

平成22年4月19日現在

研究種目：基盤研究（A）
 研究期間：2005～2008
 課題番号：17209023
 研究課題名（和文） 日米3集団の潜在性動脈硬化症危険因子に関する国際疫学共同研究
 研究課題名（英文） International collaborative study on subclinical atherosclerosis and its risk factors in three populations in the US and Japan
 研究代表者 上島 弘嗣（UESHIMA HIROTSUGU）
 滋賀医科大学・医学部・教授
 研究者番号：70144483

研究成果の概要：

本研究は過去に実施した「若年男性の冠動脈石灰化と頸動脈肥厚による動脈硬化度と循環器疾患危険因子との関連」（基盤（A）（2） H. 13～16）を発展させたものである。元の研究では対象を40歳代男性に限定し、300名の調査を行ったが、本研究課題では、これを50～70歳代に拡大し約1000名の調査を行った。また、異人種である米国白人、人種的には日本人であるが米国の生活習慣を持つ日系米人のフィールドとの比較検討を進め、動脈硬化の進展に関わるのは、遺伝要因（人種）よりも環境要因（生活習慣）の影響の方が重要であることを明らかにした。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	11,900,000	3,570,000	15,470,000
2006年度	11,000,000	3,300,000	14,300,000
2007年度	11,000,000	3,300,000	14,300,000
2008年度	5,400,000	1,620,000	7,020,000
年度			
総計	39,300,000	11,790,000	51,090,000

研究分野：循環器疾患の疫学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生・健康科学

キーワード：潜在性動脈硬化・冠動脈石灰化・頸動脈内中膜肥厚・危険因子・国際共同研究

1. 研究開始当初の背景

心筋梗塞・狭心症・脳卒中といった動脈硬化性疾患は、肥満や高血圧、脂質異常症、糖尿病といった生活習慣に起因する危険因子と関連している。本研究課題の計画当初、メタボリックシンドロームの重要性が認識され、重篤な循環器疾患の発症を防ぐため、動脈硬化の進展を予防することが重要と考えられた。特に、近年の食生活や生活習慣の欧米化に伴い、日本人の動脈硬化は進展し、近

い将来、心筋梗塞や狭心症は増加するのではないかと懸念されていた。ところが、我々が過去に行った本研究課題の基盤となった調査によると（「若年男性の冠動脈石灰化と頸動脈肥厚による動脈硬化度と循環器疾患危険因子との関連」（基盤（A）（2） H. 14～16））、40歳代男性において、日本人の動脈硬化進展度は米国白人よりも軽度であることが明らかにされた。つまり、高血圧・脂質異常・高血糖・喫煙といった確立された危険因子の状

況が米国白人と比較して同程度ないしは日本人の方が悪いにも拘らず、動脈硬化の程度は日本人の方が軽い、ということであり、日本人に特有の予防因子が存在することがわかれた。それを明らかにすることは、本邦ばかりではなく、国際的にも循環器疾患予防のために有益であると考えられた。

2. 研究の目的

前項の背景に基づき、本研究課題では、以下の各項目を目的とした。

- 1) 母体となる研究課題の年齢層・性別を70歳代男女にまで拡大することにより、日本の動脈硬化の現状を更に明らかにすること。
- 2) 異人種である米国白人、人種的には日本人であるが米国の生活習慣を持つ日系米人のフィールドとの比較検討を進めること。これにより、動脈硬化の進展により重要なのは、遺伝要因(人種)なのか環境要因(生活習慣)なのかを検討すること。
- 3) 将来、さまざまな国際共同研究を推進するための基盤を整備すること。

3. 研究の方法

調査内容は、国際共同研究として標準化された方法による身体計測(身長・体重・腹囲・腰囲・腹腔径)・血圧測定・空腹時血液検査・CT検査(冠動脈石灰化および腹部脂肪分布)・頸部エコー検査(頸動脈内中膜肥厚およびプラーク形成)・上下肢血圧比および脈波速度測定・歩数計による運動量調査・詳細な日常生活および既往歴・家族歴に関する問診である。

上記の各項目については、測定方法、測定機器、解析方法の国際標準化を出来る限り行った。また、血液検査については、採血後1時間以内に血清・血漿などを分離し、検体を冷凍保存し、単一検査室にて測定を行っている。

CT検査では、本研究課題推進の途中で機器が故障したため、他の機器に変更せざるを得ない状況が生じたが、解析の際に機器の相違を考慮することとした

頸部超音波検査は米国ピッツバーグ大学超音波検査研究センター(Pittsburgh University Ultrasound Laboratory)が確立したプロトコルに従い、精度管理トレーニング並びに認証を受けた医師及び超音波検査技師3名が行った。被験者は臥床し、検査者は被験者の右側より検査を行った。超音波画像診断装置はXario SSA-660A(Toshiba Medical Systems, Japan)、プローブは7.5MHzを使用し、左右の総頸動脈から球部、内頸動脈、外頸動脈のB mode撮影とDoppler撮影による流速計測を行った。全ての画像はCDR並びにDVDに録画され、プロトコルに準拠できているか頸部超音波検査統括医師が確

認を行った。

表1 CT検査の概要

エレクトロンビームCTによる検査

CT装置:

イマトロン C-150 型超高速CTスキャナー (electron-beam CT)

カルシウムスコア撮影条件:

Prospective 心電図同期撮影

管電圧 130kV、管電流 625mA、スキャン速度 100msec、スライス厚 3mm、撮影位相: RR 間隔 70%

大血管石灰化評価撮影条件:

Continuous Volume Scanning

管電圧 130kV、管電流 625mA、スキャン速度 300msec、スライス厚 6mm、

マルチディテクターCTによる検査

CT装置:

東芝社製 Aquilion

(16DAS, multislice CT)

カルシウムスコア撮影条件:

Prospective 心電図同期撮影

管電圧 120kV、管電流 280mA、スキャン速度 0.32sec、スライス厚 3mm、撮影位相: RR 間隔 70%、画像再構成関数:

FC01、FOV: 260mm、CTDIvol: 8.3mGy

大血管石灰化評価撮影条件:

ヘリカル撮影

管電圧 120kV、管電流 150mA、スキャン速度 0.5sec、表示スライス厚 7mm、

検出器: 2mm×16 列モード、画像再構成関数: FC01、FOV: 350mm、470mm

CTDIvol: 13.1mGy

表2 頸部超音波検査撮影手順

- 1 CCA から ICA を横断・縦断撮影し、血管の走行、プラークの部位を確認し、動画を保存
- 2 CCA (BULB 起始部より 1cm 近位部) の撮影 静止画(心電図の QR 波上) と動画を保存
- 3 Bulb の撮影 静止画(心電図の after T and before R) と動画を保存
- 4 ICA の撮影 静止画(心電図の after T and before R) と動画を保存
- 5 ECA の撮影 静止画(心電図の after T and before R) と動画を保存
- 6 CCA のドップラー撮影 静止画と動画を保存 流速等計測
- 7 ICA のドップラー撮影 静止画と動画を保存 流速等計測
- 8 ECA のドップラー撮影 静止画と動画を保存 流速等計測
- 9 CCA-lumen の撮影 静止画(心電図の QR 波上) と動画を保存
- 10 CCA-Adventitia の撮影 静止画(心電図の QR 波上) と動画を保存

4. 研究成果

本邦の日本人が米国白人や日系米人よりも動脈硬化が進みにくい要因を多面的に探索している。

(1) 日本人・日系米人・米国白人における、血清 n-6 および n-3 多価不飽和脂肪酸と脂質との関係

魚の摂取量が多い日本人、日本人ではあるが欧米型の生活習慣に曝露されている日系米国人、米国本土の白人の間で、n-6 および n-3 多価不飽和脂肪酸と脂質との関係を調べたところ、各集団で特徴がみられたが、どの集団でも、中性脂肪と n-6 系および n-3 系脂肪酸は反比例の関係を示した。

(2) 米国白人と比較して、日本人の肝臓脂肪含有量は多い

異所性脂肪の解析のひとつとして、肝臓の脂肪沈着を CT にて調べた。肝臓のうち、3 カ所の CT 値と対照の脾臓の CT 値との比を指標として調べたところ、白人よりも日本人の方が肝臓の脂肪含有量が多いことが明らかになった。

(3) 魚介類による n-3 系脂肪酸摂取と潜在性動脈硬化伸展度との関係

魚の摂取量が多い日本人、日本人ではあるが欧米型の生活習慣に曝露されている日系米国人、米国本土の白人の間で、魚介類による n-3 系脂肪酸摂取と潜在性動脈硬化伸展度との関係を調べたところ、日本人の非常に n-3 脂肪酸の摂取量が多い集団で動脈硬化伸展度が軽度であり、日本人の動脈硬化伸展度が他の集団より遅い要因のひとつとして、魚介類摂取が関連している可能性が示唆された。

(4) 頸動脈内膜中膜肥厚と NMR による脂質分析との関連

NMR 分析により、通常の脂質分析よりも詳細な、粒子サイズおよび粒子数の状態が明らかになる。日本人および白人男性の集団において、NMR 分析と頸動脈内膜中膜肥厚との関連を調べたところ、従来の知見を超えるものはなく、日本人が白人よりも動脈硬化が進みにくい要因としては説明できないことが分かった。しかし、さらに分析

を継続中である。

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 14 件)

1. Association of serum n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids with lipids in 3 populations of middle-aged men.

Motoyama KR, Curb JD, Kadowaki T, El-Saed A, Abbott RD, Okamura T, Evans RW, Nakamura Y, Sutton-Tyrrell K, Rodriguez BL, Kadota A, Edmundowicz D, Willcox BJ, Choo J, Katsumi N, Otake T, Kadowaki S, Kuller LH, Ueshima H, Sekikawa A.

Am J Clin Nutr. 2009 Jul;90(1):49-55. Epub 2009 May 27. 査読有
PMID: 19474136

2. Higher liver fat content among Japanese in Japan compared with non-Hispanic whites in the United States.

Azuma K, Kadowaki T, Cetinel C, Kadota A, El-Saed A, Kadowaki S, Edmundowicz D, Nishio Y, Sutton-Tyrrell K, Okamura T, Evans RW, Takamiya T, Ueshima H, Curb JD, Abbott RD, Kuller LH, Kelley DE, Sekikawa A; ERA JUMP study group.

Metabolism. 2009 Aug;58(8):1200-7. Epub 2009 Jun 18. 査読有
PMID: 19428036

3. Marine-derived n-3 fatty acids and atherosclerosis in Japanese, Japanese-American, and white men: a cross-sectional study.

Sekikawa A, Curb JD, Ueshima H, El-Saed A, Kadowaki T, Abbott RD, Evans RW, Rodriguez BL, Okamura T, Sutton-Tyrrell K, Nakamura Y, Masaki K, Edmundowicz D, Kashiwagi A, Willcox BJ, Takamiya T, Mitsunami K, Seto TB, Murata K, White RL, Kuller LH; ERA JUMP (Electron-Beam Tomography, Risk Factor Assessment Among Japanese and U. S. Men in the Post-World War II Birth Cohort) Study Group.

J Am Coll Cardiol. 2008 Aug5;52(6):417-24. 査読有 PMID: 18672160

4. Intima-media thickness of the carotid artery and the distribution of lipoprotein subclasses in men aged 40 to 49 years between whites in the United States and the Japanese in Japan for the ERA JUMP study.

Sekikawa A, Ueshima H, Sutton-Tyrrell K, Kadowaki T, El-Saed A, Okamura T, Takamiya T, Ueno Y, Evans RW, Nakamura Y, Edmundowicz D, Kashiwagi A, Maegawa H, Kuller LH.

Metabolism. 2008 Feb;57(2):177-82.

査読有 PMID: 18191046

5. Coronary artery calcification in Japanese men in Japan and Hawaii.

Abbott RD, Ueshima H, Rodriguez BL, Kadowaki T, Masaki KH, Willcox BJ, Sekikawa A, Kuller LH, Edmundowicz D, Shin C, Kashiwagi A, Nakamura Y, El-Saed A, Okamura T, White R, Curb JD.

Am J Epidemiol. 2007 Dec 1;166(11):1280-7.

査読有 PMID: 17728270

6. Less subclinical atherosclerosis in Japanese men in Japan than in White men in the United States in the post-World War II birth cohort.

Sekikawa A, Ueshima H, Kadowaki T, El-Saed A, Okamura T, Takamiya T, Kashiwagi A, Edmundowicz D, Murata K, Sutton-Tyrrell K, Maegawa H, Evans RW, Kita Y, Kuller LH.

Am J Epidemiol. 2007 Mar 15;165(6):617-24.

Epub 2007 Jan 22. 査読有

PMID: 17244636

[学会発表] (計 22 件)

1. Evans RW, Sekikawa A, Kadowaki T, Miura K, Ueshima H, Curb JD, Kuller LH. Evaluation of the soy isoflavones, daidzein and genistein. Society of Epidemiologic Research 2009

2. Assi T, Sutton-Tyrrell K, El-Saed A, Evans RW, Edmundowicz D, Kadowaki T, Ueshima H, Curb JD, Kuller LH, Sekikawa A. Differential Association of Brachial-Ankle and Carotid-Femoral Pulse-Wave Velocity with Lipoprotein Subclasses in White Men Aged 40 to 49 Years: A Cross-Sectional Study. AHA EPI Council March 2009 Florida

3. Kadowaki T, Sekikawa A, Curb JD, Kadowaki S, Edmundowicz D, Rodriguez B, El-Saed A, Kadota A, Masaki K, Sutton-Tyrrell K, Miura K, Kuller LH, Ueshima H. Metabolic syndrome affects coronary calcification differently among white, Japanese American, and Japanese men: ERA JUMP Study. AHA EPI Council March 2009 Florida

4. Kadowaki S, Miura K, Curb JD, Kadowaki T, El-Saed A, Masaki K, Okamura T, Edmundowicz D, Rodriguez BL, Nakamura Y, Sutton-Tyrrell K, Kadota A, Ueshima H, Sekikawa A. Comparison of fat distribution among Caucasians in the US, Japanese-Americans in Hawaii, and Japanese in Japan: ERA-JUMP Study. AHA EPI Council March 2009 Florida

5. Kadota A, Miura K, Sekikawa A, Rodriguez BL, Kadowaki T, Masaki K, Sutton-Tyrrell K, Ueno Y, El-Saed A, Kadowaki S, Edmundowicz D, Okamura T, Maegawa H, Nakamura Y, Kuller LH, Curb JD. Assessment of subclinical atherosclerosis with carotid intima-media thickness in Japanese Americans in Hawaii and Japanese in Japan with and without metabolic syndrome: ERA JUMP Study. AHA EPI Council March 2009 Florida

6. 研究組織

(1) 研究代表者

上島 弘嗣 (UESHIMA HIROTSUGU)

滋賀医科大学・医学部・教授

研究者番号: 70144483

(2) 研究分担者

柏木 厚典 (KASHIWAGI ATSUNORI)

滋賀医科大学・医学部・教授

研究者番号: 20127210

三ツ浪 健一 (MITSUNAMI KENICHI)

滋賀医科大学・医学部・教授

研究者番号: 10127037

村田 喜代史 (MURATA KIYOSHI)

滋賀医科大学・医学部・教授

研究者番号: 20127038

堀江 稔 (HORIE MINORU)

滋賀医科大学・医学部・教授

研究者番号: 90183938

三浦 克之 (MIURA KTSUYUKI)

滋賀医科大学・医学部・准教授

研究者番号: 90257452

岡村 智教 (OKAMURA TOMONORI)

国立循環器病センター・予防検診部・部長

研究者番号: 00324567

喜多 義邦 (KITA YOSHIKUNI)

滋賀医科大学・医学部・助教

研究者番号: 30147524

門脇 崇 (KADOWAKI TAKASHI)
滋賀医科大学・医学部・助教
研究者番号：30324578
中村 保幸 (NAKAMURA YASUYUKI)
京都女子大学・家政学部・教授
研究者番号：20144371

(3) 連携研究者

柏木 厚典 (KASHIWAGI ATSUNORI)
滋賀医科大学・医学部・教授
研究者番号：20127210
三ツ浪 健一 (MITSUNAMI KENICHI)
滋賀医科大学・医学部・教授
研究者番号：10127037
村田 喜代史 (MURATA KIYOSHI)
滋賀医科大学・医学部・教授
研究者番号：20127038
堀江 稔 (HORIE MINORU)
滋賀医科大学・医学部・教授
研究者番号：90183938
岡村 智教 (OKAMURA TOMONORI)
国立循環器病センター・予防検診部・部長
研究者番号：00324567
中村 保幸 (NAKAMURA YASUYUKI)
京都女子大学・家政学部・教授
研究者番号：20144371

(4) 研究協力者

関川 暁 (SEKIKWA AKIRA)
ピッツバーグ大学・医学部・准教授
研究者番号：なし