

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 8 月 17 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26671010

研究課題名（和文）高齢双生児を用いた日本と北欧の比較研究～ふたごと創る健康長寿社会～

研究課題名（英文）Comparative study of elderly twin data from Japanese and Northern European countries: building a healthy and longevity society

研究代表者

本多 智佳（Honda, Chika）

大阪大学・医学系研究科・特任准教授（常勤）

研究者番号：40625498

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,600,000円

研究成果の概要（和文）：双生児研究は従来疫学研究では困難であった遺伝の影響を考慮して環境の影響を検討することを可能とする。また表現型への遺伝と環境の相対的な寄与率を計算することにより、遺伝または環境の影響の大きさを明らかにすることができる。本研究では日本で高齢者を含む成人双生児を対象として、身体や精神の健康に関する調査を実施し、さらに、そのデータを北欧フィンランドの研究者を中心とした世界的な双生児研究から得られたデータと合わせて検討することにより、成長、加齢とともに変化する遺伝と環境の影響について検討した。

研究成果の概要（英文）：Twin research is an ideal approach to understand the genetic and environmental influence on human phenotypes including health. Particularly, it enables estimation of heritability to understand the relative proportion of genetic and environmental influences. The current study investigated Japanese adult twins on physical and psychological health, and then compared it with twins from Finland and other countries. It showed how genetic and environmental influences varied as age changes.

研究分野：公衆衛生

キーワード：双生児研究 公衆衛生学 疫学

## 1. 研究開始当初の背景

日本は急速な高齢化により、世界初の超高齢社会となったが、GDP に占める一人当たり医療費の割合は OECD 平均の水準で推移しながらも、最長寿国の一つとしての地位を確固たるものとするなど、「健康長寿社会」としても世界をリードしてきた。

特に、先進国、途上国に関わらず、世界中で高齢化が深刻化するなかその中で日本が「健康長寿先進国」として果たすべき役割は大きく、またこのことは新しい国際貢献でもあり、その強固な研究基盤構築が急務である。加えて日本と諸外国の比較研究を通じ、「健康長寿社会」への鍵解明に貢献することも期待された。

健康長寿社会構築には疾病発症メカニズムの理解、予防的取り組みが不可欠である(図1)。疾病の発症には遺伝因子と環境因子の両者が関与しているが(図2)、特に生活習慣病などは多くの疾患感受性遺伝子と生活環境因子の関与が考えられている。また、遺伝因子と環境因子は疾病発症だけでなく、健康度や老化、感性・情動や認知・行動にも影響している。すべての表現型は、併発する疾病や生活環境、老化を含む複合的な原因で生じることから、遺伝因子と環境因子の両者ともを研究することが病気の予防に繋がることが期待されている。

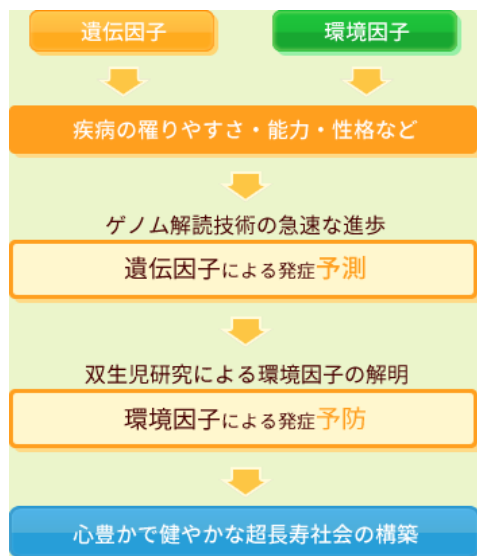


図1. 健康長寿社会構築に向けて

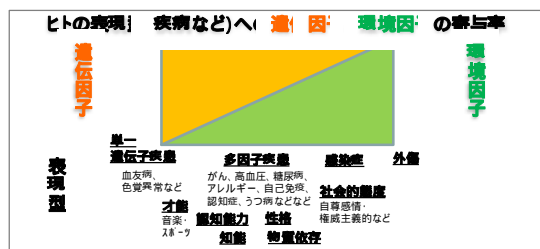


図2. 遺伝因子と環境因子の寄与率

双生児研究法は遺伝/環境因子の相対的な重要度、寄与率を推計することが出来るゴールドスタンダードである。研究代表者が所属する大阪大学ツインリサーチセンターは世界クラスかつ本邦唯一の高齢者を多く含む双生児レジストリを有し、日本における双生児研究の基盤を構築してきた。既存調査をベースラインとした縦断的な調査、さらに特定の健康状態に特化した詳細な追加調査の実施により、環境因子の影響を縦断的に研究することで、このことは予防的取り組みによる健康長寿社会構築の鍵を解明する上で重要である。

## 2. 研究の目的

本研究は、日本と世界がより健康で長生きできる社会となるためのエビデンスを高齢双生児研究の国際比較を通じて構築することを目指す。日本の社会にとってはもちろんのこと、諸外国においても予防医学、介護予防に資する知見を提供することを目的とし、この分野の研究発展のために日本の双生児研究基盤を世界水準かつ強固なものとすることを目指す。

## 3. 研究の方法

### 〔研究対象者〕

成人男女で、下記の両条件に該当する者を対象とする。

1. 本研究の説明を受け、自らの意思で参加に同意していること
2. 大阪大学の高齢双生児調査にかねてより協力を得ている日本国内在住の一卵性双生児約 500 組(1000 人)、比較対照として高齢二卵性双生児約 200 組(400 人)

### 〔調査方法〕

研究対象者に郵送で調査票を送付し、同封されている返信用封筒にて返送してもらう。

### 〔調査内容〕

研究協力者の基本的属性に関する情報と健康に関する情報を収集する。双生児ペア双方の姓名及び連絡先・生年月日・出生地・卵性・同居年数について回答を得る。また健康に関する情報としては、QOL、居住環境、生活機能指標、精神的健康に関する項目、疾患に関する項目、身体活動量に関する項目、社会経済状況に関する項目、生活満足度、主観的幸福感などについて調査する。

調査に先立ち、大阪大学倫理委員会の承認を得ておくものとする。基本的属性に関する情報と健康に関する情報については、縦断調査であり、既に過去に実施した調査において承認が得られているが、追加/変更する項目については、事前に倫理申請書類の修正申請

を行う。

〔解析方法〕

一卵性双生児ペア内での比較や、一卵性双生児ペアと二卵性双生児ペア間の比較を行うことにより、遺伝的・環境的因子の影響の程度を計量的に分析する。解析には統計解析ソフトの R と OpenMx を用いる。

#### 4. 研究成果

本研究では成人双生児を対象として、郵送方による調査を実施し、これらのデータを既存のデータと合わせて解析を行った。

二国間比較として冠動脈疾患と身長についての関連を日本のデータとフィンランドのデータを検討し学会発表を行った。複数の国のデータで指摘されている身長が低いと冠動脈疾患のリスクが高くなる関連は日本やフィンランドのデータではわずかな関連のみが見られた。共分散構造解析を行ったところ、フィンランドのデータで見られた身長と血圧の関連は共通する遺伝要因によるものであることが示唆された。これらの関連はフィンランド、日本以外のデータも踏まえて検討していくことでより正確な知見が得られる可能性が示唆された。

高齢者における精神症状、認知症状は本人の健康にとっても、社会的にも大きな影響をもつが、その遺伝要因、環境要因を踏まえた研究は限定的である。成人双生児を対象として行った本研究のデータから、うつ症状と自己効力感において遺伝的、環境的な相関が認められた。また、共分散構造分析により、これらの表現型に共通する潜在要因の存在についても示唆され、本研究で実施した調査は今後も、これらの健康課題における遺伝と環境の影響を解明する上で貴重なデータを提供することになった。

本研究で得られたデータは研究代表者、分担者が協力者とともに実施した国際的な比較研究にも大きく貢献した。その一部は論文として発表されているが、これまで検討されたことのない、大規模なプールドデータとして遺伝と環境が身体発達にどのような影響があり、年齢毎にどのような違いがあるかが検討され、今後双生児を用いた国際研究が充実することにより、健康と関連する遺伝要因、環境要因に関する研究が進み、日本が世界が健康長寿社会として発展するための知見提供に貢献できる可能性が確認された。

#### 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4件)

Jelenkovic, A., Hur, Y. M., (...), Honda C., Inui F. (...), Kaprio J., and Silventoinen K. Genetic and environmental influences on

adult human height across birth cohorts from 1886 to 1994. *Elife* 2016.5,e20320. doi: 10.7554/eLife.20320

Jelenkovic A, Yokoyama Y, Sund R, Honda C. (...), Inui F. (...), Hayakawa K. (...), , Kaprio J. and Silventoinen K. Zygosity differences in height and body mass index of twins from infancy to old age: A study of the CODATwins project. *Twin Research and Human Genetics* 2015. 18(05),557-570. doi:10.1017/thg.2015.57

Silventoinen K., Jelenkovic A, Sund R, Honda C., Aaltonen S, (...), Inui F. (...), Hayakawa K. (...), Goldberg JH, Boomsma DI, Hur YM, Sorensen TIA, and Kaprio J. The CODATwins project: the cohort description of Collaborative project of Development of Anthropometrical measures in Twins to study macro-environmental variation in genetic and environmental effects on anthropometric traits. *Twin Research and Human Genetics* 2015, 18, 348-360. doi:10.1017/thg.2015.29

Inui F., Honda C., Kato, K., Tomizawa R., Nishihara, R., and Hayakawa K. (2015). A longitudinal twin study on Tojikomori and depressive symptoms in Japanese elderly. *Psychogeriatrics*. doi: 10.1111/psyg.12157

〔学会発表〕(計2件)

Inui F., Silventoinen K., Honda C., Tomizawa R., Nakatani, K, Kato, K, and Osaka Twin Research Group. Genetic and environmental associations between self-efficacy and depressive symptoms in a Japanese population. ICTS Satellite Meeting. Jun. 20, 2016 Brisbane, Australia.

Silventoinen K., Honda C., Ogata, S, Omura, K, Rantanen, R, Viljanen, T, Kaprio J., Hayakawa K. Osaka Twin Research Group. Association between height and metabolic risk factors of cardio-vascular diseases in Japanese and Finnish twins. The 15<sup>th</sup> Congress of the International Society Twin Studies (ISTS). Nov. 6-19, 2014. Budapest, Hungary.

〔図書〕(計0件)

〔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 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

本多 智佳 (HONDA, Chika)  
大阪大学・大学院医学系研究科・特任准教授  
研究者番号：40625498

##### (2) 研究分担者

乾 富士男 (INUI, Fujio)  
畿央大学・健康科学部・准教授  
研究者番号：80469551  
富澤 理恵 (TOMIZAWA, Rie)  
畿央大学・健康科学部看護医療学科・准教授  
研究者番号：20484551

##### (3) 連携研究者

早川 和生 (HAYAKAWA, Kazuo)  
三重県立看護大学・看護学部・教授  
研究者番号：70142594

##### (4) 研究協力者

ヤッコ・カプリオ (KAPRIO, Jaakko)  
ヘルシンキ大学・医学部・Professor

カッリ・シルベントイネン (SILVENTOINEN, Karri)  
ヘルシンキ大学・社会学部・Senior Lecturer