

平成 22 年 4 月 23 日現在

研究種目：基盤研究 (B)
 研究期間：2006 ～ 2009
 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) An intervention study for the arteriosclerosis prevention
 considering NOS genetic polymorphism in the occupational area group
 研究代表者 岸本 拓治 (KISHIMOTO TAKUJI)
 鳥取大学・医学部・教授
 研究者番号：00116394

研究成果の概要 (和文)： 上腕 - 足首脈波伝播速度 (baPWV) により軽度の動脈硬化有りと判定された対象者を情報提供 (弱い介入) と介入 (強い介入) においてbaPWV改善傾向を解析した。NOS遺伝子多型 (T^{-786C}遺伝子多型) の-786Cアレル群と非-786Cアレル群ともに情報提供では有意な改善は見られなかったが、介入により非-786Cアレル群でのみ有意な改善傾向が認められた。-786Cアレル群では、介入による効果は低いことが示唆された。

研究成果の概要 (英文)： Tendencies to brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) improvement were analyzed in subjects with a slight arteriosclerosis judged by baPWV in reporting group (weak intervention) and intervention group (strong intervention). In the reporting group, the significant improvement was not shown in both -786C allele carriers and non--786C allele carriers of the NOS T-786C genetic polymorphism. However, in the intervention group, a tendency to significant improvement was found in non--786C allele carriers. The effect by the intervention was suggested to be low in -786C allele carriers.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	4,900,000	1,470,000	6,370,000
2007年度	3,100,000	930,000	4,030,000
2008年度	3,100,000	930,000	4,030,000
2009年度	3,100,000	930,000	4,030,000
年度			
総計	14,200,000	4,260,000	18,460,000

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. 研究開始当初の背景

日本における主要死因のうち、脳血管疾患や心血管疾患などの循環器疾患は、総死亡数の約30%を占めている。また、一般診療医療費のうち占める割合が最大の疾病は、循環器疾患であり、約22%となっている。このように、日本において循環器疾患は、非常に重要な健康課題である。循環器疾患発症の大きな要因の一つとして、動脈硬化症が挙げられる。動脈硬化症は遺伝素因と環境要因が複雑に絡み合い発症する多因子疾患であり、遺伝素因を考慮した動脈硬化予防プログラムの開発は重要なものとなっている。

一方、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、血管平滑筋の増殖抑制作用、血管内皮細胞への白血球・血小板の凝集抑制作用ならびに抗血栓作用、LDL コレステロール酸化抑制作用、血管収縮物質との拮抗作用など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 遺伝子は第7番染色体 (7q35-36) 上に存在する、26 のエクソンからなる全長約21kb の遺伝子であり、複数の遺伝子多型が存在していることが報告されている。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。

2. 研究の目的

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。

3. 研究の方法

上腕 - 足首脈波伝播速度 (baPWV) の測定により、軽度の動脈硬化有り (1400 ~ 1600 cm/s) と判定された対象者を選ぶ。対象者の選択方法としては、各事業所の安全衛生委員会から各職場に研究参加を募集することによる、本人の参加希望を原則とする。

クロスオーバーデザインによる介入研究のために、対象者を無作為に2群に分け、それぞれ前期介入群 (情報提供; 弱い介入)、後期介入群 (介入; 強い介入) とする。介入期間はそれぞれ12週間とし、3回 (1回/月) の動脈硬化症に関する学習と運動療法を中心とした動脈硬化予防プログラムを実施する。介入期間における運動量に関しては、ライフコーダ (スズケン) により運動量・カロリー消費量・歩数・運動強度の状況を12週間に亘って把握する。介入効果の判定に関しては、前期介入群を対象に介入開始時と終了時に検査 (baPWV、BMI、血圧値、血液脂質値など) と生活習慣調査 (飲酒・喫煙習慣、食生活、家族性因子など) を実施して、NOS 遺伝子多型 (T⁻⁷⁸⁶C 遺伝子多型) の遺伝子型別に交絡因子を調整して baPWV の改善に関して解析する。なお、後期介入群は介入無し・コントロール群と位置づける。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う。

4. 研究成果

対象者を NOS 遺伝子多型 (T-786C 遺伝子多型) の -786C アレル保有群と非-786C アレル保有群に分けて情報提供と介入の効果を比較検討したが、上腕 - 足首脈波伝播速度 (baPWV) の変化に関する効果は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が、介入 (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示唆された。以上の結果より、有効な動脈硬化予防プログラムを構築するためには、NOS 遺伝子多型 (T-786C 遺伝子多型) を考慮することの重要性が示唆された。

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 5 件)

- ① Aya Tahara, Yoneatsu Osaki, Mikizo Okamoto, Takuji Kishimoto, Influence of β 3-adrenergic receptor gene polymorphism Trp64Arg for reducing BMI associated with an exercise-based intervention program in Japanese middle-aged males, *Environmental Health and Preventive Medicine*, (accepted on 29-04-2010).
- ② 空敬太、岸本拓治、尾崎米厚、田原文、職域における β_2 アドレナリン受容体遺伝子-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研究、*米子医学雑誌*、巻 60、p104-112、2009、査読有

- 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、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*、巻 59、p81-89、2008、査読有
- ④ 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*、巻 59、p148-155、2008、査読有
- ⑤ Sawada T, Kishimoto T, Osaki Y, Okamoto M, et al., Relation of the Glu298Asp polymorphism of the nitric oxide synthase gene to hypertension and serum cholesterol in Japanese workers, *Preventive Medicine*, 47, p167-171, 2008, 査読有

[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、*日本衛生学雑誌*、第 78 回日本衛生学会、2008 年 3 月 28-31 日、熊本市民会館

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、熊本市民会館

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、第 81 回日本産業衛生学会、2008 年 6 月 24-29 日、札幌コンベンションセンター

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岸本 拓治 (KISHIMOTO TAKUJI)

鳥取大学・医学部・教授

研究者番号：00116394

(2) 研究分担者

尾崎 米厚 (OSAKI YONEATSU)

鳥取大学・医学部・准教授

研究者番号：10325003

(H18→H20：連携研究者)

岡本 幹三 (OKAMOTO MIKIZO)

鳥取大学・医学部・講師

研究者番号：40032205

(H18→H20：連携研究者)