

平成 21 年 5 月 11 日現在

研究種目：基盤研究 (B)
研究期間：2006 年度 ~ 2009 年度
課題番号：18390180
研究課題名 (和文) 動脈硬化症予防に関する NOS 遺伝子多型を考慮した職域集団における介入研究
研究課題名 (英文) Arteriosclerosis prevention programs in terms of polymorphisms of the NOS gene among Japanese workers
研究代表者 岸本 拓治 (TAKUJI KISHIMOTO)
鳥取大学・医学部・教授
研究者番号：00116395

研究分野：医歯薬学
科研費の分科・細目：社会医学・衛生学
キーワード：遺伝子、衛生、社会医学、循環器・高血圧、糖尿病

1. 研究計画の概要

血管内皮細胞由来の一酸化窒素合成酵素 (NOS) は L-arginine を基質とし、一酸化窒素 (NO) を生成する。NO は、様々な機能が発見され、血管の機能維持に重要な役割をはたしており、抗動脈硬化的に働いていると考えられている。

NOS 遺伝子プロモーター領域にある T^{-786C} 遺伝子多型 (転写開始点より 786 塩基上流にあるチミンのシトシンへの置換) は、心筋梗塞、冠動脈攣縮との関連があると報告されており、動脈硬化症との関連性が国内・外の研究により強く示唆されている。

しかし、NOS 遺伝子多型 (T^{-786C} 遺伝子多型) の動脈硬化症発症への関与が指摘されながら、実施されてきた研究は、症例対照研究によるものがほとんどであり、動脈硬化症予防に関する介入研究は見られない。そこで、動脈硬化症予防に関する NOS 遺伝子多型を考慮した職域集団における介入研究を実施し、より有効な動脈硬化予防プログラムを開発することを本研究の目的としている。

2. 研究の進捗状況

某事業所の従業員を対象に、大動脈脈波伝播速度の測定により、軽度の動脈硬化有りと判定された対象者をこれまでの研究期間における累積で 44 名選んだ。対象者を情報提供期間 (弱い介入) と介入期間 (強い介入) において改善傾向を解析した。情報提供期間・介入期間はそれぞれ 3 ヶ月間 (12 週間) とし、情報提供期間の弱い介入としては、動脈硬化予防に関するパンフレットの配布と研究計画について説明した。介入期間の強い介入方法として 1 回/週の動脈硬化症に関する学習と 200 日間記録可能な万歩計による運動療法を中心とした動脈硬化予防プログラムを実施した。また、遺伝子多型の同定に関しては、介入開始時の検査での残存採血血液を用いて行った。

対象者を NOS 遺伝子多型 (T^{-786C} 遺伝子多型) の -786C アレル保有群と -786C アレル非保有群に分けて情報提供期間の弱い介入と介入期間の強い介入の効果を比較検討したが、大動脈脈波伝播速度の変化に関する効果は -786C アレル保有群と -786C アレル非保有

群の両群ともに情報提供（弱い介入）では有意な改善は見られなかった。しかし、介入期間の強い介入により-786C アレル非保有群でのみ有意な改善傾向が認められた。-786C アレル保有者では介入による大動脈脈波伝播速度改善効果が低い可能性が認められた。動脈硬化症予防のために、-786C アレル保有者に対してはより強力な介入の必要性が示唆された。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

（理由）

事業所従事者の方々の協力と理解を得て、おおむね計画どおりに対象者の参加を得ている。また、介入の実施も職場の健康管理室を活用して行っている。ただ、高血圧症・高脂血症・糖尿病などの治療を受けていない対象者を選ぶことにやや困難な状況があるため、研究を継続して対象者を増やしている。

4. 今後の研究の推進方策

(1) かなり濃密な介入を実施しているために一期間の介入対象者数に限界があるため、今後も研究を継続して対象者数を増やしたいと考えている。

(2) 介入後も 6 ヶ月間に亘って、経過を観察しているが、リバウンドした対象者も存在する。そのため、リバウンドの要因分析を実施し、より有効な予防プログラム作成のための基礎資料を得たいと考えている。

5. 代表的な研究成果

（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 3 件）

① 田原文、岸本拓治、永井マリヤ、芦村寿

生、尾崎米厚、岡本幹三、職域における血管内皮細胞由来一酸化窒素合成酵素 T-786C 遺伝子多型を考慮した動脈硬化症予防プログラムに関する研究、米子医学雑誌、59 巻、81-89、2008、査読有り

② 堀井芽衣、岸本拓治、尾崎米厚、岡本幹三、職域集団におけるメタボリックシンドロームと動脈硬化関連遺伝子多型の関連性に関する横断研究、米子医学雑誌、59 巻、148-155、2008、査読有り

③ Tomoyo Sawada, Takuji Kishimoto, Yoneatsu Osaki, Mikizoh Okamoto, et al. Relation of the Glu298Asp polymorphism of the nitric oxide synthase gene to hypertension and serum cholesterol in Japanese workers, Preventive Medicine, 47, 167-171, 2008, 査読有り

〔学会発表〕（計 4 件）

① Kishimoto T. Role of endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp gene variant in modulating blood pressure through a relationship with lipid levels. 136th Annual meeting and exposition of American Public Health Association, Oct 25-29, 2008, San Diego, USA

② 岸本拓治、堀井芽衣、尾崎米厚、岡本幹三、田原文、永井マリヤ、高橋郁子、鈴木康江、西田弘道．日本人職域における動脈硬化症関連遺伝子多型を考慮したメタボリックシンドロームに関する横断研究．第 78 回日本衛生学会、2008 年 3 月 28-31 日、熊本．

③ 田原文、岸本拓治、永井マリヤ、芦村寿生、尾崎米厚、岡本幹三、高橋郁子、鈴木康江．職域における血管内皮細胞由来一酸化窒素合成酵素（eNOS）T-786C 遺伝子多型を考慮した、動脈硬化予防プログラムに関する研究．第 78 回日本衛生学会、2008 年 3 月 28-31 日、熊本．

④ 岸本拓治、尾崎米厚、田原文．アドレナリン受容体 Arg16Gly 遺伝子多型を考慮した動脈硬化症予防プログラムに関する無作為化比較試験．産業衛生学会、2008 年 6 月 25-28 日、札幌．