

平成 27 年 9 月 29 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2009～2014

課題番号：21390205

研究課題名(和文) 高齢一卵性双子1220組の老化遺伝子発現差からみた健康寿命決定分子機構の解明

研究課題名(英文) Expression aging-related genes and healthy life longevity in elderly twins

研究代表者

早川 和生 (Hayakawa, Kazuo)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：70142594

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,900,000円

研究成果の概要(和文)：世界的にも貴重な研究対象者となる大規模な高齢双生児コホートを基盤に聖地で総合的な臨床疫学研究を実施した。特に歯科学分野の予防研究として実施した研究成果については世界最大規模の国際学会である The International Association for Dental Research において Geriatric Oral Research 部門の Junior Investigator Award 1st Prize を受賞したことは非常に大きな成果となった。本研究が国際的な高く評価されたことは大きな成果と考えられる。

研究成果の概要(英文)：Large scale of elderly twin cohort study is a extremely important subjects in the field of preventive medicine including dental science. One of the research results of our study have won the First Prize in the area of Geriatric Oral Research at the International Conference of International Association for Dental Research.

This result indicated that our twin study accomplished a very important progress in the field of preventive medicine and dental science.

研究分野：公衆衛生学

キーワード：老化予防 老年病 双生児研究 健康増進 健康寿命

1. 研究開始当初の背景

当研究者らは、過去28年間にわたり全国的に60歳以上の高齢双生児の把握に努め、国際的にも世界最大級の高齢一卵性双生児レジストリー(登録簿)の構築に成功し、先導的研究を活発に展開している(Hayakawa K, et al: Nature Review Genetics, 3, 872-883, 2002)。特に高齢に達した一卵性双生児では、遺伝素因が全く同じでありながらペアの一方が認知症や糖尿病を発症しても他方は健康なペアが数多く見られることから、このペア内差異の原因となる環境因子を解明することは、予防医学の面で社会的にも学術的にも極めて重要である。

2. 研究の目的

高齢に達した一卵性双生児では、遺伝素因が同一でも一方が認知症等を発症しても他方は健康なペアは多数存在することから、この差異の原因となる環境因子を解明することを目的にしている。本研究では、特に既に老化遺伝子としてあきらかになっている Sirt1 遺伝子および Kloth 遺伝子等などについてエピジェネティック分子遺伝学的手法を用いて、一卵性双生児の同胞間比較から遺伝子のメチル化および脱メチル化に關与するライフスタイル因子について解明することを目的にしている。

3. 研究の方法

本研究では、かねてより研究協力を得ている高齢双生児のうち、血液型9種(ABO型、MN, Duffy, P, Kidd, Kell, Diego, Lewis)により卵性診断が確立している高齢創成1,220組について郵送法により唾液2mlを入手し、Oragene DNA Self-collection Kit を用いて、DNAを州出し、老化関連遺伝子の発現量をリアルタイムPCRにて測定した。またハウスキーピング遺伝子についても同時にそくていし、相対的定量を実施した。

4. 研究成果

研究成果については、既に国内外の学会発表や国際学会、学術専門誌にて広く発表している。また、テレビ等のマスコミを通して社会的にも発信している。特に認知症や音痴機能の老化現象については関連する環境因子とライフスタイル因子については数多くの研究成果を発表している。ペア内の比較については、栄養摂取について非常に興味深い研究成果がえられている。同時に、認知機能に關連すると考えられる教育水準と結婚状況、喫煙量、BMI<及び既往歴についても分析し、研究成果を発表している。

双生児研究法では、特有の分析方法である遺伝因子の偏相関を数理科学的に補正して、遺伝寄与率や環境寄与率を算定した。

[食品摂取・栄養因子]

男性双生児ペアと女性双生児ペアを比較したところ、食品摂取の因子が認知機能、特に短期記憶の能力と相關していることが示された(相関係数: 0.22, 95% CI, 0.066-0.38)、また同様に、家族環境因子についても相関係数(0.38, 95% CI, 0.07-0.699)となった。このことから歓声の高齢双生児における認知機能は、食品摂取が優位に認知機能の維持および認知症の発症に關連していることが示唆された。

また女性の高齢双生児については対象双生児年齢が少ないことから、断定的な研究成果は得られないものの、食品摂取については、Longitudinal Memory については Standardized coefficient ; 0.09(95% CI -1, 10-0.27)であった。

これらの研究結果については、方法として Wechsler Memory Scale-Revised(WAIS-R)を用いた。また食品せつしゅについては、BDHQ (Brief-type self-administration diet history questionnaire)を用いて測定した。

また本研究では、高齢双生児の高齢期における社会的役割や手段的日常動作に關する遺伝的要因についても分析を実施した。これは手段的日常生活動作(IDAL)などの高次生活機能は、基本的な日常生活動作(BADL)より早期に低下し、将来的なBADLの低下を予測できる機能指標であることを考慮した。

BADLに關与する要因のうち20%は遺伝要因が寄与し、80%は、環境要因の寄与との報告があるものの、高次生活機能については研究報告が未だ国際的にも見られないことがある。この研究結果については、老犬式活動能力指標のサブカテゴリーである社会的役割、知的機能能動性、手段的自立スコアを解析した結果である。一卵性双生児では、平均値が、3.35, 3.53, 4.46であり、二卵性双生児においては、3.39, 3.64, 4.65となった。

[交絡因子]

また今回の研究結果からは交絡因子として、年齢、性別、結婚状況、教育水準、喫煙量、BMI、飲酒量、および高血圧と糖尿病の既往歴について分析した。データ解析については、これらの交絡因子については、数理科学的に補正を実施して結果を得た。

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)

[雑誌論文](計 6件)

1. Hayakawa k, Iwatani Y, An Overview of multidisciplinary research at the Osaka University Center for Twin Research, Twin Research AND Human Genetics, 16(1), DOI: 10.10117/THG, 2013
2. Azuma k, Sinzaki S, Hayakawa k, et al: Twin Studies on the effects

- ofgenetic factors on serum agalakutosy immunogloblin G levels, Biomedical Report, DOI:103892, 2014.
3. Ogata S, Kato K, Honda C, Hayakawa, K.: Common Genetic Factors influence hand strength, processing speed and working memory, Journal of Epidemiology, 24(1), 31-38, 2014.
 4. Kurushima Y, Ikebe K, Enoki, Ogata S, Hayakawa, K.: Influence of genetic and environmental factors on oral diseases and function in aged twins, Journal of Oral Rehabilitation, DOI: 10.1111/joor.1228, 42(1), 49056, 2015.
 5. Ogata S, Sugiura k, HAYAKAWA K. Association Between subjective memory complains and impaired higher level functional capacity in people aged 60 years or older, Archives of Gerontology and Geriatrics, 60(1), 204-205, 2015, DOI: 10.1016/j.archger, 2014.10.15.
 6. Araki T, Hirata M, watanabe, Y, Sugita H. Yanagisawa T, Ohnishi M, watanabe Y, Ohmura K, Honda C, Hayakawa K. Common Genetic Factors, influence hand strength, processing speed and working memory, Journal of Epidemiology, 24(1), 31-38, 2014
 7. [学会発表](計 8件)
 1. 荒木俊彦、大西舞、大村佳代子、早川和生、依藤史郎：脳磁図を用いた高齢一卵性双生児における運動関連脳磁界の類似性、第28回日本双生児研究学会、金沢市、1月25日、2015.
 2. 尾形宗四郎、加藤憲司、田中晴佳、早川和生、聴力と認知処理速度に共通する遺伝要因、第28回日本双生児研究学会、金沢市、1月25日、2015.
 3. 田中晴佳、尾形宗四郎、大村佳代子、本田知佳、早川和生：抑うつ症状の遺伝要因と環境要因が皮膚症状に与える影響、第71回日本公衆衛生学会、宇都宮市、10月25日、2014.
 4. 田中晴佳、尾形宗四郎、大村佳代子、本多智佳、早川和生：気分や感情と言語性エピソード記憶における遺伝・環境構造、第28回日本双生児研究学会、1月25日、2015.
 5. Ikebe, K, Hayakawa K. Do Oral health relates to arterial sclerosis without genetic confounding in monozygotic twins, 67th Annual Scientific Meeting of Gerontological Society of America, 11月5日、2014.
 6. Ogata S, Hayashi C, Sugiura K, Hayakawa K.: Association between short-term memory and food group intakes independent of genetic and

- family environmental factors, International Society for Twin Studies, 11月5日、ハンガリー、2014
7. Tanaka H, Ogata S, Hayakawa.: Digestive symptoms are influenced by genetic and family environmental factors of depressive symptoms, International Society for Twin Studies, 11月5日、ハンガリー、2014.
 8. Tanaka, K, Honda C, Hayakawa K.: Relationship between metabolic syndrome and Bleslow's 7 health practice index without genetic factors; a study of Japanese adult twins, 院手 r ナチ小名 | Society for Twin Studies, 11月5日、ハンガリー、2014.

[図書](計 1件)

1. 早川和生：朝日新聞科学部編集「今さら聞けない科学に常識：双子と遺伝」、講談社、2014.

2. テレビ報道：

1. 早川和生、岩谷良則：ツインリサーチ、J-com ケーブルテレビ、2月5日、2014
2. 岩谷良則、早川和生：NHK スペシャル「人体ミクロの大冒険プロローグ」3月29日、2014.

[産業財産権]

出願状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

早川和生(HAYAKAWA Kazuo)
大阪大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：70142594

(2)研究分担者
なし

研究者番号：

(3)連携研究者
大村佳代子 (OHMURA Kayoko)
大阪大学・大学院医学系研究科・講師
研究者番号：30722839

神出計 (KAMIDE Kei)
大阪大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：80393239