

平成21年 3 月 2 日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：1950600
 研究課題名（和文） 若年世代からの生活習慣病予防に向けた分子疫学的アプローチ
 研究課題名（英文） Molecular epidemiological approach for the prevention of life-related diseases from the young generation
 研究代表者
 高村 昇（TAKAMURA NOBORU）
 長崎大学・医歯薬学総合研究科 教授
 研究者番号：30295068

研究成果の概要：

メタボリック症候群の概念の普及とともに、生活習慣病予防の重要性がクローズアップされてきている。生活習慣病の進展による血管病変＝動脈硬化は、心血管病変の原因として極めて重要であるが、その進行は幼少時、若年時からすでにはじまっていることが近年の研究から明らかにされてきており、若年世代からの動脈硬化の予防が今後ますます重要になってくると考えられる。その一方で、若年世代における食生活の乱れや運動不足に伴う肥満割合の増加が大きく取り上げられるなど、この世代における栄養状況の改善を通じた、生活習慣病の予防が重要課題となっている。そこで本申請では、日本人若年者を対象として動脈硬化関連因子について分子疫学的調査を行い、エビデンスに基づいた若年時からの栄養指導、保健指導による生活習慣病の予防を行った。対象者の身長、体重に加えて体組成計を用いて体脂肪率、筋肉量、推定骨量、さらに基礎代謝量、腹囲の測定を行い、空腹時採血を行い、赤血球、血漿、血清を分離し、レプチン・アディポネクチンといったアディポサイトカインやグレリン等の測定を行った。さらに超音波検査によって頸動脈内中膜複合体厚を、さらに血圧脈波装置によって心臓足首血管指数と血圧の測定を行い、一日度運動活動量についても加速度計を用いて評価を行った。その結果、血清中のレプチン・アディポネクチン比は他の関連因子と独立して頸動脈内中膜複合体厚と有意に相関することが明らかになり、またグレリンは運動活動量に関連することが明らかになった。以上より、これらの指標が今後の若年者における動脈硬化の指標として有用であることが示唆された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
19 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
20 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：公衆衛生学、分子疫学
科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学、応用健康科学
キーワード：若年者、メタボリックシンドローム

1. 研究開始当初の背景

メタボリック症候群の概念の普及とともに、生活習慣病予防の重要性がクローズアップされてきている。生活習慣病の進展による血管病変＝動脈硬化は、心血管病変の原因として極めて重要であるが、その進行は幼少時、若年時からすではじまっていることが近年の研究から明らかにされてきており、若年世代からの動脈硬化の予防が今後ますます重要になってくると考えられる (Oren A et al. **Arch Intern Med** 2003)。その一方で、若年世代における食生活の乱れや運動不足に伴う肥満割合の増加が大きく取り上げられるなど、この世代における栄養状況の改善を通じた、生活習慣病の予防が重要課題となっている。

近年ビタミンB群の一種である葉酸とその一次的代謝産物であるホモシステインと動脈硬化との関連が注目されてきている。ホモシステインは葉酸の摂取量不足に加えて代謝酵素であるメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (MTHFR) 遺伝子の多型 (C677T 等) によって相対的に上昇し、活性酵素の発生を誘発することによって動脈硬化のリスクを高めると考えられている (Voutilainen S, et al. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 1999; Klerk M et al. **JAMA** 2002)。C677T 遺伝子多型 (Homozygous) は人種を問わず 10-20% に存在することが知られているが、一方でこの高ホモシステイン血症は遺伝子多型があった場合でも、食事やサプリメントによる十分な葉酸の摂取によって低下させることが可能であることが知られており、効果的な栄養指

導や健康教育を行う上で今後重要な要素となることが予想される。

以上の観点から我々はこれまで、日本人若年者を対象とした葉酸・ホモシステイン関連因子と動脈硬化関連因子についての調査を展開してきた。その結果、現在動脈硬化の推移を把握する上で最も鋭敏であるとされる高感度 CRP (hs-CRP) や血漿葉酸より濃度は若年者の段階からすでに性差が存在すること、頸部超音波検査での頸動脈内膜・中膜複合体厚 (Carotid Intima Media Thickness: CIMT) は加齢にしたがって肥厚が見られ、男女差もそれにつれて明確になってくることなどを示した (Kimura et al. **Biomarkers** 2004; Hara et al. **Clin Chem Lab Med** 2006)。さらに我々は、日本人若年者においても、血清葉酸濃度が血漿ホモシステイン濃度の独立した決定要因であることを示し、高度のホモシステイン血症が CIMT の肥厚、つまり動脈硬化のリスク増大を引き起こしている可能性を示した (Yagura et al. **Clin Chem Lab Med** in press; Jo et al. submitted)。このことは、若年時からの適切な食生活が将来の動脈硬化の予防に有効であり、この時期からの適切でエビデンスに基づいた栄養指導、生活指導が重要であることを示唆するものである。

そこで本申請では、これまでの我々の研究を発展させる形で日本人若年者を対象として遺伝子多型を含めた動脈硬化関連因子について分子疫学的調査を行い、エビデンスに基づいた若年時からの栄養指導、保健指導による生活習慣病の予防を目指した。

2. 研究の目的

我々は、本申請を通じて、日本人若年者代における動脈関連因子を評価し、他の世代とのデータと比較することで、日本人の各世代における葉酸の摂取状況、そしてそれらが動脈硬化の進展に与える影響について検討を行った。これまで、動脈硬化のリスク因子として高ホモシステイン血症が着目されてきたが、葉酸の長期的な摂取と動脈硬化についての調査は上記のように少なく、さらに最近食生活の乱れが注目されている若年世代における調査は全くない。本調査で若年世代における長期的な葉酸摂取と動脈硬化関連因子との間の関連が明らかになれば、小・中・高校生や10-20歳代の若年者における学校健診、職場健診やその後の栄養指導、生活指導の場において、赤血球中葉酸が食事の摂取状況を把握するための有用な検査項目となり、活用されることが期待される。

3. 研究の方法

対象者は、長崎県、福岡県等に在住で18-29歳の大学生、短大生、専門学校生300名程度とする。調査は学校健診の場等を活用して行う。事前にインフォームドコンセントを得た後に、問診で喫煙状況の有無等、また一日の食事内容について聞き取り調査を行った。身長、体重に加えて体組成計を用いて体脂肪率、筋肉量、推定骨量、さらに基礎代謝量の測定を行う。あわせて腹囲の測定を行った。レプチン・アディポネクチンといったアディポサイトカインやグレリン等の測定を行った。さらに超音波検査によって頸動脈内膜中膜複合体厚を、さらに血圧脈波装置によって心臓足首血管指数と血圧の測定を行い、一日度運動活動量についても加速度計を用いて評価を行った。

4. 研究成果

対象者の身長、体重に加えて体組成計を用いて体脂肪率、筋肉量、推定骨量、さらに基礎代謝量、腹囲の測定を行い、空腹時採血を行い、赤血球、血漿、血清を分離し、その結果、血清中のレプチン・アディポネクチン比は他の関連因子と独立して頸動脈内膜中膜複合体厚と有意に相関することが明らかになり、またグレリンは運動活動量に関連することが明らかになった。以上より、これらの指標が今後の若年者における動脈硬化の指標として有用であることが示唆された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 20 件)

1. Date Y, Abe Y, Honda S, Ye Z, Takamura N, Tomita M, Osaki M, Aoyagi K. Depressive Status on Chinese Factory Workers in Nagasaki, Japan. **Ind Helath** in press (査読あり)
2. Hayashida H, Kawasaki K, Yoshimura A, Kitamura M, Furugen R, Nakazato M, Takamura N, Hara Y, Maeda T, Saito T. Relationship between periodontal status and HbA_{1c} in non-diabetics. **J Public Health Dent** in press (査読あり)
3. Taira Y, Hayashida N, Zhavaranak S, Kozlovsky A, Lyzikov A, Yamashita S, Takamura N. Urinary iodine concentrations in urban and rural areas around Chernobyl Nuclear Power Plant. **Endocr J** in press (査読あり)
4. Takamura N, Akilzhanova A, Hayashida N, Kadota K, Yamasaki H, Usa T, Nakazato M, Maeda T, Ozono Y, Aoyagi K. Thyroid function is associated with carotid intima

- media thickness in euthyroid subjects. **Atherosclerosis** in press (査読あり)
5. Fukahori S, Matsuse H, Takamura N, Hirose H, Tsuchida T, Kawano T, Fukushima C, Mizuta Y, Kohno S. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in general clinics and relevant factors with FEV1/FVC. **Int J Clin Prac** 63(2):269-74, 2009. (査読あり)
 6. Akilzhanova A, Takamura N, Yamashita S. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease. **JAMA** 300(12):1409-10, 2008. (査読あり)
 7. Akilzhanova A, Takamura N, Kusano Y, Karazhanova L, Yamashita S, Saito H, Aoyagi K. Association between C677T/MTHFR Genotype and homocysteine concentration in Kazakh population. **Asia Pac J Clin Nutr** 17(2):325-9, 2008. (査読あり)
 8. Kadota K, Takamura N, Aoyagi K, Yamasaki H, Usa T, Nakazato M, Maeda T, Wada M, Nakashima K, Abe K, Takeshima F, Ozono Y. Availability of cardio-ankle vascular index (CAVI) as a screening tool for atherosclerosis. **Circ J** 72(2):304-8, 2008. (査読あり)
 9. Takamura N, Abe Y, Nakazato M, Maeda T, Wada M, Nakashima K, Kusano Y, Aoyagi K. Determinants of plasma homocysteine levels and carotid intima-media thickness in Japanese. **Asia Pac J Clin Nutr** 16(4): 698-703, 2007. (査読あり)
 10. Ishibashi K, Takamura N, Aoyagi K, Yamasaki H, Abiru N, Nakazato M, Kamihira S, Maeda T. Multimers and adiponectin gene 276G>T polymorphism in the Japanese population residing in rural areas. **Clin Chem Lab Med** 45(11): 1547-63, 2007. (査読あり)
 11. Shono I, Takamura N, Nakano M, Honda S. Effects of Volunteering at Welfare Facilities in Japanese Senior Citizens on Their Own Well-being. **Acta Med Nagasaki** 52(2), 45-51, 2007. (査読あり)
 12. Morita N, Takamura N, Murakami T, Jo O, Aoyagi K, Yamashita S, Okumura Y. Evaluation of fat-free mass by whole-body counter in Japanese healthy young adults. **Radiat Prot Dosim** 123(1):128-30, 2007. (査読あり)
 13. Takamura N, Bebesko V, Aoyagi K, Yamashita S, Saito H. Ukraine Urinary Iodine Levels; 20 years after the Chernobyl accident. **Endocr J** 54(2):335, 2007. (査読あり)
 14. Nakashima M, Takamura N, Namba H, Saenko V, Meirmanov S, Matsumoto N, Hayashi T, Maeda S, Sekine I. RET Oncogene Amplification in Thyroid Cancer: Correlations with Radiation-associated and High-grade Malignancy. **Hum Pathol** 38(4):621-8, 2007. (査読あり)
 15. Ye Z, Honda S, Abe Y, Kusano Y, Takamura N, Imamura Y, Eida K, Takemoto T, Aoyagi K. Influence of work duration or physical symptoms on mental health among Japanese visual display terminal users. **Ind Health** 45(2):328-33, 2007. (査読あり)
 16. Takai K, Honda S, Ye Z, Abe Y, Takamura N, Osaki M, Kusano Y, Takemoto T, Aoyagi K. Fear of Falling among Community-dwelling Elderly Women Receiving Visiting Nursing Services in Japan. **Acta Med.Nagasaki** 52 7-11, 2007.

(査読あり)

17. Ye Z, Abe Y, Kusano Y, Takamura N, Eida K, Takemoto T, Aoyagi K. The influence of visual display terminal use on the physical and mental conditions of administrative staff in Japan. **J Physiol Anthropol** 26(2):69-73, 2007. (査読あり)
18. Ugarte J, Abe Y, Fukuda H, Honda S, Takamura N, Kobuke Y, Ye Z, Aoyagi K, Mendoza O, Shinsho F. Self-perceived oral health status and influencing factors of the elderly residents of a peri-urban area of La Paz, Bolivia. **Int Dent J** 57(1):19-26, 2007. (査読あり)
19. Mori S, Sugahara K, Uemura A, Yamada Y, Uzihara K, Hayashida H, Ideguchi T, Ishibashi K, Nakazato M, Maeda T, Takamura N, Kamihira S. The possibility of a valuable resource of circulating DNA for single nucleotide polymorphism genotyping: the application of a rapid and simple polymerase chain reaction with melting curve analysis for methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism. **Lab Hematol** 13(1): 1-5, 2007. (査読あり)
20. Yagura C, Takamura N, Kadota K, Nagazumi T, Morishita Y, Nakazato M, Maeda T, Kusano Y, Abe Y, Aoyagi K. Evaluation of cardiovascular risk factors and related clinical markers in healthy young Japanese adults. **Clin Chem Lab Med** 45(2): 220-5, 2007. (査読あり)

[学会発表] (計 6 件)

1. 高村 昇: 甲状腺機能正常者における甲状腺機能と CIMT との関連 第 51 回日本甲状腺学会: 2008 年 11 月 22 日 宇都宮市

2. 和田光弘: 長崎県離島住民の血漿中ホモシステインに関する統計学的解析 第 48 回日本臨床化学学会: 2008 年 8 月 29 日 浜松市
3. Takamura N. Determinants of homocysteine among the Kazakhs, a population with low folate status 6th Conference on Homocysteine Metabolism. 2007 年 6 月 5 日 Saarbrucken, (Germany)
4. Nakazato M. An association between plasma homocysteine concentration and methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism on a remote Japanese island. 6th Conference on Homocysteine Metabolism. 2007 年 6 月 5 日 Saarbrucken (Germany)
5. 中村真裕美: 血漿中ホモシステイン、システイン及びシステアミンの HPLC-蛍光定量とその解析: 第 24 回日本薬学会九州支部大会 2007 年 6 月 5 日 福岡
6. 森田直子: 大学における放射線健康リスク管理のためのホールボディカウンタの応用: 放射線安全管理学会第 6 回学術大 2007 年 12 月 5 日 仙台

[図書] (計 1 件)

1. Takamura N et al. Research activities and projects within a framework of international radiation health sciences research. In **Radiation Health Risk Sciences** pp340, 2008.

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

6. 研究組織
(1) 研究代表者
30295068 高村 昇 長崎大学・医歯薬学総

合研究科 教授

(2)研究分担者

00380973 中里 未央 長崎大学・医歯薬学
総合研究科 助教

(3)連携研究者

70325637 草野 洋介：長崎ウエスレアン大
学・現代社会学部 教授

90372771 安部 恵代：長崎大学・医歯薬学
総合研究科 助教

402484674 前田 隆浩：長崎大学・医歯薬
学総合研究科 教授

80295071 青柳 潔：長崎大学・医歯薬学総
合研究科 教授