

平成22年 6月 30日現在

研究種目：基盤研究B

研究期間：平成19年度～平成21年度

課題番号：19390173

研究課題名（和文）遺伝子多型情報を用いた減塩介入の血圧値と行動に対する影響の評価

研究課題名（英文）Evaluation of effects of salt reduction on blood pressure and behavior with genetic polymorphism information

研究代表者 宮木幸一

（国立国際医療研究センター・医療情報解析研究部・室長）

研究者番号：20327498

研究成果の概要（和文）：行動理論に基づいた減塩介入を行うことで、血圧値の低下に加えて意識や行動面での改善をはかり、また遺伝子多型情報を用いて血圧低下度合いに体質による差があるかを検討した。また高血圧に関連する遺伝子多型の抽出にあたっては candidate gene approach に加え、Genome Wide Association Study の成果を取り入れ、日本人一般集団での血圧および塩分摂取量との交互作用について検討した。有意な結果が得られた遺伝子マーカーのリスクアレル数をたし合わせてスコア化したところスコアの上昇に伴って血圧の上昇が観察された。血圧の高低のみならず、減塩に対する反応性を左右すると考えられる遺伝子多型も見つかри、将来テイラーメイドな血圧管理を行っていくうえでの基礎的な知見が得られた。

研究成果の概要（英文）：We evaluated the effects of our salt reduction intervention developed by the behavioral theory on blood pressure and behavior with genetic polymorphism information. We assessed the interaction of salt intake and genetic polymorphisms selected by candidate gene approach and Genome Wide Association Studies in Japanese population. Risk allele score of our results showed significant linear association with blood pressure. Information of polymorphism which affects blood pressure and the responsiveness to the salt reduction was gained which will be useful for future tailor-made prevention of hypertension.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
平成19年度	4200000	0	4200000
平成20年度	4800000	0	4800000
平成21年度	3100000	930000	4030000
年度			
年度			
総計	12100000	930000	13030000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学・健康科学

キーワード：成人保健・テイラーメイド予防

## 科学研究費補助金研究成果報告書

## 1. 研究開始当初の背景

ヒトゲノム研究の現状はポストシーケンス時代に入り様々な疾患に関する研究が盛んに行われているがまだまだ発展途上段階にあり、様々な疾患の感受性を支配する遺伝子多型の報告が相次いでいるものの、再現性の乏しい報告が多いことが指摘されている。ただし数ある報告の中には、世界各国で繰り返し検討され安定した結果が得られる遺伝子多型の情報が少数ではあるが得られるようになってきたことも事実であり、同一の遺伝子多型に関する論文の成績を統合したメタアナリシス論文がまだ少数ではあるが近年増えていることからその傾向が確かめられている。米国 CDC ではゲノム情報に対する疫学的アプローチの重要性を指摘しており、世界各国のゲノム疫学研究者の協力と情報交換を目的に HuGENet と呼ばれる組織を立ち上げ、ヒトゲノムに関する疫学情報を HuGE Review という形式でシステマティックにレビューしていく作業を開始している。Dr. John Ioannidis や Dr. Muin Khoury といった疫学者の意見が強く反映されたこのレビュー形式は The HuGENet HuGE Review Handbook としてその手順が厳格に規定されており、今後質の高い総説論文が増えることによって玉石混交の雑多なゲノム研究成果の中から、真に有用な遺伝子多型に関する情報が明らかになってくるものと考えられる。公衆衛生上の多くの問題に対してその寄与危険割合を考えると、遺伝的素因の占める割合は必ずしも高くはないが、無数にある遺伝子多型マーカーの中には既知の危険因子に匹敵するものが存在する可能性はあり、ゲノム研究の成果を有効利用するという観点からもゲノム情報の予防医学への応用はいずれ取り組んでいかねばならない問題であると考えられる。遺伝子多型のような *germ line* の変異は、生下時から決まっていた個人の努力では変更することができないという性質があり、現時点での遺伝子多型の知見の多くは疾患リスクの高低を知るだけで対処方法がわからないものが多い。疾患リスクを予測することに加えて、個人が生活習慣を変えることで疾患リスクに介入可能な遺伝子多型の情報があれば、現実社会での応用可能性が飛躍的に高くなると考えられる。特に一塩基多型 (single nucleotide polymorphisms: 以下 SNP) と呼ばれる遺伝子変異は約 1000 塩基に一つの割合で一つだけ塩基が異なるというものであるが、一般集団における変異アリル頻度が非常に高く、地域住民に対する予防への応用を考えたときに有用性が高いと考えられる。遺伝子-環境相互作用のある遺伝子多型のなかで、1) 再現性があることが国外の同様な

検討でも再現されることが確認され、2) 日本人の一般集団における変異アリル頻度がおよそ 10% を越えるような非常にコモンな遺伝子多型を厳選し、その遺伝子多型に関する知見を地域集団における健康増進・予防活動に応用していく試みは今後検討が必要になってくると考えられた。

## 2. 研究の目的

日本人健常者を対象に行動理論に基づいた減塩介入を行うことで、血圧値の低下に加えて意識や行動面での改善をはかり、また遺伝子多型情報を用いて血圧低下度合いに体質による差があるかを検討する。また高血圧に関連する遺伝子多型の抽出にあたっては candidate gene approach に加え、Genome Wide Association Study の成果を取り入れ、日本人一般集団での血圧および塩分摂取量との交互作用について検討し、将来テイラーメイドな血圧管理を行っていくうえでの基礎的な知見を得ることを目的とする。

## 3. 研究の方法

過去の疫学調査で信頼関係を築いてきた京都府および神奈川県下の職域で参加者をリクルートした。

対象となる職域での研究説明会を複数回行って本研究への理解を深めてもらったうえで、別の機会に IRB の審査で承認された説明書を用いた個別の説明を行い、協力者には書面でインフォームドコンセントを得る。同意を得る場所としては企業内診療所と定期検診会場を用い、大学スタッフが説明に当たる。研究協力者のリクルートとともに、参加者に対する栄養疫学的調査・生活活動強度に関する調査と採尿・採血を行い、各種血算・生化学検査を行って血圧に交絡しうる脂質代謝や耐糖能などに関する情報を得ておく。日本人において妥当性が検証されている食物摂取頻度調査票 Food Frequency Questionnaire (FFQ) の結果から対象集団の塩分やその他の栄養素の摂取量、総カロリー摂取量を推定するとともに、尿中ナトリウムなどの測定を行って塩分摂取量の評価を行った。

サンプル：二つの職域コホートから収集した 745 人 (Kanagawa サンプル: n=321, Kyoto サンプル: n=424) を対象として、身体測定、血圧測定、血清化学検査、食事調査等を行い、全血より DNA を採取した。高血圧は SBP > 140mmHg または DBP > 90mmHg、または高血圧治療を受けている者と定義した。本研究は東京医科歯科大学および慶応大学の倫理委員会の承認を受けており、参加者全てより書面でのインフォームドコンセントを得た。

遺伝子解析：ゲノム DNA はカラム法（キアゲン社）により常法に従って抽出した。SNP 解析は Taqman アッセイ（アプライドバイオシステムズ社）により行った。遺伝子は候補遺伝子法で日本人集団において関連有意の報告のある COMT、GREB1、ACADSB、PTK2B、HPCAL1、ABCA1 および GWAS で同定され、日本人集団でマイナーアレル頻度が 10%以上の ATP2B1、CDH13 の合計 8 個の遺伝子の 12 個の SNP を測定した。測定に用いた SNP の出典、ID 番号を表 1 に示す。

統計解析：遺伝子型の高血圧に対するリスクは多重ロジスティック回帰分析により、年齢、BMI、塩分摂取量を調整して行った。変数はカイ二乗検定、ANOVA を適切に用いて行った。全ての統計解析は SPSS, ver11 を用いて行い、 $p < 0.05$  を有意と判定した。

上記の検討に加え、高血圧に加え他のリスクファクターを持つ 106 名を対象に、6 ヶ月間の intensive な減塩介入を行って、介入後の血圧値と意識や行動の変化を評価するとともに、遺伝子型による減塩への反応性の評価もおこなった。

#### 4. 研究成果

二つのコホートのベースラインデータを表 2 に示す。全サンプルにおいて平均年齢 47 歳、平均 BMI 23.4、高血圧有病率 35.5%と平均的な日本人中年男性集団であった。COMT、ATP2B1、GREB1、ACADSB、PTK2B、HPCAL1、ABCA1、CDH13 の 8 つの遺伝子の 12 個 SNP は 99%のタイピング成功率であり、いずれもハーディーワインバグ平衡を満たしていた。これらのうち、COMT、ATP2B1、GREB1 遺伝子の 3 つの SNP は高血圧あるいは血圧レベルと有意な関連を認めた（表 3 および表 4）。COMT val158met (rs4680) はいずれのコホートでも単独に、また全サンプルにおいて高血圧と関連をみとめた ( $p=0.001$ )。ATP2B1 は全サンプルにおいて高血圧との関連を認めたが ( $p=0.008$ )、独立したコホートでは Kyoto サンプルでのみ関連を認めた ( $p=0.011$ )。また GREB1 は Kanagawa サンプルでのみ関連を認めた ( $p=0.006$ )。これ以外の ACADSB、PTK2B、HPCAL1、ABCA1、CDH13 の SNP はいずれも単独のコホートおよび全サンプルにおいて関連を認められなかった（表 3）。血圧レベルとの関連は、COMT および ATP2B1 において認められ（それぞれ  $p=0.001$  および  $p=0.015$ ）それ以外の遺伝子では認められなかった（表 4）。次にそれぞれの 8 個の高血圧感受性遺伝子より一つづつ SNP を抽出し、これらの複合効果を検討した。図 1 は各個人の持つリスク

レルの個数の和と血圧の関連を示した図である。リスクアレルの総和は 3 個から 13 個の間に分布していた。リスクアレルの和と収縮期血圧には正の相関を認めた ( $p$  for slope=0.007,  $y=1.143x+129.87$ )。またリスクアレルの和と拡張期血圧にも類似した正の相関を認めた ( $p$  for slope=0.002,  $y=0.914x+79.74$ )。

本研究は職域コホートを用いて既存の高血圧感受性遺伝子の高血圧および血圧レベルに対する効果を検討した。単独の遺伝子では、COMT、ATP2B1、GREB1 遺伝子で効果が再現でき、リスクアレルも既報と同一であった。残りの遺伝子に関しては、単独では高血圧および血圧レベルに対する効果が見られなかった。これはサンプル数が 745 と中規模であるにもかかわらず、検出力が不足していた可能性もある。興味深い結果は、これら 8 個の遺伝子の効果を検討した結果、リスクアレル数と収縮期および拡張期血圧の間に、正の相関が見られたことである。リスクアレルが一個増えるごとに、収縮期および拡張期血圧がおおよそ 1mmHg 増加することが示された。このことは高血圧感受性遺伝子の効果が単独で見られなくても、複数の高血圧感受性遺伝子のリスクアレル数を数えることにより、血圧レベルおよび高血圧のリスクを予測できる可能性を示唆していると考えられる。今後はさらに塩分摂取量や日常的運動量などのライフスタイル因子を考慮にいたし、遺伝子-環境因子交互作用を検討することにより、効率的な高血圧予防のためのオーダーメイド予防医療のためのアルゴリズムを目指して行くことが必要である

intensive な減塩介入の評価については同一企業同一地域の 2 事業所で cluster randomization を行い、59 人を介入対象とし、47 人をコントロールとして 2008 年 9 月から 2009 年 3 月までの 6 か月間に介入を行った。

介入群とコントロール群の記述統計は表 5 のとおりである。

介入 6 か月後、図 2 に示すように介入群の拡張期血圧 6.3mmHg 下がり、有意な変化がみられた ( $P < 0.001$ )。コントロール群にはわずか 2.2mmHg 下がって、有意でなかった ( $P=0.271$ )。これらの結果より、減塩介入は降圧効果をもたらしたことが示唆された。

また、図 3 に示すように介入群・コントロール群ともにホーソン効果により減塩意識の改善が見られているが、介入群でのみ普段から自分で血圧を測る割合が有意に増加し ( $P < 0.001$ )、今回の介入は血圧だけでなく、行動変容についても有効であったと考えられた。

次に層別解析をすると、介入群の中において、介入開始の時点で減塩に積極的な態度を持ち、あるいは食事の塩分を控えるように心がけている人のほうが、介入の降圧効果がより顕著だった。また、年齢、BMI、高脂血症の有無も降圧効果に影響し、年長の者、BMIが高い者、高脂血症がある者のほうが、血圧の下がりが大きかった。同じ介入を受けても、これらの因子を持つ人は介入への感受性が高いことが示唆された。また介入開始時の塩分摂取量が低いほど、拡張期圧の低下が有意に大きかった。

遺伝情報を加えた解析により、COMT 遺伝子 rs4633SNP の C アレルを持つ群は、介入群の中でも減塩介入への反応が強かった。図 4 に示すように CT+CC タイプの拡張期圧が 7.2mmHg 下がったのに対して、TT タイプは 1.3mmHg 下がり、有意な差が認められた。Genome Wide Association Study によると、rs4633SNP の T アレルは高血圧のリスクアレルとして知られているが、今回の結果はこの SNP が単に血圧に影響を及ぼすだけでなく、減塩介入への反応性にも影響することを示唆する興味深い発見である。COMT 遺伝子上の

もう一つの多型での解析結果は同様な傾向がみられたが、有意ではなかった。そのほか、ATP2B1、ACADSB、PTK2B、ABCA1、CDH13、HPCAL1、GREB 遺伝子の 10SNP も解析を行ったが、今回の検討では有意な関連が見出されなかった。

以上を要約すると、高血圧は遺伝子と環境因子が複雑に関連する多因子疾患であるが、多くの感受性遺伝子が候補遺伝子法およびゲノムワイド関連解析 (GWAS) 等により明らかになってきており、これらの遺伝子の複合的効果を明らかにする目的で、日本人集団による候補遺伝子研究より関連が報告されている COMT、ATP2B1、GREB1、ACADSB、PTK2B、HPCAL1、ABCA1、および CDH13 の 8 個の遺伝子の効果を検討した結果、各遺伝子のリスクアレルがひとつ増えるごとに、収縮期および拡張期血圧が約 1mmHg 上昇することを見出した。また、血圧への影響のみならず、COMT 遺伝子 rs4633SNP の C アレルは減塩介入への反応性にも影響することがランダム化比較試験により明らかにされ、将来テイラーメイドな血圧管理を行っていくうえでの基礎的な知見のあしかりが得られた。

表 1

Selected hypertension SNPs information (引用論文の書誌情報含む)									
NO	SNP ID	Chr. No.	Nearby Genes	Gene Function	Allele Frequency	MAF (JPT)	P value	Odds Ratio (HTN 95% CI)	Reference Articles
1	rs1633 (188C>T) Exon 3	22	COMT	COMT, catecholamine O methyltransferase, the substrates of COMT are catechol neurotransmitters (e.g. dopamine, epinephrine) and play an important role in the pathophysiology of Parkinson's disease, depression, oestrogen-induced cancers, and hypertension.	C/T	T (0.283) T (0.23)	0.0116 (Men)	0.69 (0.52-0.92)	Association of genetic polymorphisms in ACADSB and COMT in essential hypertension in the Japanese population. <i>J Hypertens</i> 25:103-110 © 2007 Lippincott Williams & Wilkins.
	2				rs4680 (122G>A) Exon 4	A/G	A (0.279) A (0.22)	0.0742 (Men)	
3	rs2277249 (512A>G) Promoter	10	ACADSB	ACADSB, short-branched chain acyl-CoA dehydrogenase. Acyl-CoA dehydrogenases are mitochondrial enzymes involved in the metabolism of fatty acids and branched-chain amino acids, for the physiologic energy requirements during illness and periods of fasting or under physiologic stress.	A/G	G (0.262) G (0.225)	0.0163 (Women)	0.70 (0.53-0.94)	
4	rs2241649 (22A>G) 5'UTR	8	PTK2B	PTK2B, protein kinase 2b is a member of the focal adhesion kinase family and is activated by angiotensin II through Ca++ dependent pathways. PTK2B involved in cell growth, vascular contraction, inflammatory responses and salt and water retention through the activation of angiotensin II type 1 receptor.	A/G	G (0.411) G (0.389)	0.006 (Men)	1.38 (1.1-1.73)	Protein tyrosine kinase 2 beta as a candidate gene for hypertension. <i>Pharmacogenetics &amp; Genomics</i> 17:931-939 © 2007 Lippincott Williams & Wilkins.
5	rs751019 (5348A>C) Exon				A/C	A (0.473) C (0.455)	0.031 (Men)	1.31 (0.03-1.68)	
6	rs3771149 Intron	2	HPCAL1	HPCAL1, hippocalcin-like 1 protein. Hippocalcin is a Ca++ binding protein, function as a neuronal calcium sensor, protects neurons against calcium induced death stimuli in cooperation with neuronal apoptosis inhibitory protein. And, neuronal network of hypothalamus and medulla oblongata in the brain plays an important role in the progression of hypertension, though the specific contribution of hippocalcin to hypertension remains unclear.	A/C C/T	C (0.113) G (0.11)	0.04	0.17 (0.03-0.93)	Hypertension susceptibility genes on chromosome 2p24-p25 in a general Japanese population. <i>J Hypertens</i> 23:655-660 © 2005 Lippincott Williams & Wilkins.
7	rs3792029 (45718A>G) 3'UTR	2	GREB1	GREB1, gene regulated by estrogen in breast cancer 1, expressed in beta-estradiol-stimulated human breast cancer cells and play an important role in hormone responsive tissues and cancer. Estrogen has depressor effects through the improvement of endothelial dysfunction and modulation of sympathetic nerve activation. Estrogen insufficiency is related to post-menopausal hypertension. Genetic variation in estrogen receptor alpha is associated with coronary artery disease and atherosclerosis. So GREB1 is related to vascular function via estrogen.	C/C	C (0.195) G (0.278)	0.043 (Men)	2.59 (1.03-6.48)	
8	rs17249754	12	ATP2B1	ATP2B1 encodes PMCA1, a plasma membrane calcium/calmodulin-dependent ATPase that is expressed in vascular endothelium, and function as a modifier locus for phasic vascular contraction, and have critical role in intracellular Ca++ homeostasis.	A/G	A (0.37) A (0.349)	1.3 E-07	-1.064 ± 0.201	A large-scale genome-wide association study of Asian populations uncovers genetic factors influencing eight quantitative traits <i>NATURE GENETICS VOLUME 41   NUMBER 5   MAY 2009</i>
9	rs1800977 (14C>T)	9	ABCA1	ABCA1, ATP binding cassette A1 gene, mediates transport of intracellular cholesterol and phospholipids across the plasma membrane and play an important role in maintaining cellular cholesterol homeostasis and exerts protective effect against atherosclerosis. -14C>T polymorphism is associated with plasma HDL concentration (T allele related to increase HDL level). In this article, ABCA1 T allele is associated with SBP, DBP and prevalence of hypertension independent of hypercholesterolemia.	C/T	T (0.318) T (0.318)	0.039	1.20 (1.01-1.42)	Association of polymorphism of ABCA1 & ROS1 with hypertension in Japanese individuals <i>International Journal of Molecular Medicine</i> 21: 83-89, 2008
10	rs11646213	16	CDH13	CDH13, cadherin 13 preprotein gene encodes for a cell-cell adhesion glycoprotein T-cadherin involved in vascular wall remodeling and angiogenesis consistent with its potential role in BP regulation.	A/T	T (0.41) T (0.2)	5.30 E-08	0.67 (0.58-0.77)	Genome-wide scan identifies CDH13 as a novel susceptibility locus contributing to blood pressure determination in two European populations. <i>Human Molecular Genetics</i> , 2008, Vol 18, No. 12

表 2

Table 1 Baseline characteristics of the subjects									
Characteristic	Kanagawa (n=321)			Kyoto (n=424)			Combined (n=745)		
	Total	Normotensive	Hypertensive	Total	Normotensive	Hypertensive	Total	Normotensive	Hypertensive
Age (years)	45.7 ± 11.7	41.6 ± 12.3	51.1 ± 8.2	47.9 ± 6.0	47.5 ± 5.7	49.0 ± 6.2	47.0 ± 8.9	45.3 ± 9.2	50.1 ± 7.4
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.4 ± 3.5	22.7 ± 3.1	24.3 ± 3.9	23.5 ± 3.3	22.9 ± 2.9	24.9 ± 3.6	23.4 ± 3.4	22.8 ± 3.0	24.6 ± 3.8
Systolic blood pressure (mmHg)	134.6 ± 17.9	121.9 ± 9.2	151.4 ± 12	126.5 ± 16.3	119.0 ± 10.7	144.2 ± 13.5	129.9 ± 17.5	120.1 ± 10.3	147.8 ± 13.2
Diastolic blood pressure (mmHg)	81.7 ± 12.6	73.2 ± 8	93 ± 7.9	78.4 ± 10.9	73.7 ± 8.1	89.4 ± 8.9	79.8 ± 11.8	73.5 ± 8.0	91.1 ± 8.6
Total serum cholesterol (mg/dl)	206.9 ± 37	200.8 ± 37.8	214.9 ± 34.5	200.2 ± 32.3	198.0 ± 30.5	205.2 ± 36.0	203.0 ± 34.5	199.0 ± 33.4	210.3 ± 35.4
Serum triglyceride (mg/dl)	131.6 ± 80.9	122.4 ± 73.1	143.9 ± 89.2	166.3 ± 137.2	156.9 ± 129.5	188.5 ± 152.1	151.7 ± 118.1	144.1 ± 113.2	165.7 ± 125.7
Serum HDL cholesterol (mg/dl)	55.2 ± 13.9	55.3 ± 12.8	55.1 ± 15.5	57.8 ± 14.7	57.9 ± 14.4	57.3 ± 15.3	56.7 ± 14.4	57.0 ± 13.9	56.3 ± 15.4
Salt Intake (g/d)	9.8 ± 3.1	9.5 ± 2.9	10.1 ± 3.4	9.4 ± 3.7	9.4 ± 3.7	9.0 ± 3.6	9.5 ± 3.5	9.6 ± 3.5	9.4 ± 3.5
Energy Intake (Kcal/d)	848.3 ± 482	1852.3 ± 457.2	1843.2 ± 514.5	1821.4 ± 559.3	1815.2 ± 564.5	1836.7 ± 548.8	1831.7 ± 527.9	1827.6 ± 527.6	1839.0 ± 529.4
Current Smoking (%)		59.8			77.2			69.9	
Alcohol drinking (%)		73.3			72.8			73	
Prevalence of Hypertension (%)		43			29.7			35.5	

表 3

SNPs	Chr	Nearby Gene	Allele Frequency (Risk/Nonrisk)	Cohort_1 (n=321)		Cohort_2 (n=424)		Combined (n=745)	
				ORs (95% CI)	P	ORs (95% CI)	P	ORs (95% CI)	P
rs4633 <sup>1</sup>	22	COMT	T/C (0.32/0.68)	3.39 (1.28-8.99)	0.014*	2.01 (1.02-3.97)	0.044*	2.24 (1.32-3.81)	0.003*
rs4680 <sup>1</sup>	22	COMT	A/G (0.31/0.69)	2.87 (1.15-7.15)	0.023*	2.20 (1.11-4.37)	0.024*	2.40 (1.41-4.08)	0.001*
rs17249754	12	ATP2B1	G/A (0.65/0.35)	0.78 (0.32-1.91)	0.590	0.35 (0.16-0.79)	0.011*	0.47 (0.27-0.82)	0.008*
rs3792029	2	GREB1	C/G (0.81/0.19)	2.26 (1.26-4.05)	0.006*	1.01 (0.63-1.64)	0.957	1.36 (0.95-1.94)	0.099
rs2277249	10	ACADSB	G/A (0.29/0.71)	1.29 (0.75-2.23)	0.352	0.699 (0.44-1.11)	0.125	0.95 (0.68-1.33)	0.752
rs2241649 <sup>2</sup>	8	PTK2B	G/A (0.39/0.61)	0.95 (0.54-1.68)	0.864	0.73 (0.45-1.19)	0.204	0.85 (0.59-1.21)	0.352
rs751019 <sup>2</sup>	8	PTK2B	C/A (0.44/0.56)	0.87 (0.48-1.58)	0.653	0.85 (0.51-1.40)	0.516	1.02 (0.71-1.48)	0.903
rs3771147 <sup>3</sup>	2	HPCAL1	G/A (0.76/0.24)	1.26 (0.73-2.17)	0.410	0.94 (0.59-1.49)	0.782	1.01 (0.72-1.42)	0.956
rs3771148 <sup>3</sup>	2	HPCAL1	G/A (0.78/0.22)	1.33(0.76-2.32)	0.320	0.89 (0.56-1.43)	0.635	1.08 (0.76-1.53)	0.673
rs3771149 <sup>3</sup>	2	HPCAL1	T/G (0.87/0.13)	1.16 (0.63-2.14)	0.626	0.96 (0.57-1.61)	0.875	1.14 (0.69-1.48)	0.944
rs1800977	9	ABCA1	T/C (0.26/0.74)	0.54 (0.17-1.69)	0.289	1.99 (0.82-4.81)	0.128	1.13 (0.57-2.26)	0.722
rs11646213	16	CDH13	T/A (0.18/0.82)	0.87 (0.18-4.35)	0.867	1.71 (0.51-5.75)	0.385	1.30 (0.67-2.51)	0.434

Cohort\_1 & 2 = Kanagawa & Kyoto, \* = p value < 0.05 1,2,3 = LD with r<sup>2</sup> of 0.91, 0.53, 0.97

表 4

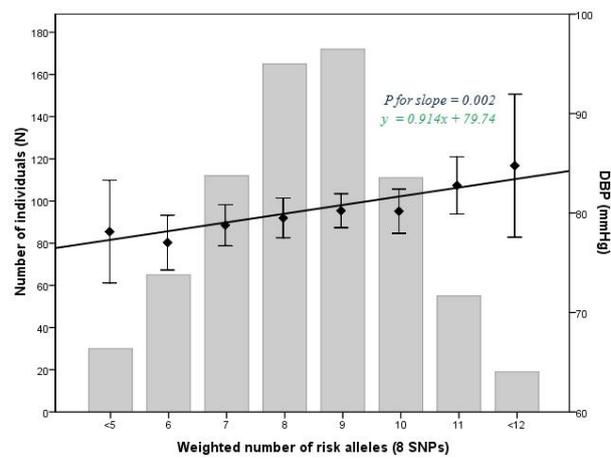
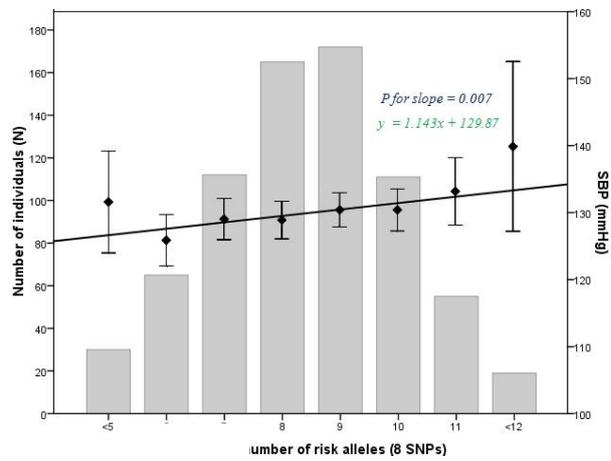
SNPs	Chr	Nearby Gene	Allele Frequency	BP	Cohort_1 (n=321)		Cohort_2 (n=424)		Combined (n=745)	
					$\beta$	P	$\beta$	P	$\beta$	P
<b>rs4633</b> <sup>1</sup>	22	<i>COMT</i>	T/C (0.32/0.68)	SBP	10.433	0.004*	9.032	<0.001*	9.150	<0.001*
				DBP	6.794	0.005*	5.922	<0.001*	5.958	<0.001*
<b>rs4680</b> <sup>1</sup>	22	<i>COMT</i>	A/G (0.31/0.69)	SBP	4.261	0.02*	4.502	<0.001*	4.163	<0.001*
				DBP	2.623	0.031*	2.485	0.004*	2.384	0.001*
<b>rs17249754</b>	12	<i>ATP2B1</i>	G/A (0.65/0.35)	SBP	-1.231	0.459	-1.907	0.077	-2.287	0.015*
				DBP	-0.705	0.523	-0.681	0.354	-0.969	0.12
<b>rs3792029</b>	2	<i>GREB1</i>	C/G (0.81/0.19)	SBP	2.035	0.056	0.004	0.964	0.609	0.381
				DBP	1.075	0.129	0.256	0.657	0.502	0.273
<b>rs2277249</b>	10	<i>ACADSB</i>	G/A (0.29/0.71)	SBP	1.298	0.199	-0.489	0.539	-0.208	0.749
				DBP	1.132	0.091	-0.192	0.723	0.106	0.805
<b>rs2241649</b> <sup>2</sup>	8	<i>PTK2B</i>	G/A (0.39/0.61)	SBP	-0.254	0.809	-0.203	0.807	0.191	0.779
				DBP	-0.508	0.466	-0.118	0.835	-0.252	0.574
<b>rs751019</b> <sup>2</sup>	8	<i>PTK2B</i>	C/A (0.44/0.56)	SBP	-0.149	0.892	0.001	0.987	-0.002	0.973
				DBP	-0.515	0.479	-0.295	0.616	-0.33	0.48
<b>rs3771147</b> <sup>3</sup>	2	<i>HPCAL1</i>	G/A (0.76/0.24)	SBP	-0.561	0.781	2.093	0.192	0.901	0.491
				DBP	-0.254	0.850	1.450	0.184	0.708	0.413
<b>rs3771148</b> <sup>3</sup>	2	<i>HPCAL1</i>	G/A (0.78/0.22)	SBP	-1.023	0.617	1.257	0.447	0.539	0.689
				DBP	0.277	0.839	0.979	0.384	0.810	0.361
<b>rs3771149</b> <sup>3</sup>	2	<i>HPCAL1</i>	T/G (0.87/0.13)	SBP	-1.202	0.586	2.346	0.192	0.898	0.538
				DBP	-1.565	0.285	1.197	0.328	0.006	0.943
<b>rs1800977</b>	9	<i>ABCA1</i>	T/C (0.26/0.74)	SBP	3.368	0.441	-2.328	0.502	0.005	0.987
				DBP	2.946	0.310	-3.384	0.152	-0.855	0.648
<b>rs11646213</b>	16	<i>CDH13</i>	T/A (0.18/0.82)	SBP	-4.338	0.545	0.009	0.868	1.922	0.457
				DBP	-4.062	0.394	0.004	0.931	0.359	0.834

Cohort\_1 & 2 = Kanagawa & Kyoto, \* = p value < 0.05 1,2,3 = LD with r<sup>2</sup> of 0.91, 0.53, 0.97

表 5

		Total subjects (N=106)	Intervention group (N=59)	Control group (N=47)	P value for T test
Age (years)		46.4±5.2	45.4±4.5	47.6±5.9	0.038
Height (cm)		171.6±6.4	172.2±6.4	170.8±6.4	0.255
Weight (kg)		75.4±8.4	76.9±8.8	73.5±7.6	0.043
Waist (cm)		91.5±5.7	91.7±6.3	91.2±4.9	0.621
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		25.6±2.5	25.9±2.8	25.2±2.1	0.144
Total cholesterol (mg/dL)		207.2±32.9	206.4±38.5	208.2±24.6	0.765
Triglycerides (mg/dL)		186.1±96.9	188.3±103.7	183.2±88.7	0.788
HDL-cholesterol (mg/dL)		51.9±12.8	50.5±11.7	53.7±14.0	0.200
LDL-cholesterol (mg/dL)		125.0±29.1	124.2±34.5	125.9±20.8	0.745
Serum HbA1c (%)		5.2±0.4	5.1±0.4	5.2±0.5	0.183
CAVI		7.2±1.1	7.1±0.9	7.3±1.4	0.271
ABI		1.12±0.07	1.14±0.07	1.09±0.07	<0.001
PWV (m/s)		12.8±2.7	12.4±1.3	13.2±4.0	0.153
Energy intake (kcal/d)		1845.7±563.9	1827.2±597.0	1869.4±524.8	0.704
Daily salt intake (g/d)		9.2±4.0	8.9±4.1	9.5±3.8	0.474
SBP (mmHg)	Beginning	135.1±10.8	136.5±10.8	133.3±10.8	0.125
	End	131.8±15.1	132.6±15.8	130.8±14.1	0.552
	Difference	-3.3±12.0	-4.0±12.6	-2.5±11.3	0.525
DBP (mmHg)	Beginning	85.9±9.9	87.6±10.6	83.9±8.6	0.058
	End	81.5±9.1	81.3±9.4	81.7±8.7	0.8
	Difference	-4.5±8.5	-6.3±8.2	-2.2±8.4	0.012
Self-estimation about reducing salt	Beginning	3.23±0.87	3.08±0.95	3.40±0.71	0.058
	End	2.67±0.92	2.42±0.81	2.98±0.97	0.002
	Difference	-0.56±0.98	-0.66±1.09	-0.43±0.80	0.204
Knowledge about salt	Beginning	3.18±0.83	3.07±0.85	3.32±0.78	0.12
	End	2.90±0.86	2.78±0.81	3.04±0.91	0.119
	Difference	-0.28±0.89	-0.29±1.04	-0.28±0.68	0.945
Self-check of blood pressure	Beginning	4.23±1.01	4.32±0.96	4.11±1.07	0.276
	End	3.79±1.00	3.85±0.93	3.72±1.10	0.537
	Difference	-0.43±1.04	-0.47±0.99	-0.38±1.11	0.655
Reducing cooking salt	Beginning	3.19±1.07	3.08±1.16	3.32±0.94	0.265
	End	2.79±1.09	2.68±1.14	2.94±1.03	0.229
	Difference	-0.40±1.00	-0.41±1.12	-0.38±0.85	0.904

図 1: リスクアレル数と収縮期および拡張期血圧の関係 (Kanagawa + Kyoto)



The number of risk alleles (0,1,2) per SNP were summed to represent each individual's risk allele score.  
 (Risk score: minimum = 3, maximum = 13)

Figure 2: The changes of SBP and DBP after the intervention in intervention group and control group.

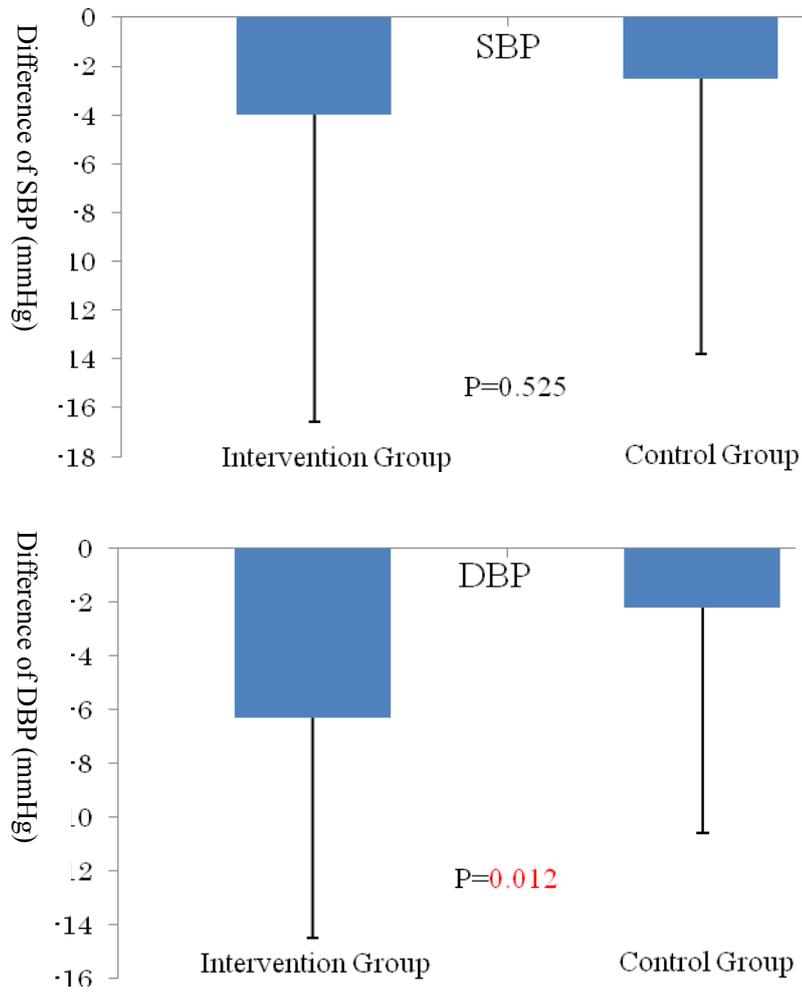


図 3: The changes of scores of the attitudes or actions about reducing salt in intervention group and control group after the intervention.

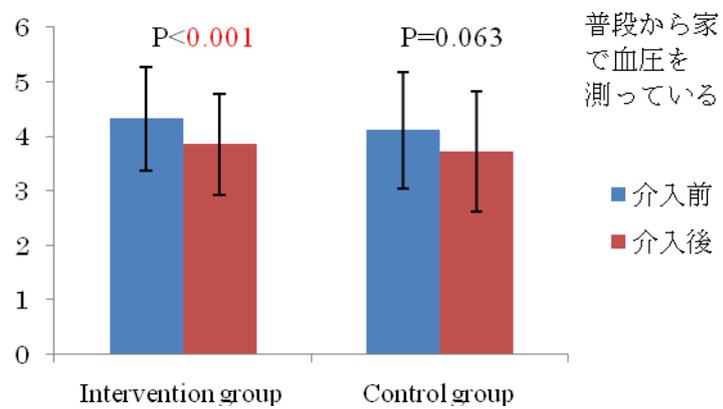
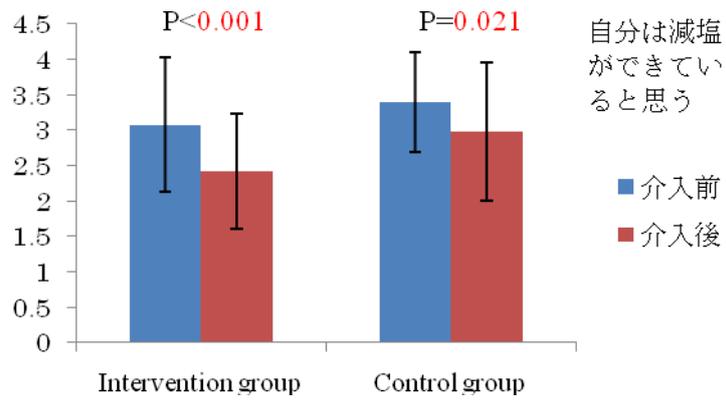
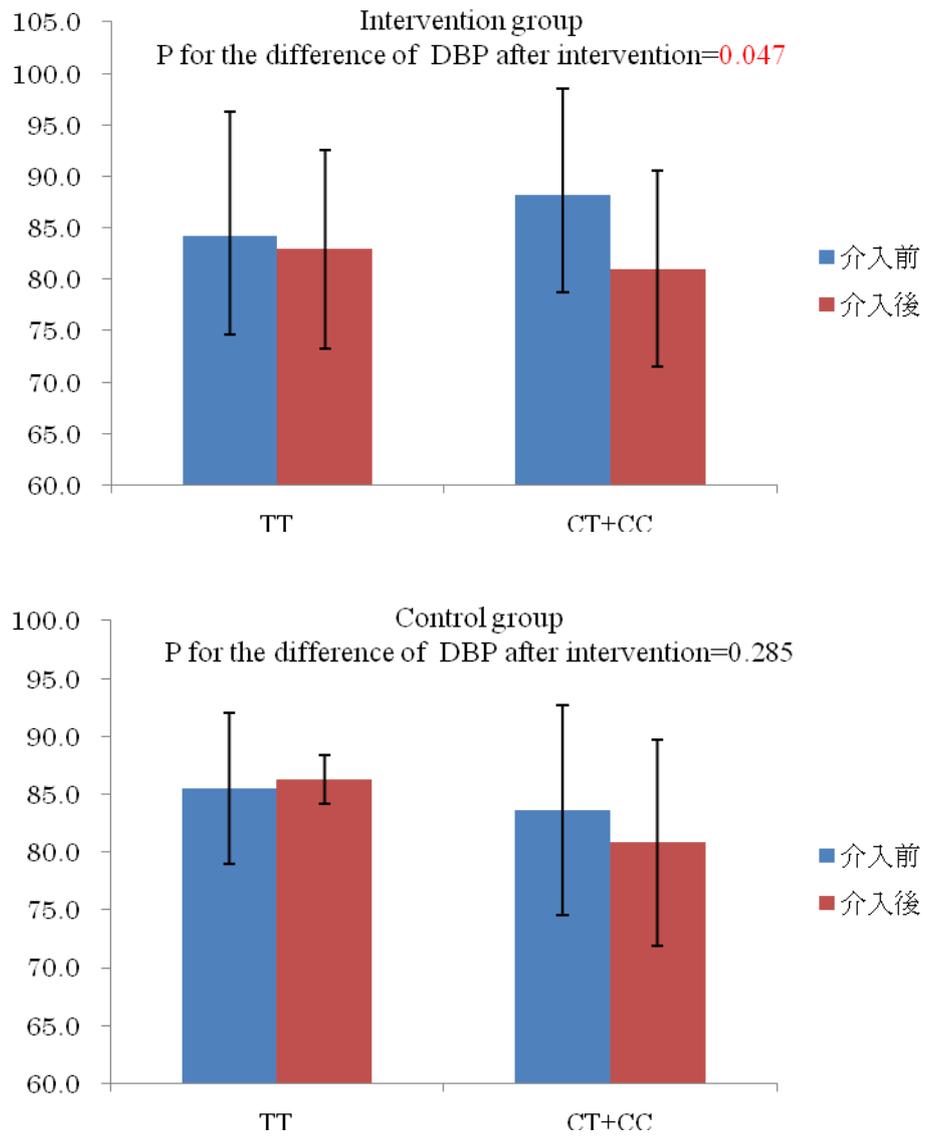


图 4: The association of COMT gene rs4633 C/T SNP with the changes of DBP after the intervention in intervention group and control group.



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 11 件)

Miyaki K, Oo T, Song Y, Lwin H, Tomita Y, Hoshino H, Suzuki N, Muramatsu M. CDKAL1 polymorphism is associated with elevated HbA1c levels and the prevalence of metabolic syndrome in Japanese men: Interaction with dietary energy intake. *Am J Epidemiol* 2010 (in press)

Miyaki K. Genetic Polymorphisms in Homocysteine Metabolism and Response to Folate Intake. — A Comprehensive Strategy to Elucidate the Useful Genetic Information — *J Epidemiol* 2010 (in press)

Zhang L, Miyaki K, Wang W, Muramatsu M. CYP3A5 polymorphism and sensitivity of blood pressure to dietary salt in Japanese men. *J Hum Hypertens* 2010; 24: 345-50.

Miyaki K, Lwin H, Masaki K, Song Y, Takahashi Y, Muramatsu M, Nakayama T. Association between a Polymorphism of Aminolevulinic Acid Dehydrogenase (ALAD) Gene and Blood Lead Levels in Japanese Subjects. *Int J Environ Res Public Health* 2009; 6: 999-1009.

Miyaki K, Takahashi Y, Song Y, Zhang L, Muramatsu M, Nakayama T. Increasing the number of SNPs loci does not necessarily improve prediction power

at least in the comparison of MTHFR SNP and haplotypes. *J Epidemiol* 2008; 18: 243-50.

Song Y, Miyaki K, Araki J, Zhang L, Takahashi Y, Nakayama T, Muramatsu M. Influence of CYP11B2 Gene Polymorphism on the Prevalence of Hypertension and the Blood Pressure in Japanese Men in Relation with Dietary Salt Intake. *J Nutrigenetics and Nutrigenomics* 2008; 1: 252-8.

Zhang L, Miyaki K, Nakayama T, Muramatsu M. Cell death-inducing DNA fragmentation factor alpha-like effector A (CIDEA) gene V115F (G-->T) polymorphism is associated with phenotypes of metabolic syndrome in Japanese men. *Metabolism* 2008; 57: 502-5.

Naito M, Miyaki K, Naito T, Zhang L, Hoshi K, Hara A, Masaki K, Tohyama S, Muramatsu M, Hamajima N, Nakayama T. Association between vitamin D receptor gene haplotypes and chronic periodontitis among Japanese men. *Int J Med Sci* 2007; 4: 216-22.

Zhang L, Miyaki K, Araki J, Nakayama T, Muramatsu M. The relation between nicotinamide N-methyltransferase gene polymorphism and plasma homocysteine concentration in healthy Japanese men. *Thromb Res* 2007; 121: 55-8.

Song Y , Miyaki K, Araki J, Zhang L, Omae K, Muramatsu M. The interaction between the IL6R genotype and dietary energy intake on abdominal obesity in Japanese men. *Metabolism* 2007; 56: 925-30.

Zhang L, Miyaki K, Araki J, Song Y, Kimura T, Omae K, Muramatsu M. Interaction of Angiotensin I converting enzyme I/D polymorphism and daily salt intake influences hypertension in Japanese men. *J Hypertens* 2006; 29: 751-58.

〔学会発表〕（計 9 件）

The Joint Scientific Meeting of IEA Western Pacific Region and Japan Epidemiological Association

Jan 8-10, 2010 (Saitama, Japan)

Salt reduction intervention in workplace based on behavioral theories

— Rationale and design of a randomized controlled trial —

Koichi Miyaki, Htay Lwin, Saeko Fujii, Hirofumi Sakurazawa, Hidehiko Ando, Yixuan Song, Masaaki Muramatsu, Yoshimitsu Takahashi, Haruhiko Hoshino, NorihiroSuzuki, Takuro Shimbo.

The Joint Scientific Meeting of IEA Western Pacific Region and Japan Epidemiological Association

Jan 8-10, 2010 (Saitama, Japan)

The Evaluation of the Focused Health Checkup/Focused Health Consultation System Focusing on Metabolic Syndrome

with Hypertension

Htay Lwin, Koichi Miyaki, Saeko Fujii, Hirofumi Sakurazawa, Hidehiko Ando, Yixuan Song, Masaaki Muramatsu, Yoshimitsu Takahashi, Takeo Nakayama, Haruhiko Hoshino, Norihiro Suzuki, Takuro Shimbo.

The Joint Scientific Meeting of IEA Western Pacific Region and Japan Epidemiological Association

Jan 8-10, 2010 (Saitama, Japan)

The Effect of CDKAL1 Polymorphism on Metabolic Phenotypes in an Occupational Cohort in Japan

Shinobu Ikeda, Koichi Miyaki, Htay Lwin, Saeko Fujii, Hirofumi Sakurazawa, Hidehiko Ando, Yixuan Song, Masaaki Muramatsu, Yoshimitsu Takahashi, Haruhiko Hoshino, NorihiroSuzuki, Takuro Shimbo.

平成 21 年 1 月 23 日(金)～24 日(土)

第 19 回 日本疫学会学術総会

(於：金沢市文化ホール)

Odds ratio curve を用いたデータマイニング：

血管内皮型 NO 合成酵素遺伝子多型別のナトリウム摂取量と高血圧の関連  
高橋由光, 宮本幸一, 宋毅シュアン, テイ・ルウィン, 青木則明, 中山健夫, 村松正明, 星野晴彦, 鈴木則宏, 新保卓郎

平成 20 年 1 月 25 日(金)～26 日(土)

第 18 回 日本疫学会学術総会

(於：順天堂大学)

HapMap データベースにより構築した MTHFR 遺伝子多型ハプロタイプ情報を用いたランダム化比較試験による葉酸投与時のホモシステイン低下量の差異の検討

宮本幸一, 高橋由光, 宋毅シュアン, 張玲, 村松正明, 中山健夫

平成 20 年 1 月 25 日(金)～26 日(土)

第 18 回 日本疫学会学術総会

(於：順天堂大学)

日本人男性における CYP11B2 遺伝子多型と高血圧との関連性と塩分摂取量との相互作用

宋毅シュアン, 宮木幸一, 荒木淳吾, 張玲, 高橋由光, 中山健夫, 村松正明

平成 19 年 9 月 12 日(火)～15 日(金)

日本人類遺伝学会 第 52 回大会

(於: 京王プラザ、東京)

塩分感受性高血圧 SNPs 情報提供が高校生の減塩行動に及ぼす影響の評価 -- 自記式質問票によるパイロット調査 --

宮木幸一, 友田茉莉, 西山深雪, 加納圭, 上田英未, 張 玲, 加藤和人, 小杉眞司, 中山健夫

平成 19 年 1 月 26 日(金)～27 日(土)

第 17 回 日本疫学会学術総会

(於: 広島市南区民文化センター)

日本人男性における NNMT 遺伝子 A/G 多型とホモシステイン、葉酸、MTHFR 遺伝子 C677T 多型との関連の検討

張玲, 宮木幸一, 荒木淳吾, 中山健夫, 村松正明

平成 19 年 1 月 26 日(金)～27 日(土)

第 17 回 日本疫学会学術総会

(於: 広島市南区民文化センター)

日本人男性における Prostacyclin Synthase 遺伝子多型と高血圧との関連性

宋毅シュアン, 宮木幸一, 荒木淳吾, 張玲, タンウー, 中山健夫, 村松正明

[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 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

特になし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宮木幸一 (国立国際医療研究センター・医療情報解析研究部・室長)

研究者番号: 20327498

(2) 研究分担者

村松正明 (東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授)

研究者番号: 50230008

(3) 連携研究者

( )

研究者番号: