

平成 22 年 5 月 6 日現在

研究種目：基盤研究 (B)
 研究期間：2007～2009
 課題番号：19390174
 研究課題名 (和文) 酸化促進・抑制因子と動脈硬化性疾患リスクに関する大規模コホート研究

研究課題名 (英文) Large prospective cohort study for the pro-oxidant and antioxidant factors and atherosclerotic disease.

研究代表者
 磯 博康 (ISO HIROYASU)
 大阪大学・医学系研究科・教授
 研究者番号：50223053

研究成果の概要 (和文)：40～79 歳男女約 7 万人から、脳卒中、虚血性心疾患の発症・死亡例に対し、prospective nested-case control study を行い、凍結保存血清 (血漿) 中の酸化促進・抑制因子を測定し、動脈硬化性疾患リスクへの影響を分析した。また、栄養データベースの構築を行い、抗酸化が期待される食品・栄養素と循環器疾患発症・死亡との関連を検討した。本研究によって、日本人の動脈硬化性疾患の発症・死亡に関わる主要な酸化促進 (hs-CRP 高値、肺炎クラミジア IgA 抗体高値)・抑制因子 (魚・n3 系不飽和脂肪酸、ビタミン A, B, C, E の摂取) が同定された。

研究成果の概要 (英文)：To examine potential effects of the pro-oxidant and antioxidant factors on the atherosclerotic disease, we conducted prospective studies for the incidence of and mortality from stroke and coronary heart disease using stored blood samples among 70,000 Japanese men and women aged 40-79. Also, we built a nutritional database and examined the association of antioxidant foods and nutrients with atherosclerotic disease incidence and mortality. We identified pro-oxidant factors (high level of hs-CRP and *C. pneumoniae* antibody titers of IgA) and antioxidant factors (fish, n-3 unsaturated fatty acids and vitamins A, B, C and E intakes) on atherosclerotic disease incidence and mortality.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	7,100,000	2,130,000	9,230,000
2008年度	3,100,000	930,000	4,030,000
2009年度	3,400,000	1,020,000	4,420,000
年度			
年度			
総計	13,600,000	4,080,000	17,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学・健康科学

キーワード：動脈硬化、酸化、生活習慣、リスク、コホート研究

1. 研究開始当初の背景

動脈硬化性疾患 (虚血性心疾患、脳卒中) の危険因子として、炎症因子・感染が重要であることは以前から病理学的に示唆されていたが、近年敏感な炎症マーカーである血清

中の高感度 C 反応性蛋白 (hs-CRP) の測定方法が確立され、動脈硬化性疾患のリスク予測に有用であることが米国のコホート研究 (N Engl J Med 1997) により報告された。申請者は、日本人においても虚血性心疾患の死亡・

発症リスクの予測に有用であることを示している（日本疫学会 2005 年）。

また、肺炎クラミジア感染が動脈硬化性疾患のリスクを上昇させることが欧米諸国を中心に報告されている（BMJ 1999, Clin Infect Dis 2005）が、申請者は日本人においても肺炎クラミジアの繰り返し感染（IgA の高値）が虚血性心疾患のリスクを約 2 倍増加させることを示した（日本公衆衛生学会 2004 年）。

さらに、抗酸化物質であるビタミン E、野菜・果物の摂取と動脈硬化性疾患との関連については、Nurse's Health Study や Health Professional Study 等のコホート研究において報告されており（N Eng J Med 1993, Ann Intern Med 1999, Ann Intern Med 2001）、申請者らは、日本人でも野菜、果物、大豆・豆類の摂取が動脈硬化性疾患に予防的に働くという成績（日本公衆衛生学会 2004 年）を得ている。

しかしながら、生体内の酸化促進因子である炎症因子・感染と酸化抑制因子の組み合わせによる、動脈硬化性疾患リスクへの影響の分析に関しては、国際的な関心は高いものの十分な症例数を確保して分析できるコホート研究は限られている。申請者は平成 14～17 年度の基盤研究においてこの研究テーマに着手しているが、酸化促進・抑制因子の相互作用を分析するには更なる症例数の蓄積が必要である。

2. 研究の目的

本研究は、一般集団を対象とし、酸化促進・抑制因子の動脈硬化疾患（虚血性心疾患、脳卒中）の発症への関与を、古典的危険因子や生活習慣を調整もしくはそれらの要因との相互作用を分析して、動脈硬化性疾患の効率的な予防を行うための疫学的エビデンスを得ることを目的とする。そのために、日本人住民 40～79 歳男女約 7 万人を対象として、prospective nested-case control study の手法を用いて、その中から虚血性心疾患、脳卒中の発症・死亡例と、性、年齢、地域をマッチさせた対照例に対して、凍結保存血清（血漿）中の酸化促進・抑制因子を測定し、ベースライン調査時に把握した身体因子、生活習慣のデータと合わせて、動脈硬化性疾患のリスクへの影響を分析する。

本研究は、以上の国際的な研究テーマを、日本人一般集団を対象としてコホート研究により探求するものである。酸化促進因子としては、炎症因子、ウイルス感染、喫煙を、酸化抑制因子としては、ビタミン E（トコフェロール）、ポリフェノール類、野菜・果物・豆類・魚の摂取に注目して分析を進める。動

脈硬化性疾患として、虚血性心疾患のみならず、海外で研究の遅れている脳卒中の分析を十分な症例数を確保して行うことは、独創性のある研究と位置付けられる。

3. 研究の方法

本研究は日本人において、動脈硬化性疾患の予防を効率的に進めるため、動脈硬化性疾患の発症・死亡リスク近年注目されている新しい因子を含めた身体要因並びに生活習慣の、リスクへの関与とそれらの因子の相互作用を分析した。各因子並びにそれらの集積パターンに関して、層別化並びに多変量調整分析が必要であり、大規模で精度の高い追跡調査データと要因の測定が可能な以下のコホートを研究対象とした。

(1) 4 地域コホート研究 (CIRCS)

茨城農村、秋田農村、四国農村、大阪近郊の住民 40～79 歳約 13000 人のコホートで、虚血性心疾患（急性心筋梗塞、1 時間以内の急性心臓死、確実な労作性狭心症）、脳卒中の発症を追跡している。そのうち、約 1 万人の保存血清が利用可能である。研究代表者が、大阪府立健康科学センターと共同でコホートの維持・継続を行っており、大阪大学、筑波大学、大阪府立健康科学センターの倫理委員会の承認を得ている。

(2) 厚生労働省多目的コホート (JPHC: Japan Public Health Center-based Cohort Study)

14 地域住民 40～59 歳男女約 5 万人のコホート I と 15 地域住民 40～69 歳男女約 5 万人のコホート II から成り、虚血性心疾患（急性心筋梗塞、1 時間以内の急性心臓死）、脳卒中の発症を追跡している。そのうち、約 3 万人の保存血漿が利用可能である。研究代表者が班員並びに運営委員として参画している。国立がんセンター、大阪大学、筑波大学の倫理委員会の承認を得ている。

(3) 文部科学省大規模コホート (JACC: Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk)

21 地域住民 40～79 歳男女約 10 万人のコホートで、虚血性心疾患、脳卒中の死亡を追跡している。そのうち、3 万人の保存血清が利用可能である。研究代表者が班員並びに運営委員として参画している。名古屋大学、大阪大学、筑波大学の倫理委員会の承認を得ている。

4. 研究成果

(1) hs-CRP と循環器疾患死亡リスク

JACC Study において、hs-CRP と循環器疾患のリスクに関して、ベースライン時の保存血清を使用し、循環器疾患の死亡例と対象を 1:1 で性、年齢、地域、血清保存年をマッチングし、BMI、HDL コレステロール、喫煙、飲酒、n-3 系多価不飽和脂肪酸摂取、歩行、運

動、高血圧既往、糖尿病既往を調整し、解析を行った。hs-CRP は男性において脳卒中、虚血性心疾患、全循環器疾患と正の関連があった (Table 1)。Hs-CRP 最低群に比べて、最高群のそれぞれのオッズ比は、1.60 (95% CI : 0.90-2.85)、3.68 (1.02-13.3)、2.31 (1.49-3.59) であった。女性においては、全循環器疾患のみで関連が認められた：オッズ比=1.69 (1.06-2.68)。hs-CRP と全循環器疾患との関連は性、年齢、喫煙、BMI それぞれで層別しても変わらなかった。

Table 1. 高感度 CRP と循環器疾患死亡リスクとの関連

	Quartiles of serum hs-CRP (mg/L)				p for trend	OR for 1-SD increment of log hs-CRP
	1(Low)	2	3	4(High)		
Men						
Serum hs-CRP						
Median (mg/L)	0.16	0.28	0.55	1.47		
Range (mg/L)	0.04-0.18	0.19-0.37	0.38-0.84	0.85-2.74		
Total stroke						
No. of cases	58	55	66	89		
No. of controls	68	62	69	69		
Age and community-matched OR	1.00	1.07 (0.63-1.81)	1.14 (0.68-1.92)	1.56 (0.95-2.56)	0.05	1.18 (0.99-1.41)
Multivariable OR	1.00	1.10 (0.60-2.00)	1.09 (0.59-2.02)	1.60 (0.90-2.85)	0.08	1.14 (0.93-1.40)
Coronary heart disease						
No. of cases	17	20	28	48		
No. of controls	27	28	29	29		
Age and community-matched OR	1.00	1.20 (0.52-2.78)	1.73 (0.71-2.78)	2.99 (1.30-6.91)	0.003	1.60 (1.20-2.13)
Multivariable OR	1.00	1.69 (0.49-6.02)	2.50 (0.63-9.99)	3.68 (1.02-13.3)	0.04	1.67 (1.08-2.57)
Total cardiovascular disease						
No. of cases	86	94	118	186		
No. of controls	120	121	122	121		
Age and community-matched OR	1.00	1.20 (0.75-1.67)	1.39 (0.93-2.08)	2.25 (1.54-3.30)	<0.001	1.37 (1.20-1.56)
Multivariable OR	1.00	1.13 (0.72-1.75)	1.26 (0.79-1.99)	2.31 (1.49-3.59)	<0.001	1.36 (1.17-1.58)
Women						
Serum hs-CRP						
Median (mg/L)	0.16	0.30	0.58	1.77		
Range (mg/L)	0.04-0.18	0.19-0.40	0.41-0.92	0.93-37.5		
Total stroke						
No. of cases	75	68	52	62		
No. of controls	70	63	58	66		
Age and community-matched OR	1.00	0.99 (0.62-1.56)	0.82 (0.49-1.39)	0.86 (0.52-1.41)	0.57	0.96 (0.80-1.14)
Multivariable OR	1.00	1.38 (0.78-2.42)	0.94 (0.50-1.77)	1.07 (0.58-1.97)	0.48	0.99 (0.81-1.22)
Coronary heart disease						
No. of cases	11	20	26	39		
No. of controls	22	25	24	25		
Age and community-matched OR	1.00	1.78 (0.63-5.05)	2.18 (0.82-5.77)	3.40 (1.29-9.97)	0.02	1.54 (1.13-2.10)
Multivariable OR	1.00	3.67 (0.74-18.2)	3.09 (0.76-12.6)	3.74 (0.91-15.3)	0.20	1.49 (0.94-2.36)
Total cardiovascular disease						
No. of cases	99	112	113	131		
No. of controls	114	114	112	115		
Age and community-matched OR	1.00	1.14 (0.78-1.66)	1.18 (0.80-1.74)	1.35 (0.92-1.99)	0.18	1.14 (1.00-1.30)
Multivariable OR	1.00	1.63 (1.07-2.51)	1.42 (0.91-2.23)	1.69 (1.06-2.68)	0.47	1.17 (1.00-1.36)

(2) 肺炎クラミジア・ヘリコバクターピロリ感染と循環器疾患死亡リスク

① JACC Study (肺炎クラミジア)

虚血性心疾患の死亡例と対象を 1:1 で性、年齢、地域、血清保存年をマッチングし、肺炎クラミジア IgA 抗体及び IgG 抗体と虚血性心疾患との関連について、BMI、喫煙、飲酒、総コレステロール値、HDL コレステロール値、高血圧既往、糖尿病既往、hs-CRP を調整して、解析を行った (Table 2)。女性において、肺炎クラミジア IgA 抗体価最低群に比べて、最高群で 2.69 (95% CI : 1.00-7.20) とオッズ比が上昇した。男性では、関連は認められなかった。

Table 2. 肺炎クラミジア抗体価と虚血性心疾患死亡リスクとの関連

Range of antibody titer	Tertile of <i>C. pneumoniae</i> antibody titers of IgA (Index)			Tertile of <i>C. pneumoniae</i> antibody titers of IgG (Index)		
	1(Low)	2	3(High)	1(Low)	2	3(High)
	<0.95	0.95-1.90	≥1.91	<1.67	1.67-2.87	≥2.88
Total subjects						
No. of cases	75	53	81	84	46	79
No. of controls	72	67	70	72	68	69
Multivariable OR	1.0	0.73 (0.42-1.30)	1.15 (0.65-2.06)	1.0	0.58 (0.32-1.05)	1.07 (0.60-1.91)
Men						
No. of cases	39	28	46	47	20	46
No. of controls	32	33	48	37	32	46
Multivariable OR	1.0	0.50 (0.20-1.22)	0.58 (0.23-1.46)	1.0	0.41 (0.16-1.06)	0.68 (0.30-1.54)
Women						
No. of cases	36	25	35	37	26	33
No. of controls	40	34	22	35	36	25
Multivariable OR	1.0	0.96 (0.41-2.25)	2.69 (1.00-7.20)	1.0	0.81 (0.35-1.88)	1.69 (0.80-4.77)

② JACC Study (ヘリコバクターピロリ感染)

虚血性心疾患、脳梗塞、脳内出血、くも膜下出血の死亡例と対象を 1:1 で性、年齢、地域、血清保存年をマッチングし、ヘリコバクターピロリ感染とこれら死亡との関連について、血清総コレステロール値、収縮期血圧、糖尿病既往、喫煙習慣、飲酒習慣を調整し、解析を行った (Table 3)。2000-2003 年の血清 *H. pylori* 抗体価は、市販キット E プレートヘリコバクターを用い、10 単位以上を陽性、10 単位未満を陰性とした。1988-1999 年の測定には、市販キット J-HM-CAP を用い、2.3 EV 以上を陽性、2.3 EV 未満を陰性とした。その結果、虚血性心疾患、脳梗塞、脳内出血、くも膜下出血、いずれに関しても関連は認められなかった。

Table 3. ヘリコバクターピロリと循環器疾患死亡リスクとの関連

Range of antibody titer (J-HM-CAP) (E-plate)	Serum <i>Helicobacter pylori</i> antibody titers of IgG	
	Low	High
	<2.3	≥2.3
	<10.0	≥10.0
Coronary heart disease		
No. of cases	42	144
No. of controls	48	138
Multivariable OR	1.0	1.08 (0.63-1.85)
Cerebral infarction		
No. of cases	45	120
No. of controls	48	117
Multivariable OR	1.0	1.05 (0.63-1.76)
Cerebral hemorrhage		
No. of cases	24	87
No. of controls	29	82
Multivariable OR	1.0	1.26 (0.61-2.59)
Subarachnoid hemorrhage		
No. of cases	28	60
No. of controls	28	60
Multivariable OR	1.0	1.00 (0.44-2.26)

(3) 脂肪酸と心筋梗塞発症リスク

① JPHC Study

保存血漿を利用し、心筋梗塞の発症例と対象を 1:2 で性、年齢、地域をマッチングし、飲酒、喫煙、BMI、糖尿病既往、降圧薬及び高脂血症薬の服用、収縮期血圧、hs-CRP、総コレステロール値を調整し、各種脂肪酸 (EPA/AA、EPA、DHA) と心筋梗塞発症との関連を検討した (Table 4)。それぞれの最低群に比べて、最高群のハザード比はそれぞれ、0.77 (95% CI : 0.46-1.30)、0.89 (0.53-1.48)、0.90 (0.55-1.45) であった。EPA/AA、EPA、DHA いずれも心筋梗塞発症との関連は認められなかった。

Table 4. 血漿中の脂肪酸と心筋梗塞発症リスクとの関連

	Quartiles of plasma fatty-acids				p for trend
	1(Low)	2	3	4(High)	
EPA/AA					
Range	<0.23	0.23-0.40	0.40-0.62	0.62<	
Case	53	55	59	42	
Control	104	104	105	105	
Multivariable OR(95%CI)	1	0.93(0.59-1.46)	0.99(0.63-1.56)	0.77(0.46-1.30)	0.44
EPA					
Range	<1.53	1.53-2.44	2.44-3.52	3.52<	
Case	49	62	53	45	
Control	104	104	105	105	
Multivariable OR(95%CI)	1	1.09(0.70-1.70)	0.99(0.62-1.58)	0.89(0.53-1.48)	0.58
DHA					
Range	<5.48	5.48-6.60	6.60-7.67	7.67<	
Case	55	50	53	51	
Control	104	104	105	105	
Multivariable OR(95%CI)	1	0.90(0.58-1.41)	0.91(0.59-1.41)	0.90(0.55-1.45)	0.67

(4) 抗酸化作用を有する食品、栄養素、生体マーカーと循環器疾患の発症・死亡リスク

①CIRCS 研究

40-69 歳男性 1881 人、女性 2167 人を対象に約 20 年間追跡し、野菜・果物摂取と脳卒中発症リスクとの関連を検討した。年齢、性、BMI、喫煙、飲酒、血圧値、血糖値、総コレステロール値、中性脂肪値、総エネルギー摂取を調整した。野菜・果物摂取の最低群(中央値=115g/日)に比べて、最高群(670g/日)のハザード比は 0.73 (95% CI : 0.53-1.03) と低下傾向があった (p for trend=0.08)。虚血性心疾患との関連は認められなかった。

ビタミン A、C、E と脳卒中との関連について、同様の調整変数を用い、ハザード比を算出した。ビタミン A で、最低群に比べて、最高群のハザード比は 0.75 (0.55-1.01) と低下する傾向があった (p for trend=0.07) (Table5)。

ビタミン C、E では明らかな関連は認められなかった。虚血性心疾患については、関連はなかった。ビタミン B6、B12、葉酸の摂取については、脳卒中、虚血性心疾患との関連は認められなかった。

Table 5. Vitamin A 摂取と脳卒中発症リスクとの関連

	Quartiles of vitamin A intake				p for trend
	1(Low)	2	3	4(High)	
Median intake (µgRE/day)	173	354	545	894	
No. at risk	1012	1012	1012	1012	
Person year	19911	19848	20226	20226	
No. of cases	99	80	78	79	
Multivariable HR	1.00	0.83 (0.61-1.12)	0.75 (0.55-1.01)	0.75 (0.55-1.01)	0.07

②JACC Study

男性 23119 人、女性 35611 人について、葉酸、ビタミン B6、B12 と循環器疾患死亡リスクとの関連を年齢、BMI、高血圧既往、糖尿病既往、喫煙、飲酒、総エネルギー摂取、飽和脂肪酸、n-3・n-6 系多価不飽和脂肪酸を調整し分析した。葉酸に関して、最低群に比べて、男性では、最高群の心不全死亡ハザード比 0.50 (95% CI : 0.27-0.94) (p for trend=0.03)、女性では虚血性心疾患死亡ハザード比 0.57 (0.34-0.96) (p for trend=0.03) とリスク低下が認められた。B6 に関しても、男性では、最高群の心不全死亡

ハザード比 0.39 (0.15-1.00) (p for trend=0.05)、女性では脳卒中死亡ハザード比 0.63 (0.39-1.03) (p for trend=0.06)、虚血性心疾患死亡ハザード比 0.47 (0.21-1.04) (p for trend=0.06)、全循環器疾患死亡ハザード比 0.73 (0.52-1.02) (p for trend=0.06) とリスクが低下した。ビタミン B12 は死亡リスクと関連しなかった。

男性 23137 人、女性 35688 人について、ビタミン A、C、E 摂取と循環器疾患死亡リスクとの関連を検討した。女性のビタミン C で、最低群に比べて、最高群の脳卒中で 20%、虚血性心疾患で 31%、全循環器疾患で 17% 死亡リスクが低下した (Table 6)。ビタミン E でも最高群では最低群に比べて 19% のリスク抑制が認められた。男性では、ビタミン A、C、E によるリスク抑制は認められなかった。

Table 6. Vitamin C 摂取と循環器疾患死亡リスクとの関連

	Quartiles of vitamin C intake				p for trend
	1(Low)	2	3	4(High)	
Median intake (mg/day)	69	95	116	145	
No. at risk	8922	8922	8922	8922	
Person year	130561	131148	132784	133744	
Stroke					
No. of cases	172	140	151	159	
Multivariable HR	1.00	0.87 (0.69-1.09)	0.85 (0.68-1.06)	0.80 (0.64-0.99)	<0.05
CHD					
No. of cases	78	48	60	60	
Multivariable HR	1.00	0.70 (0.49-1.01)	0.78 (0.56-1.11)	0.69 (0.49-0.97)	0.06
Total CVD					
No. of cases	364	303	323	360	
Multivariable HR	1.00	0.89 (0.76-1.04)	0.84 (0.72-0.98)	0.83 (0.71-0.96)	0.01

③JPHC Study

40-59 歳男女 40803 人を対象に葉酸、ビタミン B6、B12 摂取と虚血性心疾患リスクとの関連を検討した。非サプリメント摂取者において、これら栄養素と虚血性心疾患発症リスクは負の関連を示した。年齢、性、喫煙、飲酒、BMI、糖尿病既往、高血圧既往、教育歴、運動、地域、総エネルギー、魚、飽和脂肪酸、n-3 系多価不飽和脂肪酸、n-6 系多価不飽和脂肪酸を調整後、ビタミン B6 の最高群では、最低群に比べて、虚血性心疾患 35%、心筋梗塞 48% のリスク低下を認めた。また、ビタミン B12 の最高群では、最低群に比べて、心筋梗塞発症リスクが 47% 低下した (Table 7)。

Table 7. 葉酸、vitamin B6、B12 摂取と心筋梗塞発症リスクとの関連

	Quintiles of dietary intakes					P for trend
	1 (low)	2	3	4	5 (high)	
Folate						
Person-years	87090	86570	86415	85671	84833	
Definite myocardial infarction						
No. of cases	41	42	36	31	28	
Multivariate RR	1.00	0.82 (0.52-1.28)	0.76 (0.48-1.20)	0.85 (0.53-1.37)	0.63 (0.38-1.04)	0.047
Vitamin B6						
Person-years	86026	86932	86694	86143	84785	
Definite myocardial infarction						
No. of cases	48	38	43	29	20	
Multivariate RR	1.00	0.78 (0.51-1.19)	0.82 (0.52-1.27)	0.52 (0.31-0.88)	0.52 (0.29-0.91)	0.04
Vitamin B12						
Person-years	86902	86729	85828	85888	85253	
Definite myocardial infarction						
No. of cases	51	39	32	37	19	
Multivariate RR	1.00	1.17 (0.77-1.77)	0.85 (0.53-1.36)	0.84 (0.51-1.37)	0.53 (0.29-0.95)	0.03

(5)動脈硬化性疾患のリスクに関する炎症マーカー及び抗酸化物質と喫煙との相互作用

①CIRCS 研究

hs-CRP (5 分位) と脳卒中発症リスクに関して、喫煙の有無で層別化したところ、非喫煙者では、最低群に比べて、最高群のオッズ比は 2.15 (95%CI : 1.16-3.97) (p for trend=0.03)、現在喫煙者では、最低群に比べて、最高群のオッズ比は 3.89 (1.05-14.4) (p for trend=0.16) であった。

ビタミン A、C、E 摂取と脳卒中発症について喫煙の有無で層別化したところ、ビタミン E 摂取に関して、非喫煙者では、最低群に比べて、最高群の脳卒中発症ハザード比 1.11 (95%CI : 0.74-1.65) (p for trend=0.86)、一方、喫煙者では、最低群に比べて、最高群のハザード比は 0.55 (0.33-0.91) (p for trend=0.02) と、喫煙者においてリスク抑制が認められた (Table 8)。ビタミン A、C では、喫煙の有無で脳卒中リスクに異なる傾向は認められなかった。

Table 8. 喫煙習慣別の Vitamin E 摂取と脳卒中発症リスクとの関連

	Quartiles of vitamin E intake				p for trend
	1(Low)	2	3	4(High)	
Nonsmokers					
No. at risk	623	688	714	671	
Person year	12866	14075	14056	12821	
No. of cases	53	56	40	49	
Multivariable HR	1.00	1.07 (0.73-1.56)	0.79 (0.52-1.20)	1.11 (0.74-1.65)	0.86
Smokers					
No. at risk	389	324	298	341	
Person year	7330	6258	5731	6286	
No. of cases	50	36	27	25	
Multivariable HR	1.00	0.85 (0.55-1.32)	0.76 (0.47-1.22)	0.55 (0.33-0.91)	0.02

ビタミン B6、B12、葉酸と脳卒中発症との関連について喫煙で層別化したところ、ビタミン B6 に関して、非喫煙者で、最低群に比べて、最高群でハザード比 1.13 (95%CI : 0.72-1.77)、一方、喫煙者では 0.46 (0.24-0.86) であった (Table 9)。ビタミン B12 では、非喫煙者において、最低群に比べて、最高群でハザード比 1.22 (0.83-1.78) (p for trend=0.16)、一方、喫煙者では 0.71 (0.43-1.17) (p for trend=0.05) であった。

Table 9. 喫煙習慣別の Vitamin B6 摂取と脳卒中発症リスクとの関連

	Quartiles of vitamin B6 intake				p for trend
	1(Low)	2	3	4(High)	
Nonsmokers					
No. at risk	843	746	614	493	
Person year	17251	15018	12069	9480	
No. of cases	55	49	45	49	
Multivariable HR	1.00	0.91 (0.62-1.35)	0.94 (0.62-1.42)	1.13 (0.72-1.77)	0.59
Smokers					
No. at risk	169	266	398	519	
Person year	3199	4969	7484	9953	
No. of cases	17	28	47	46	
Multivariable HR	1.00	0.74 (0.39-1.42)	0.73 (0.39-1.34)	0.46 (0.24-0.86)	0.01

②JACC Study

ビタミン A、C、E と循環器疾患死亡について、喫煙の有無で層別化したところ、男性では、ビタミン C 摂取に関して、非喫煙者で最高群

の心筋梗塞死亡ハザード比が最低群に比べて、0.56 (95%CI : 0.31-1.00) とリスクが低下したが (p for trend=0.049)、喫煙者ではリスクの増減は認められなかった (p for interaction=0.25) (Table 10)。女性では全循環器疾患死亡について、非喫煙者で、ビタミン E 摂取の最低群に比べて、最高群のハザード比は 0.78 (0.66-0.92) (p for trend=0.01) とリスクが低下したが、喫煙者では、1.12 (0.62-2.02) (p for trend=0.26) とリスク低下は見られなかった。また、ビタミン C についても、非喫煙者では、最低群に比べて、最高群の全循環器疾患死亡ハザード比が 0.80 (0.68-0.94) (p for trend=0.008) と低下したのに対し、喫煙者では、1.09 (0.63-1.88) (p for trend=0.80) と関連は認められなかった。

Table 10. 男性における喫煙習慣別のビタミン C 摂取と心筋梗塞発症リスクとの関連

	Quartiles of vitamin C intake				p for trend
	1(Low)	2	3	4(High)	
Nonsmokers					
No. at risk	2213	2509	2677	2938	
Person year	31596	36518	38965	41981	
No. of cases	22	25	27	26	
Multivariable HR	1.00	0.82 (0.46-1.46)	0.78 (0.44-1.39)	0.56 (0.31-1.00)	0.049
Smokers					
No. at risk	3447	3135	2956	2653	
Person year	49101	45450	42726	38100	
No. of cases	35	32	32	34	
Multivariable HR	1.00	0.96 (0.59-1.55)	1.00 (0.61-1.63)	0.99 (0.60-1.63)	0.99

③JPHC Study

n-3 系多価不飽和脂肪酸と心筋梗塞発症リスクに関して、喫煙の有無で層別化したところ、非喫煙者では、最低群に比べて、最高群でハザード比 0.59 (0.24-1.40)、喫煙者では、0.30 (0.15-0.61) であり、喫煙による相互作用は確認されなかった (p for interaction =0.72) (Table 11)。

Table 11. 喫煙習慣別の n-3 系多価不飽和脂肪酸と心筋梗塞発症リスクとの関連

	Quartiles of n-3 polyunsaturated fatty acids intake					p for trend
	1(Low)	2	3	4	5(High)	
Nonsmokers						
No. at risk	6024	5849	5928	5859	5906	
Person year	86574	84794	85596	84513	84777	
No. of cases	35	17	23	23	10	
Multivariable HR	1.00	1.02 (0.59-1.79)	0.77 (0.40-1.50)	0.89 (0.43-1.86)	0.59 (0.24-1.40)	0.25
Smokers						
No. at risk	2195	2449	2325	2406	2360	
Person year	31096	34926	33068	34118	33479	
No. of cases	51	35	27	36	19	
Multivariable HR	1.00	0.55 (0.34-0.88)	0.61 (0.37-0.99)	0.56 (0.32-0.98)	0.30 (0.15-0.61)	<0.01

また、ビタミン B6、B12、葉酸の摂取と心筋梗塞の発症リスクに関して喫煙の影響を検討したところ、非喫煙者では、ビタミン B12 の最低群に比べて、最高群のハザード比は 0.32 (95%CI : 0.13-0.79)、喫煙者では、0.88 (0.39-1.99) であった。喫煙による相互作用は確認されなかった (p for interaction=0.79) (表略)。

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 9 件)

- ① Cui R, Iso H, Date C, Kikuchi S, Tamakoshi A; Japan Collaborative Cohort Study Group. Dietary Folate and Vitamin B6 and B12 Intake in Relation to Mortality From Cardiovascular Diseases. Japan Collaborative Cohort Study. Stroke. 2010 (in press). 査読あり
- ② Sakurai-Komada N, A Koike K, Kaku Y, Date C, Iso H, Tamakoshi A (10 人中 1 番目, 2 番目, 8 番目, 9 番目, 10 番目). Chlamydia pneumoniae infection was associated with risk of mortality from coronary heart disease in Japanese women but not men: the JACC Study. J Atheroscl Thromb. 2010 (in press). 査読あり
- ③ Kubota Y, Moriyama Y, Yamagishi K, Tanigawa T, Noda H, Iso H (11 人中 3 番目, 11 番目). Serum vitamin C concentration and hs-CRP level in middle-aged Japanese men and women. Atherosclerosis. 2010;208: 496-500. 査読あり
- ④ Iso H, Cui R, Date C, Kikuchi S, Tamakoshi A; JACC Study Group. C-reactive protein levels and risk of mortality from cardiovascular disease in Japanese: the JACC Study. Atherosclerosis. 2009;207: 291-297. 査読あり
- ⑤ Nagura J, Iso H, Watanabe Y, Maruyama K, Date C, Tamakoshi A (13 人中 2 番目, 5 番目, 13 番目). Fruit, vegetable and bean intake and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC Study. Br J Nutr. 2009;102:285-292. 査読あり
- ⑥ Cui R, Moriyama Y, Koike KA, Date C, Tamakoshi A, Iso H (7 人中 3 番目, 4 番目, 6 番目, 7 番目). Serum total homocysteine concentrations and risk of mortality from stroke and coronary heart disease in Japanese: The JACC study. Atherosclerosis. 2008;198:412-418. 査読あり
- ⑦ Yamagishi K, Iso H, Date C, Fukui M, Wakai K, Tamakoshi A (9 人中 1 番目, 2 番目, 3 番目, 9 番目). Fish, omega-3 polyunsaturated fatty acids, and mortality from cardiovascular diseases in a nationwide community-based cohort of Japanese men and women the JACC (Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk) Study. J Am Coll Cardiol. 2008;52:988-996. 査読あり
- ⑧ Ishihara J, Iso H, Inoue M, Iwasaki M, Okada K, Kita Y (9 人中 2 番目, 3 番目). Intake of folate, vitamin B6 and vitamin B12 and the risk of CHD: the Japan Public Health Center-Based Prospective Study Cohort I. J Am Coll Nutr. 2008;27:127-136. 査読あり
- ⑨ Kokubo Y, Iso H, Ishihara J, Okada K, Inoue M, Tsugane S; JPHC Study Group. Association of

dietary intake of soy, beans, and isoflavones with risk of cerebral and myocardial infarctions in Japanese populations: the Japan Public Health Center-based (JPHC) study cohort I. Circulation. 2007;116:2553-2562. 査読あり

[学会発表] (計 2 件)

- ① チェイ チョイ ライ、山岸良匡、北村明彦他. 高感度 CRP との脳卒中発症との関連：地域住民における Nested-case control study. 第 68 回日本公衆衛生学会. 2009 年 10 月 22 日. 奈良
- ② Kubota Y, Moriyama Y, Yamagishi Y, et al. Interrelationship between serum vitamin C and hs-CRP levels in middle-aged Japanese men and women. The First Asia-Pacific Conference on Health Promotion and Education. 2009 年 7 月 18 日. 千葉.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

磯 博康 (ISO HIROYASU)
大阪大学・医学系研究科・教授
研究者番号：50223053

(2) 研究分担者

井上 真奈美 (INOUE MANAMI)
国立がん研究センター・がん予防・検診研究センター・室長
研究者番号：70250248
玉腰 暁子 (TAMAKOSHI AKIKO)
愛知医科大学・医学部公衆衛生学・准教授
研究者番号：90236737
小池 和子 (KOIKE KAZUKO)
植草学園大学・保健医療学部・教授
研究者番号：60110508
伊達 ちぐさ (DATE CHIGUSA)
奈良女子大学・生活環境部・教授
研究者番号：60047389
北村 明彦 (KITAMURA AKIHIKO)
(財)大阪府保健医療財団大阪府立健康科学センター・健康開発部・部長
研究者番号：80450922
山岸 良匡 (YAMAGISHI KAZUMASA)
筑波大学・人間総合科学研究科・講師
研究者番号：20375504
桜井 直美 (SAKURAI NAOMI)
茨城県立医療大学・保健医療学部・准教授
研究者番号：10274979

(3) 連携研究者

なし