

iPS細胞について ～現状と臨床応用への展望～

船員保険健康管理センター
診療検査部長 高木重人



自己紹介



- 1991 横浜市大医学部卒業 藤沢市民病院臨床研修医
- 1993 横浜市大第一内科入局 呼吸器内科を専攻 大学病院や関連病院(横浜南共済病院、関東労災病院、横浜市大救命救急センターなど)に勤務
- 2002 船員保険健康管理センターへ就職 現在に至る
健診、人間ドックなどを通じた予防医学、禁煙支援活動
産業医活動(嘱託産業医約15社)
- 所属学会など: 日本内科学会認定総合内科専門医、日本呼吸器学会専門医、日本アレルギー学会専門医、日本禁煙学会認定専門指導者、人間ドック健診指導医、日本医師会認定産業医



船員保険健康管理センター



所在地：神奈川県横浜市保土ヶ谷区

施設検診受診者数：年間2万人

〔人間ドック；1万人、

〕生活習慣病検診、定期健診など；1万人



レントゲン車10台保有

巡回健診受診者数：年間12万人

当センター人間ドックの流れ

2008年度まで

待ち
時間

7: 00	7: 30	8: 00	9: 00	10: 00	11: 00	12: 00	13: 00	14: 00
開 門	受 付 開 始	検査		昼食		結果 説明		
		検査		昼食		結果 説明		
		検査			昼食		結果 説明	

当センター人間ドックの流れ

2009～2012年度まで

待ち
時間

7:00	7:30	8:00	9:00	10:00	11:00	12:00	13:00	14:00
開門	受付開始	検査		昼食			講話	結果説明
		検査		昼食				結果説明
		検査			昼食			結果説明

講話で取り上げたテーマ

- 吸わない人にも知ってほしいタバコの話
 - 熱中症について
 - 新型インフルエンザについて
 - 受動喫煙による健康障害について
 - 長生きの秘訣
 - 放射線による健康障害について
 - iPS細胞について
 - PM2.5～微小粉塵による健康障害について
- etc. ...

当センター人間ドックの流れ 2013年度～

		待ち時間										
7:00	7:30	8:00		9:00		10:00		11:00		12:00		13:00
開門	受付開始	検査				昼食	結果説明					
				検査			昼食	結果説明				
				検査				昼食	結果説明			

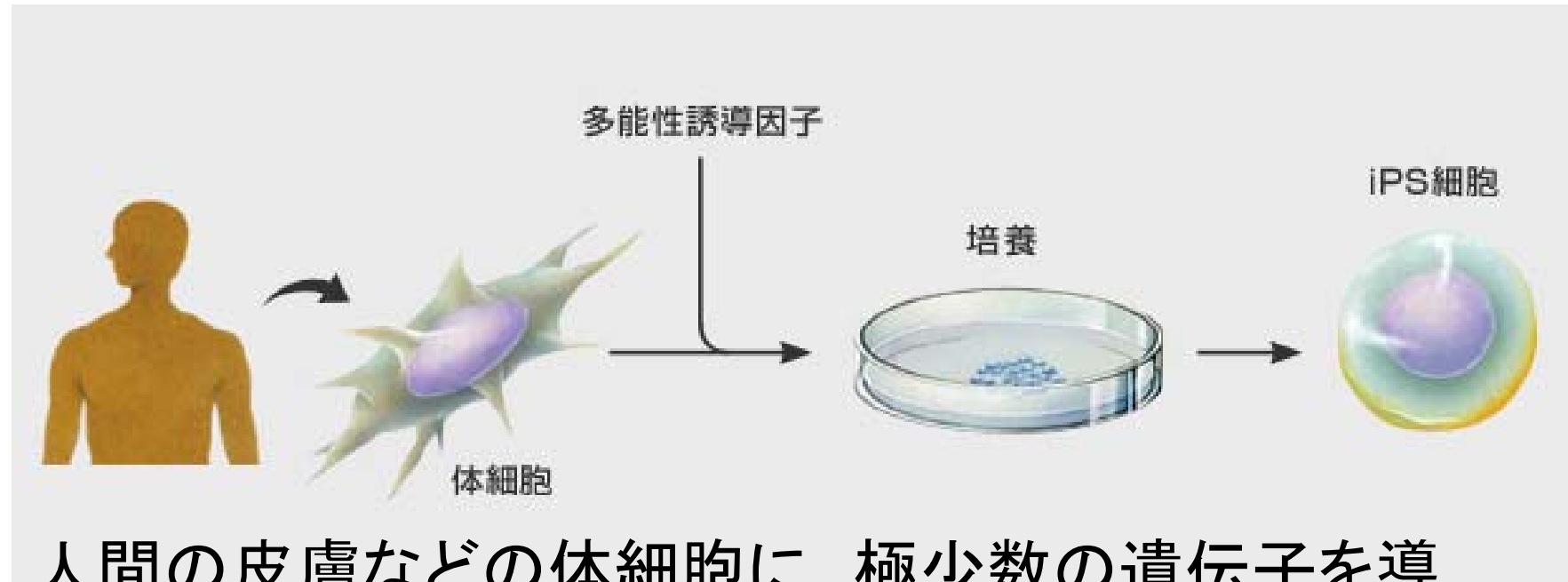
従来の昼休み時間中にも結果説明を行うことで待ち時間を大幅に短縮
ただし講話は廃止

今日の話

- iPS細胞の基礎知識
- iPS細胞の活用
 - ①難病メカニズムの解明
 - ②治療薬開発の加速
 - ③再生医療への適用
- iPS細胞の問題点、今後
- (長生きの秘訣)

iPS細胞の基礎知識

iPS細胞の樹立(2006年、山中伸弥教授)



人間の皮膚などの体細胞に、極少数の遺伝子を導入し、数週間培養することによって、様々な組織や臓器の細胞に分化する能力とほぼ無限に増殖する能力をもつ多能性幹細胞に変化

→人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cell:

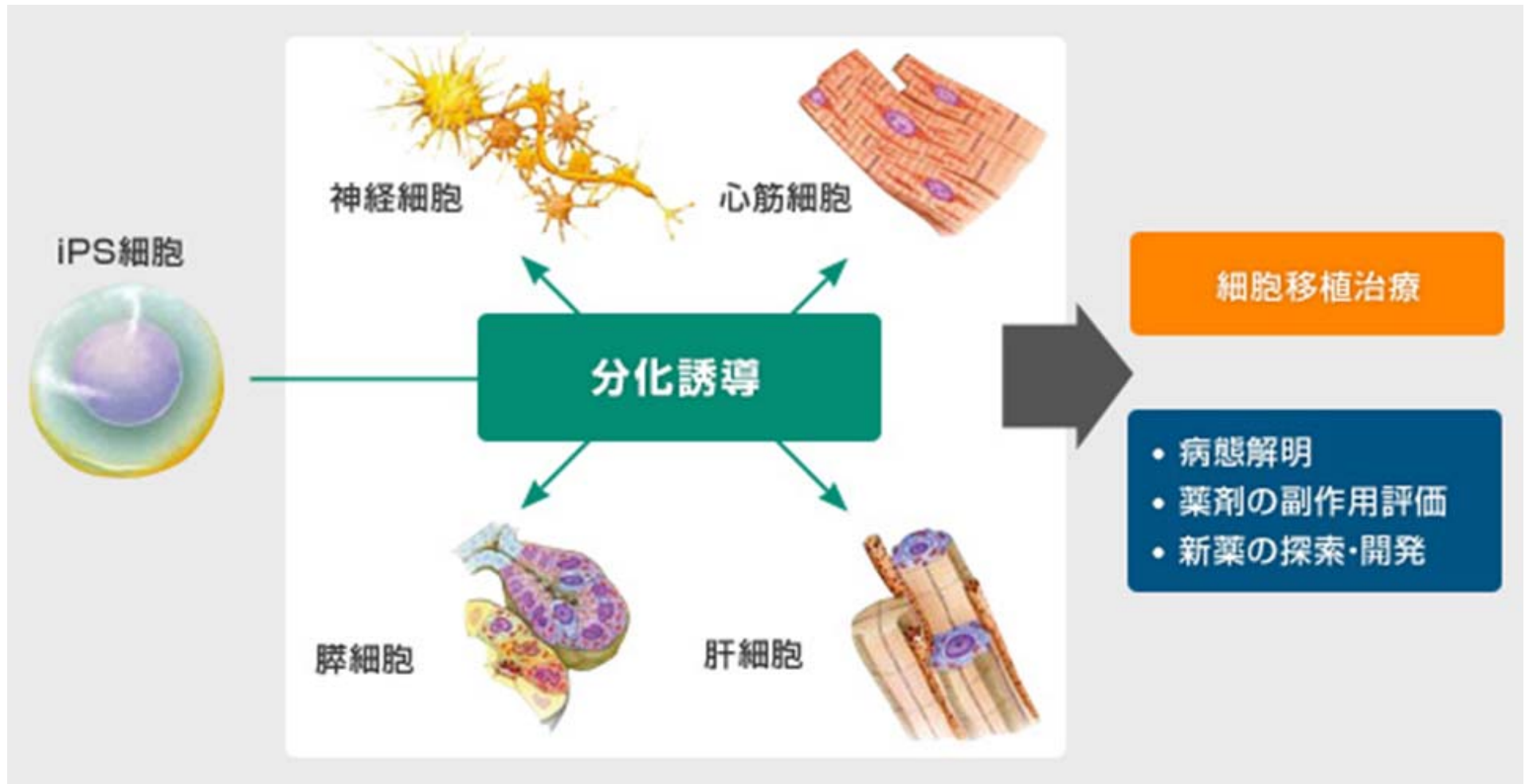
iPS細胞)

閑話休題

Q: すごい発見だね。でもなんでiだけ小文字なの？

A: 山中教授が、その当時人気だった携帯音楽プレーヤー「iPod」をまねて最初のiを小文字にしたのよ。

iPS細胞の可能性





カール16世グスタフ国王からメダルと賞状を手渡される山中教授
Copyright (C) Nobel Media AB 2012 Photo: Alex Ljungdahl

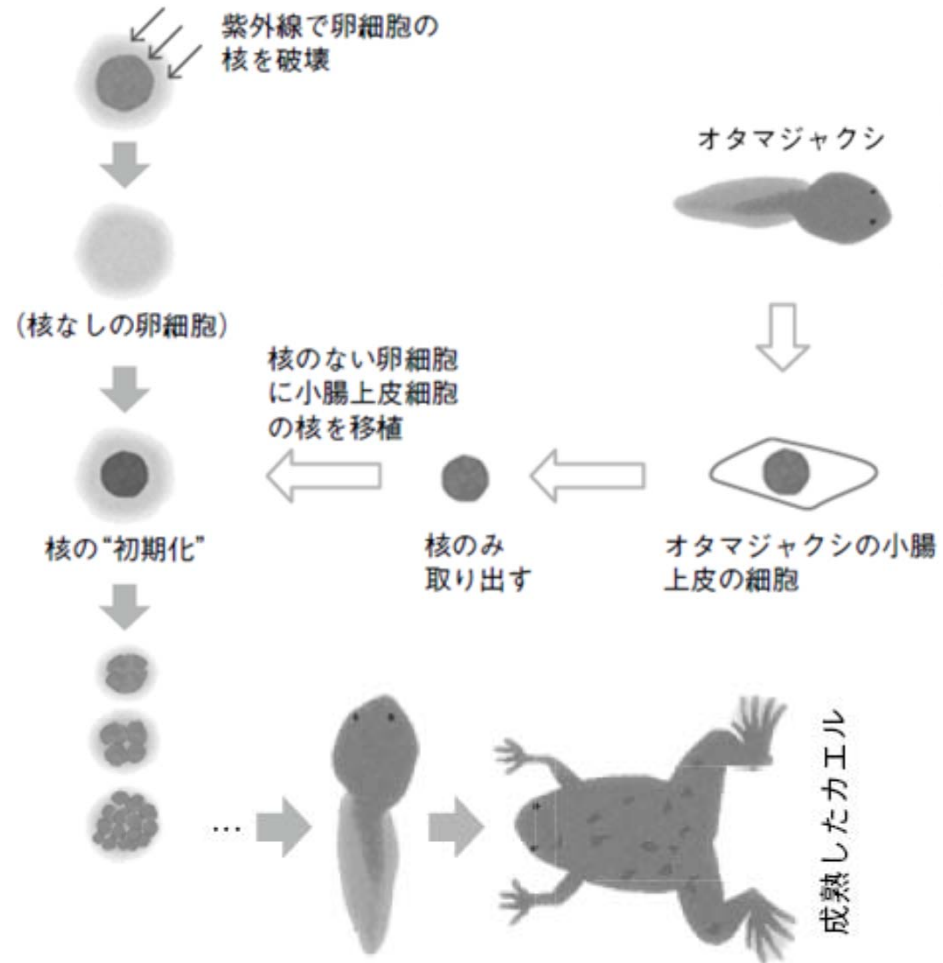
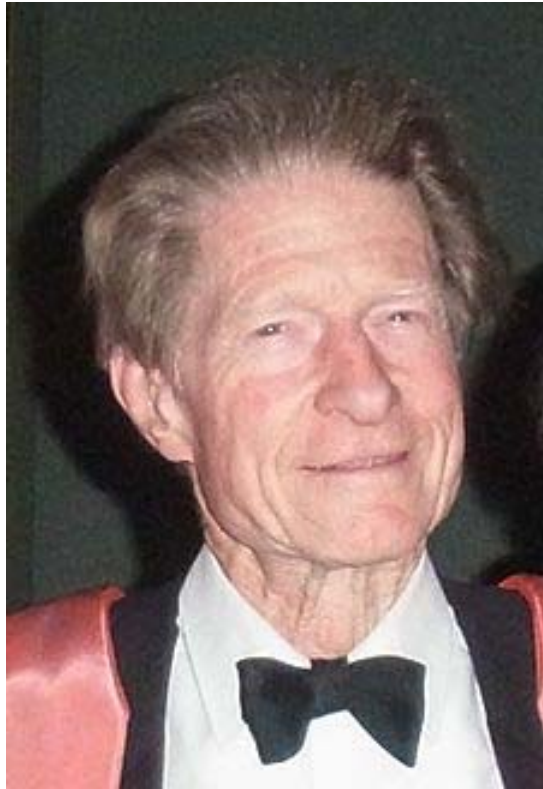
iPS細胞ノーベル賞の授賞理由

- 「成熟した細胞が初期化されることを発見した」
- 医学的な可能性よりも、**細胞の初期化**に関する基礎的な研究の成果として評価

細胞の初期化研究の歴史

- 1962年: ジョン・ガードナー博士 体細胞核移植実験
- 1981年: マウス胚性幹細胞 (embryonic stem cell: **ES細胞**) の樹立
- 1997年: クローン羊ドリー誕生
- 1998年: ヒトES細胞の樹立
- 2006年: iPS細胞の樹立

ジョンガードン博士の核移植実験(1962年)

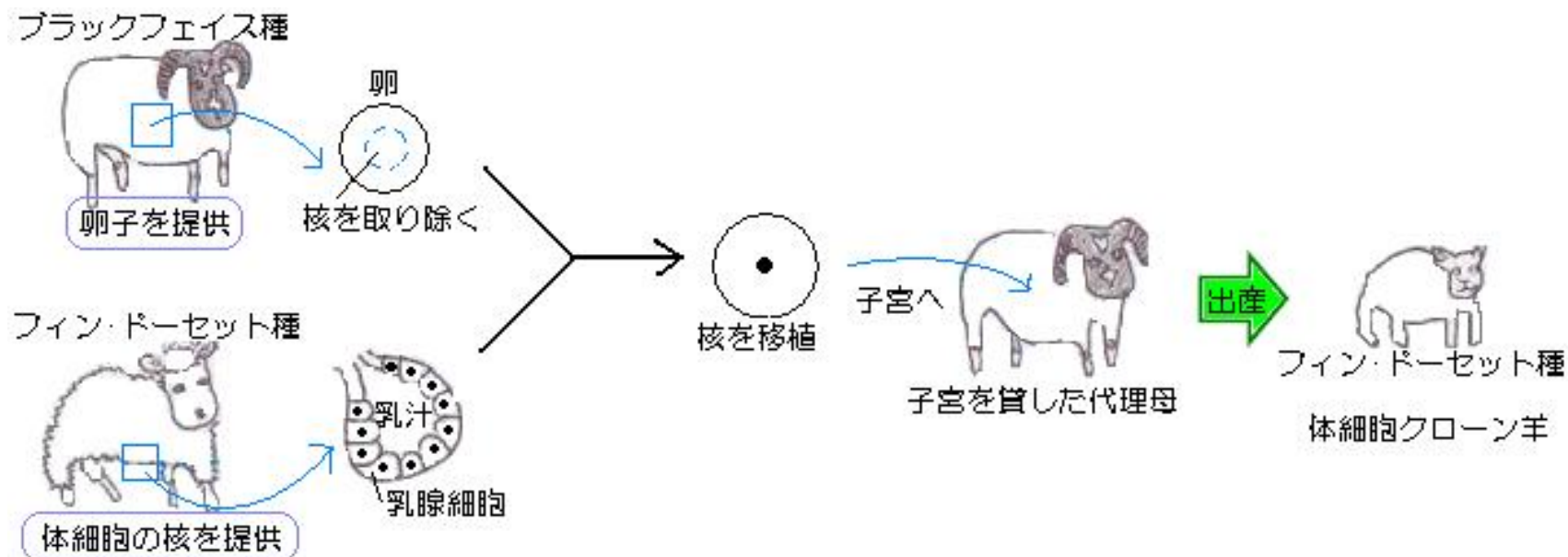


成熟した体細胞の核も初期化可能→クローンカエルの誕生

ガードン博士の研究から分かったこと

- 体細胞は同じ遺伝情報(体中の細胞すべてを形作る設計図)を持っている
- 卵の細胞質には体細胞を初期化させる驚くべきパワーがある

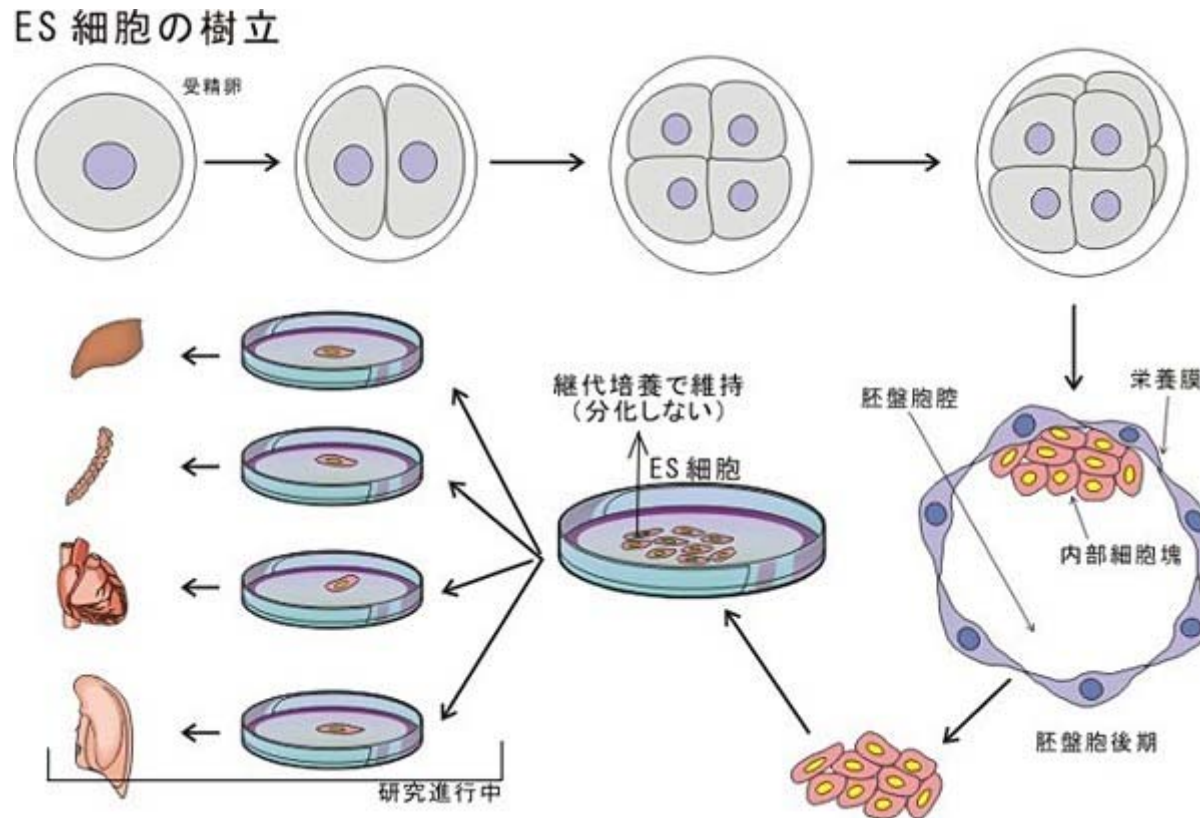
クローン羊ドリーの誕生(1997年)



哺乳類でも細胞の初期化が可能であることを実証

ES細胞の樹立(1981年)

イギリス マーティン・エバンス博士 マウスの胚盤胞からES細胞 (embryonic stem cell: 胚性幹細胞)を樹立:あらゆる組織の細胞に分化することが可能。



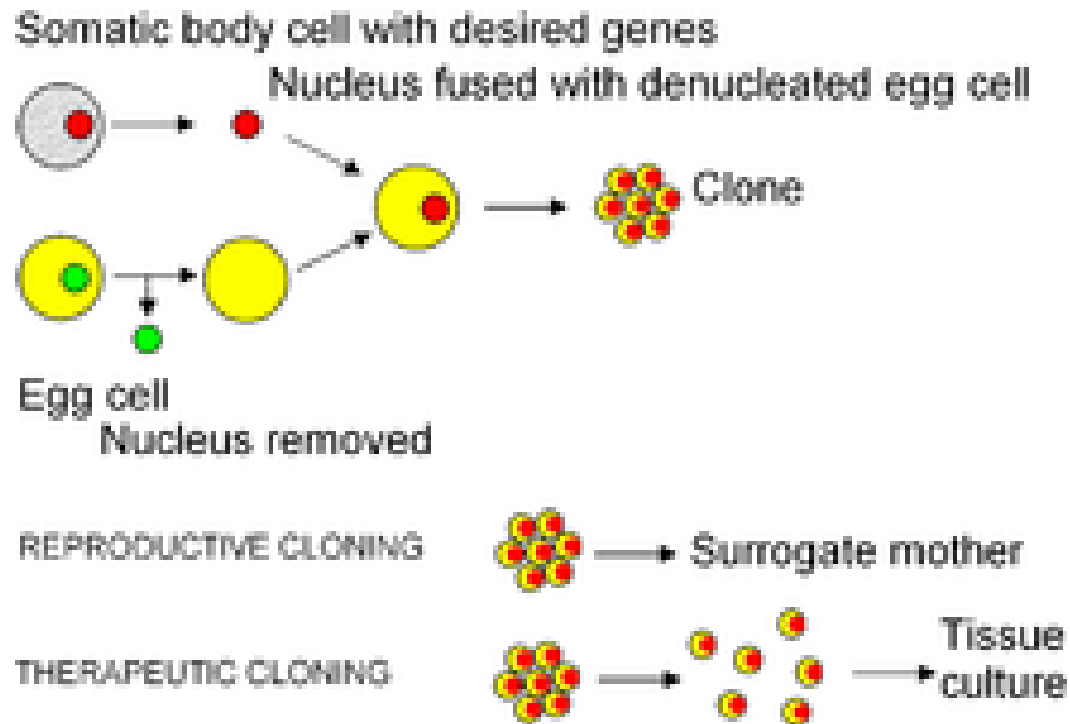
ヒトES細胞の樹立(1998年)

アメリカ ジェームズ・トムソン教授

- 難治性疾患に対する細胞移植治療などの再生医療への期待
- 子になるはずの受精卵を壊すことに**倫理的、宗教的な問題**:各国がES細胞研究に規制
- 他人のES細胞から作った組織や臓器の細胞を移植した場合、**拒絶反応**が起こる

ES細胞論文不正事件

- 2004年、黄禹錫(ファン・ウソク)教授 ヒトクローン胚からES細胞を樹立と発表
→翌年にねつ造と判明



iPS細胞の活用法①

難病メカニズムの解明

- 難治性疾患の患者の体細胞からiPS細胞を作り、それを神経、心筋、肝臓、膵臓などの患部の細胞に分化させます。
- その患部の細胞の状態や機能がどのように変化するかを研究することで、今までわからなかった病気の原因が解明できる可能性があります。

疾患特異的iPS細胞の樹立

- ALS (筋萎縮性側索硬化症)



- CINCA (慢性乳児神経皮膚関節炎) 症候群

筋萎縮性側索硬化症

ALS: amyotrophic lateral sclerosis

- 重篤な筋肉の萎縮と筋力低下をきたす**原因不明**の神経変性疾患
- 極めて進行が速く、半数ほどが発症後3年から5年で呼吸筋麻痺により死亡する(人工呼吸器の装着による延命は可能)
- 人口10万人当たり1~2人程度が発症
- 好発年齢は40代から60代で、男性が女性の2倍
- 90%程度が遺伝性を認められない孤発性である。残り10%程度の遺伝性ALSでは、一部の症例に原因遺伝子が同定されている

患者さん由来iPS細胞でALS病態解明 治療薬シーズを発見(2012.8.2 京都大学)

- ALSは病態に未解明の部分が多いために、治療薬開発が進んでいなかった
- ALS患者の細胞から樹立したヒトiPS細胞を用いて、ALS患者の病態を細胞レベルで再現するモデルを構築し、これまで知られていなかったALSの病態の一端を明らかにした
- ALS患者のiPS細胞を用いた世界で初めてのALS治療薬シーズの発見である
- ALSの新薬開発や発症メカニズムの解明にとって大きな一歩である。この成果は、ALSの病態の解明や治療薬の開発等に役立つことが期待されている

もう少し医学的な説明

- 本研究では、TDP-43というタンパク質をコードする遺伝子に変異を持つ家族性のALS患者さんから樹立したiPS細胞を用いて、運動ニューロンを分化誘導しました(ALS運動ニューロン)
- このALS運動ニューロンには、ALS病理組織の運動ニューロン内で見られるものと類似の、タンパク質の凝集体が観察されました
- さらに、ALSに罹患していない運動ニューロンと比較して、突起が短く、ストレスに対して脆弱になっていました
- TDP-43というタンパク質は、健常な状態ではRNAに結合して、RNAの合成・運搬など、RNA代謝に関与するとともに、TDP-43自身の発現量を自己調節していることが知られています
- ALS運動ニューロンの遺伝子解析から、ALSではTDP-43の自己調節が異常をきたして、運動ニューロン内でTDP-43の発現量が増加し、神経細胞骨格の遺伝子発現や、RNA代謝に関連する分子の遺伝子発現に異常が生じていることを見いだしました
- そこで、RNA代謝を調節することが知られている化合物をALS運動ニューロンに作用させたところ、それらの化合物の中でアナカルジン酸と呼ばれる化合物によって、TDP-43の発現量が低下し、ALS運動ニューロンのストレスに対する脆弱性が改善され、神経突起の長さが回復することを発見しました。
- 以上の結果から、ALS患者さん由来のiPS細胞から分化誘導した運動ニューロンは、ALSの治療薬シーズを探索する病態モデル系として有効であることが示され、今後の新薬開発を大きく加速することが期待されます。

コントロール運動ニューロン

ALS運動ニューロン

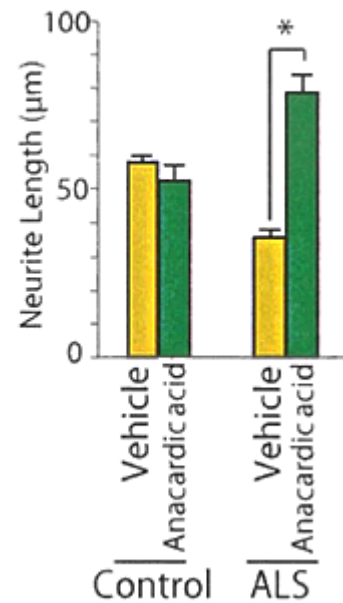
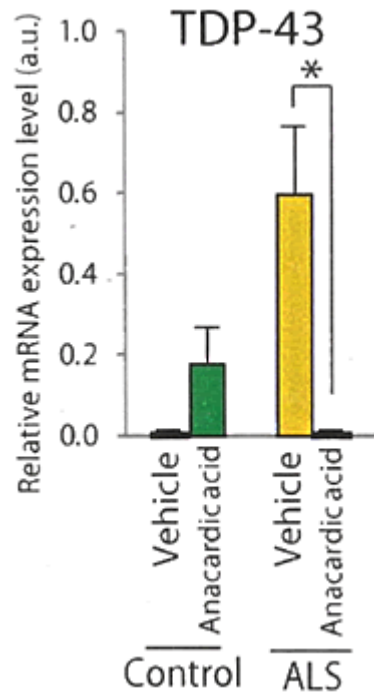
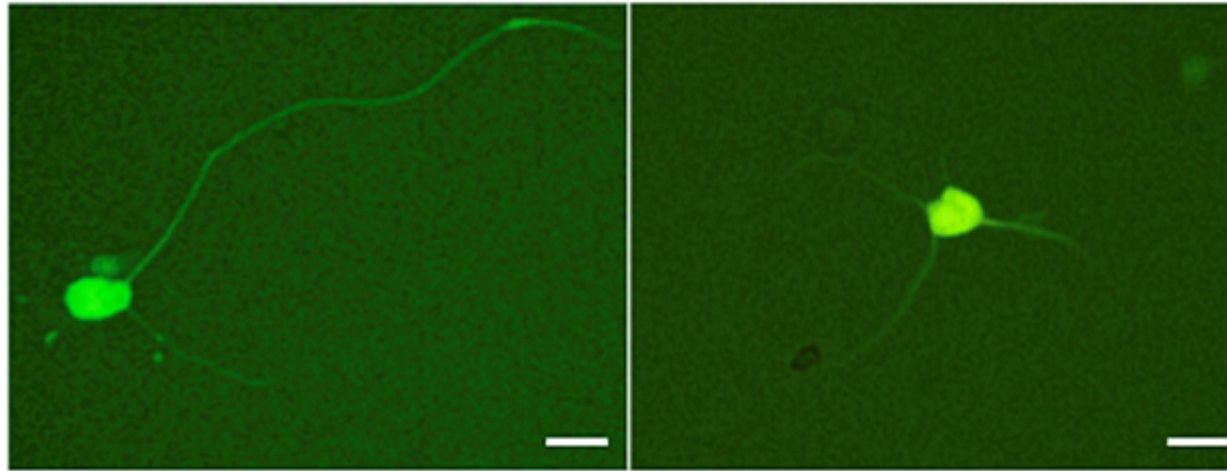


Fig. 2 アナカルジン酸の効果
左: TDP-43 mRNA量
右: 神経突起の長さ

アナカルジン酸添加により、ALS運動ニューロンでTDP-43のmRNA量が減少し、神経突起の長さが伸びています。

てんかん患者からiPS細胞作成に成功、 新薬開発へ加速も(2013.5.2)

てんかん患者の皮膚細胞から、iPS細胞を作って神経細胞に成長させ、脳内で起きている病態を再現することに成功したと、福岡大と慶応義塾大のチームが発表。

チームは、薬で発作が抑えられない難治てんかんのうち、乳児に突然発症する「ドラベ症候群」の患者の皮膚細胞からiPS細胞を作り、複数の神経細胞に成長させた。

電気信号の測定などにより、脳の抑制機能を担う細胞で電気活動が低下していることが分かった。てんかんの仕組みの解明や、新たな治療の開発につなげたいとしている。

てんかんは多様な発作が起きる脳の疾患で、全人口の1%が発症するとされる。

iPS細胞の活用法②

治療薬開発の加速

- iPS細胞の技術によって作り出した病気の細胞を利用すれば、人体ではできないような薬剤の有効性や副作用を評価する検査や毒性のテストが可能になり、新しい薬の開発が大いに進むと期待
- テーラーメイド医療への期待

創薬のプロセス

- 基礎研究(2~3年)

疾患メカニズムの解明、ターゲット検索、病態モデルの構築、スクリーニング、化合物の最適化

- 前臨床試験(3~5年)

薬効薬理試験、薬物動態試験、安全性薬理試験、一般毒性試験、特殊毒性試験

- 臨床試験(3~7年)

治験; 第1相試験、第2相試験、第3相試験

- 承認申請(1~2年)

医薬品医療機器総合機構(PMDA)による申請データと原資料の照合、チーム審査、専門協議

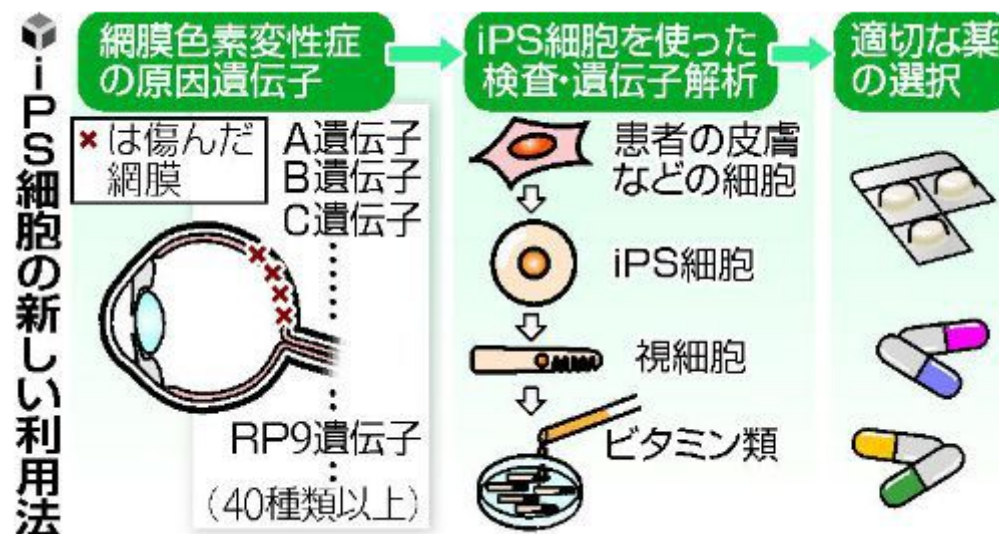
厚生労働省: 薬事・食品衛生審議会、審査管理課(承認の最終判断)

赤字がiPS細胞の活用により期間の短縮が特に期待される場所

薬効個人差 iPSで確認(2013.1.7)

網膜色素変性症患者5人の皮膚からそれぞれiPS細胞を作製。培養した視細胞がその機能を失って数が減るなど病態を再現したうえで、作製した5人の視細胞に、治療効果があるとされる数種類のビタミン剤を投与した。その結果、2人はビタミンEで視細胞の減少を抑えられたが、残る3人は逆に細胞の減少が速まり、症状を悪化させることが分かった。薬効のあった2人はいずれも「RP9」という遺伝子が欠損。害があった3人は、別の遺伝子に異常があった。

多くの患者からiPS細胞を作って薬の効き具合に関するデータを蓄積し、遺伝子診断と組み合わせれば、患者一人ひとりに合った薬を選ぶ『テーラーメイド医療』が実現できる可能性がある

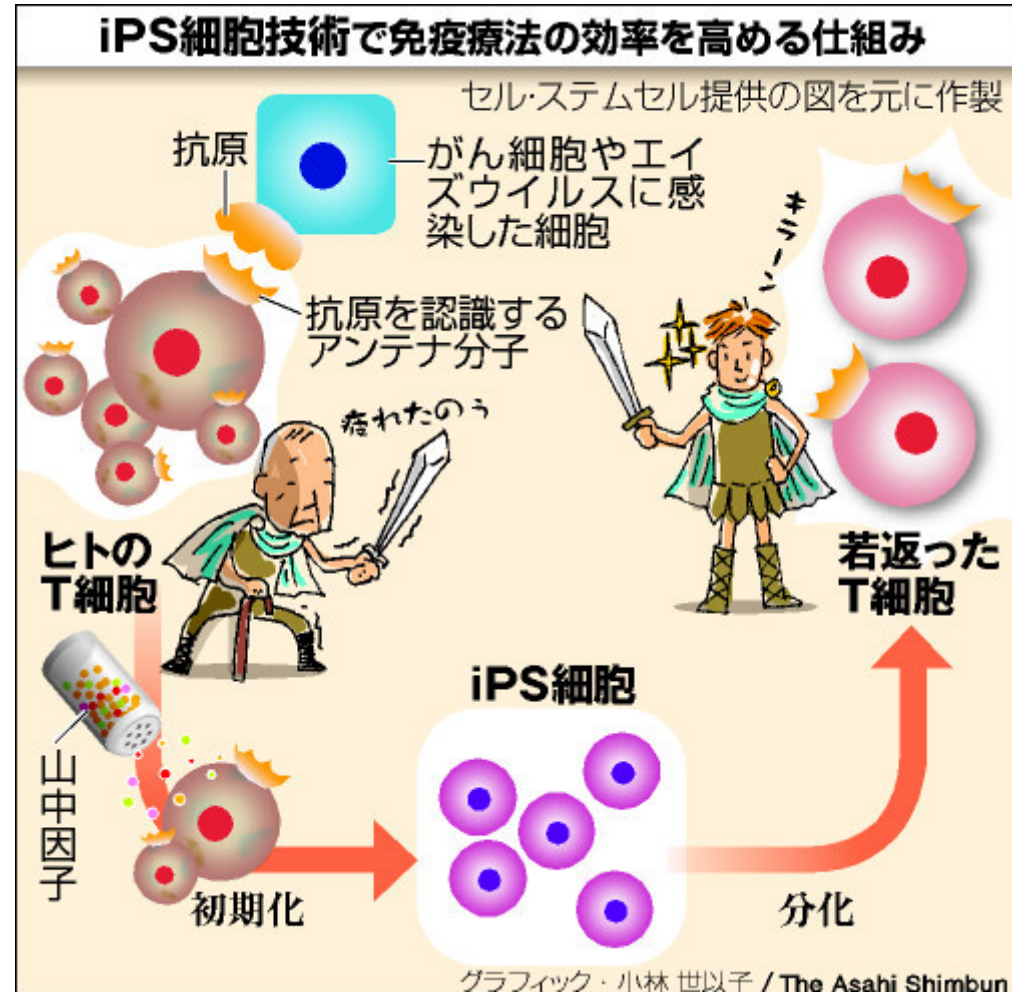


iPS、がんやエイズ治療に応用も 免疫細胞「若返り」(2013.1.4)

免疫療法では、がん細胞や感染細胞を認識するT細胞を体外で増やして患者に戻すが、もともと数が少なく、1~2週間とされる寿命を終えつつあるものもあるため、効果は限定的だ。

理化学研究所の河本宏チームリーダーらのチームは、皮膚がんの一種、悪性黒色腫の患者のT細胞に「山中因子」と呼ばれる遺伝子を入れて「初期化」し、[iPS細胞](#)を作った。

さらに「分化」という操作でT細胞に戻したら、98%以上ががん細胞の抗原を認識でき、生まれたばかりの元気な状態になっていた。[iPS細胞](#)から何万倍ものT細胞を量産できるという、数の少なさの問題も克服できる



iPS細胞の活用法③

細胞移植治療などの再生医療

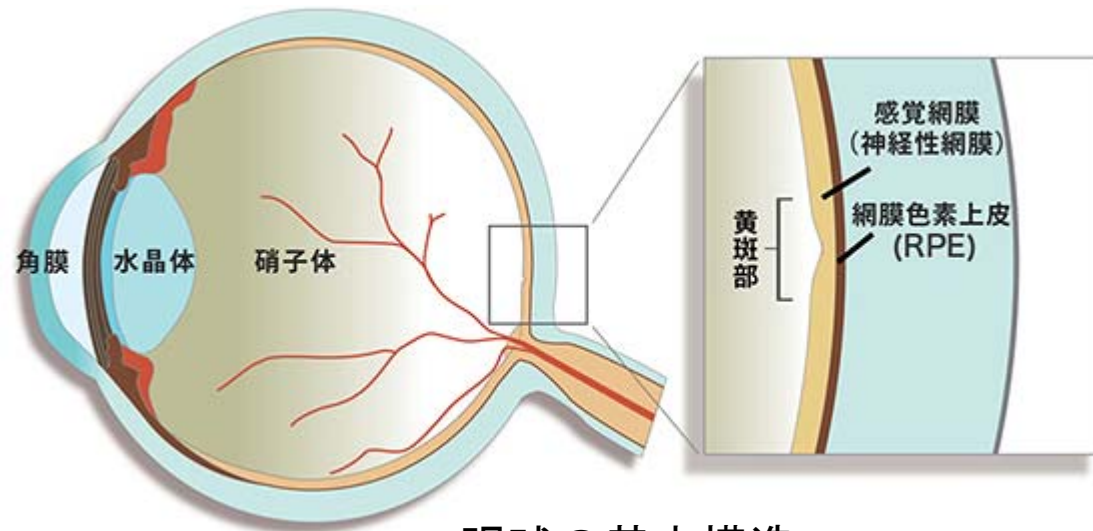
- 患者由来のiPS細胞から分化誘導した組織や臓器の細胞を移植する細胞移植治療のような再生医療への応用も期待できます。

→加齢性黄斑変性症、心不全、脊髄損傷、パーキンソン病、白血病、筋ジストロフィー、糖尿病

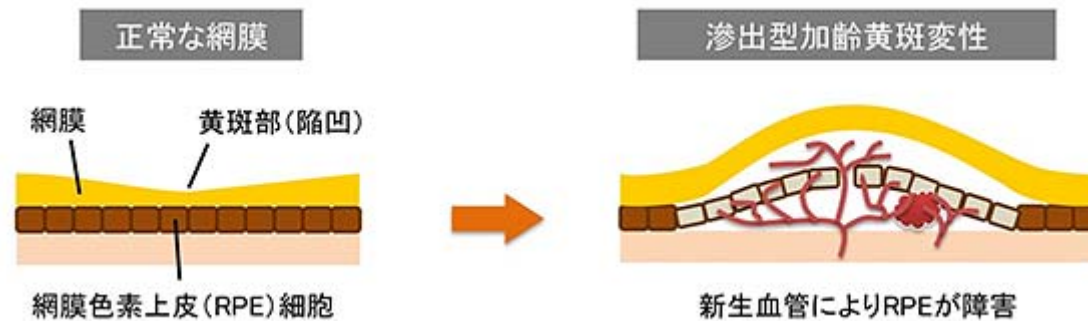
※発毛、皮膚のしわ取り、歯の再生も??

加齢性黄斑変性症に対するIPS細胞を使った治療の実際

加齢黄斑変性症とは



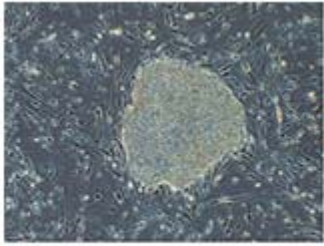
眼球の基本構造



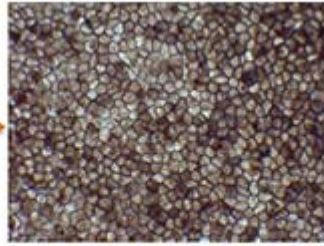
脈絡膜新生血管と呼ばれる異常な血管によりRPEや感覚網膜が傷害され、黄斑部の機能が低下する。米国では中途失明の原因の1位

加齢黄斑変性症でのiPS細胞を用いた臨床試験が先行した理由

- 眼は「がん」が発生しにくい（iPS細胞のがん化リスクについては後述）
- 他の臓器と比べて外からの観察が容易
- がん化などの異常が発生しても、レーザー治療などでの対応が比較的簡単



iPS細胞

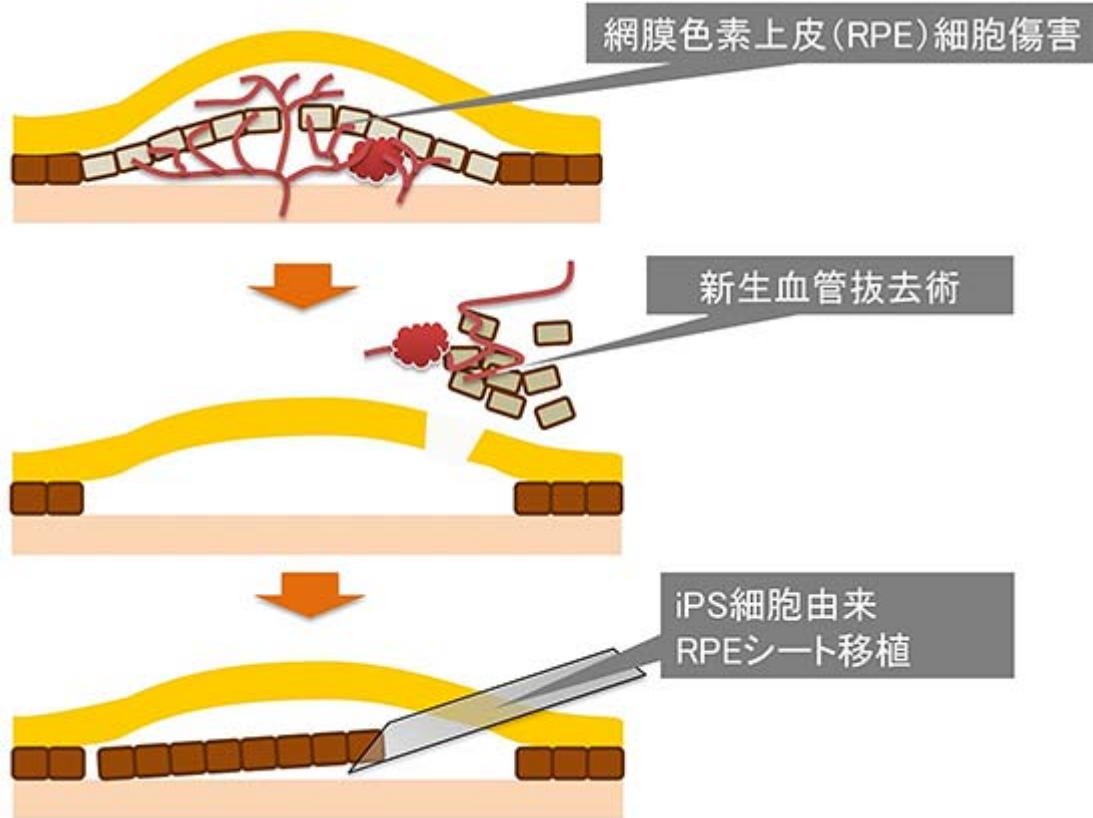


網膜色素上皮 (RPE) 細胞を作製



移植用RPEシート

皮膚を採取してから移植用PREシートが完成するまでに約10か月



患者さんのスケジュール

検査の 内容	通院		入院	通院									
	移植手術前		手術	移植手術後（経過観察期間1年+追跡調査期間3年）									
	10ヶ月前	28日 以内	当日	3日 1週 2週	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月	4ヶ月 5 ヶ月	6ヶ月	8ヶ月 10ヶ月	1年	年1回 (3年間)	
目の検査	◎	◎		○	○	○	◎	○	◎	○	◎	○	
その他の検査	◆△	◆△	△							△		◆△	(◆)
アンケート	○	○			○		○		○		○		

目の検査は、視力検査、眼圧検査、眼底検査、画像検査(OCT)などです。

◎の日は通常の目の検査に加え、蛍光眼底造影、視機能検査を行います。

◆はがんの検査として、全身PET、頭部MRI、上部消化管内視鏡、便中ヒトヘモグロビン、尿細胞診等を行います。

△は血液検査、尿検査を行います。

アンケートは、目の見え方による日常生活のしやすさや不便さについてのアンケートです。

最終年に実施
(移植後4年目)

iPS細胞を利用した臨床研究の開始目標

iPS細胞から
育てた細胞など

対象疾患

開始年

iPS細胞から育てた細胞など	対象疾患	開始年
網膜色素上皮細胞	加齢黄斑変性	2013~14
心筋細胞	心不全	2015~17
神経幹細胞	脊髄損傷	2017までに
ドーパミン 産生神経細胞	パーキンソン病	2017~19
造血幹細胞	白血病	2019~22
骨格筋	筋ジストロフィー	2019以降
すい臓β細胞	糖尿病	2019以降

※文科省のiPS細胞研究の工程表案より

臨床研究の開始から、実際の医療へ適応までに10年以上かかるのが通例

再生医療用iPS細胞ストック

- 自分の細胞からiPS細胞を作って利用するのが理想的だが、iPS細胞の作製には莫大な費用と時間がかかり、現実には困難（特に脊髄損傷など早急な移植が必要な場合など）
- 骨髄バンクのように、免疫型（HLA）の適合するiPS細胞ストックを用意しておけば、移植用の細胞を準備する費用と時間を大幅に短縮できる

HLAとは

- ヒト白血球型抗原(Human Leukocyte Antigen)
- 免疫にかかわる重要な分子
- 完全に一致するのは数万人に一人
- 拒絶反応が起きにくい細胞の型(HLA型ホモ)の人の細胞からiPS細胞をあらかじめ作り、必要な人に、必要なときに提供するのがiPS細胞ストック
- **100種類のHLA型ホモのiPS細胞を作製・ストックすれば、日本人のほぼ100%をカバーできる**
- **そのためには10万人のHLA検査が必要：献血事業(日本赤十字社)や臍帯血バンクとの連携**

iPS細胞の今後

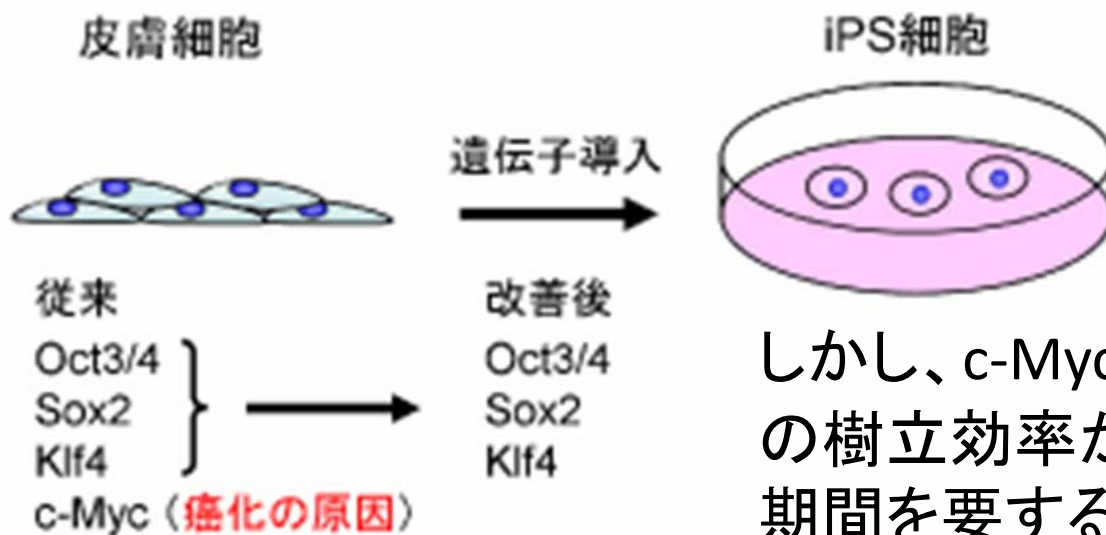
- iPS細胞ができるメカニズムの解明
- がん化の可能性の抑制
- 倫理的な課題
- 知的財産の確保
- 一般社会への啓発(情報提供)

iPS細胞ができるメカニズムの解明

- 謎の残る細胞の初期化
- 初期化因子の組み合わせOSKM(Oct3/4, Sox2, Klf4, c-Myc)
- 作成効率(現状は1%程度)向上への取り組み
- 安全な(質の良い)iPS細胞樹立

癌化

- 山中伸弥教授らが、2006年に発表した論文でマウスiPS細胞を作製するときに用いた初期化因子の一つc-Mycは、がん原遺伝子として知られています。この遺伝子が細胞内で活性化し、がんが引き起こされる可能性が指摘されてきました



しかし、c-Mycなしでは、iPS細胞の樹立効率が落ちる、樹立に長期間を要する、多能性が劣る等の問題が指摘されています。

がん化の可能性の抑制

- 遺伝子の傷によるがん化
- 初期化因子c-Myc: がん原遺伝子
- c-Mycを使用しなくてもiPS細胞樹立、ただし作成効率低下
- c-Myc代替因子の検討
- 染色体を傷つけない初期化の手法開発

がん遺伝子c-Mycに代えて

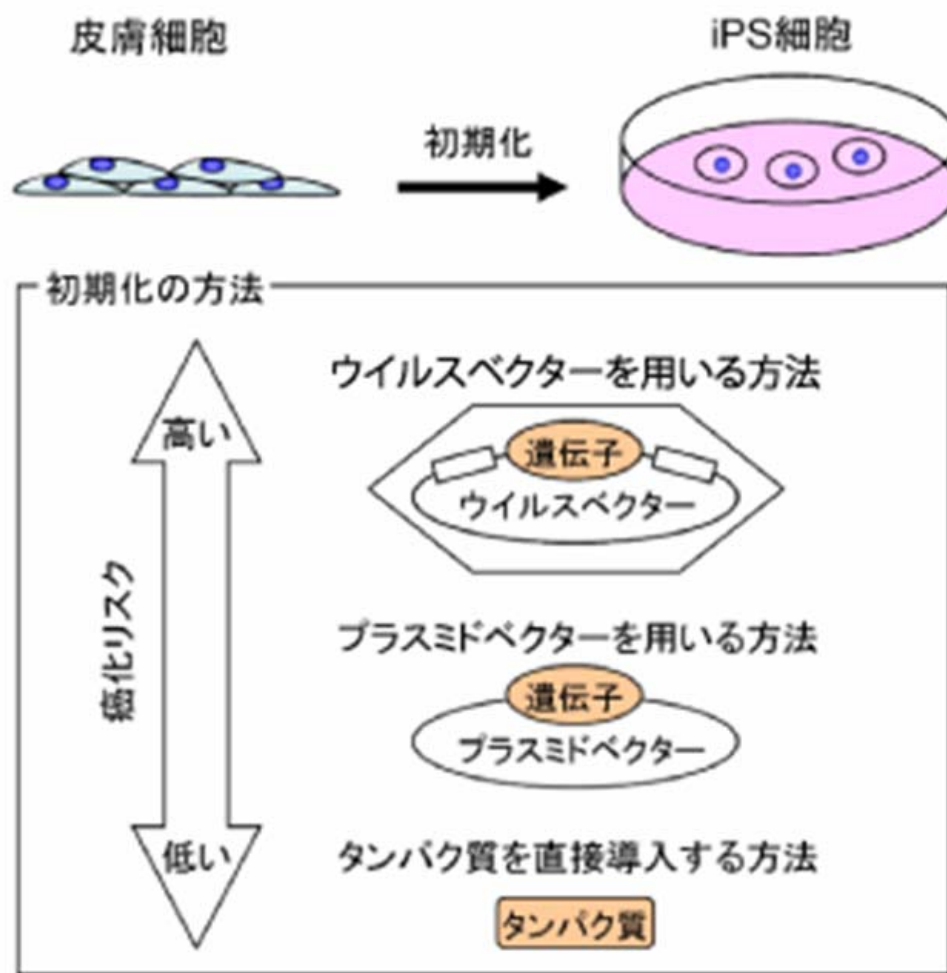
- 中川誠人講師らは2010年7月に、c-Mycの代替因子としてL-Mycが有望であると報告しています。 L-Mycを用いて作製したiPS細胞は、悪性腫瘍形成率が低く、かつ作製効率や多能性も高い
- 前川桃子助教らは、転写因子Glis1をc-Mycの代替因子として用いることで、作製効率を高め、より安全なiPS細胞の作製に成功しています。
- 他にも、国内外の研究機関から、タンパク質やRNAを初期化因子として用いた様々なiPS細胞の作製方法が報告されています。

最適なベクターの検索

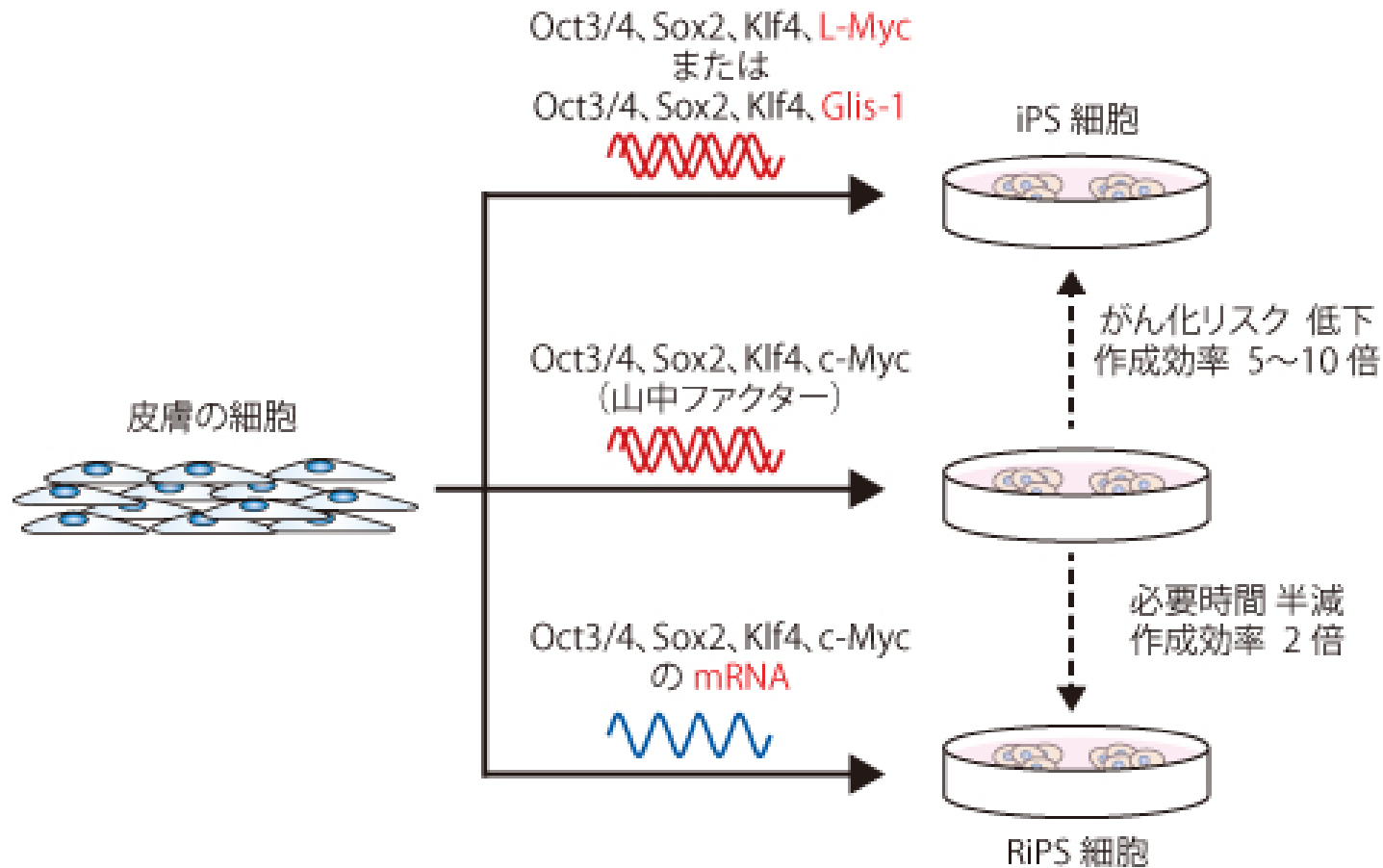
- iPS細胞の作製に必要な初期化因子を皮膚細胞などの体の細胞に導入するときに、レトロウイルスやレンチウイルスをベクター(運び屋)として使う方法があります
- ウイルスベクターは、目的の遺伝子をウイルスの中に取り入れ、ウイルスを細胞に感染させることで、その目的遺伝子を細胞の中に導入します
- しかし、レトロウイルスやレンチウイルスをベクターとして用いると、ウイルスが細胞の染色体のDNAにランダムに組み込まれてしまい、その細胞にもともとある遺伝子が失われたり、あるいは逆に活性化されたりする可能性があり、その結果、細胞ががん化する危険性があります。

ベクターを用いない方法の開発

2009年4月25日、ついに米独の研究チームが「遺伝子を細胞に送り込まないiPS細胞の作製法」を実現しました。その方法は、山中ファクターである4つの遺伝子から作製したタンパク質を直接マウスの細胞内に入れるというもの。4つのタンパク質は細胞内に入ってから48時間後には自然に消滅するため癌化の心配も少ない

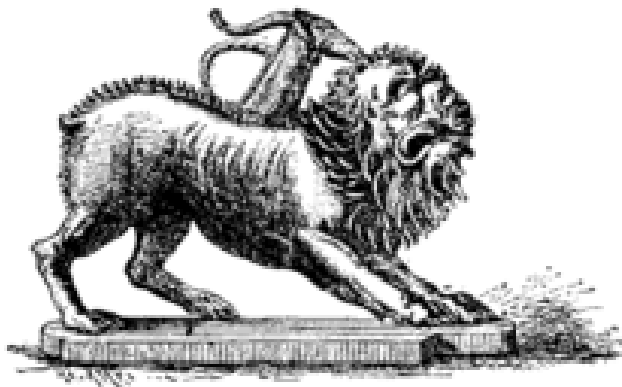


作成効率を上げる工夫



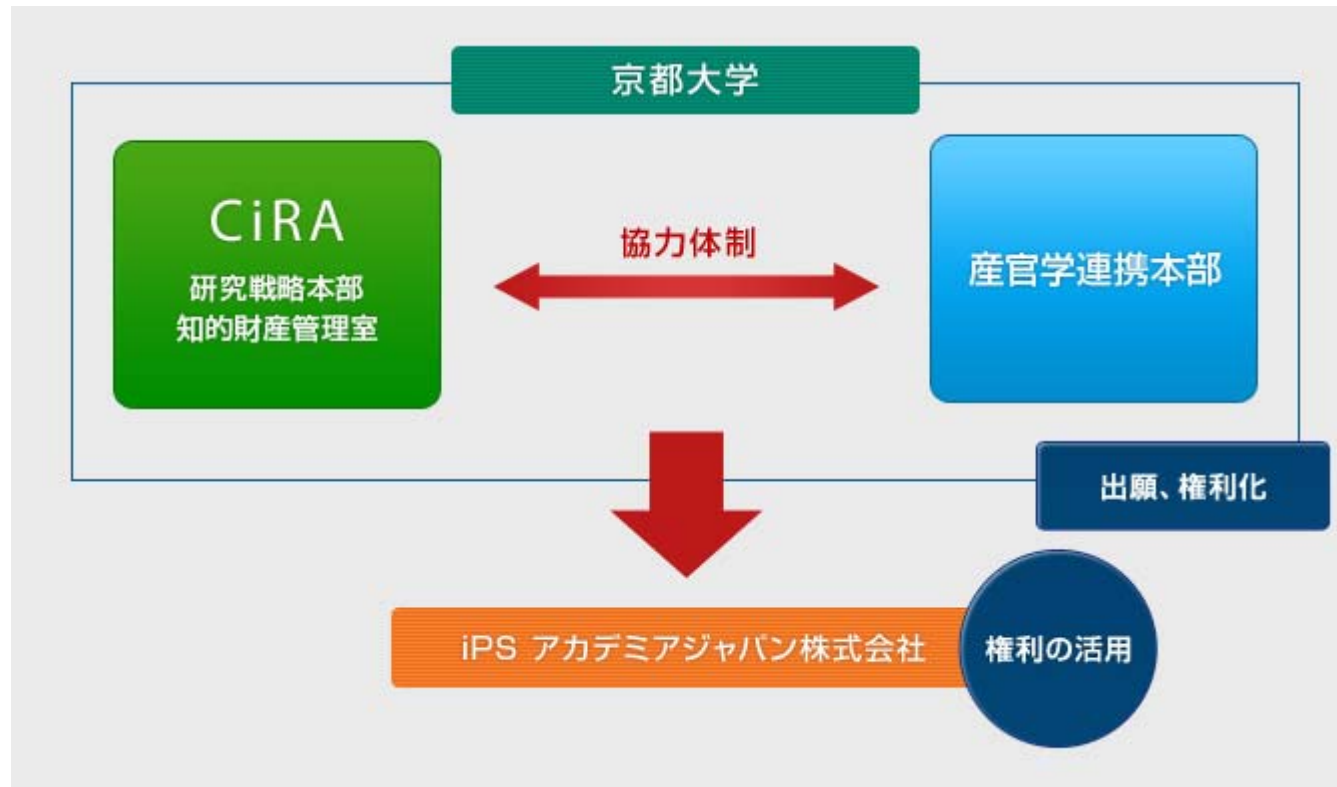
倫理的な課題

- もともとの細胞提供者の遺伝情報保護・管理
- iPS細胞由来の精子・卵子→現時点では受精は禁止だが...不妊症の研究・治療では避けて通れない
- キメラ動物の問題:ブタの体内でヒトの臓器を作る研究



キマイラ(古希: Χίμαιρα, Chimaira) :頭がライオン、胴体がヤギ、尻尾がヘビ
(ギリシャ神話より)

知的財産の確保

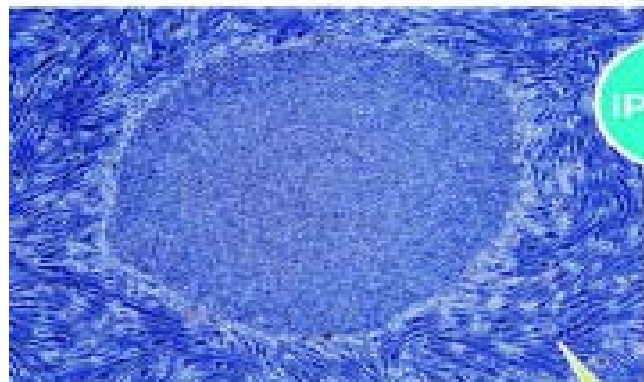


- iPS細胞を用いた医療応用の実現には、知的財産権(特許権)の速やかな取得が不可欠→専門家による支援体制

一般社会への啓発

- 倫理的な課題を共有する必要性
- 「iPS細胞は遺伝子を導入して操作しているので、iPS細胞由来の細胞を人体に移植するのはとても危険なことではないか」(一般の方からしばしば寄せられる疑問)
- 京都大学iPS細胞研究所(CiRA)によるサイエンス・コミュニケーション:HP、季刊誌(Ciraニュースレター)発行、シンポジウム、研究結果の記者発表
- 本日の講演も??

IPS細胞は様々な役割の細胞に変身



皮膚細胞から作ったiPS細胞ー京都大学提供

IPS細胞



心臓の細胞



神経の細胞



骨の細胞

難しい病気やケガの治療に役立つかもしれないのよ

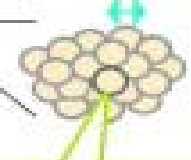
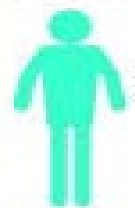


僕たちの目や心臓も細胞でできているんだ

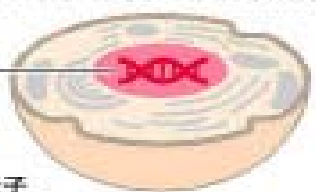


人間の体は60兆個の細胞できている

幅は約10マイクロメートル(1センチの1000分の1)



細胞の拡大断面図
たんぱく質などが主な成分



遺伝子
(細胞の設計図)

iPS細胞の作り方

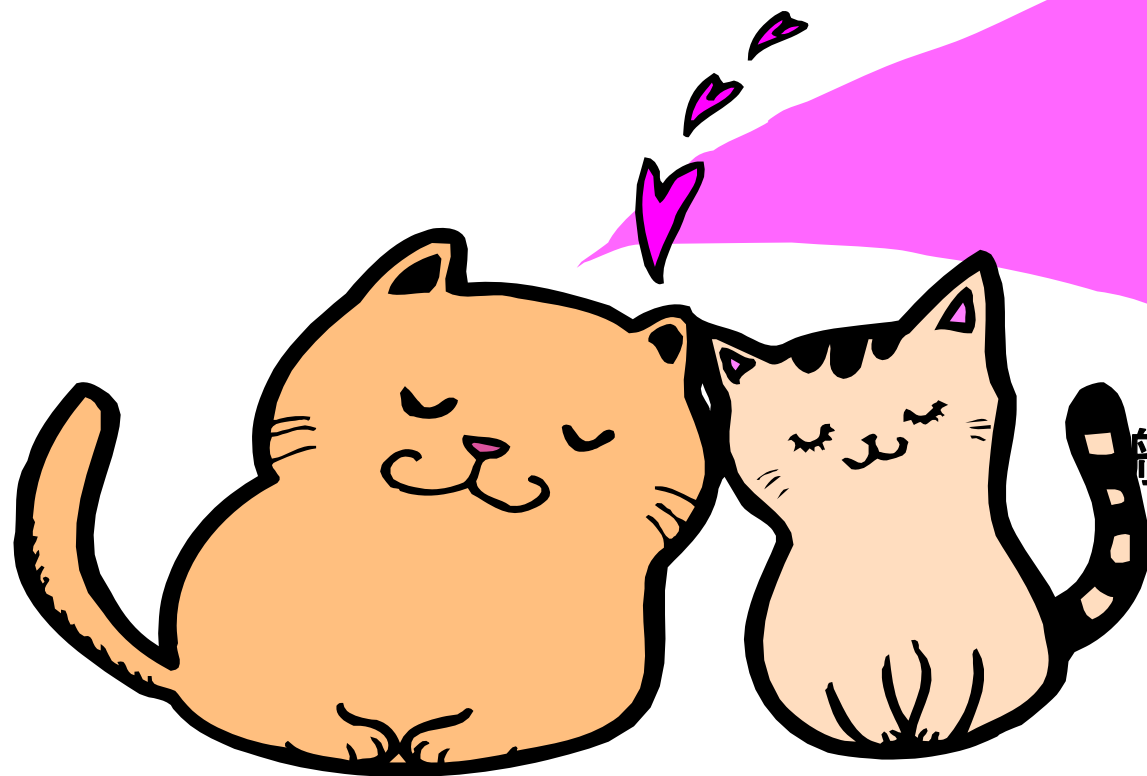


実用化されると...



長生きの秘訣

日本で行われた疫学調査から



船員保険健康管理センター
健康管理科長
高木重人

Original Article

Impact of Smoking and Other Lifestyle Factors on Life Expectancy among Japanese: Findings from the Japan Collaborative Cohort (JACC) Study

Akiko Tamakoshi¹, Miyuki Kawado², Kotaro Ozasa³, Koji Tamakoshi⁴, Yingsong Lin¹, Kiyoko Yagyu¹, Shogo Kikuchi¹, and Shuji Hashimoto², for the JACC Study Group

¹Department of Public Health, Aichi Medical University School of Medicine, Aichi, Japan

²Department of Hygiene, Fujita Health University School of Medicine, Aichi, Japan

³Department of Epidemiology, Radiation Effects Research Foundation, Hiroshima, Japan

⁴Department of Nursing, Nagoya University School of Health Sciences, Nagoya, Japan

Received January 27, 2010; accepted April 14, 2010; released online July 10, 2010

JACC study

- 日本人の生活習慣が「がん」とどのように関連しているかを明らかにする研究
- 1988-90年に全国45地区12万人(男性5万人 女性7万人)に生活習慣についてのアンケート実施、その後10年以上にわたり追跡調査
- 今回はその中で、健康なライフスタイル6つを選び、その保有個数ごとに平均余命を推定した研究

健康なライフスタイル



7時間睡眠



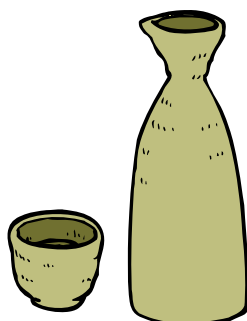
毎日緑黄色野菜を摂る



170cmで53
~72Kg



ややスリム



飲酒1合まで

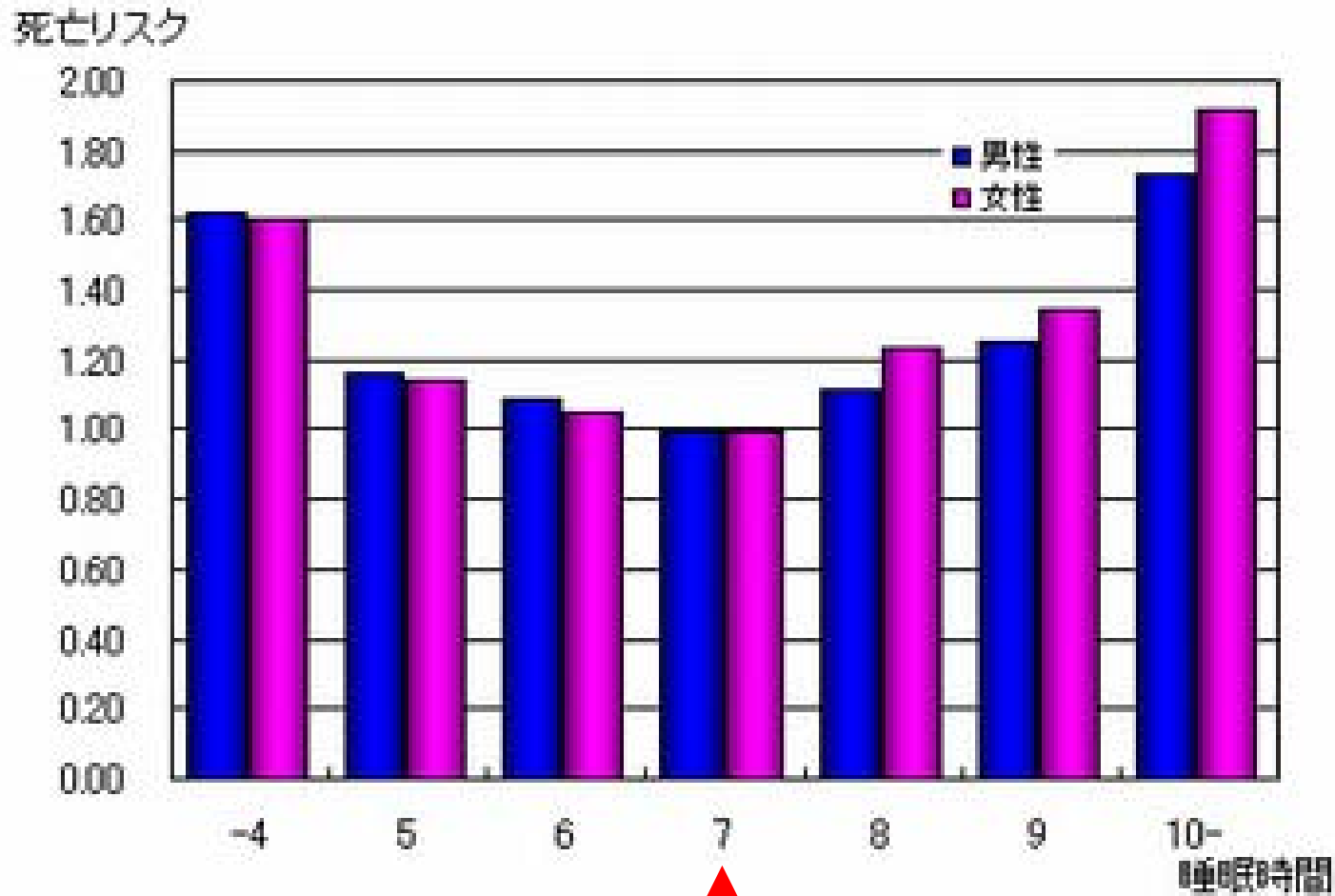


毎日1時間以上歩く



非喫煙・禁煙

睡眠時間と死亡リスク



睡眠時間が7時間前後の人が一番死亡リスクが低い=長生きする

緑黄色野菜と健康

- 緑黄色野菜の定義：可食部100gあたりカロチン含有量600 μ g以上、ただしこれ以下でも1回に食べる量や使用回数の多い色の濃い野菜（トマト、ピーマンなど）も含む
- β カロチンは、老化や「がん」の原因となる活性酸素を抑制する抗酸化作用を持つ
- ビタミンCをはじめとしたビタミンが豊富
- 食物繊維を多く含み、コレステロール上昇抑制、大腸がん発生抑制に効果的

緑黄色野菜の例



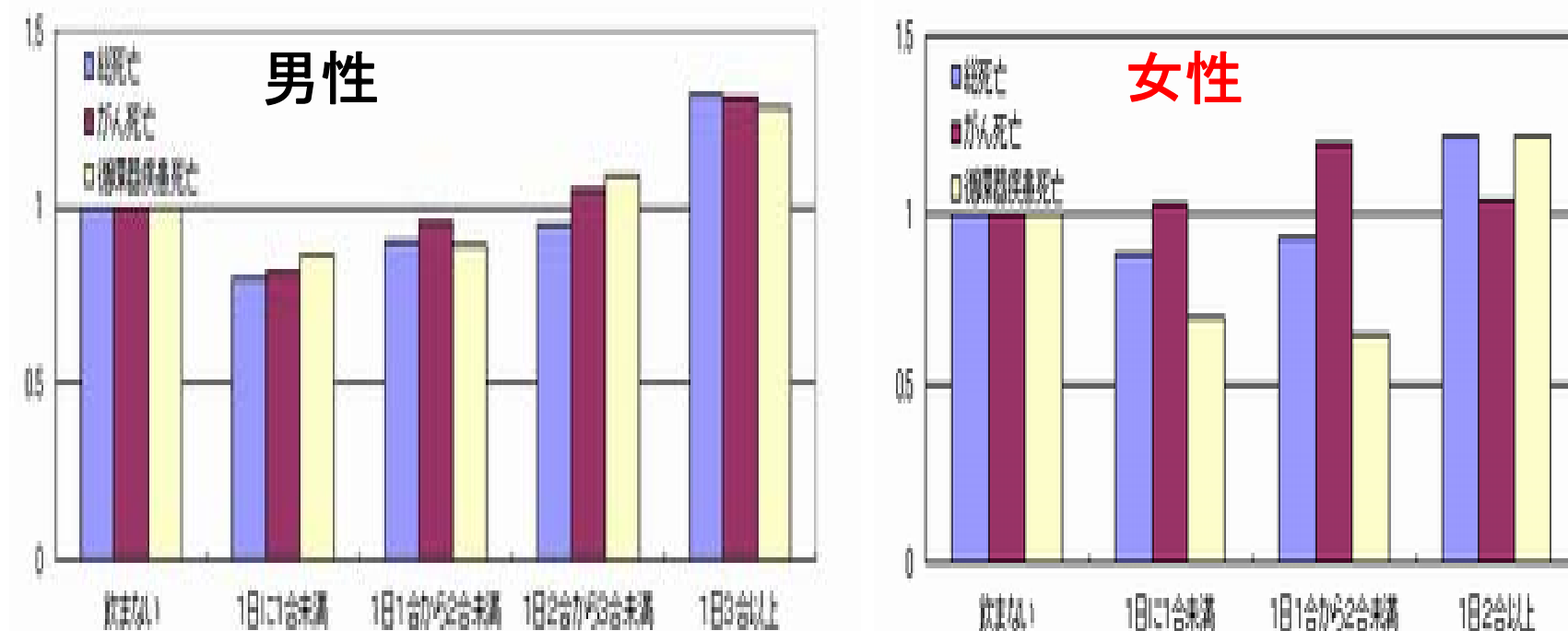
体重と健康

- 肥満も痩せすぎも良くない
- $BMI = \text{体重(kg)} \div \text{身長(m)}^2$
- BMI 25以上が肥満、18.5以下が痩せすぎ
- 右表の範囲内が望ましい

身長cm	体重kg	
	下限	上限
150	42	56
155	44	60
160	47	64
165	50	68
170	53	72
175	57	77
180	60	81

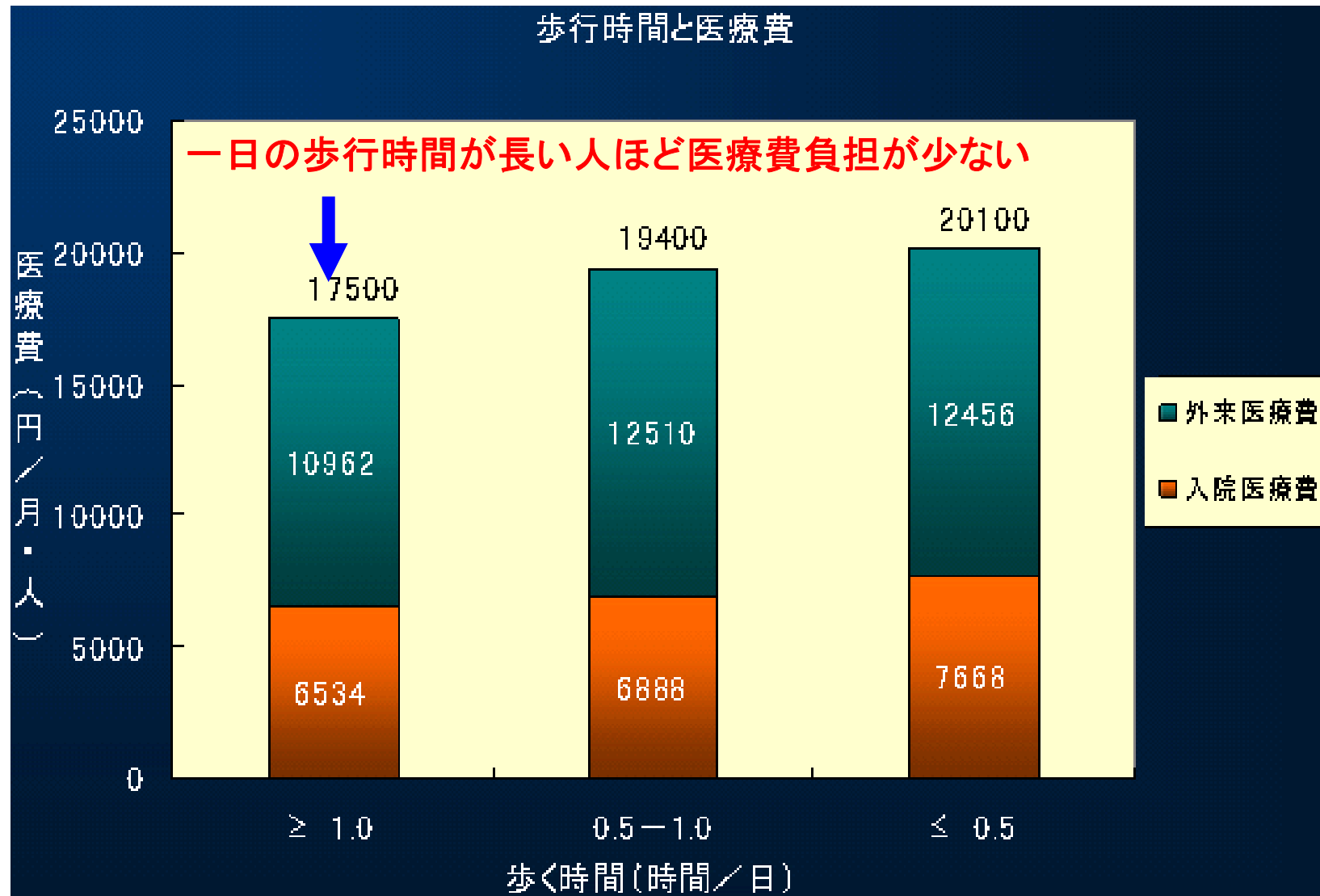
飲酒と健康

飲酒者の総死亡、がん死亡、循環器疾患死亡の相対リスク



男女とも一日一合未満の少量飲酒者が死亡リスクが最も低かった

運動(歩行)と健康



喫煙と平均寿命： 英国医師での50年にわたる調査

UK male doctors born 1900-1930: continuing cigarette vs never smokers. 50-year follow-up of mortality, 1951-2001

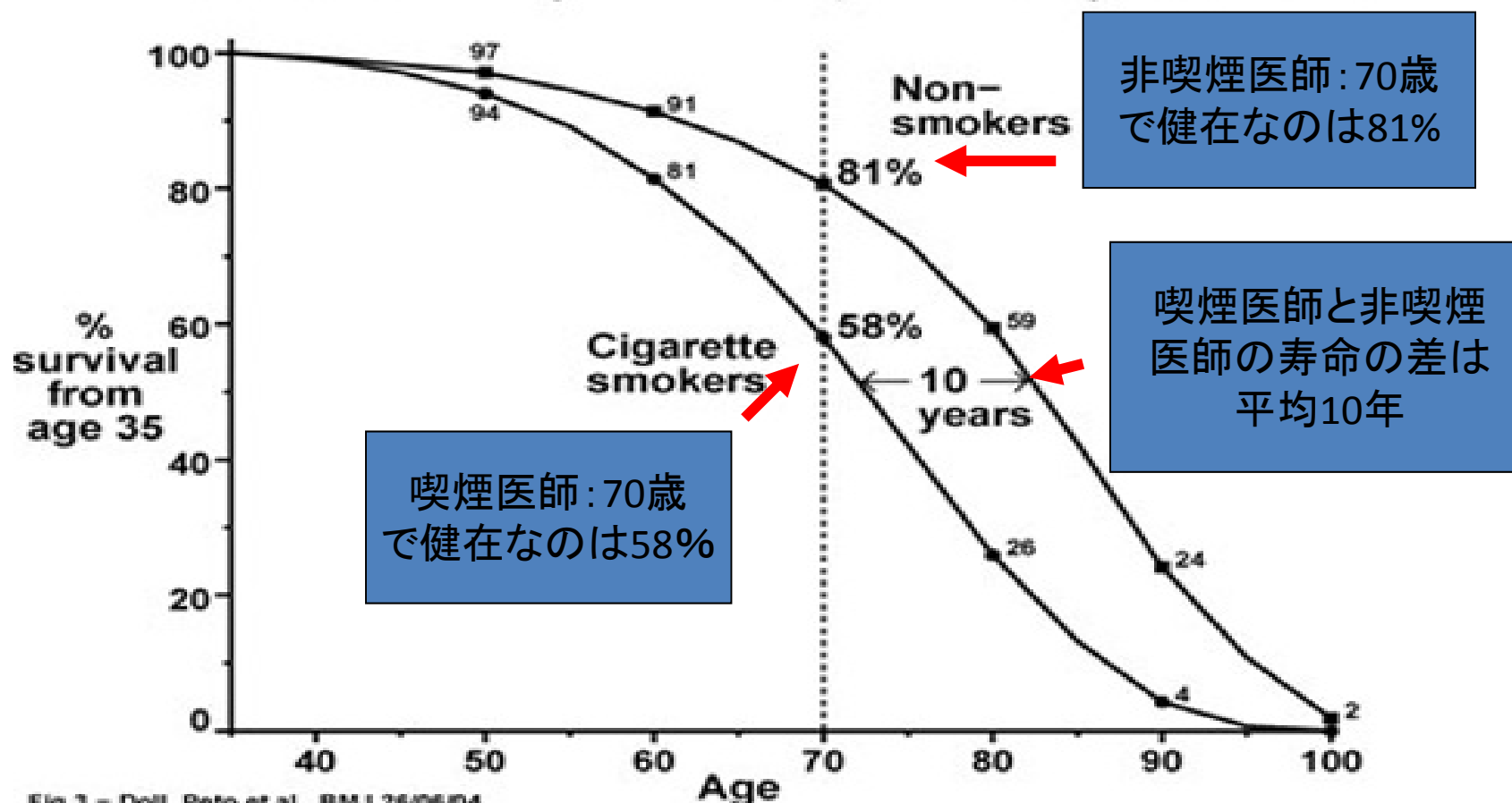


Fig 3 - Doll, Peto et al. BMJ 26/05/04

喫煙と平均寿命：日本での調査

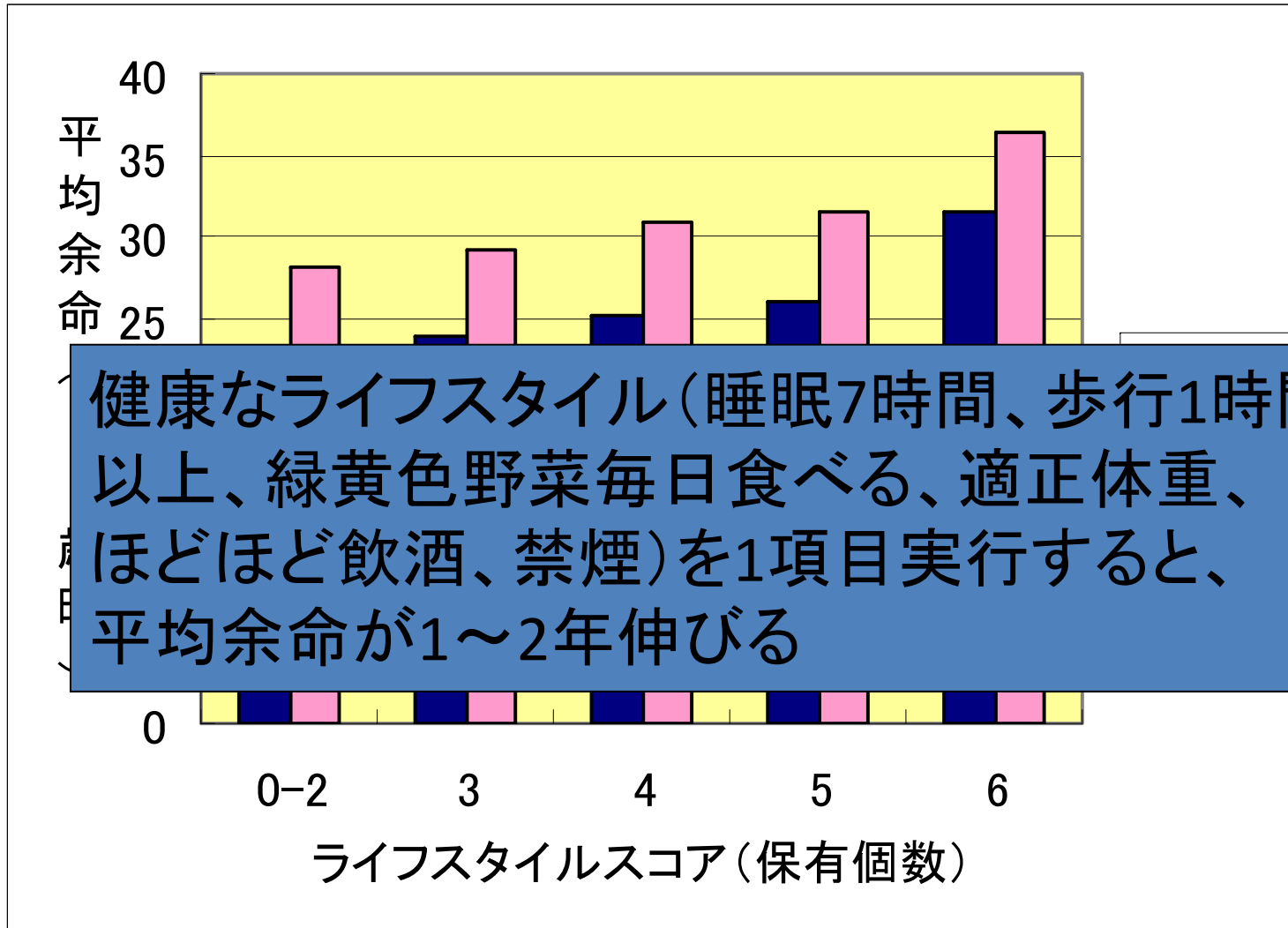
厚生労働省研究班(主任研究者・上島弘嗣滋賀医大教授)による

- 1980年の時点でたばこを吸っていた男性の場合・・・
- □40歳時の平均余命は38・6年
- <吸わない男性は42・1年>
- 吸わない男性との差は3. 5年でした(女性の場合は2. 2年)。

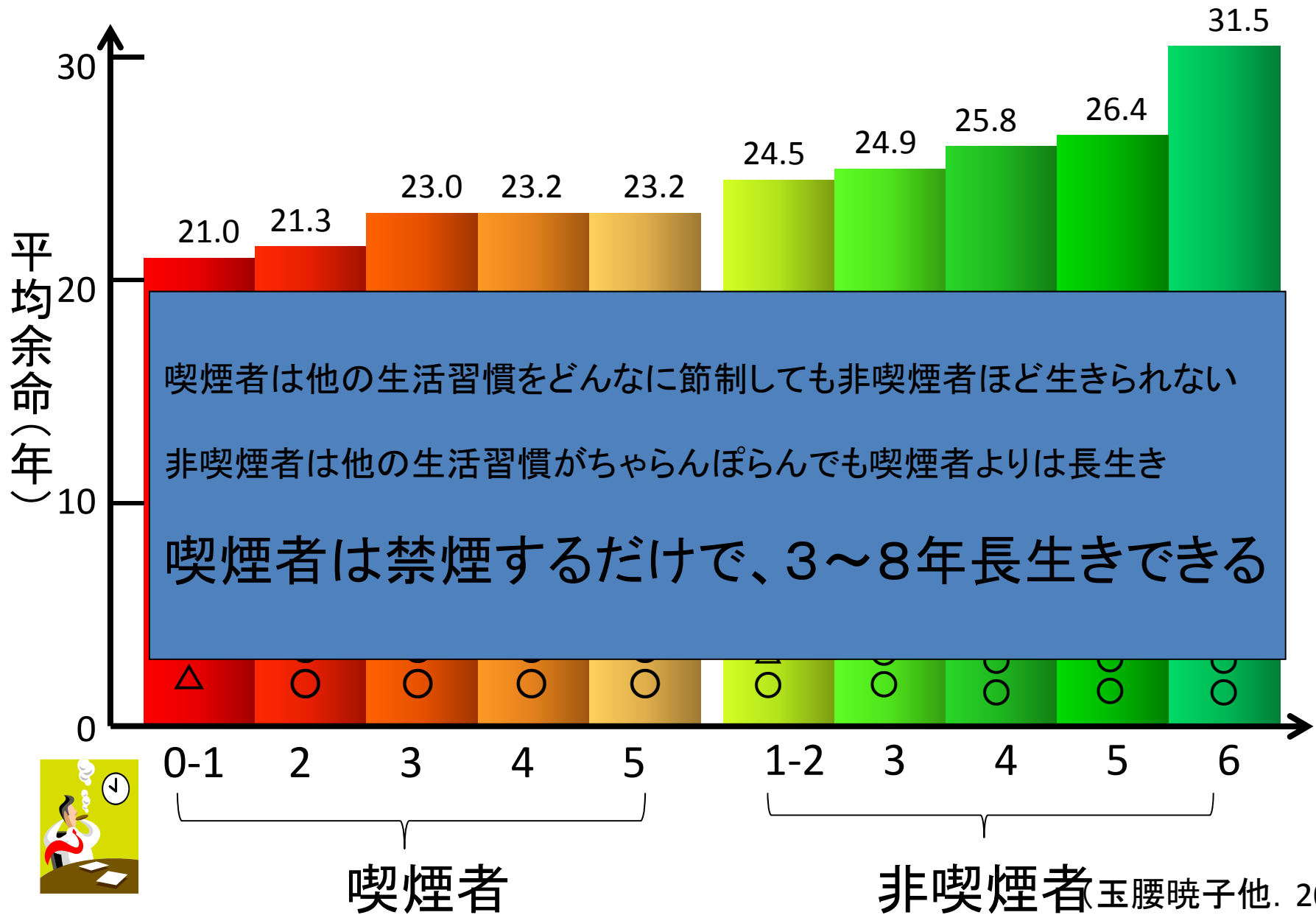
健康なライフスタイル

健康(1点)	ライフスタイル	不健康(0点)
吸わない・止めた	喫煙	吸っている
0~1合/日	飲酒	1合/日以上
1時間/日以上	歩行	1時間/日未満
6.5-7.4時間	睡眠	<6.5又は>7.5時間
ほぼ毎日摂取	緑黄色野菜	毎日食べない
18.5-24.9	BMI	<18.5または25.0-

ライフスタイルスコアが高いほど 平均余命が長い



健康なライフスタイル保有個数と60才時の平均余命 喫煙習慣有無による違い



楽に長生きする秘訣

- 喫煙者は禁煙するに限る
- 飲酒は1合まで
- 睡眠は7時間
- 毎日1時間以上歩く
- 緑黄色野菜を毎日食べる
- 太りすぎず痩せすぎず