

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 22 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2011～2014

課題番号：23249035

研究課題名(和文)加齢性運動器疾患の分子疫学コホート研究

研究課題名(英文)Molecular cohort study on age-related musculoskeletal diseases

研究代表者

中村 和利(Nakamura, Kazutoshi)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：70207869

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 37,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は加齢性運動器疾患の大規模コホート研究を立ち上げることであった。新潟県村上保健所管内の村上市、関川村、粟島浦村の40から74歳までの全住民約3万5千人を対象とし、アンケートによる環境・生活習慣情報およびDNAを含む血液検体の採取を含むベースライン調査対象者を募った。主要なアウトカムは骨粗鬆症性骨折および変形性膝関節症である。参加者14,370人および血液検体の提供者8,498人の協力を得て、コホート研究の立ち上げを完了し、フォローアップを開始した。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to set up a large-scale cohort study on age-related musculoskeletal diseases, including osteoporotic fracture and osteoarthritis. We targeted all people, aged between 40 and 74 years, residing in Murakami City, Sekikawa Village, and Awashimaura Village in Niigata Prefecture. As a baseline investigation, 14,370 people participated in the lifestyles questionnaire survey, and 8,498 people provided a blood sample. We have successfully set up the cohort study, and started follow-up.

研究分野：予防医学・疫学

キーワード：加齢性運動器疾患 疫学調査 コホート研究 ベースライン調査

1. 研究開始当初の背景

がんや循環器疾患などの致死性疾患の予防・治療研究の成果により日本の平均寿命は世界一となったが、一方、高齢化が加速している。2008年の老年人口割合は22.1%となり、2055年には40.5%と倍増すると予想されている(国民衛生の動向 2009)。このような超高齢化社会では、運動機能障害をもたらす加齢性運動器疾患(骨粗鬆症性骨折、変形性関節症、脊柱管狭窄症、他)および関連する身体機能低下・要介護状態が個人の日常生活動作(ADL)や生活の質(QOL)の低下を来すと共に、医療・介護費の急激な増加として社会に甚大な負担を強いるため、予防対策立案は早急の課題である。しかしながら、「加齢性運動器疾患の一次予防を実践するためには中高年時のどのような環境・生活習慣要因が重要か」という問いに答える科学的根拠は他の生活習慣病と比較すると非常に少ない。一方、遺伝要因については、ゲノムワイド関連解析(GWAS)の普及により、運動器疾患を含む多因子疾患の網羅的遺伝子変異探索が急速に進んでいる。このような背景から、運動器疾患の環境・生活環境と遺伝の両面からのリスク要因を明らかにする大規模コホート研究を立ち上げることが早急に必要である。

欧米では、加齢性運動器疾患が公衆衛生上重大な健康問題であるため、骨折・変形性関節症などをエンドポイントとした大規模な運動器疾患コホート研究がすでに複数行われており、その多くは分子疫学コホートである。しかしながら、アジアでは同レベルの運動器疾患分子疫学コホート研究は見られない。これまでGWASにより、多くの変形性関節症関連遺伝子(ASPN, GDF5など)が報告され、骨粗鬆症関連遺伝子(LRP5など)も最近報告された。今後は、アジア人コホートによりこれらの遺伝子の再現性を確認し、さらに新たな感受性遺伝子を探索する必要がある。

2. 研究の目的

第1の目的は、本研究期間内に、対象とする3.5万人からアンケートによる環境・生活習慣情報およびDNAを含む血液検体の採取を含むベースライン調査を完了することにより、本分子疫学コホートを確立することであった。第2の目的は、研究期間内に今後のフォローアップの方法を確立することであった。

3. 研究の方法

(1) デザイン

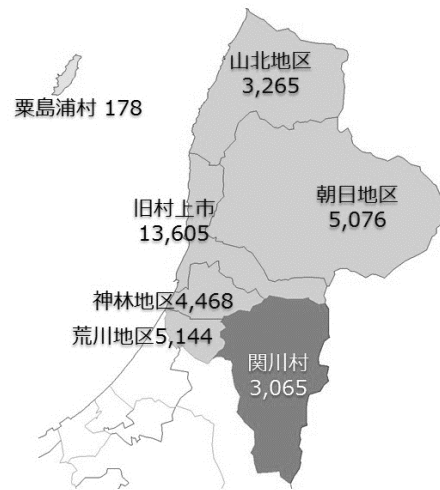
コホート研究： ベースライン調査を完了することが本研究のゴールである。

(2) 対象者・リクルート

新潟県村上保健所管内の村上市、関川村、

粟島浦村の40から74歳までの全住民約3万5千人を対象とし、調査への協力に書面で同意を得た者を本研究の対象者とした(図1)。

図1 対象地区と対象人口



関川村(対象人口3,065人)、粟島浦村(対象人口178人)については、平成22年度に調査票の回収を行い、平成23年度に血液検体の収集を行った。村上市(対象人口31,559人)では、住民説明会を行ったうえで、まず調査への参加の可否を問う意向調査を行った。村上市は、旧村上市、荒川地区、神林地区、朝日地区、山北地区からなる。各地区別の対象人口は、村上地区13,605人、荒川地区5,144人、神林地区4,468人、朝日地区5,076人、山北地区3,266人であった。区長による意向調査票配付数は、旧村上市旧市内6,842(行政区数43)、旧村上市岩船地区2,005(行政区数16)、旧村上市瀬波地区2,400(行政区数24)、旧村上市海府地区658(行政区数8)、旧村上市山辺里地区1,700(行政区数20)、朝日支所5,076(行政区数46)、山北支所3,266(行政区数49)、荒川支所5,144(行政区数31)、神林支所4,468(行政区数40)であった。郵送配付・回収となった人数は、旧村上市旧市内1,462(行政区数10)、旧村上市岩船地区412(行政区数5)、旧村上市瀬波地区655(行政区数7)、旧村上市海府地区159(行政区数1)、旧村上市山辺里地区578(行政区数9)、朝日支所0(行政区数0)、山北支所対象人口0(行政区数0)、荒川支所1,130(行政区数7)、神林支所0(行政区数0)であった。意向調査時点で調査票の配付に同意した人は、村上地区5,169人、荒川地区1,724人、神林地区1,804人、朝日地区2,505人、山北地区1,430人、全体12,632人であった。意向調査に同意した住民に対して、調査票の配付および回収を行った。調査票の配付・回収は原則として区長に依頼した。区長が対応できない地区では郵送に依った。

(3) ベースライン健康調査(調査票による生活習慣調査)

ベースライン健康調査では、自記式のマークシート調査票を用いた健康・生活習慣調査を行った。調査内容は、基本属性、社会経済状況、教育歴、職歴、病歴、運動、食生活・栄養摂取、嗜好品、ADL、QOL、生活環境、地域特性などであった。調査内容の多くの部分は、国立がん研究センターが行っている多目的コホート研究(JPHC Study)と共通であり、将来的に JPHC Study との統合解析を行うことが可能となっている。また、村上地域に特徴的な項目(鮭の摂取頻度)や運動器疾患の既往歴等の情報も加えた。関川村および粟島浦村のベースライン健康調査は、2011年の2月と3月に行い、村上市では2011年の12月から2012年の1月にかけて実施した。調査票回収後、データクリーニング、データ入力を行った。データクリーニングに関しては、記入漏れのある対象者に電話で聞き取りを行った。電話がつかない者には、郵送で回答を得た。

血液中のビタミンD代謝物の測定を行なうことと将来保存血液検体を用いたバイオマーカーの分析を行うことを目的として、対象者に血液検体の提供を依頼した。血液検体の採取は、ベースライン健康調査後、特定健康診査、定期健康診断(職場健診)、人間ドック、医療機関において随時採血を行った。EDTA-2Na添加採血管を用いて7mlの血液を採取した。血液検体は採取後速やかに冷蔵保存し、当日に処理を行った。検体処理として、血液を4,000rpm×10分間で遠心分離し、血漿および白血球層をそれぞれ約4mlと2ml得た。血漿は2mlチューブ2本に分注した。得られた検体試料は-80℃で保存した。

(4) フォローアップ

死亡情報については、許可を得て人口動態調査情報より得た。骨粗鬆症性骨折、膝関節症の新規発生の予備的調査を、協力医療機関(村上総合病院、県立坂町病院、山北徳洲会病院、県立新発田病院、中条中央病院、荘内病院、たかはし整形外科クリニック、佐々木整形外科、荒川中央クリニック)で行った。この予備調査より、フォローアップのための調査票を作成した。

(5) 倫理面への配慮

研究対象者を研究参加に伴う危険・不利益から可能な限り保護するため、関係する法令及び指針(疫学研究に関する倫理指針およびヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針)を遵守した。研究の対象者には、研究参加による利益および不利益を事前に説明の上、書面でインフォームドコンセントを得た。本研究のプロトコールは新潟大学医学部倫理委員会、遺伝子倫理委員会の承諾を得た。

4. 研究成果

(1) 研究成果

最終的に、ベースライン健康調査に参加し

た者は14,370人、そのうち血液検体の提供に協力した人は8,498人であった。参加者および血液検体提供者の地区別人数を表1および表2に示した。全体の参加率は41%、参加者のうち血液検体を提供した者の割合は59%であった。

表1 最終的な参加者の人数

	対象人数	参加者数	参加率
関川村	3,065	2537	83%
粟島浦村	178	102	57%
村上市			
旧村上地区	13,605	4756	35%
荒川地区	5,144	1611	31%
神林地区	4,468	1726	39%
朝日地区	5,076	2335	46%
山北地区	3,266	1303	40%
合計	34,802	14,370	41%

表2 最終的な血液検体提供者の人数

	参加者数	血液提供者数	血液提供率
関川村	2537	825	33%
粟島浦村	102	69	68%
村上市			
旧村上地区	4756	3222	68%
荒川地区	1611	1058	66%
神林地区	1726	1089	63%
朝日地区	2335	1417	61%
山北地区	1303	818	63%
合計	14,370	8,498	59%

参加者および血液検体提供者の性別の年齢分布を表3および表4に示した。人数は、いずれも60歳代が最も多く、次いで50歳代であった。

表3 参加者の年代別人数

年齢	男性	女性	合計
40歳代	1,279	1,429	2,708 (19%)
50歳代	1,939	2,161	4,100 (29%)
60歳代	2,596	2,759	5,355 (37%)
70歳代	1,098	1,109	2,207 (15%)
合計	6,912	7,458	14,370 (100%)

表4 血液検体提供者の年代別人数

年齢	男性	女性	合計
40歳代	607	883	1,490 (18%)
50歳代	939	1,406	2,345 (28%)
60歳代	1,536	1,864	3,400 (40%)
70歳代	629	634	1,263 (15%)
合計	3,711	4,787	8,498 (100%)

生活習慣のうち、ボディーマスインデックス (BMI) および活動量 (METS) に地域差が見られ、その結果を図2および図3に示した。

図2 BMIの地域差

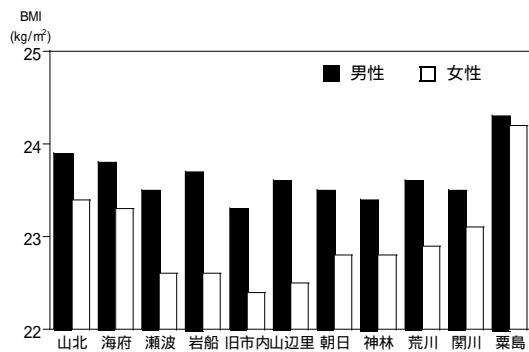
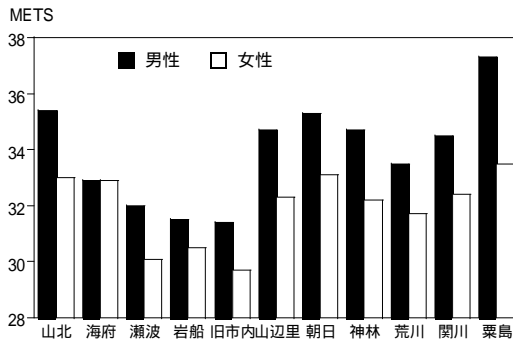
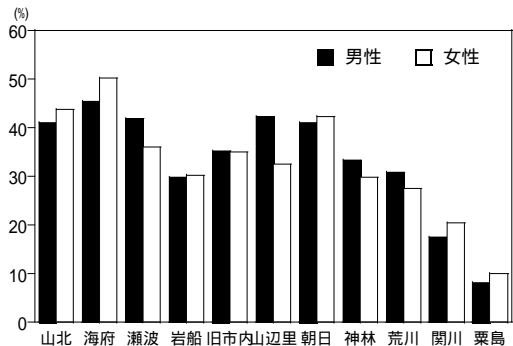


図3 活動量 (METS) の地域差



市街地 (瀬波、岩船、旧市内) 住民の BMI はその他の地区 (農山村部) よりも低く、活動

図4 鮭を週3回以上食べる人の割合



量も同様に市街地住民で低い傾向にあった。食物・栄養摂取量、喫煙・飲酒の習慣には明らかな地域差は見られなかった。村上地区の特産品である鮭の摂取頻度にも地域差が見られた (図4)。図4の横軸が左であるほど北に位置する地区であり、北部ほど鮭をよく摂取する傾向が見られた。

予備的フォローアップも開始した。骨折に関しては、骨折診断名 (部位・種類)、骨折日時、骨折の原因 (転倒、高所からの転落、交通事故、2次性、その他)、骨折時の状況、骨折後の治療 (大腿骨近位部骨折の場合のみ) に関する調査項目を作成した (図5)。膝関節症に関しては、グレード (Kellgren 分類)、痛み等の発症時期、膝水腫穿刺、膝外傷の既往、膝疾患・損傷の既往、変形性膝関節症の既往歴、関節リウマチの既往、股関節症の既往、膝関節障害の型、など

図5 骨粗鬆症性骨折の追跡調査票

医療機関名 _____

骨粗鬆症性骨折 (転倒骨折) 調査票 (村上コホート調査)

●氏名 _____ ●診療機関 ID _____

●生年月日 _____ 年 _____ 月 _____ 日 ●受診日 _____ 年 _____ 月 _____ 日

●骨折診断名 (部位・種類) (_____)
 同じ部位の骨折が過去にあり (_____)

●骨折日時 _____ 年 _____ 月 _____ 日 (午前・午後) _____ 時頃
 不明 (脊椎の圧迫骨折などの場合)

●骨折の原因 ①転倒 ② 高所からの転落 ③交通事故
 ④2次性 (ステロイド使用・がん性・その他疾患) _____)
 ⑤その他 (_____) ⑥不明 _____)

●骨折時の状況 (必ず記載)

その他特記事項 (病歴・既往歴など) _____)
 紹介先医療機関あり (_____)
 膝関節症の合併あり _____)

骨折後の治療等 (大腿骨近位部骨折の場合のみ記入)
 手術あり (術式: _____ /手術日 _____)
 その他特記事項 _____)

記入者 _____ 記入日 _____ 年 _____ 月 _____ 日

[事務局記載]
 ○コホート ID _____
 ○骨折判定: ①大腿骨頸部 ②大腿骨転子部 ③その他の大腿骨近位部 ④大腿骨骨間部
 ⑤その他大腿骨 ⑥脛骨 ⑦腓骨 ⑧橈骨遠位端 ⑨その他橈骨 ⑩尺骨
 ⑪上腕骨頸部 ⑫その他上腕骨 ⑬腰椎 ⑭胸椎 ⑮その他脊椎

図6 変形性膝関節症の追跡調査票

医療機関名 村上総合病院

変形性膝関節症調査票 (村上コホート調査票)

●氏名 _____ ●診療機関 患者 ID _____ ●生年月日 (昭和) _____ 年 _____ 月 _____ 日

●受診日 _____ 年 _____ 月 _____ 日 ○紹介医療機関 (_____)

●性別・グレード

膝関節	Kellgren 分類 (グレード) ① ② ③ ④				膝水腫 (OACR 陽性、または OACR 陰性)	膝水腫穿刺 (ある場合はグレードを記載)	膝外傷の既往 (ある場合は記載)	膝疾患・損傷の既往 (ある場合は記載)
	0 (正常)	1 (軽微な骨質減少、骨質の軽微な硬化、軽微な骨質減少、軽微な骨質減少)	2 (軽微な骨質減少、軽微な骨質硬化、軽微な骨質減少、軽微な骨質減少)	3 (軽微な骨質減少、軽微な骨質硬化、軽微な骨質減少、軽微な骨質減少)				
右 R	0 ()	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()	□あり □なし	□あり □なし	□あり □なし
左 L	0 ()	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()	□あり □なし	□あり □なし	□あり □なし

[注] 膝 (右/左) (_____)

●その他特記事項 (ある場合は必ず記載)

変形性膝関節症の既往あり (_____)
 関節リウマチあり _____)
 膝関節炎あり _____)
 膝関節症以外の膝関節疾患 (外傷・膝挫傷等) _____)

記入者 _____ 記入日 _____ 年 _____ 月 _____ 日 [事務局記載] 田中 〇 氏

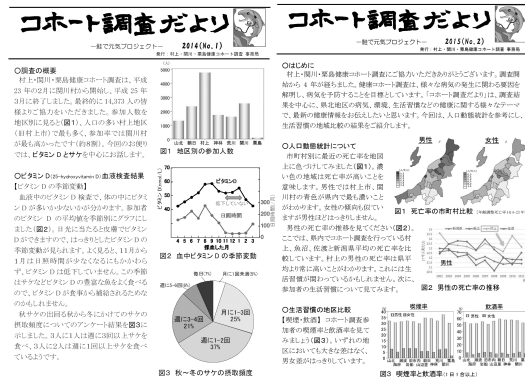
に関する調査項目を作成した(図6)

2015年3月現在、四肢骨の骨粗鬆症性骨折の新規発生84例を得た。また膝関節症に関しては、Kellgren分類のグレード2以上の症例を261件、グレード1の症例を136件得た。2013年3月までの要介護認定者は112人であった。予定通りコホート研究の立ち上げを完了し、追跡を開始した。

(2)結果・成果の返却・公開

ベースライン調査後、村上保健所管内の地域の集会(食生活改善推進員研修会等)で多数の結果報告講演会を行ってきたが、主要な講演会は「村上・岩船地域の医療を考えるフォーラム(於村上市民ふれあいセンター)」においてであり、第6回~9回(2011年~2014年)まで毎年成果報告を行った。また、調査の概要を紹介する「コホート調査だよりNo.1(2014), No2(2015)」を参加者全員に送付した(図7)。

図7 コホート調査だより



(3)まとめ

健康調査参加者14,370人および血液検体の提供者8,498人の協力を得て、コホート研究の立ち上げを完了し、フォローアップを開始した。

(4)謝辞

ベースライン調査およびフォローアップ調査にご協力いただきました以下の団体に深謝いたします。新潟県・村上保健所、村上市、関川村、粟島浦村、村上市岩船郡医師会、村上総合病院、坂町病院、村上記念病院、瀬波病院、肴町病院、山北徳洲会病院、新発田病院、中条中央病院、荘内病院、青木医院、荒川中央クリニック、安斎医院、いが医院、おたべ医院、さくら内科クリニック、佐々木整形外科、佐藤医院、佐藤内科医院、佐藤内科小児科医院、佐藤クリニック、佐野医院、澤田医院、鈴木医院、鈴木医院(胎内市)、瀬賀医院、関川診療所、たかはし整形外科クリニック、羽鳥医院、本間医院、下越総合健康開発センター、健康医学予防協会、新潟県労働衛生医学協会、新潟県健康管理協会、株式会社ビー・エム・エル、株式会社江東微生物研究所

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2件)

1) Nakamura K, Kitamura K, Takachi R, Saito T, Kobayashi R, Oshiki R, Watanabe Y, Tsugane S, Sasaki A, Yamazaki O. Impact of demographic, environmental, and lifestyle factors on vitamin D sufficiency in 9,084 Japanese adults. Bone. 2015;74:10-7. (査読あり)

2) 中村和利, 高地リベカ, 北村香織, 齋藤トシ子, 小林量作, 押木利英子, 佐々木綾子, 山崎理. 村上コホート研究について. 新潟県医師会報 2011;740号:2-5. (査読なし)

〔学会発表〕(計4件)

1) Nakamura K, Kitamura K, Takachi R, Saito T, Kobayashi R, Oshiki R, Watanabe Y. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in a population-based cohort in Japan: Murakami Cohort Study. WCO-IOF-ESCEO: World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases. Milan (Italy), March 26-29, 2015.

2) Nakamura K, Kitamura K, Saito T, Kobayashi R, Oshiki R, Takachi R, Sasaki A, Yamazaki O. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in a population-based cohort in Japan: Murakami Cohort Study. IOF Regionals - 4th Asia-Pacific Osteoporosis Meeting. Hong Kong(中国), December 12-15, 2013.

3) 中村和利, 高地リベカ, 北村香織, 齋藤トシ子, 小林量作, 押木利英子, 佐々木綾子, 山崎理, 伊木雅之. 加齢性運動器疾患の分子疫学コホート研究(村上鮭で元気プロジェクト). 第72回日本公衆衛生学会総会 2013.10.23-25, 三重県総合文化センター(三重県津市).

4) 中村和利. 村上コホート研究について. 第672回新潟医学会 2011.11.19, 有壬記念会館(新潟県新潟市).

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕
ホームページ
www.med.niigata-u.ac.jp/hyg/murakami/index.html

6. 研究組織
(1)研究代表者

中村 和利 (NAKAMURA, KAZUTOSHI)
新潟大学・医歯学系・教授
研究者番号：70207869

(2)研究分担者

伊木 雅之 (IKI, MASAYUKI)
近畿大学・医学部・教授
研究者番号：50184388

齋藤 トシ子 (Saito, Toshiko)
新潟医療福祉大学・健康科学部・教授
研究者番号：40339958

(3)連携研究者

遠藤 直人 (ENDO, NAOTO)
新潟大学・医歯学系・教授
研究者番号：10251810

小林 量作 (KOBAYASHI, RYOSAKU)
新潟医療福祉大学・医療技術学部・教授
研究者番号：00350736

押木 利英子 (OSHIKI, RIEKO)
新潟医療福祉大学・医療技術学部・教授
研究者番号：70339977