

機関番号：15201

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20300220

研究課題名（和文）生活習慣病発症予知予防を目標とした中山間地域住民の長期追跡調査による臨床疫学研究

研究課題名（英文）Long-term follow-up population study of rural residents for prediction and prophylaxis of life-style related diseases

研究代表者

山口 修平（YAMAGUCHI SYUHEI）

島根大学・医学部・教授

研究者番号：80135904

研究成果の概要（和文）：

中山間地域は住民の定住性が高く、長期追跡調査に適する。本研究では20年前の健康調査データが存在する地域を中心に健康調査を実施し、あらたな大規模コホートを起ち上げるとともに、得られたデータを利用して、心血管疾患に関与する要因の解析を行った。それにより以下の成果が得られた。①4000名規模の新たなコホートを起ち上げ、追跡調査の体制を確立できた。②ソーシャルキャピタルが心血管疾患の要因になる可能性を見いだした。③複数の遺伝子多型の組み合わせが酸化ストレスの状態に影響する可能性を見いだした。

研究成果の概要（英文）：

In this study, we performed health examinations in a rural area, in which effects of single-nucleotide polymorphisms (SNPs) and social capital on life-style associated diseases were evaluated. We established a large cohort of 4000 participants with several valuable phenotypes for a future longitudinal study. In addition, we found unique relationships between social capital and hypertension as well as between combinations of multiple SNPs and oxidative stress.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	7,900,000	2,370,000	10,270,000
2009年度	3,600,000	1,080,000	4,680,000
2010年度	3,600,000	1,080,000	4,680,000
年度			
年度			
総計	15,100,000	4,530,000	19,630,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学 ・応用健康科学

キーワード：保健健康管理

## 1. 研究開始当初の背景

わが国においては、厚生労働省を中心に平成12年から「21世紀における国民健康づくり運動（健康日本21）」と名づけられた健康づくり政策が推進されてきた。この活動成果を踏まえて、新たに「医

療制度改革大綱」が決定され、平成20年4月から「特定健診」と「特定指導」が義務化され、その中で平成27年までに糖尿病等の生活習慣病有病者・予備群を25%減少させるという具体的な数字目標が提示された。地方の中山間地域では、

若年人口が都市部に流出したことによって人口の高齢化が急ピッチで進み、生活の援助や介護の担い手の確保が困難な状況になる一方、日常生活の中に自動車が普及して運動不足による肥満や糖尿病、そして、メタボリックシンドローム等の生活習慣病が増加するなど、生活様式の変化が地域住民の健康問題に大きな影響を与えてきている。

生活習慣病とその危険因子に関する疫学調査については前向き追跡調査が重要である。国際的には、米国のフラミンガム研究が最も有名であるが、わが国においても福岡県久山町における40年以上にわたった追跡調査の研究成果などがあり、1960年以後、経年的に危険因子に変化がみられ、脳出血の減少やアテローム血栓性脳梗塞の増加、さらに危険因子としての高脂血症や糖尿病、そして肥満などのメタボリックシンドロームの重要性が明らかにされつつある。しかしながら、これらの成績は都市部あるいは都市近郊地域での調査結果に基づいており、中山間地域の住民を主たる対象とし、かつ、「特定健診」や「特定指導」を検証する目的で行われた追跡調査研究は存在しない。一方、ゲノム解析によって、生活習慣病の発症に関わる可能性のある遺伝素因や遺伝子の候補は報告されてきているが、多数の検体による前向きコホートによる検証は、日本人という島国という特殊な遺伝的背景をもつ住民では十分には行われていないのが現状である。人口移動の少ない中山間地住民は、その意味でも研究の対象として新しい研究成果が期待される。

以上の理由から本研究では島根県雲南市において20年間にわたって蓄積された健康診断の結果に遺伝子解析を加えることにより、生活習慣病の発症要因に関わる環境と遺伝要因の相加的あるいは相乗的影響を検証し、これらの疾病を予知予防することを目標として本研究を立案した。

## 2. 研究の目的

本研究の調査対象としている島根県雲南市は中国山脈の島根県側にある典型的な中山間地域で過疎化と人口の高齢化が顕著な地域である。また、雲南市掛合町

においては、1983-1987年に島根医科大学が栄養調査を含む詳細な住民健康診断を、約2000名を対象にして実施し、その健診結果が利用可能な状態に現在も保存されている。また、市が毎年行っている基本健診・介護保険認定の個人データを保有しており、生活習慣病への対策が地方自治体の健康福祉行政の中核的な課題であることから自治体の協力がえられている。さらに、遺伝子情報は生まれながらに変化しないことから、2006年と2007年に実施した健診の受診者を対象に遺伝子解析を行い、1987年の健診を重複受診している者を対象にして、1987年を開始時点とした20年間の前向き追跡調査として、遺伝素因と環境要因に関する解析を行う計画である。

2005年以前に健診を受診していない者については、健診データ間の相関を分析することによって、健診受診時における断片的な解析を行って危険因子や環境因子の生活習慣病（とくに動脈硬化、肥満、メタボリックシンドローム）に対する重み付けを行うとともに、2006年は掛合町、2007年は三刀屋町と毎年、異なる地域で健診を行い、すでに、200名規模の前向き調査可能な住民の集団を作成した。2008年以後も、同様に掛合町、三刀屋町と異なる地域で健診を行って、本研究の終了する平成22年度までに5千人規模のコホート集団を作り前向き追跡調査を行う。

## 3. 研究の方法

1) 島根県内数カ所の中山間地域を選び、健康調査を行うことでコホートを起ち上げる。

一部20年前の健康調査データがある地域では、このデータをデジタル化して統合する。

これらは、すべて健康調査時に研究に関する説明を行い、研究参加への同意が得られた参加者のみを対象として実施する。

2) 新たに起ち上げたコホートについては横断研究の枠組みで、20年前のデータがある地域についてはこれに加えて縦断的な研究手法を用いて、生活習慣病の発症進展に寄与する因子についての検討を行う。

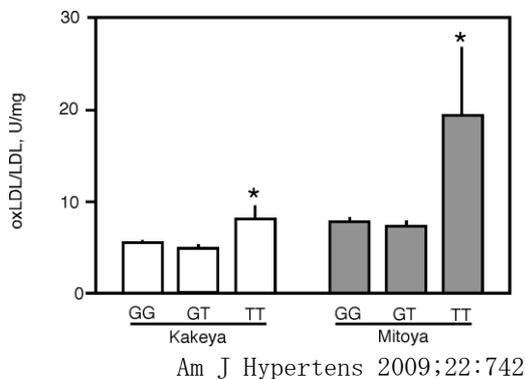
3) 検討する要因としては、古典的な医学的要因に加えて、近年注目されている生化学

学的検査値（酸化ストレスマーカー、新規脂質マーカー、ホモシステイン、ADMA）とともに遺伝子多型、ソーシャルキャピタルについて検討する。

また、今回新たに打ち上げるコホートについては、IMT, PWV, 認知機能、呼吸機能など新たな検査項目を追加する。

#### 4. 研究成果

- 1) 3年間のベースライン調査の結果、約4000名のコホートを確立することが出来た。
- 2) このコホートを活用した横断的研究により、① Lp-PLA2 遺伝子の多型が酸化 LDL レベルに影響することを独立した2つの集団で証明した（下図）。



- ② ソーシャルキャピタルの中で他人への信頼感の高さが高血圧に関連することを見いだした。
  - ③ 酸化ストレスの制御に関与する酵素の遺伝子多型が酸化ストレスマーカーのレベルに影響するかどうかを検討し、複数の遺伝子多型の組み合わせが有意な影響を及ぼすことを見いだした。
  - ④ ADMA の HPLC による測定系を確立し、ADMA レベルが脳の白質病変、ラクナ梗塞と関連することを見いだした。
- 3) 20年前のデータを用いた縦断研究により、アルコール代謝酵素の遺伝子多型が飲酒行動や高血圧の進展に寄与するか否かについて検討し、現在結果をまとめている。他に、高血圧に関与するとされる候補遺伝子内の遺伝子多型の20年間の血圧変化に対する影響を検討したが、有意な影響を及ぼすものはいまだせなかった。
  - 4) 以上、本プロジェクトの結果、今後の追跡調査を実施するために必要な基盤となる4000名規模のコホートを確立できた。

このコホートには頸動脈壁厚保、認知機能など、認知症や脳血管障害に関する情報とともに遺伝子多型解析のための DNA サンプル、ソーシャルキャピタル情報などを有する他に類をみないものである。今後、ベースライン調査の結果をもとに追跡調査を継続し、ソーシャルキャピタルや遺伝子多型などの要因が、動脈硬化の進展や心血管イベント、認知症発生にどの程度影響するかについて検討を続ける予定である。

また、横断的研究を主体にソーシャルキャピタルや、遺伝子多型間の相互作用の影響など、これまで検討が十分にされてこなかった要因の、血圧や酸化ストレスへの影響を検討できたことは、今後の研究の方向性を示すものである。

#### 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19件）

1. Suyama Y, Matsuda C, Isomura M, Hamano T, Karino K, Yamasaki M, Yamaguchi S, Shiwaku K, Masuda J, Nabika T: Effects of Six Functional SNPs on the Urinary 8-isoprostane Level in a General Japanese Population; Shimane COHRE Study. Disease Markers 30:in press, 2011 査読有
2. Takeuchi F, Isono M, Nabika T, Katsuya T, Sugiyama T, Yamaguchi S, Kobayashi S, Ogihara T, Yamori Y, Fujioka A, Kato N: Confirmation of ALDH2 as a Major Locus of Drinking Behavior and of Its Variants Regulating Multiple Metabolic Phenotypes in a Japanese Population. Circ J. Epub ahead of print, 2011 査読有
3. Takeuchi F, Yamamoto K, Katsuya T, Nabika T, Sugiyama T, Fujioka A, Isono M, Ohnaka K, Fujisawa T, Nakashima E, Ikegami H, Nakamura J, Yamori Y, Yamaguchi S, Kobayashi S, Ogihara T, Takayanagi R, Kato N: Association of genetic variants for susceptibility to obesity with type 2 diabetes in Japanese individuals.

- Diabetologia Epub ahead of print, 2011 査読有
4. Kanazawa I, Yano S, Notsu Y, Yamaguchi T, Nabika T, Sugimoto T. Asymmetric dimethylarginine as a risk factor for cardiovascular disease in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)* 74: 467-472, 2011 査読有
  5. Wakabayashi K, Nagai A, Sheikh AM, Shiota Y, Narantuya D, Watanabe T, Masuda J, Kobayashi S, Kim SU, Yamaguchi S: Transplantation of human mesenchymal stem cells promotes functional improvement and increased expression of neurotrophic factors in a rat focal cerebral ischemia model. *J Neurosci Res* 88: 1017-1025, 2010 査読有
  6. Narantuya D, Nagai A, Sheikh AM, Wakabayashi K, Shiota Y, Watanabe T, Masuda J, Kobayashi S, Kim SU, Yamaguchi S: Microglia transplantation attenuates white matter injury in rat chronic ischemia model via matrix metalloproteinase-2 inhibition. *Brain Res* 1316: 145-152, 2010 査読有
  7. Narantuya D, Nagai A, Sheikh AM, Masuda J, Kobayashi S, Yamaguchi S, Kim SU: Human microglia transplanted in rat focal ischemia brain induce neuroprotection and behavioral improvement. *PloS one* 5: e11746, 2010 査読有
  8. Kanazawa I, Yano S, Yamaguchi T, Notsu Y, Nabika T, Sugimoto T. Relationships between dimethylarginine and the presence of vertebral fractures in type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)* 73: 463-468, 2010 査読有
  9. Takeuchi F, Isono M, Katsuya T, Yamamoto K, Yokota M, Sugiyama T, Nabika T, Fujioka A, Ohnaka K, Asano H, Yamori Y, Yamaguchi S, Kobayashi S, Takayanagi R, Ogihara T, Kato N: Blood pressure and hypertension are associated with 7 loci in the Japanese population. *Circulation* 53: 2302-2309, 2010 査読有
  10. Nabika T. Quality over quantity? No, quality and quantity. *Hypertens Res* 33: 110-111, 2010 査読有
  11. Takeuchi F, Katsuya T, Chakrewarthy S, Yamamoto K, Fujioka A, Serizawa M, Fujisawa T, Nakashima E, Ohnaka K, Ikegami H, Sugiyama T, Nabika T, Kasturiratne A, Yamaguchi S, Kono S, Takayanagi R, Yamori Y, Kobayashi S, Ogihara T, de Silva A, Wickremasinghe R, Kato N: Common variants at the GCK, GCKR, G6PC2-ABCB11 and MTNR1B loci are associated with fasting glucose in two Asian populations. *Diabetologia* 53:2 99-308, 2010 査読有
  12. Notsu Y, Nabika T, Bokura H, Suyama Y, Kobayashi S, Yamaguchi S, Masuda J: Evaluation of asymmetric dimethylarginine and homocysteine in microangiopathy-related cerebral damage. *Am J Hypertens* 22: 257-262, 2009 査読有
  13. Karino K, Nabika T, Nishiki M, Iijima K, Nagai A, Masuda J: Evaluation of diabetic neuropathy using the tone-entropy analysis, a noninvasive method to estimate the autonomic nervous function. *Biomed Res* 30: 1-6, 2009 査読有
  14. Sheikh AM, Nagai A, Ryu JK, McLarnon JG, Kim SU, Masuda J: Lysophosphatidylcholine induces glial cell activation: role of rho kinase. *Glia* 57: 898-907, 2009 査読有
  15. Takeuchi F, Nabika T, Isono M, Katsuya T, Sugiyama T, Yamaguchi S, Kobayashi S, Yamori Y, Ogihara T, Kato N: Evaluation of genetic loci influencing adult height in the Japanese population. *J Hum Genet* 54: 749-752, 2009 査読有
  16. Wang T, Karino K, Yamasaki M, Zhang Y, Masuda J, Yamaguchi S, Shiwaku K, Nabika T: Effects of G994T in the Lp-PLA2 gene on the

- plasma oxidized LDL level and carotid intima-media thickness in Japanese: the Shimane study. *Am J Hypertens.* 22: 742-747, 2009 査読有
17. Nagai A, Terashima M, Sheikh AM, Notsu Y, Shimode K, Yamaguchi S, Kobayashi S, Kim SU, Masuda J: Involvement of cystatin C in pathophysiology of CNS diseases. *Front Biosci* 13: 3470-3479, 2008 査読有
  18. Umegae N, Nagai A, Terashima M, Watanabe T, Shimode K, Kobayashi S, Masuda J, Kim SU, Yamaguchi S: Cystatin C expression in ischemic white matter lesions. *Acta Neurol Scand* 118: 60-67, 2008 査読有
  19. Serizawa M, Nabika T, Ochiai Y, Takahashi K, Yamaguchi S, Makaya M, Kobayashi S, Kato N: Association between PRKCH gene polymorphisms and subcortical silent brain infarction. *Atherosclerosis.* 2: 340-345, 2008 査読有

[学会発表] (計 16 件)

国際学会

1. Nabika T, Yasui N, Notsu Y, Njelekela M, Nara Y, Yamori Y, Ikeda K: Association of the plasma ARG/ADMA ratio with the salt-sensitivity. 20<sup>th</sup> European Meeting on Hypertension. Oslo Norway, June 18-21, 2010
  2. Nabika T, Notsu Y, Bokura H, Suyama Y, Kobayashi S, Yamaguchi S, Masuda J: The Plasma Level of ARG/ADMA was Associated with the Microangiopathy-related Cerebral Damage (MARCD). 19<sup>th</sup> European Meeting on Hypertension, Milan, June 12-16, 2009
  3. Wang T, Shiwaku K, Yamasaki M, Masuda J, Yamaguchi S, Nabika T: Alcohol and Aldehyde Dehydrogenase Polymorphisms and 20-year Follow-up Blood Pressure in Japanese. 13<sup>th</sup> International SHR Symposium, Prague, June 20-22, 2008
  4. Wang T, Shibata H, Yamasaki M, Zhang Y, Shiwaku K, Nabika T: Effect of the G994T Polymorphism in the Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Gene on the Plasma Oxidized LDL/LDL Ratio in Japanese-the Shimane Study. 13<sup>th</sup> International SHR Symposium, Prague, June 20-22, 2008
- 国内学会
1. Sheikh AM, Nagai A, Narantuya D, Masuda J, Kobayashi S, Yamaguchi S: Modulation of transcription factors expression by mesenchymal stem cell transplantation in rat MCAO model. 第 22 回日本脳循環代謝学会総会, 2010 年 11 月 27 日, 大阪
  2. 竹内史比古, 勝谷友宏, 山本 健, 横田充弘, 杉山卓郎, 並河 徹, 藤岡晨宏, 大中佳三, 浅野展行, 家森幸男, 山口修平, 小林祥泰, 高柳涼一, 萩原俊男, 加藤規弘: 日本人において 7 つの新規遺伝子座が血圧値および高血圧と関連している. 第 33 回日本高血圧学会総会, 2010 年 10 月 15 日, 福岡
  3. Narantuya D, 長井 篤, Sheikh AM, 益田順一, 小林祥泰, 山口修平: 脳虚血ラットの Iba1/ED1 陽性細胞における遺伝子発現の相違. Stroke2010 (第 35 回日本脳卒中学会, 第 39 回日本脳卒中の外科学会, 第 26 回スパズム・シンポジウム), 2010 年 4 月 15 日~17 日, 盛岡
  4. 並河 徹, 安井菜穂美, 池田克巳, 奈良安雄 家森幸男: 食塩感受性と血漿 Asymmetric dimethylarginine レベルの関連. 第 32 回日本高血圧学会総会, 2009 年 10 月 1 日, 大津市
  5. Sheikh AM, 長井 篤, 若林規良, 塩田由利, Narantuya D, 小林祥泰, 山口修平, 益田順一: 間葉系幹細胞移植による脳梗塞モデルラットの神経炎症の抑制効果. 第 50 回日本神経病理学会総会学術研究会, 2009 年 6 月 4 日~6 日, 高松
  6. 長井 篤, 若林規良, Sheikh AM, 渡邊達三, 塩田由利, 三瀧真悟, Narantuya D, 益田順一, 小林祥泰, 山口修平: 脳卒中モデル動物の骨髄間葉系幹細胞移植による症状改善因子の検討. Stroke2009 (第 34 回日本脳卒中学会, 第 38 回日本脳卒中の外科学会, 第 25 回ス

パズム・シンポジウム) , 2009 年 3 月 20 日~22 日, 松江

7. 加藤規弘, 竹内史比古, 芹澤昌邦, 並河 徹, 杉山卓郎, 勝谷友宏, 大久保孝義, 山口修平, 今井 潤, 小林祥泰 : Genome-Wide Association Study によるラクナ梗塞と高血圧の感受性遺伝子探索. 第 31 回日本高血圧学会総会, 2008 年 10 月 9 日~11 日, 札幌
8. 並河 徹, 王 涛 : Lipoprotein-associated phospholipase A2 活性に影響を与える functional SNP の酸化 LDL レベルと動脈硬化に対する効果-Shimane Study-. 第 31 回日本高血圧学会総会, 2008 年 10 月 9 日, 札幌
9. Narantuya D, 長井 篤, Sheikh AM, 益田順一, 小林祥泰, Kim SU, 山口修平: 慢性脳虚血ラット脳におけるサイトカイン、栄養因子、プロテアーゼの発現検討. 第 49 回日本神経病理学会総会学術研究会, 2008 年 5 月 20 日, 東京
10. 塩田由利, 長井 篤, Sheikh AM, 益田順一, Kim SU, 山口修平: Cystain C 刺激培養神経細胞におけるアポトーシス関連因子の発現. 第 49 回日本神経病理学会総会学術研究会, 2008 年 5 月 20 日, 東京
11. 長井 篤, Chowdhury MH, Sheikh AM, 渡邊達三, 小林祥泰, 益田順一, 山口修平: 脳虚血モデルにおける rho キナーゼ阻害剤のミクログリア/マクロファージ抑制効果. 第 49 回日本神経学会総会, 2008 年 5 月 15 日~17 日, 横浜
12. Sheikh AM, 長井 篤, 若林規良, 塩田由利, 山口修平, 益田順一: Mesenchymal stem cell transplantation inhibits iNOS and COX-2 in MCAO rats. 第 49 回日本神経学会総会, 2008 年 5 月 15 日~17 日, 横浜

[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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

平成 20 年 4 月~平成 22 年 10 月

益田 順一 (MASUDA JUNICHI)

島根大学・医学部・教授

研究者番号 : 70173747

平成 22 年 11 月 12 日~平成 23 年 3 月 31 日

山口 修平 (YAMAGUCHI SYUHEI)

島根大学・医学部・教授

研究者番号 : 80135904

(2) 研究分担者

並河 徹 (NABIKI TORU)

島根大学・医学部・教授

研究者番号 : 50180534

塩飽 邦憲 (SHIWAKU KUNINORI)

島根大学・医学部・教授

研究者番号 : 10108384

(3) 連携研究者

なし