

Title	老化および老年病の発症と末梢血テロメア長の関連についての包括的疫学研究
Sub Title	Relationship between aging, age-related diseases, and leukocyte telomere length in the oldest old
Author	新井, 康通(Arai, Yasumichi) 広瀬, 信義(Hirose, Nobuyoshi) Thomas, von Zglinicki(Takayama, Michiyo) 高山, 美智代
Publisher	
Publication year	2015
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2014. )
JaLC DOI	
Abstract	<p>細胞老化の指標であるテロメア長は加齢とともに短縮し, 心血管死, 感染症死など老化関連疾患と関連する。しかし, これまで健康長寿者におけるテロメア長の報告はきわめて限られていた。本研究では100歳以上の健康長寿者684名, 85-99歳536名, 百寿者の子供とその配偶者167組のテロメア長を測定し, 60-90歳代までは加齢とともにテロメア長が短縮するが, 百歳以降ではテロメアの短縮が起こらず, さらに105歳以上ではテロメアが長い傾向があることを見出した。また, テロメア超は免疫老化の指標であるCD28陽性率と相関した。つまり, テロメア短縮と免疫老化が起こりにくいことが健康長寿者の特徴である可能性を示した。</p> <p>Leukocyte telomere length (LTL) is an emerging biomarker of aging, and associated with death from cardiovascular and infectious disease. Little is known about LTL in centenarians. In this study, we measured LTL from 684 centenarians and 167 pairs of their offspring, 536 non-centenarian individual aged between 85-99 years old. we found that LTL actually decreased with age until late 90's, however, centenarians and especially semi-supercentenarians (individuals aged 105 years or older) exhibited longer LTL than expected for their ages. Moreover, centenarians' offspring maintained their LTL compared to non-centenarians. Decrease in percentage of CD28 lymphocytes is known to be associated with age-related decline in immune system (immunesenescence). Interestingly, LTL in semi-supercentenarians were significantly correlated with CD28(+) lymphocytes. These results suggested that maintenance of LTL and immune competence could be hallmark of healthy longevity in humans.</p>
Notes	<p>研究種目：基盤研究(C) (一般) 研究期間：2012～2014 課題番号：24590898 研究分野：加齢医学</p>
Genre	Research Paper
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_24590898seika">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_24590898seika</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 1 月 13 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590898

研究課題名(和文) 老化および老年病の発症と末梢血テロメア長の関連についての包括的疫学研究

研究課題名(英文) Relationship between aging, age-related diseases, and leukocyte telomere length in the oldest old

研究代表者

新井 康通 (Arai, Yasumichi)

慶應義塾大学・医学部・講師

研究者番号：20255467

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：細胞老化の指標であるテロメア長は加齢とともに短縮し、心血管死、感染症死など老化関連疾患と関連する。しかし、これまで健康長寿者におけるテロメア長の報告はきわめて限られていた。本研究では100歳以上の健康長寿者684名、85-99歳536名、百寿者の子供とその配偶者167組のテロメア長を測定し、60-90歳代までは加齢とともにテロメア長が短縮するが、百歳以降ではテロメアの短縮が起こらず、さらに105歳以上ではテロメアが長い傾向があることを見出した。また、テロメア超は免疫老化の指標であるCD28陽性率と相関した。つまり、テロメア短縮と免疫老化が起こりにくいことが健康長寿者の特徴である可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：Leukocyte telomere length (LTL) is an emerging biomarker of aging, and associated with death from cardiovascular and infectious disease. Little is known about LTL in centenarians. In this study, we measured LTL from 684 centenarians and 167 pairs of their offspring, 536 non-centenarian individual aged between 85-99 years old. we found that LTL actually decreased with age until late 90's, however, centenarians and especially semi-supercentenarians (individuals aged 105 years or older) exhibited longer LTL than expected for their ages. Moreover, centenarians' offspring maintained their LTL compared to non-centenarians. Decrease in percentage of CD28 lymphocytes is known to be associated with age-related decline in immune system (immunesenescence). Interestingly, LTL in semi-supercentenarians were significantly correlated with CD28(+) lymphocytes. These results suggested that maintenance of LTL and immune competence could be hallmark of healthy longevity in humans.

研究分野：加齢医学

キーワード：テロメア長 百寿者 老年病 免疫老化 慢性炎症

### 1. 研究開始当初の背景

1960年代にヒトの培養細胞系で分裂限界 (Hayflick 限界) が発見され、1970年代後半に Blackburn らによるテロメアの配列決定、テロメラーゼによるテロメア伸長のメカニズムの解明、さらにテロメアの短縮による細胞老化の誘導に関する研究がノーベル医学・生理学賞を受賞して以来、テロメア生物学は細胞老化の中心的概念となっている。2003年に初めてテロメア長が高齢者の総死亡と有意に関連することが報告 (Cawthon et al. Lancet 2003) され、以後、多くの疫学研究でテロメア長の短縮が総死亡や動脈硬化、骨粗鬆症、虚弱などの老年病と関連することが報告されている。しかし、研究成果が集積するに伴い、テロメア長は加齢のみならず、酸化ストレスや慢性炎症によっても短縮することが明らかとなり、テロメア長は単に細胞分裂時計 (mitotic clock) ではなく、老化や老化を促進させる病態 (糖尿病、肥満、喫煙など) により蓄積する細胞内ストレスや DNA 損傷を反映しているという知見が広まっている (von Zglinicki T. Nat Biotech 2003)。つまり、酸化ストレスの除去や生活習慣の改善によってテロメアの短縮を防ぎ、細胞や組織の老化速度を遅らせることができる可能性があり、実際に身体活動量や食習慣、ビタミンDの摂取量とテロメア長の関連が報告されている (Cherks LF, et al. Arch Int Med, 2008. Cassidy A, et al. Am J Clin Nutr 2010.)。百寿者は動脈硬化や糖尿病などの生活習慣病の罹患率が低く、健康長寿の代表と考えられる。百寿者の健康長寿の一因としてテロメア長が関連するかは世界的にも注目されている研究課題であるが (Sanders JL, Newman AB. Epidemiol Rev. 2013; 35: 112-31)、サンプル収集の困難さから大規模疫学調査における検証はなされていない。

### 2. 研究の目的

われわれの研究グループでは 2000 年から百寿者 (百歳高齢者) の調査、血液サンプルの収集を行っており、さらに 2007 年からは超高齢者 (85 歳以上) の包括調査 (平成 21 年科学研究補助金基盤 C 21590775) を開始し、世界でも類を見ない長寿者コホートを確立した。そこで、このコホートを用いて、テロメア長がヒトの究極の老化や、老年病、およびその発症基盤となる酸化ストレス・慢性炎症に関連するか、また高齢期の生活習慣によってテロメア長の短縮速度が変化するかを検討することが本研究課題の目的である。

### 3. 研究の方法

(1) 対象の収集 本研究の目的は人の究極の老化形質と末梢血テロメア長との関連を検証することである。そのためには百寿者コホートのみならず、それと比較する適切なコントロール群を設定する必要がある。そのため以下の 6 つの年齢群を設定した。

**A群:** 110 歳以上の超百寿者群 (n=22)。平成 22 年の厚生労働省による調査では日本全国で 53 名の超百寿者の生存が確認された。これは人口約 200 万人に一人の出現率に相当し、究極の長寿エリートと考えられる。

**B群:** 105-109 歳の百寿者群 (n=387)。100 歳以上の高齢者の中でも 105 歳まで生存する確率は 5% 程度であり、心血管性疾患やがんの既往が少なく、健康長寿の代表と考えられる。

**C群:** 100-104 歳の百寿者群 (n=275)。10 年間に及ぶ総死亡の追跡調査、炎症マーカー、代謝マーカー (アディポネクチンなど) のデータが完備しており、うち 50 名は継時的に血液サンプルを採取しており縦断的解析およびテロメア短縮速度の測定が可能である。

**D群:** 都心部の住民より無作為抽出した 85 歳以上の超高齢者群 (n=536)。すでに日本では女性の平均寿命は 85 歳を超えており、一般の高齢者が到達する年齢であるが、これまで 85 歳以上の超高齢者をターゲットにした疫学研究は極めて限られていた。そこでわれわれは詳細な栄養調査、運動習慣調査、運動機能、身体計測、頸動脈エコー、骨密度の評価を含む包括的超高齢者疫学研究 (TOOTH 研究科研費基盤 C) を立ち上げた。この対象者の酸化ストレス、炎症マーカーとテロメア長の関連について横断的および縦断的解析を行う。

**E, F群:** A, B 群については直系家族 (子供, E 群, n=167) および非血縁家族 (子供の配偶者, F 群, n=167) の血液も採取しており、テロメア長が遺伝的に規定されるか解析する。(2) 末梢血テロメア長 (LTL) の測定 本研究では LTL の測定精度が決定的に重要である。ニューカッスル大学加齢健康研究所 Thomas von Zglinicki 教授は RT-PCR 法による LTL 測定の第一人者であり、これまで多くの疫学調査でテロメア長と老年病との関連を検討している (Martin-Ruiz CM, et al. Aging cell 2005; 4: 287-90. Martin-Ruize C, et al. Ann Nrol 2006; 60: 174-80. Collerton J, et al. Eur Heart J, 2007; 28: 172-6.)。そこで von Zglinicki 教授を研究協力者として招き、テロメア長の測定はニューカッスル大学で一括して行った。LTL は Rt-PCR 法で 3 回測定しその平均値を用いた。

(3) 血液バイオマーカーの測定 加齢以外で LTL に影響を与える生物学的因子として慢性炎症、免疫老化があげられる。そこで interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-alpha (TNF-a), C-reactive protein (CRP) を炎症マーカーとして、サイトメガロウイルス (CMV) 抗体価、リンパ球表面抗原 (CD4, CD8, CD28) を免疫老化の指標として測定した。IL-6, TNF-a は市販の ELISA キットを用いて、CRP, CMV 抗体価、リンパ球 CD マーカーは検査会社 (株式会社 SRL) に外注して測定した。リンパ球表面抗原は採血直後の血液検体を用いて測定するため、105 歳以上の B 群のみで測定した。

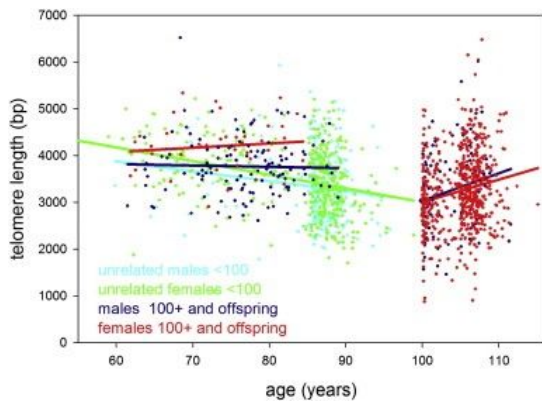
(4) 健康長寿の指標 健康長寿は単に寿命の

延長ではなく、身体機能や認知機能を保った寿命の長さで測られる。そこで ADL (Barthel index, BI)、認知機能 (min-mental state examination, MMSE) と生存期間を健康長寿の指標として測定した。

(5) 統計解析 各群間比較は ANOVA、頻度の比較は Cochran-Armitage 検定で検証した。測定値間の相関は男女、年齢を補正した partial correlation coefficient を求めた。生命予後とバイオマーカーの関連は Kaplan-meier 曲線、および多変量 Cox 回帰分析を行った。

#### 4. 研究成果

##### (1) 超高齢者の末梢血テロメア長



< 図 1 . 加齢と末梢血テロメア長 >

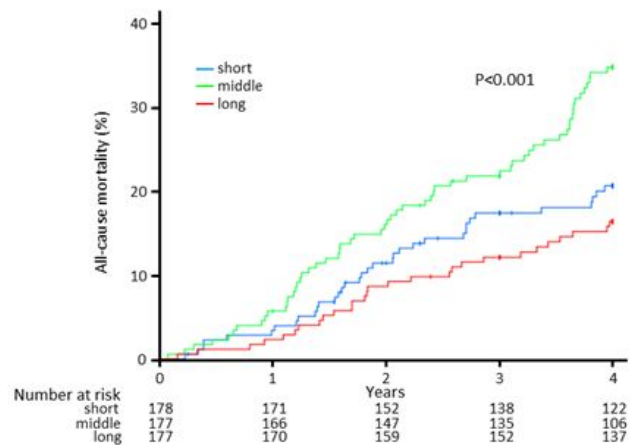
図 1 に対象者 1,554 名の LTL の年齢分布を示す。LTL は 70 歳 ~ 90 歳代まで加齢とともに短縮する傾向が認められた (図中の水色と黄緑色のライン)。しかし、100 歳高齢者では 90 歳代よりも LTL が長く、また 100 歳以降は加齢に伴う LTL の短縮は見られず、むしろ LTL は長くなる傾向が見られた (図中の赤と紺色のライン)。また、百寿者の直系家族 (子供) では非血縁家族よりも有意に LTL が長かった (赤と紺色のライン)。百寿者と直系、非血縁家族の LTL の関連を検討した結果、父-子間には LTL に有意な相関を認めた ( $r=0.390$ ,  $p=0.033$ ) が、母-子間、百寿者-非血縁家族間では LTL の相関は見られなかった。

(2) 末梢血テロメア長に影響を与える因子 全対象者において LTL と血液バイオマーカーの相関を性別で補正して比較すると、LTL は IL-6, TNF- $\alpha$  と負の相関を示した (それぞれ  $r=-0.166$ ,  $p=0.001$ ,  $r=-0.149$ ,  $p=0.007$ )。しかし、この関連は年齢によるところが大きく、100 歳以降では LTL と炎症マーカーとの有意な相関は消失した。

リンパ球 CD マーカーは 105 歳以上の 140 例においてのみ測定したが、LTL は免疫老化の指標である CD28 陽性率と有意な相関を認めた ( $r=0.270$ ,  $p=0.001$ )。その他に LTL は CD4 陽性率とも有意な相関を示した ( $r=0.246$ ,  $p=0.003$ )。免疫老化を促進する要因として注目されている CMV 抗体価は LTL と有意な関連は見られなかった。

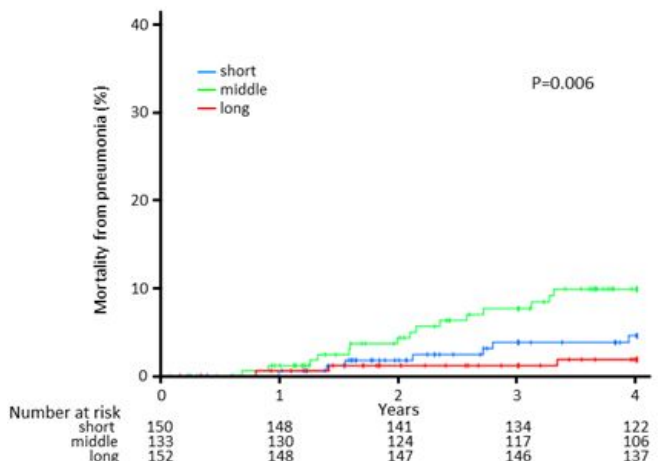
##### (3) 末梢血テロメア長と生命予後

生命予後は対象者の年齢によって大きく異なるため、85 歳 ~ 99 歳群、100 ~ 104 歳群、105 歳以上群の 3 群に分けて検討した。また、図 1 に示す通り、LTL も対象者の年齢によって異なるため、各年代別の 3 分位ごとに Kaplan-Meier 生存曲線を求めた。その結果、85 ~ 99 歳群では LTL が有意に予後と関連していた (図 2)。しかし、この関連は直線的ではなく、すなわち総死亡リスクは LTL が最も長い群で最低となったが、次いで LTL が最も短い群で低く、LTL が中間の群で死亡リスクが最も高かった。



< 図 2 . 85 ~ 99 歳群における LTL と総死亡との関連 >

さらに LTL と死因別死亡率の関連を検討すると、がんや心血管死とは全く関連がなかったが、肺炎による死亡率と有意な関連を認めた (図 3)。この場合も肺炎による死亡リスクは LTL が最も長い群で最低で、中間の群で最高であった。



< 図 3 . 85 ~ 99 歳群における LTL と肺炎による死亡との関連 >

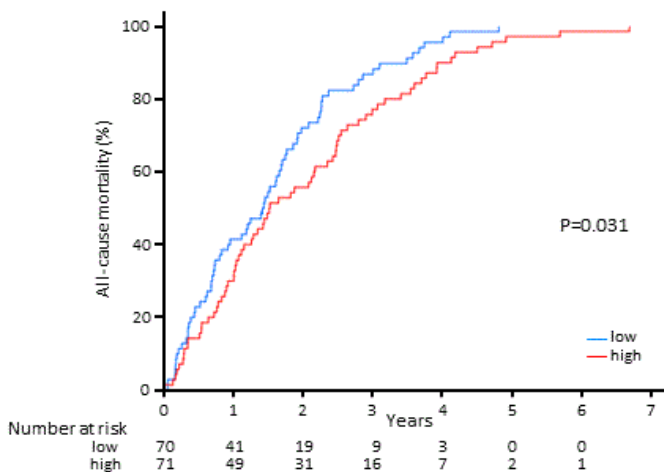
一方、LTL は 100 ~ 104 歳群、105 歳以上群で



は生命予後とは関連がなかった(データは示さず)。

そこで100歳以降の予後と炎症性サイトカイン、リンパ球CDマーカーとの関連を検討した。その結果、100~104歳群、105歳以上群のいずれの群でも予後と有意な関連があったのはTNF-aのみであった(それぞれlog rank p=0.003, p=0.008)。IL-6は105歳以上群では有意であったが、100~104歳群では有意ではなかった。

さらに105歳以上の140例について、リンパ球CDマーカーと生命予後を検討した結果、CD28陽性率が低い群の総死亡率が有意に高かった(図4)。



<図4. 105歳以上群におけるCD28陽性率と総死亡の関連>

#### (4)末梢血テロメア長とADL、認知機能との関連

健康長寿の要因としてのADL、認知機能とLTLの関連を検討した。その結果、LTLは85歳~99歳群、100~104歳群、105歳以上群の3群のどの群においてもADL、認知機能とは関連がなかった。

一方、100~104歳群、105歳以上群で生命予後と関連したTNF-aはいずれの群でもADLと有意に相関した。CD28陽性率は105歳以上群のADL、認知機能と関連がなかった。

#### (5)研究成果の総括

本研究で得られた科学的知見のうち、最も重要なものは100歳以降ではLTLの低下が起らず、むしろ105歳以上まで生存する超百寿者ではさらにLTLが長い傾向にある、ということである。長寿者のLTLについての知見はこれまで極めて限られている。95-105歳のAshkenazi Jewish 86名の研究ではこれらの長寿者ではLTLの短縮がみられないこと、また長寿者の直系家族でも加齢に伴うLTLの短縮が観察されないことが報告されている(Atzmon G, et al. PNAS 2010)。一方、イタリア人の105歳以上の超百寿者29人の調

査ではLTLは短くなることが報告されている(Tedone E, et al. Ex Gerontol 2014)。本研究では100歳以上684名、105歳以上387名、さらに110歳以上22名のLTLを測定し、究極の長寿者ではLTLの短縮が起らないことを示した。さらに、百寿者・超百寿者の直系子孫でも加齢に伴うLTLの低下が見られず、実際には80歳でも一般の高齢者60歳に相当するLTLを示した。つまり、テロメア長が維持される=細胞老化が起りにくいことが長寿家系の特徴であることが示唆された。これは世界の長寿研究において画期的なインパクトを与えるものと考えられる。

次いで、LTLが85~99歳群では肺炎の死亡率と関連し、105歳以上ではCD28すなわち免疫老化の指標と相関することも重要な知見である。2003年のLancetに報告された論文ではLTLは心血管病死のリスクと関連するとともに、それ以上に感染症による死亡リスクと関連していた。我々の検討から105歳以上でテロメアが短い人はCD28陽性率が低く、免疫老化が進んでいると考えられた。全体として90歳よりも100歳、さらに105歳でLTLが長くなっていたことは究極の長寿者では免疫老化が起りにくいことを示唆している可能性がある。しかし、この所見を確認するのは他の年代においてもLTLがCD28と関連するのか、またCD28陽性率が生命予後と関連するのか、検証する必要がある。

TNF-aが100歳以降の生命予後を規定する、という知見も重要である。TNF-aは虚弱高齢者、施設入居高齢者の生命予後を規定すること、また100歳以上のADLと相関することからも虚弱やサルコペニアを介して100歳以降の生命予後を規定している可能性が考えられる。興味深いことにLTLやCD28はTNF-aやADLとは関連しないことから、これらの免疫指標は虚弱やサルコペニアと関連がないと考えられる。これが100歳以上の長寿を達成した人の特徴であるのか、あるいは高齢者の普遍性であるかはさらに他の年代の高齢者研究の結果を待つ必要がある。

本研究では100歳以上の高齢者のLTLについて大変意義のある知見を見出したが、LTLは100歳以降の生命予後やADLなど健康長寿指標とは全く関連がみられなかったことから、LTLの予後予測バイオマーカーとしての役割は限定的と考えられる。

以上の内容はArai Y et al. Inflammation, But Not Telomere Length, Predicts Successful Ageing at Extreme Old Age: A Longitudinal Study of Semi-supercentenarians. Ebiomedicine 2015; 2: 1549-58.に論文掲載された。

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計13件)

1. Arai Y et al. Inflammation, But Not Telomere Length, Predicts Successful Ageing at Extreme Old Age: A Longitudinal

Study of Semi-supercentenarians. *Ebiomedicine* 2015; 2: 1549-58. 査読有

2. Arai Y, Inagaki H, Takayama M, Abe Y, Saito Y, Takebayashi T, Gondo Y, Hirose N. Physical independence and mortality at the extreme limit of lifespan: Supercentenarians study in Japan. *J Gerontol A Bio Sci Med Sci* 2014; 69: 486-494. doi: 10.1093/gerona/glt146 査読有.

3. Iinuma T, Arai Y, Abe Y, Takayama M, Fukumoto M, Fukui Y, Iwase T, Takebayashi T, Hirose N, Gionhaku N, Komiyama K. Denture Wearing during Sleep Doubles the Risk of Pneumonia in the Very Elderly. *J Dent Res*. 2015; 94(3 Suppl): 28S-36S. doi: 10.1177/0022034514552493 査読有.

4. Horio E, Kadomatsu T, Miyata T, Arai Y, Hosokawa K, Doi Y, Ninomiya T, Horiguchi Y, Endo M, Tabata M, Tazume H, Tian Z, Takahashi O, Terada K, Takeya M, Hao H, Hirose N, Minami T, Suda T, Kiyohara Y, Ogawa H, Kaikita K, Oike Y. The role of endothelial cell-derived ANGPTL2 in vascular inflammation leading to endothelial dysfunction and atherosclerosis progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014 Apr;34(4):790-800. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.303116 査読有.

5. Benigni A, Orsio S, Noris M, Iatropoulos P, Castaldi D, Kamide K, Rakugi H, Arai Y, Todeschini M, Ogliari G, Imai E, Gondo Y, Hirose N, Mari D, Remuzzi G. Variations of the angiotensin II type 1 receptor gene are associated with extreme human longevity. *Age* 2013; 35: 993-1005. doi: 10.1007/s11357-012-9408-8. 査読有.

6. Takayama M, Arai Y, Sasaki S, Hashimoto M, Shimizu K, Abe Y, Hirose N. Association of marine-origin n-3 polyunsaturated fatty acids consumption and functional mobility in the community-dwelling oldest old. *J Nutr Health Aging* 2013; 17(1): 82-9. doi: 10.1007/s12603-012-0389-1. 査読有.

7. 新井康通, 広瀬信義. 基礎老化の所見の臨床への応用: 超百寿者研究の可能性について. *日老医誌*. 2013; 50(3): 356-358. 査読有.

8. 新井康通, 広瀬信義. 百寿者の身体機能、病歴と生命予後. *Clinical Calcium* 2013; 23(1): 45-50. 査読有.

9. Yagi T, Kosakai A, Ito D, Okada Y, Akamatsu W, Nihei Y, Nabetani A, Ishikawa F, Arai Y, Hirose N, Okano H, Suzuki N. Establishment of induced pluripotent stem cells from centenarians for neurodegenerative disease research. *PLoS One*. 2012;7(7):e41572. doi:

10.1371/journal.pone.0041572 査読有.

10. Oguro R, Kamide K, Katsuya T, Akasaka H, Sugimoto K, Congrains A, Arai Y, Hirose N, Saitoh S, Ohishi M, Miura T, Rakugi H. *Exp Gerontol*. A single nucleotide polymorphism of the adenosine deaminase, RNA-specific gene is associated with the serum triglyceride level, abdominal circumference, and serum adiponectin concentration. 2012, 47(2):183-7. doi: 10.1016/j.exger.2011.12.004 査読有.

11. Robine JM, Herrmann FR, Arai Y, Willcox CD, Gondo Y, Hirose N, Suzuki M, Saito Y. Exploring the impact of climate on human longevity. *Exp Gerontol* 2012; 47(9):660-71. doi: 10.1016/j.exger.2012.05.009 査読有.

12. Arai Y, Hirose N. Adiponectin and healthy aging in centenarians. *Anti-aging Med* 2012; 9: 1-5. 査読有.

13. Iinuma T, Arai Y, Fukimoto M, et al. Maximum Occlusal Force and Physical Performance in the Oldest Old: The Tokyo Oldest Old Survey on Total Health (TOOTH). *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 68-76. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03780.x 査読有.

〔学会発表〕(計 13 件) 筆頭演者のみ

1. Arai Y. Clinical characteristics of Supercentenarians (招聘講演). The 8<sup>th</sup> International Gastrointestinal Consensus Symposium (招聘講演). 2015.2.14. Keio Plaza Hotel, Tokyo.

2. 新井 康通. 百寿者から学ぶ健康長寿: 遺伝子から生活習慣まで. 骨と Ca クラスタ・ミニトリート (招聘講演). 2015.1.25. 徳島大学, 徳島.

3. Arai Y. Supercentenarians as a model of healthy aging. Kickoff Symposium on Center for Sensorimotor & Neural Science in the Unprecedented Aging Society (招聘講演). 2014.12.7. Kumamoto University, Kumamoto.

4. 新井 康通. 百寿者および85歳高齢者を対象としたコホート研究. 日本老年医学会総会. 2014.6.19. 福岡国際会議場, 福岡.

5. 新井 康通. お口の健康と栄養面から考える健康長寿. 日本口腔外科学会公開シンポジウム (招聘講演). 2014.5.9. 京王プラザホテル, 東京.

6. Arai Y. The Tokyo Oldest Old Survey on Total Health: Japanese experience. The 1<sup>st</sup> Tulip Meeting. 2014.4.7. Leiden, Netherland

7. Arai Y, Hirose N. Clinical phenotypes of supercentenarians in Japan. International Centenarian Conference. 2013.6.29. Sunchang, South Korea.

8. Arai Y, Inagaki H, Hirose N, Gondo Y, Abe Y, Takayama M. Clinical and functional phenotypes of supercentenarians in Japan.

20<sup>th</sup> IAGG: World Congress of Gerontology and Geriatrics. 2013.6.27. Seoul, South Korea.

9. Arai Y, Iinuma T, Jagger C, The R, Gusseklou J(シンポジウム発表). The contribution of oral health to malnutrition in the very old. In submitted symposium "What it means to be very old: a comparison of countries and cultures". 20<sup>th</sup> IAGG: World Congress of Gerontology and Geriatrics.2013.6.24. Seoul, South Korea.

10. 新井康通. 加齢は動脈硬化と危険因子の関連を修飾するか? 超高齢期における動脈硬化症の発症・進展に関する要因の包括的検討 (ノバルティス老化および老年医学研究基金 2011 年度受賞者講演). 第 55 回日本老年医学会学術集会. 2013.6.3-5.大阪国際会議場, 大阪.

11. 新井康通. 基礎老化の臨床への応用 (シンポジウム発表). 第 54 回日本老年医学会学術集会.2012.6.28.東京国際フォーラム, 東京.

12. 新井康通. 長寿と臨床栄養学: 変遷と現状 (シンポジウム発表). 第 11 回日本臨床栄養学会学術集会. 2012.10.4.都市センターホテル, 東京.

13. Arai Y. Overview of human longevity research (招聘講演). 2<sup>nd</sup> International Congress on Gerontology & Geriatric Medicine. 2012.2.27. New Delhi, India.

#### 〔図書〕(計 1 件)

Gondo Y, Arai Y, Hirose N. Wellbeing in the oldest old and centenarians in Japan. In *Wellbeing in later life: Wellbeing: A Complete Reference Guide*, volume . Ed Kirkwood TBL & Cooper CL. West Sussex, England, John Wiley & Sons, Ltd, 2013.

#### 〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

#### 〔その他〕

##### ホームページ

1. 慶應義塾大学医学部ホームページにて百寿者研究を紹介.

<http://www.hosp.keio.ac.jp/annai/shinryo/supercentenarian/>

2.元陸上競技選手 為末 大氏と百寿者研究についての対談をウェブサイトに掲載「百寿者という選ばれし人たち、その秘訣を探る」<https://newspicks.com/news/921880/>

3.日経電子版.百寿者調査でわかってきた知られざる長生きの世界

<http://www.nikkei.com/article/DGXMZ084291440S5A310C1000000/>

4. Keio Research Highlight にて研究内容を

英文で掲載

<http://research-highlights.keio.ac.jp/article/56/the-secret-to-successful-aging>

マスコミ取材

2014.10.15. NHK クローズアップ現代

2015.1.7.中日新聞

2015.1.17.日本経済新聞

2015.3.30.庄内日報

2015.4.13.テレビ朝日 スーパーJチャンネル

2015.8.6.JSTサイエンスポータル(オンラインニュース)

2015.8.9. Forbes on line

2015.8.10.読売新聞朝刊

2015.8.14.Financial Times on line 版.

2015.10.19.NHK きょうの健康. メディカルジャーナル「解明進む長寿の秘訣」

2015.10.22.毎日新聞朝刊

2016.1.3.日経新聞朝刊.

#### 市民公開講座

1. 新井康通. フレイル予防. 超高齢期のからだの健康. 2015.3.15. 鶴岡メタボROOMキャンパス, 山形県鶴岡市.

2. 新井康通. 百寿者から学ぶ健康長寿の秘訣. 藤沢市民公開講座「いきいきシニアライフ」2015.3.28.アクロス辻堂, 藤沢市.

#### 6. 研究組織

##### (1)研究代表者

新井 康通 (ARAI YASUMICHI)

慶應義塾大学医学部・専任講師

研究者番号: 20255467

##### (2)研究分担者

広瀬 信義 (HIROSE NOBUYOSHI)

慶應義塾大学・医学部・特別招聘教授

研究者番号: 90142421

##### (3)連携研究者

なし

##### (4)研究協力者

Thomas von Zglinicki

Institute of Ageing and Health,  
Newcastle University

高山美智代 (TAKAYAMA MICHIO)

慶應義塾大学・医学部・特任講師

研究者番号: 60265824