの程度の遺伝要因が寄与しているかを調査したものがあり、全分散のうち 34%–47%に関与していたと報告している。このように、生活機能にはある程度の遺伝要因が関与していることが近年明らかとなっている。

生活習慣等の環境要因について縦断的になされた大規模な疫学調査では、喫煙していること、ボディマス指数 (BMI ; 身長(m)/体重(kg)²) が肥満域にあること、運動量が少ないことが、身体機能の低下に関与していると示されている。さらに、地域活動への参加をしていた者は、していなかった者よりも生活機能が高く、精神的に健康でいる者、つまり抑うつ状態ではない者は生活機能が高かったとの報告もある。これまでに様々な生活習慣との関連が指摘されているが、人が元来持っている遺伝要因をコントロールした上で、どの様な生活習慣が生活機能に影響を与えているかについて研究したものは非常に少ない。というのも、人を対象とするため、遺伝要因を統一するといった操作はほぼ不可能であるからである。本研究では双生児を対象とすることで、年齢、幼少期の家庭環境が同じである理想的なコントロール群を得ることができる。さらに遺伝要因について、二卵性であればきょうだいと同様、つまり 50%の遺伝情報が同一であり、一卵性であれば同一であると考えられており、双生児ペア内でみられる生活機能の差異について、幼少期の家庭環境や遺伝要因というよりも、個人の生

活習慣の関与を明らかにできることが大きな特徴である。

本研究では、老研式活動能力指標を用いて生活機能を測定した。老研式活動能力指標は外出することや知的活動を行うこと等の複雑な生活機能を測定することができる。この複雑な生活機能の低下は、食べること、歩くこと等のより基本的な日常生活動作の低下を予測することが多くの研究で報告されており、高齢期における複雑な生活機能の維持は重要である。

2. 研究の目的

遺伝的要因は生活機能にどの程度寄与しているのかを推定すること、またどのような生活環境要因が双生児ペアの生活機能の差異に影響しているのかを明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 対象者

病院や老人福祉センター、新聞や雑誌広告等により募集され当研究室で把握されているものに対して自記式質問紙調査票を郵送した。このうち、2008年の調査で主たる質問項目である老研式活動能力指標に回答した65歳以上の双生児628人を分析対象とした。2010年の調査では、671人から回答があった。本報告では2008年対象者の分析を中心に行った。

(2) 卵性診断

質問紙調査に基づき卵性診断が行われた。この質問紙は幼少期に親も間違えるほど似ていたか等が含まれ、95%の正確性で卵性を診断できることが報告されている。

(3) 調査内容

生活機能の評価には老研式活動能力指標

を用いた。この指標は 13 項目の質問で構成され、各質問につき「はい」もしくは「いいえ」で対象者が回答する。各項目 0 点か 1 点が加算され 13 点満点である。点数が高いほど生活機能が高いことを意味する。老研式活動能力指標は 3 つの下位概念から成り、手段的自立は 5 つの項目からなり、知的能動性は 4 つの項目、社会的役割は 4 つの項目が含まれる。手段的自立は 5 点満点、知的能動性は 4 点満点、社会的役割は 4 点満点となる。基本的日常生活動作よりも複雑な生活機能の評価する指標として、日本人を対象に全国的な調査が行われて開発され、信頼性と妥当性が検証されている。対象者自身による回答を原則としたが、対象者が高齢のため記入できない場合には家族により記入された。また、一項目のみ回答していない欠損項目は、全対象者のその項目の平均点で置き換えて合計得点を算出した。

得点化した老研式活動能力指標について、双生児ペア内の類似の程度である級内相関係数を算出し分析を行った。一卵性の方が二卵性よりも級内相関係数が高ければ、遺伝的要因がペアの類似に影響を及ぼしていると考えられる。

老研式活動能力指標の少なくとも一項目ができないと回答した場合に、つまり合計得点が 12 点以下の場合に生活機能障害ありと判定した。双生児ペア兩人ともが回答している対象者において、ペアの一方が生活機能障害あり、もう一方が障害なしとなる不一致ペアは、理想的なケースコントロール研究の対象となる。というのも、双生児ペアは必ず同年齢であり、遺伝的背景もある程度統一されており、幼少期の家庭環境も同じであると推定されるからである。障害があるものとならないもので構成されるペアにおいて、この差異にどのような生活環境要因が関連している

かを分析した。

生活機能に関連する生活環境要因として、疾患の有無、疼痛の有無、メガネで矯正しても見えにくくて困るといった視覚障害の有無、現在喫煙しているか、現在飲酒しているか、週 3 回以上の運動習慣があるか、BMI、生きがいの有無等を調査した。うつ症状の有無を調査するために、老人用うつスケール（15 項目版 GDS）を含めた。また、主観的健康感については現在の健康状態を自分でどう感じているかを質問し、とても健康、まあ健康を主観的健康感が高いと評価し、あまり健康でない、健康でないとの回答を低いとした。さらに、日中の主な過ごし方として自宅外の仕事、家の仕事、趣味、テレビを見ること、特になしを一つ選んで回答してもらい、生活機能との関連を検討した。

（４）分析方法

①双生児研究法の基本的概念

行動遺伝学として、基本的概念は世界的に方法論が確立されている。一卵性双生児は同一の受精卵から生じるため同じ遺伝子型を有しており、二卵性双生児は複数の受精卵から生じるためきょうだいと同程度の遺伝子型を有している。ただし、二卵性双生児は同時期に子宮内で発育し、年齢差が無いことがきょうだいとは異なる。一卵性双生児ペアの中である形質の類似度の差がみられれば、それは環境要因によるものであると考えられる。一方、二卵性双生児ペアの中で差がみられれば、それは遺伝要因と環境要因によるものであると考えられる。これら、一卵性双生児と二卵性双生児のペアの類似度を比較することで、遺伝要因と環境要因がどの程度影響しているのかという割合を分析することが可能である。

②級内相関分析

老研式活動能力指標の各下位尺度得点について、双生児ペア内の相関係数を算出した。二卵性よりも一卵性の方が級内相関係数が高ければ、遺伝要因の関連が示唆される。結果では、社会的役割の得点について一卵性の方が有意に級内相関係数が高く、より詳細に遺伝要因の影響の程度を調べるために共分散構造分析を行った。

③共分散構造分析

一卵性双生児において級内相関係数が有意に高かった下位尺度である社会的役割の得点について共分散構造分析を行い、遺伝要因と環境要因は各々どの程度の割合で寄与しているかを推定した。相加的遺伝要因 (A)、共有環境要因 (C)、非共有環境要因 (E) の3つの潜在変数を仮定し、これらの組み合わせによって得点の分散は説明されるという遺伝モデルを検討した。このAは、各々の遺伝的影響は小さいが加算されることで効果をもたらす遺伝要因であり、大別して遺伝要因と分類される。CとEは大別して環境要因とされ生活習慣が含まれる。Cは双生児ペア同士の類似性を高める働きをする環境要因で、例として同一家庭内で養育されたことで互いに共有する環境があげられる。Eは双生児ペア同士を違わせる環境要因であり、個人個人に特有の環境要因である。その他の潜在変数には優性遺伝の効果を表す優性遺伝要因というものがあるが、今回の研究では生活機能に影響を及ぼす優性遺伝要因については既報文献からも仮定することが適切でないと考えたため、分析に入れないこととした。統計解析はMxプログラムを用いて行った。

④双生児を対象としたケースコントロール研究

双生児ペア兩人ともが回答している2008年の調査対象者において、ペアの一方が生活機能障害あり、もう一方が障害なしとなる不一致ペアは47組であった。ロジスティック回帰分析において、生活機能障害ありをケース、障害なしをコントロールとして双生児ペアを1対1にマッチングさせ、生活機能低下のリスクファクターとして調査した生活環境要因の各項目いずれが、どの程度の危険因子となりうるかを検討した。統計解析はSASのPHREGプロシージャーを用いて行った。

4. 研究成果

(1) 生活機能に關与する遺伝要因と環境要因

分析対象者の平均年齢は、77.45歳(標準偏差5.46)であった。2008年の生活機能の平均得点は11.3点であった。2008年の調査に回答した者のうち2010年にも回答したものの平均得点は12.2点であった。表1は2008年の調査対象者について卵性別にみた級内相関係数と、一卵性と二卵性との相関係数の比較を示している。老研式活動能力指標の下位尺度の中で、二卵性に比べ一卵性が高かったのは、社会的役割の得点であった。このことより、社会的役割には遺伝要因の關与があると考えられた。

表1 一卵性、二卵性双生児における級内相関係数の比較

	一卵性	二卵性	<i>p</i>
老研式活動能力指標			
手段的自立	-0.01	0.48	0.065
知的能動性	0.13	-0.02	0.103
社会的役割	0.30	0.12	0.020*
合計	0.13	0.33	0.810

*p*は一卵性と二卵性との相関係数の比較について有意確率を示している

**p*<0.05

共分散構造分析では社会的役割の分散をACE 各潜在変数の組み合わせで説明するモデルを考え、どのモデルが最も適合度が良いかを分析した。適合度は赤池の情報量基準 (AIC) で示され、この値が低ければ適合度が良いことを示す。最も良い適合度を示したのは AE モデル (AIC 値=-2.00) であった。この結果を図 1 に示した。社会的役割に寄与する相加的遺伝要因は 28%、非共有環境要因は 72%であった。社会的役割機能に遺伝的要因は関与していたが、大部分は個人に特有の環境要因によるものであることが示された。

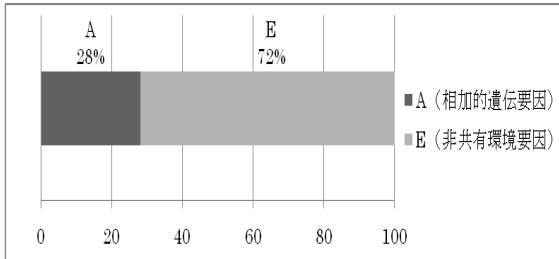


図 1 社会的役割に関する遺伝要因と環境要因の寄与率

(2) 生活機能に関与するリスク因子の特定
 これまでの結果より、環境要因が主な影響因子であることが示された。どのような環境要因が生活機能障害のリスク因子と成りうるのかについて検討した。1対1のペアリングを行わず、全対象者を分析した結果を表 2 に示す。統計的に有意なリスク因子と判明したものは、脳血管疾患を治療中であること、認知症を治療中であること、視覚障害があること、BMI18.5 未満のやせであること、うつ症状があること、主観的健康感が低いこと、日中主にテレビを見て過ごしていること、日中特に何もせず過ごしていることであった。逆に、生活機能障害がないことに関連していた要因は、週 3 回以上運動すること、BMI が正常もしくはやや肥満域にあること、生きがいを持っていること、日中主に自宅外の仕事

をして過ごしていること、日中主に趣味をして過ごしていることであった。

表 2 生活機能障害に関するリスク因子

リスク因子	オッズ比	95%信頼区間	p
現在治療中の疾患			
脳血管疾患	6.70	3.57-12.55	0.000***
関節リウマチ	2.08	0.62-6.91	0.233
認知症	43.79	5.75-333.42	0.000***
高血圧	0.76	0.51-1.13	0.174
高脂血症	1.00	0.48-2.07	0.995
糖尿病	0.97	0.57-1.63	0.898
心疾患	1.83	0.92-3.66	0.086
がん	0.94	0.47-1.89	0.870
身体的な問題			
疼痛感	1.42	0.95-2.12	0.083
視覚障害	2.40	1.46-3.96	0.001**
健康行動			
喫煙	1.47	0.90-2.43	0.127
飲酒	0.70	0.47-1.05	0.083
週 3 回以上の運動	0.30	0.20-0.46	0.000***
BMI			
やせ (BMI<18.5)	2.56	1.34-4.89	0.004**
正常とやや肥満 (18.5 ≤ BMI ≤ 25.9)	0.58	0.36-0.95	0.030*
肥満 (BMI>26.0)	1.04	0.54-2.00	0.899

精神的健康

うつ	7.56	4.69-12.18	0.000***
主観的 健康感(低い)	3.62	2.29-5.71	0.000***
生きがい	0.11	0.06-0.21	0.000***
日中の主 な過ごし 方			
自宅外 の仕事	0.27	0.14-0.54	0.000***
家の仕事	0.71	0.46-1.08	0.108
趣味	0.36	0.21-0.63	0.000***
テレビ	3.20	2.08-4.92	0.000***
特になし	3.50	1.63-7.51	0.001**
その他	1.44	0.65-3.19	0.366

全リスク因子の分析において性別を調整変数として加えた

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

上記の全対象者による分析で有意な関連の見られた因子について、双生児ペアの一方が生活機能障害あり、もう一方が障害なしとなる不一致ペアを対象にペアリングして分析を行った。週3回以上運動していること(オッズ比=0.15、95%信頼区間=0.03-0.64、 $p=0.011$)が生活機能障害が無いことと関連していた。週3回以上の運動習慣が有るものでは無いものと比較し、生活機能障害となるリスクが0.15倍低いことが示された。その他の変数について有意な関連はみられなかった。これまで、国内の双生児を対象に、遺伝要因をコントロールしたうえで生活機能と関連のあるリスク因子を調査した研究はみられず、今回の研究は生活機能維持のための新たなエビデンスと成り得ると考えられた。

今後、縦断的な研究による生活機能障害に

影響する要因についてより詳細な検討が求められる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計2件)

① 西原玲子, 乾富士男, 加藤憲司, 富澤理恵, 榎谷里紗, 早川和生, 高齢双生児の社会的役割, 手段的日常生活動作に関連する遺伝的要因についての研究, 日本双生児研究学会第24回学術講演会 2010年1月23日 石川

② 西原玲子, 乾富士男, 富澤理恵, 加藤憲司, 早川和生, 高齢双生児の高次生活機能に関連する遺伝的要因の検討, 第68回日本公衆衛生学会総会 2009年10月22日 奈良

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西原 玲子 (NISHIHARA REIKO)

大阪大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号: 10452434

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし