

機関番号：82610
研究種目：基盤研究(B)
研究期間：2008～2010
課題番号：20406019
研究課題名(和文) 環境要因のコンパートメント化を考慮した、スリランカでの生活習慣病の遺伝疫学研究
研究課題名(英文) Genetic epidemiology study for lifestyle-related disease by considering compartmentalization of environmental factors
研究代表者
加藤 規弘 (KATO NORIHIRO)
国立国際医療研究センター研究所・部長
研究者番号：80293934

研究成果の概要(和文)：糖尿病などの生活習慣病の効果的な予防法の確立には、病因・病態の理解が不可欠である。スリランカの首都コロンボの近郊住民 3012 名と、欧米化がそれほど進んでいない内陸 Tea estate の住民 403 名とを対比する形で、生活習慣情報、健康状態の基礎調査を行った。その結果、生活習慣の不摂生が糖尿病等の発症年齢、重症度等に影響するものの、スリランカ人は他民族よりも発症し易い“素因”を有すると推定された。

研究成果の概要(英文)：To establish the efficient preventive strategy for lifestyle-related diseases such as diabetes, in-depth understanding of the disease pathophysiology is essential. We therefore performed baseline (cross-sectional) survey of lifestyle and health statuses among the residents near Colombo (n=3012) and those in the estate (n=403). By comparing the results between 2 populations, we found that the Sri Lankans were likely to have prominent genetic susceptibility to diabetes and its related metabolic disorders despite the substantial influences of environmental factors on the disease.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	5,500,000	1,650,000	7,150,000
2009年度	5,000,000	1,500,000	6,500,000
2010年度	2,500,000	750,000	3,250,000
総計	13,000,000	3,900,000	16,900,000

研究分野：遺伝疫学

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：メタボリックシンドローム、糖尿病、内臓肥満、心血管病、地域保健

1. 研究開始当初の背景

心血管病などの生活習慣病は、環境要因と遺伝要因とが複雑に絡み合って発症する多因子疾患であり、その効果的な予防法、治療法の確立には、両要因とその相互作用の理解が不可欠である。従来、心血管病を克服するために、予防、特に環境要因の一つである食生活の修正(modification)に着目した栄養介入試験が国内外で広く試みられてきたが、集団として、しかるべき予防効果の認められることが報告されたとしても、効果には個人差も大きく、何よりもそのコンプライアンス

(遵守しようとする姿勢)をいかに向上させるかが、実用面での大きな課題となっている。一般に、努めて心がけないと健康的な生活習慣を長期的に維持することは難しいが、もし個々人の体質(遺伝要因)に基づいて療養指導(生活習慣の是正方針)の科学的根拠を示すことができれば、その積極的な動機付けを促せられるのではないかと期待されており、我々は本申請の遺伝疫学研究を提案した。

2. 研究の目的

本研究では、生活習慣病、なかでも心血管

病およびその危険因子となる疾患群 - 近年、メタボリックシンドロームと総称される、肥満、高血圧、脂質代謝異常、糖尿病 - に関して、環境要因と遺伝要因とを組み合わせつつ、それら疾病の成因と病態をスリランカで遺伝疫学的に探究する。

大きく3つの課題-(1)開発途上国での上記疾病の罹患率・病態を正確に把握するための、population-based cohort を構築する (Ragama Community Study)、(2)特に、遺伝要因を探索・検証していくために、比較的隔離されたコミュニティにおける調査を行う (Tea Estate Study)、(3)社会階層および都市化(ないし欧米化)レベルに応じた環境要因の区画化を検討してナショナル・コホートへの展開を目指す (Sri Lanka National Cohort Project) -を研究目的とする。

3. 研究の方法

スリランカでは我が国のような国勢調査は実施されていないが、各医療管轄区において、一定単位の住戸数の人口調査(粗)情報を地域保健の担当者が個別に保有している現状である。そこで先ず、その「粗情報」を管轄区全体の baseline データベースとして整備した。それをもとに、首都 Colombo の北に位置する Ragama 地区(比較的欧米化の進んだ地域)で横断調査を実施し、3012名の被験者から試料等(アンケート調査票への回答と空腹時に採取された血液10ml)を収集した。また、内陸部の、比較的隔離された環境下で農耕生活を営む人々を対象とした Tea Estate Studyとして、Talawakelle estate を対象に、居住者の約半分に相当する403人の全数調査(健診)を行った。

4. 研究成果

収集データを基に2地域間の比較をしたところ、Ragama地区で、男性の喫煙(62% vs. 43% : ex+current)、飲酒(77% vs. 73% : ex+current)、低身体活動度(38.6% vs. 24% : low+moderate)の比率が高く、欧米化の影響と推定される、不摂生な生活習慣が顕在化していた。それと一致して、空腹時血糖(118.2 vs. 110.2 mg/dl)、BMI(23.1 vs. 21.2 mg/dl)、LDL-C(129.1 vs. 118.6 mg/dl)等の心血管病リスクは上昇傾向を示した。しかし、拡張期血圧(79.2 vs. 86.3 mmHg)、HDL-C(48.8 vs. 44.5 mg/dl)、中性脂肪(138.1 vs. 155.2 mg/dl)等に関してはむしろリスク低下傾向を示していた[いずれも男性のデータを示す]。主に肥満度の違いを反映して、メタボリックシンドロームの頻度も両地域間で大

きく異なっていた(図1)。

Prevalence of MetS according to the IDF criteria

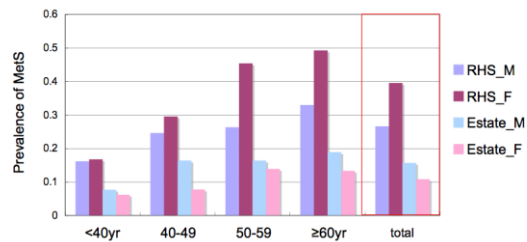
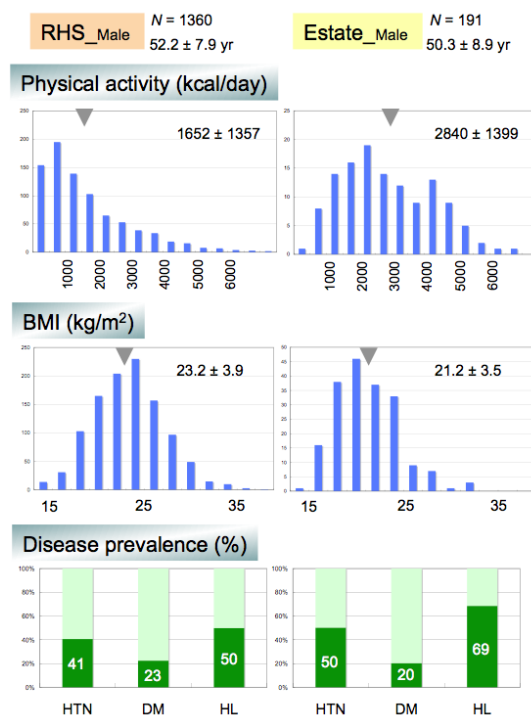


図1. メタボリックシンドローム罹患率の地域差

また各疾病の罹病率は、男性では糖尿病(23% vs. 25%)、高血圧(41% vs. 50%)、脂質代謝異常(50% vs. 69%)であった。すなわち、身体活動量が高く、比較的痩せている Tea estate の住民においても、欧米化の進む Ragama 地区の人々とはほぼ同程度に糖尿病罹病率は高かった。(図2)

したがって、「生活習慣の欧米化→全ての心血管病リスク増加」と単純には説明できず、遺伝素因、地域特異的要因(食事の違いなど)を考慮すべきことが判明した。

開発途上国においても、糖尿病の頻度が高く、インスリン抵抗性との病態的関連の強いことが示唆された。本研究で作成したデータベースに基づく、高リスク群の同定に向けた、効率的な住民スクリーニング戦略の策定が期待される。



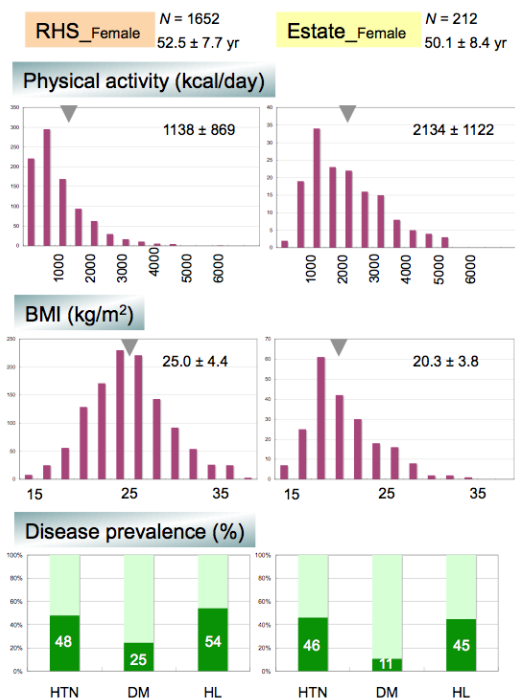


図 2. 身体活動度、肥満度、生活習慣病罹患率の地域間の比較：男性（上段）、女性（下段）

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 20 件）

1. Dassanayake AS, Kasturiratne A, Niriella MA, Kalubovila U, Rajindrajith S, De Silva AP, Kato N, Wickremasinghe R and de Silva J. Prevalence of acanthosis nigricans in an urban population in Sri Lanka and its utility to detect metabolic syndrome. *BMC Research Notes*. 2011, 4(1):25. [PMID: 21276250](#)
2. Takeuchi F, Kobayashi S, Ogihara T, Fujioka A, Kato N. Detection of common single nucleotide polymorphisms synthesizing quantitative trait association of rarer causal variants. *Genome Res*. 2011 May 16. [Epub ahead of print] [PMID: 21441355](#)
3. Njelekela M, Muhihi A, Mpembeni R, Masesa Z, Kitamori K, Mori-Yamori M, Kato N, Mtabaji J, Yamori Y. Prevalence of Cardiovascular Disease Risk Factors among Young and Middle-age Men in Urban Mwanza, Tanzania. *J Public Health*. Accepted.

4. Takeuchi F, Katsuya T, Charkrewarthy 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*. 2010, 53(2):299-308. [PMID: 19937311](#)
5. Dassanayake AS, Kasturiratne A, Rajindrajith S, Kalubowila U, Chakrawarthy S, De Silva AP, Makaya M, Mizoue T, Kato N, Wickremasinghe AR, de Silva HJ. Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) among adults in an urban Sri Lankan population. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009, 24(7):1284-8. [PMID: 19476560](#)

〔学会発表〕（計 10 件）

1. Kato N. Risk of myocardial infarction and stroke among Asians. 10th South East Asia Regional Scientific Meeting of the International Epidemiological Association, Colombo, Sri Lanka, May, 2010.
2. Takeuchi F, Kato N et al. for the NIBIO GWA Study and Ragama Health Study. Confirmation of eight loci associated with measures of obesity in two Asian populations with substantial ethnic heterogeneity. 27th annual scientific meeting of the Obesity Society, Washington DC, USA, October, 2009.
3. Takeuchi F, Kato N et al. for the NIBIO GWA Study. Ethnic diversity in fine mapping of the susceptibility loci *G6PC2-ABCB11* for fasting glucose and *CDKAL1* for type 2 diabetes. 59th annual meeting of the American Society of Human Genetics, Honolulu, USA, October, 2009.
4. Zhang Y, Kato N et al. Type 2 Diabetes is associated with decreased plasma adiponectin levels independently of insulin resistance in South Asians. 第 31 回日本高血圧学会総会, 札幌, 10 月, 2008.

〔図書〕（計 7 件）

1. 加藤規弘. 高血圧のゲノムワイド関連解析. Annual Review 循環器 2011. 中外医学社.

- 94-99.
2. 加藤規弘. 高血圧の遺伝子座が位置する染色体領域. Medical Practice. 文光堂. 28 (5): 871-874.
 3. 加藤規弘. ゲノムと循環器病. カラー版循環器病学-基礎と臨床-. 西村書店. 東京, p111-120, 2010.
 4. 加藤規弘. 高血圧研究における遺伝子解析の現状と展望. 高血圧 (上) 第4版-基礎編-. 日本臨床 2009年増刊. 22-28.
 5. 加藤規弘. メタボリックシンドロームの理解. 「メタボリックシンドローム概論: 生活習慣病ナーシング 1」(加藤規弘 編). 東京、メヂカルフレンド社、2008: 2-28.

[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
研究室ホームページ
<http://www.imc.j-gdt.jp/index-j.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

加藤 規弘 (KATO NORIHIRO)
国立国際医療研究センター研究所・部長
研究者番号: 80293934

(2) 研究分担者

家森 幸男 (YAMORI YUKIO)
武庫川大学付置研究所・教授
研究者番号: 80025600
眞茅 みゆき (MAKAYA MIYUKI)
国立国際医療研究センター研究所・室長
(H20年度のみ参加)
研究者番号: 60415552

(3) 連携研究者

川村 則行 (KAWAMURA NORIYUKI)
国立精神神経センター精神保健研究所・室長
研究者番号: 60211869
池田 克己 (IKEDA KATSUMI)
研究者番号: 80273499
(両連携研究者ともに H20 年度のみ参加)