

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 6 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590711

研究課題名（和文）虚血性疾患の生命予後における生活習慣改善効果とミトコンドリア遺伝子多型の影響

研究課題名（英文）Effect of longevity-associated Mitochondrial DNA polymorphism and lifestyle modification on the lifetime of patients with ischemic heart diseases.

研究代表者

木庭 新治（KOKA SHINJI）

昭和大学・医学部・講師

研究者番号：20276546

研究成果の概要（和文）：本研究計画は昭和大学ヒトゲノム・遺伝子解析倫理審査委員会で承認を得た（申請番号 126 号）。2009 年より冠動脈疾患の治療で入院または通院中の患者より同意を取得後、血液採取、DNA 抽出し、以下に記す方法で、複製連鎖反応（polymerase chain reaction; PCR）を用いて、標的 DNA を増幅し、制限酵素 *AluI* を用いて処理した後、1 塩基置換（Mt5178C/A）を測定した。Forward primer 5' -CTTAGCATACTCCTCAATTACCC-3'、Reverse primer 5' -GTGAATTCTTCGATAATGGCCCA-3'。各症例の、診療情報（治療歴、入院回数、臨床転帰、心リハ参加の有無、虚血性心疾患の家族歴の有無）、糖尿病、脂質異常症、高血圧、喫煙習慣など危険因子の有無とその管理状況を、データベースとして保管する作業を現在まで行っている。合計 798 人（男 656、女 142）の検体測定が終了した。Mt5178C/A の頻度は C 436 例（男 355、女 81）、A 362 例（男 301、女 61）で、性差、年齢差はみられなかった。また、一般人での報告と同様であった。男性 55 歳未満、女性 65 歳未満で冠動脈疾患を発症した症例を早発群 105 例、現在 80 歳以上を高年齢群 189 例、他を通常群 504 例に分類して検討したが、Mt5178C/A の頻度は同等で、早発群ではむしろ A が多かった。過去の他の報告とは異なり、冠動脈疾患での Mt5178C/A の頻度は年齢を問わず、一般人と同様であった。臨床データとの関連については現在解析中である。

研究成果の概要（英文）：This study was approved by the Ethics Committee of the Showa University (Application No. 126). Written informed consent was obtained from 798 patients (656 men and 142 women) before participation. Blood samples were collected from a peripheral vein and then genomic DNA was prepared. The Mt5178 C/A polymorphism was detected by polymerase chain reaction (PCR) and digestion with *AluI* restriction enzyme. The sequence of primers was: forward 5'-CTTAGCATACTCCTCAATTACCC-3', reverse 5'-GTGAATTCTTCGATAATGGCCCA-3'. Clinical background data such as history of treatment, the number of hospitalization, clinical outcome, participation of cardiac rehabilitation, family history of coronary heart diseases, diabetes, dyslipidemia, hypertension, smoking status, control of risk factors, is collecting. We divided the study subjects into 3 groups as follows; (1) Juvenile group (onset age <55 years in men and <65 years in women, n=105), (2) high age group (the present age ≥80 years, n=189), and (3) the others were classified as the common group (n=504). The allelic of 5178C was observed in 436 patients (355 men and 81 women) and the allelic of 5178A in 362 patients (301 men and 61 women). The allelic frequency of 5178A was somewhat higher in the Juvenile group. In contrast to previous studies, the distribution of the allelic frequency of 5178A/C is similar to the general Japanese population, and there were no significant differences by gender and age. The association between the 5178C/A polymorphism and clinical data is investigating.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
年度	0	0	0
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：公衆衛生学・健康科学

キーワード：冠動脈疾患、ミトコンドリア遺伝子多型、生活習慣、心臓リハビリテーション

1. 研究開始当初の背景

心筋梗塞などの生活習慣病にはミトコンドリア遺伝子多型などの遺伝的因子が影響することが指摘されている。ミトコンドリアDNAの5178番目の塩基がシトシン(C)からアデニン(A)に置き換わり、電子伝達系のNADH脱水素酵素の第2サブユニットの237番目のアミノ酸がロイシンからメチオニンに置換された多型(Mt5178C/A)は、百寿者に多くまた他人種に比し日本人に多く、生活習慣の影響を受けにくく、長寿と関連し、若年心筋梗塞患者では発現頻度が非常に低い。

2. 研究の目的

Mt5178C/Aと心筋梗塞発症後の臨床経過や生活習慣是正の効果との関連を調査する。

3. 研究の方法

心筋梗塞患者で外来通院中の患者と2009年以降に心筋梗塞で治療した患者から、本研究の同意取得後、DNAを抽出し、Mt5178C/Aの測定を行う。

4. 研究成果

合計798人の検体測定が終了した。Mt5178C/Aの頻度はC 436例、A 362例で、性差、年齢差はみられなかった。また、一般人での報告と同様であった。男性55歳未満、女性65歳未満で冠動脈疾患を発症した症例を早発群105例、現在80歳以上を高年齢群189例、他を通常群504例に分類して検討したが、Mt5178C/Aの頻度は同等で、早発群ではむしろAが多かった。過去の他の報告とは異なり、冠動脈疾患でのMt5178C/Aの頻度は年齢を問わず、一般人と同様であった。

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 0 件)

[学会発表] (計 14 件)

① Yokota, Y., Koba, S., Munetsugu, Y.,

Hirano, T., Omori, Y., Satoh, R., Satoh, T., Shoji, M., Geshi, E., Katagiri, T., Kobayashi, Y.: Marked increases of large HDL cholesterol in cardiac rehabilitation. 第74回日本循環器学会総会, 2010年3月7日、京都. (Circ. J., 74 (Supplement-1):384, 2010.)

② 木庭新治, 横田裕哉, 中田美江, 江川麻里子, 玉木大輔, 角田史敬, 近藤武志, 伴良久, 正司 真, 鈴木 洋, 長山雅俊, 片桐 敬, 小林洋一: 心臓リハビリテーションにおける食習慣の改善と心筋梗塞後の生命予後改善効果との関連. 第16回日本心臓リハビリテーション学会, 2010年7月17日、鹿児島. (心臓リハビリテーション, 15(Suppl.):S162, 2010.)

③ 小林睦子, 横田裕哉, 木庭新治, 角田史敬, 佐藤龍次, 正司 真, 伴 良久, 鈴木 洋, 長山雅俊, 片桐 敬, 小林洋一: 心臓リハビリの施行は心筋梗塞発症後10年間の心血管死だけでなく、非心臓血管死も抑制した. 第16回日本心臓リハビリテーション学会, 2010年7月18日、鹿児島. (心臓リハビリテーション, 15(Suppl.):S183, 2010.)

④ 横田裕哉, 木庭新治, 平野 勉, 角田史敬, 佐藤龍次, 正司 真, 長山雅俊, 片桐 敬, 小林洋一: 急性冠症候群患者における心臓リハビリテーションはHDL2 コレステロール及びHDL2 アポリポ蛋白A1を増加させる. 第17回日本心臓リハビリテーション学会平成23年7月16日、大阪. (心臓リハビリテーション, 16(2):S165, 2011.)

⑤ Nishikura, T., Koba, S., Yokota, Y., Hirano, T., Tsunoda, F., Shoji, M., Katagiri, T., Kobayashi, Y.: Not Small Dense LDL but Low HDL are Strongly Associated with Cardiovascular Events in Patients with Stable Coronary Heart Disease. 第75回日本循環器学会, 2011年8月3日、横浜. (Circ. J., 75(Suppl.

I):I-1139, 2011.)

⑥ Koba, S., Yokota, Y., Nishikura, T., Hirano, T., Satoh, R., Tsunoda, F., Shoji, M., Katagiri, T., Kobayashi, Y.: Not Small Dense LDL but Low Levels of HDL-cholesterol at Onset of Acute Coronary Syndrome as Predictor for Long-term Survival. 第75回日本循環器学会, 2011年8月3-4日、横浜。(Circ. J., 75(Suppl. I):I-2143, 2011.)

⑦ Nishikura, T., Koba, S., Yokota, Y., Hirano, T., Tsunoda, T., Itoh, Y., Satoh, R., Shoji, M., Kobayashi, Y.: Not Small Dense LDL-cholesterol but Low Levels of HDL-cholesterol Predict Cardiovascular Events in Patients with Stable Coronary Heart Diseases. 第76回日本循環器学会, 2012年3月16日、福岡。(Circ. J., 76(Suppl. I):I-733, 2012.)

⑧ Yokota, Y., Koba, S., Hirano, T., Sakurai, M., Tsunoda, F., Satoh, R., Shoji, M., Hamazaki, Y., Kobayashi, Y.: Exercise Based Cardiac Rehabilitation Can Increase Cholesterol-rich Large HDL Particles in Patients with Acute Coronary Syndrome. 第76回日本循環器学会, 2012年3月17日、福岡。(Circ. J., 76(Suppl. I):I-2520, 2012.)

⑨ Koba, S., Yokota, Y., Hirano, T., Ito, Y., Tsunoda, F., Shoji, M., Kobayashi, Y.: LDL-cholesterol/HDL-cholesterol and small dense LDL-cholesterol/HDL-cholesterol ratios are strong predictors for cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease. 第44回日本動脈硬化学会, 2012年7月20日、福岡。(学術集会プログラム集, 260, 2012.)

⑩ Yokota, Y., Koba, S., Tsunoda, F., Hirano, T., Shoji, M., Satoh, T., Tsujita, H., Tsukamoto, S., Hamazaki, Y., Kobayashi, Y.: Not Statin but Exercise Based Cardiac Rehabilitation can Increase Cholesterol-rich Large HDL Particles in Patients with Acute Coronary Syndrome. 第77回日本循環器学会学術集会 Featured Research Session 2013年3月16日、横浜、(Circ. J. 77(Suppl. I):I-642, 2013.)

⑪ Yokota, Y., Koba, S., Tsunoda, F., Hirano, T., Shoji, M., Satoh, T., Kobayashi, Y.: Low HDL-cholesterol and High CRP on Treatment Can Predict Long-term Adverse Outcome in Patients with Myocardial Infarction. 第77回日本循環器学会学術集会 2013年3月16日、横浜、(Circ. J. 77(Suppl. I):I-1595, 2013.)

⑫ Yokota, Y., Koba, S., Tsunoda, F., Hirano, T., Shoji, M., Satoh, T., Kobayashi, Y.: Highly Reduction of Small Dense LDL-Cholesterol and Increased LDL Size Can

Prevent Long-term Cardiovascular Events in Patients with Myocardial Infarction. 第77回日本循環器学会学術集会 2013年3月17日、横浜、(Circ. J. 77(Suppl. I):I-2677, 2013.)

⑬ Nishikura, T., Koba, S., Yokota, Y., Hirano, T., Itoh, Y., Tsunoda, F., Shoji, M., Hamazaki, Y., Kobayashi, T.: High Levels of Small Dense LDL-Cholesterol are Strongly Associated with Coronary Events in Patients with Stable Coronary Artery Disease. 第77回日本循環器学会学術集会 2013年3月17日、横浜、(Circ. J. 2013; 77(Suppl. I):I-2840, 2013.)

⑭ 木庭新治、横田裕哉、角田史敬、正司 真、長山雅俊、小林洋一：急性冠症候群に対する心臓リハビリテーションの長期生命予後改善効果 第110回日本内科学会総会・講演会 2013年4月14日 東京 (日内会誌 102(臨時増刊号):252, 2013)

〔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

木庭 新治 (Koba Shinji)

昭和大学・医学部・講師

研究者番号：20276546

(2) 研究分担者

横田 裕哉 (Yokota Yuuya)

昭和大学・医学部・講師

研究者番号：00465105

(3) 連携研究者

小風 暁 (Kokaze Akatsuki)

昭和大学・医学部・教授

研究者番号：70271583