

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 3 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K09104

研究課題名(和文) 地域集団における生活習慣関連疾患の包括的個別化予防を指向する分子疫学研究

研究課題名(英文) Molecular epidemiological study toward personalized prevention of lifestyle-related diseases in community residents

研究代表者

竹下 達也 (Takeshita, Tatsuya)

和歌山県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：20150310

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：地域住民2218人(男性986人、女性1232人)を対象として、飲酒および遺伝子型が収縮期血圧(SBP)および大動脈脈波伝播速度(baPWV)に与える影響の解析を行った。SBPは、男性ではALDH2*1/*1とALDH2*2ともに飲酒と有意な関連がみられた。女性では、ALDH2*1/*1で有意な関連がみられた。男性では、ADH1B*1、ADH1B*2/*2ともに有意な関連がみられ、女性ではADH1B*2/*2で有意な関連がみられた。baPWVについては、男女ともに、ALDH2*1/*1、ALDH2*2のどちらも飲酒と有意な関連はみられなかった。男女ともに、ADH1B*2/*2で関連がみられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アルコール代謝酵素の遺伝子多型(ALDH2及びADH1B)は、日本人において高頻度に存在しており、2つの遺伝子多型の組合せが飲酒行動に強く影響を及ぼしている。また、アルコール依存症や食道がんリスクとも強く関連しており、自分の遺伝子多型のタイプを知ることにより、自分自身の固有の予防対策を立てる、個別化予防が可能になることが期待される。本研究により、血圧や動脈硬化指標にも、これらの遺伝子多型が関連していることが示唆され、個別化予防を進める上で貴重な基礎資料となると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We examined relationships between the ALDH2 and ADH1B genotypes, alcohol intake behavior and systolic blood pressure (SBP), brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) in 2218 community residents (986 men and 1232 women). Significant associations between alcohol intake and SBP were observed both in ALDH2*1/*1 and ALDH2*2 in men. In women, the associations were observed in ALDH2*1/*1 but not in ALDH2*2. Furthermore, the associations were observed both in ADH1B*1 and ADH1B*2/*2 in men. In women, the associations were observed in ADH1B*2/*2 but not in ADH1B*1. The associations between alcohol intake and baPWV were suggested both in ALDH2*1/*1 and ALDH2*2 in men, although not significant. In women, the tendency of the associations were indicated in ALDH2*1/*1 but not in ALDH2*2. In both men and women, the associations were observed in ADH1B*2/*2 but not in ADH1B*1.

研究分野：医歯薬学

キーワード：飲酒 多型 アルコール脱水素酵素 アルデヒド脱水素酵素 アセトアルデヒド 血圧 動脈硬化

1. 研究開始当初の背景

(1) 近年わが国においては、メタボリックシンドローム(MS)該当者が増加しており、糖尿病や心血管疾患の発症リスクの増加が懸念されている。また、飲酒習慣は日本人全体としては近年良好な方向へ推移しているが、生活習慣病のリスクを増加させる飲酒習慣を有する人の割合は男女ともあまり変化しておらず健康格差が問題になっている。

(2) 日本を含む東アジアにおいては、ALDH2 および ADH1B 遺伝子に高頻度の多型が存在し、アルコール感受性、飲酒行動、飲酒関連健康影響への関与が多数報告されてきている。これら多型を考慮した飲酒の MS および心血管疾患リスクに及ぼす影響の解析はまだ緒についたばかりである。

(3) baPWV (brachial-ankle pulse wave velocity)は、大動脈の硬さを反映する指標であり、非侵襲的な動脈硬化指標として、心血管疾患のリスク予知に有用とされている。PWV への飲酒行動および ALDH2 および ADH1B 遺伝子型の関連の詳細についてはまだほとんど検討されていない。

2. 研究の目的

地域住民の男女において、飲酒および ALDH2、ADH1B 遺伝子型が収縮期血圧(SBP)および baPWV に与える影響の解析を行う。

3. 研究の方法

対象者は、2つの地域において生活習慣病予防健診を受診した人の中で遺伝子解析を含めて参加の同意の得られた 2403 人である。研究開始前に和歌山県立医科大学の遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会に申請し承認を得た。遺伝子型および調査紙調査項目、健診項目に欠損値のない 2218 人(男性 986 人、女性 1232 人)について解析を行った。

生活習慣等については、自記式質問紙調査票に回答してもらう方法により情報を得た。遺伝子型の解析については、提供を受けた全血試料より DNA の抽出を行い、PCR の鋳型とした。ALDH2 および ADH1B 遺伝子型はリアルタイム PCR 法により同定を行った。

baPWVは、Omron ColinのBP-203RPE II form 2を用いて測定した。統計学的解析は、共分散分析にて年齢、BMI、喫煙、運動、治療の有無の調整を行った。研究成果に記載のあるp値はすべてp-value for trendを示している。

4. 研究成果

(1) 飲酒量と SBP、baPWV との関連性

飲酒量は、非飲酒群および飲酒群(男性では三分位による3群、女性では二分位による2群)に群分けしたものを説明変数とした。

男女ともに、飲酒量と SBP との間に有意な関連がみられた。(男性 $p < 0.001$ 、女性 $p < 0.01$)。飲酒量と baPWV との間には、男性では有意な関連($p < 0.05$)がみられ、女性では有意差には至らないが正に関連する傾向($p = 0.061$)がみられた。

女性の飲酒量と baPWV との関連が弱かったのは、もっとも飲酒量の多い群でも 0.3 合/日以上であり、男性にくらべて軽度の飲酒量の人が多かったことも一つの理由と考えられる。

(2) 飲酒量および ALDH2、ADH1B 遺伝子型と SBP、baPWV との関連性

a) 飲酒量と SBP との関連

男性では、ALDH2*1/*1 と ALDH2*2 はともに有意な関連がみられ、ALDH2 の影響はみられなかった。女性においては、ALDH2*2 では関連がみられなかったが、ALDH2*1/*1 では有意な関連 ($p < 0.01$) がみられた。

男性では、ADH1B*1、ADH1B*2/*2 とともに、有意な関連 ($p < 0.001$) がみられた。女性では、ADH1B*2/*2 では有意な関連 ($p < 0.01$) がみられたが、ADH1B*1 では正に関連する傾向はみられたものの有意差には至らなかった。

b) 飲酒量と baPWV との関連

男性では、ALDH2*1/*1 と ALDH2*2 はともに正に関連する方向にはあるものの有意差には至らなかった。女性では、ALDH2*1/*1 では関連する傾向 ($p = 0.077$) がみられたが、ALDH2*2 では有意差はみられなかった。

男性では、ADH1B*2/*2 で関連 ($p < 0.001$) がみられたが、ADH1B*1 では関連はみられなかった。女性においても、ADH1B*2/*2 で関連 ($p < 0.05$) がみられたが、ADH1B*1 では関連はみられなかった。

とくに ADH1B 多型については、男女ともに ADH1B*2/*2 で関連がみられており、ADH1B 多型が修飾影響を有する可能性が示唆された。

これまで飲酒と baPWV の関連性については報告があるが、飲酒行動を強く規定する ADH1B 及び ALDH2 の遺伝子型と組み合わせた解析は初めてであり、貴重な知見と考えられる。

今後は、数年間の変化について縦断的研究デザインによる解析も行っていく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 大西修平, 宮井信行, 内海みよ子, 牟礼佳苗, 竹下達也, 志波 充, 有田幹雄	4. 巻 74
2. 論文標題 肝疾患の治療歴のない高齢層の一般住民における肝の線維化と骨格筋量の減少との関連	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本衛生学雑誌	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1265/jjh.18031	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shiotani A, Ishikawa H, Mutoh M, Takeshita T, Nakamura T, Morimoto K, Sakai T, Wakabayashi K, Matsuura N	4. 巻 20
2. 論文標題 Impact of Diarrhea after Drinking on Colorectal Tumor Risk: A Case Control Study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Asian Pacific J Cancer Prev	6. 最初と最後の頁 795-799
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.31557/APJCP.2019.20.3.795	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nagano S, Takahashi M, Miyai N, Oka M, Utsumi M, Shiba M, Mure K, Takeshita T, Arita M	4. 巻 40
2. 論文標題 Association of serum uric acid with subsequent arterial stiffness and renal function in normotensive subjects	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Hypertens Res	6. 最初と最後の頁 620-624
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/hr.2017.10	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yoshimasu K, Takemura S, Tsuno K, Hayashida M, Kinoshita K, Mure K, Takeshita T, Miyashita K	4. 巻 2
2. 論文標題 Depression, Alcoholism, and Genetic Alcohol Sensitivity Regulated by ALDH2 and ADH1B Polymorphisms among Japanese Community Dwelling Adults.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Arch Depress Anxiety	6. 最初と最後の頁 37-43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.17352/2455-5460.000013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Oka M, Yamamoto M, Mure K, Takeshita T, Arita M	4. 巻 11
2. 論文標題 Relationships between lifestyle, living environments, and incidence of hypertension in Japan (in men): Based on participant's data from the nationwide medical check-up	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Plos One	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0165313	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計13件(うち招待講演 0件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 海老泰文、牟礼佳苗、中 喬弘、上杉弥優、服部園美、宮井信行、内海みよ子、上松右二、志波 允、有田幹雄、竹下達也
2. 発表標題 酸化LDL受容体遺伝子OLR1多型が血圧・糖代謝・血中脂質・炎症指標に与える影響は服薬状況により異なる
3. 学会等名 第89回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中 喬弘、牟礼佳苗、海老泰文、上杉弥優、服部園美、宮井信行、内海みよ子、上松右二、志波 允、有田幹雄、竹下達也
2. 発表標題 抗酸化酵素PON1遺伝子型が血圧・糖代謝・血中脂質・炎症指標に与える影響は服薬状況により異なる
3. 学会等名 第89回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上杉弥優、牟礼佳苗、服部園美、宮井信行、内海みよ子、上松右二、志波 允、有田幹雄、竹下達也
2. 発表標題 多価不飽和脂肪酸による尿酸の抑制はNOS3(rs1799983)およびLRP2(rs2544390)多型に依存する
3. 学会等名 第89回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大西修平, 宮井信行, 阪口将登, 寒川友起子, 戸村多郎, 横井賀津志, 内海みよ子, 竹下達也, 有田幹雄
2. 発表標題 肝疾患の治療歴のない一般住民における肝臓の線維化と骨格筋量の減少との関連
3. 学会等名 第89回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂口将登, 宮井信行, 長友奈央, 横井賀津志, 戸村多郎, 内海みよ子, 志波 充, 上松右二, 竹下達也, 有田幹雄
2. 発表標題 地域在住高齢者における腎機能低下と骨格筋量減少がbaPWVに及ぼす影響 高血圧治療の有無による比較
3. 学会等名 第30回血圧管理研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 日置 雄一郎, 水越 正人, 宮井 信行, 竹下 達也, 有田 幹雄
2. 発表標題 年齢別にみた緑茶摂取量と動脈スティフネスの関連
3. 学会等名 第41回日本高血圧学会総会, 大分市
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 M. Sakaguchi, N. Miyai, N. Nagatomo, M. Morishita, S. Onishi, Y. Uchikawa, T. Takeshita, M. Utsumi, M. Shiba, M. Arita
2. 発表標題 The combination of renal dysfunction and muscle mass reduction is associated with arterial stiffness in elderly individuals. The 28th Scientific Meeting of the European Society of Hypertension and Cardiovascular Protection
3. 学会等名 The 28th Scientific Meeting of the European Society of Hypertension and Cardiovascular Protection (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fukui A, Mure K, Shimabukuro M, Miyai N, Utsumi M, Uematsu Y, Takeshita T, M. Shiba, M. Arita
2. 発表標題 Low density lipoprotein cholesterol level, pulse pressure and uric acid are associated with carotid intima-media thickness in Japanese general population
3. 学会等名 The 28th Scientific Meeting of the European Society of Hypertension and Cardiovascular Protection (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tateishi K, Mure K, HHayakawa H, Miyai N, Utsumi M, Uematsu Y, Takeshita T, M. Shiba, M. Arita.
2. 発表標題 Association of novel risk factors of cardiovascular disease with baPWV in a large cohort of adults
3. 学会等名 The 28th Scientific Meeting of the European Society of Hypertension and Cardiovascular Protection (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鳥袋美絵、牟礼佳苗、竹下達也、服部園美、宮井信行、内海みよ子、上松右二、有田幹雄
2. 発表標題 ADH1B及びALDH2遺伝子型が血中脂質、動脈硬化指標及び血圧に与える影響
3. 学会等名 第88回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上杉弥優、牟礼佳苗、岸田邦博、鳥袋美絵、服部園美、宮井信行、内海みよ子、竹下達也、有田幹雄
2. 発表標題 地域住民コホートにおける多価不飽和脂肪酸と血清中可溶性LOX-1濃度との関連
3. 学会等名 第88回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮井信行、植田京子、櫻葉 歩、長友奈央、服部園美、上松右二、内海みよ子、牟礼佳苗、竹下達也、有田幹雄
2. 発表標題 地域在住高齢者における家庭血圧測定に基づく血圧日間変動性と認知機能との関連
3. 学会等名 第88回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 島袋美絵、牟礼佳苗、服部園美、宮井信行、内海みよ子、竹下達也、有田幹雄.
2. 発表標題 PON1 Q192R多型が血圧・動脈硬化指標に及ぼす影響
3. 学会等名 第87回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	牟礼 佳苗 (Mure Kanae) (90268491)	和歌山県立医科大学・医学部・准教授 (24701)	(2016年度)
研究 分担者	島袋 美絵 (Shimabukuro Mie) (70776939)	和歌山県立医科大学・医学部・助教 (24701)	助教(2016-2017年度)、学内助教(2018年度)