

平成 21 年 5 月 20 日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19590589
 研究課題名（和文） あまみ長寿地域における動脈硬化進展予防に関する環境・宿主要因の研究
 研究課題名（英文） Interaction of Host and Environmental factors for the prevention of atherosclerosis in Amami Longevity Area
 研究代表者
 新村 英士（NIIMURA HIDESHI）
 鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・講師
 研究者番号：80381177

研究成果の概要：あまみ長寿地域で一般住民に対し動脈硬化・長寿に関わる研究を行った。動脈硬化は高年齢、高い最高血圧、空腹時高血糖、飲酒者、ヤセた人で多かった。酸化ストレスによる DNA の障害は加齢とともに上昇しており、89 歳以下では喫煙などの生活習慣に影響されていたが、90 歳以上では関係がなかった。DNA の障害を修復する酵素の個人差を遺伝子で分類すると 90 歳以上の健康長寿者で働きが弱い型を持つ者の割合が 65 歳未満の人に比べ小さく、長寿に関係している可能性が考えられた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2008 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,800,000	840,000	3,640,000

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：①分子遺伝疫学 ②環境要因 ③遺伝子多型 ④循環器・動脈硬化予防 ⑤長寿

1. 研究開始当初の背景

がんは日本人の死亡原因の第一位であり全体の三分の一を占めている。また死亡原因の二位、三位を占める心疾患、脳血管疾患の発生には動脈硬化が大きく関わっている。鹿児島県のあまみ島嶼地域においてもこれら日本人の主要な死因を占める疾患は同様の分布を示し、医療資源に限られる島嶼地域においてはこれらの疾患予防は特に重要である。我々は、あまみ島嶼地域の住民を対象にがんに対する環境・宿主要因の解明を目的とした、日本多施設共同コホート研究（J-MICC Study 研究代表者：浜島信之）に参加している。さらに、独自にあまみにおける生活習慣病予防と長寿に関する研究とし

て、心筋梗塞、脳血管疾患、糖尿病も対象疾患に加え研究を行っている。これらの疾患の発症に関する環境・宿主要因を明らかにし、その情報を予防活動に生かすことは大変有意義なことである。

2. 研究の目的

具体的には以下の3つのことについて研究を行った。

(1) あまみ島嶼地域の住民を対象に行っている日本多施設共同コホート研究のベースライン調査で得られたデータと我々が同研究と同時にしている動脈硬化の程度を表す指標（CAVI）のデータを用いて、動脈硬

化に関連する要因を横断的に明らかにし、さらに離島間で比較検討すること。

(2) 動脈硬化の原因として血中の脂質が注目されている。血中脂質に関する分子疫学的研究を展開するに当たり、環境要因と血中脂質との関連を明らかにし、動脈硬化の分布が異なる鹿児島県あまみ離島間において、その要因の比較検討を行うこと。

(3) 活性酸素による DNA の損傷は遺伝子の突然変異を引き起こし老化・発癌・動脈硬化の進展に関与すると考えられている。長寿者の割合が比較的高いとされる鹿児島県あまみ島嶼地域において DNA 酸化産物と生活習慣の関連を明らかにし、さらに発癌との関連性が指摘されている DNA の酸化ストレスに対する修復酵素である human 8-oxoguanine DNA glycosylase 遺伝子(hOGG-1)の Ser326Cys 遺伝子多型(326 番目の Serine が cysteine に置き換わっている)と長寿との関連を分子生態学的に明らかにすること。

3. 研究の方法

(1) 対象者は 2005 年から 2007 年にあまみ地域の 4 離島において、市町村が行っている健康診査及び同時に行われている職域健診で同意を得た一般住民である。血液採取、自記式質問票調査及び動脈硬化の測定 (Cardio Ankle Vascular Index 以後 CAVI) を行った。

「動脈硬化あり」の定義は、CAVI 値が 9.0 以上の場合とした。また、解析には健康診査の結果も用いた。研究に当たっては本学の遺伝子解析に関する倫理委員会による承認を受け、対象者には口頭と文章による説明を行い、書面による同意を得た。

質問票、健康診査の結果及び CAVI 値がすべて揃っている者を解析対象とした。2005 年度から 2007 年度の間に鹿児島県の 4 つの離島で合計 4,115 名から研究に関する質問票の記入・採血・追跡調査等のいずれかあるいは複数項目に関して同意を得た。応答率は 70.3%である。質問票・健診結果・動脈硬化の指標 (CAVI) のデータが全てそろっている 3,759 名のうち CAVI の測定値に影響を与える心房細動等の不整脈を有する者 (32 名)、左右いずれかの ABI が 0.9 未満の者 (59 名) を除外した 3,668 名 (男性: 1,477 名、女性: 2,191 名) を最終的な解析対象とした。

(2) 対象者は上記 (1) で得られた対象者のうち生活習慣情報と健診データの両方が利用可能であった 3,759 例 (男性: 1,518 名、女性: 2,241 名) である。解析には stata 10 を用い線形重回帰分析にて解析を行った。研究に当たっては本学の遺伝子解析に関する倫理委員会による承認を受け、対象者に

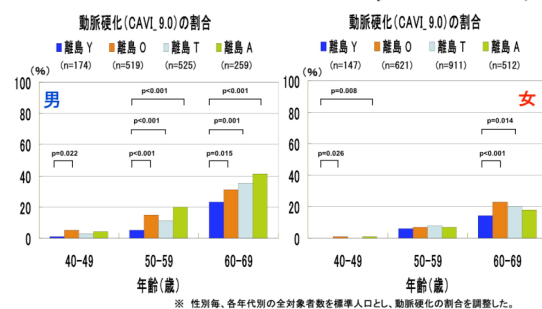
は、口頭と文章による説明を行い、書面による同意を得た。本解析では、禁煙・禁酒者を解析から除外し、2,761 人の中性脂肪、総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロールと環境要因について解析を行った。

(3) 対象者は①鹿児島県あまみ島嶼地域において鹿児島大学と鹿児島県が共同で行った「あまみにおける長寿要因の研究」の参加者 115 名、②鹿児島大学が独自で行った長寿者調査に参加した 18 名および③「あまみの生活習慣病予防と長寿に関する研究」に参加した 172 名である。それぞれ倫理審査委員会の承認を受けた書面による同意を得た。①②の対象者においては末梢血リンパ球を採取し、DNA 酸化ストレスの指標である 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8OHdG) の測定を行った。③については DNA の抽出のみを行った。生活習慣に関する情報は①は聞き取りで、③は自記式調査票で得た。hOGG-1 Ser326Cys 遺伝子多型については PCR-RFLP 法を用いて遺伝子型の決定を行った。

4. 研究成果

(1) 平均年齢は男女とも 55.5 歳であった。「動脈硬化あり」の者の割合は、年代が上がる毎に高くなり、同年代では女性に比し男性で高かった。離島間の比較において男性では 60 歳代の「動脈硬化あり」の割合に差を認めた (離島 Y: 20.5%、離島 A: 40.4%) が、女性では離島間で有意な差を認めなかった年代もあった (図 1)。

図 1 動脈硬化測定値の離島地域ごとの分布 (CAVI \geq 9.0)



男女とも「動脈硬化あり」の割合が離島 Y と比較して統計学的な有意差を認めた他離島の 60 歳代に注目して離島 Y を reference とし、各離島の健診結果及び生活習慣について χ^2 二乗検定を行った。

男性における収縮期血圧が 140mmHg 以上の割合は、離島 Y と比較して離島 O・T・A は有意に高かった。また、空腹時血糖が 110mg/dl 以上の割合については、離島 A が最も割合が低いものの離島 Y に比して他 2 つの離島は有意に高かった。さらに、すべての離島では有意差を認めなかったが、離島 Y はアルコールや肉類の摂取は少なく、魚と緑黄色野菜の摂

取量、日常活動量が最も多く、ストレスは最も少ない結果を得た（表1）。

表1 60-69歳における健康診断結果・生活習慣（男性）

項目	%			
	離島 Y (n=39)	離島 O (n=154)	離島 T (n=216)	離島 A (n=114)
平均年齢	52.9	54.5	56.7	57.2
BMI < 18.5	2.56	0.65	1.39	0
BMI ≥ 25	59.0	51.3	42.1	44.7
収縮期血圧 (≥140mmHg)	35.9	46.8	39.8	38.6
拡張期血圧 (≥90mmHg)	18.0	20.1	19.9	14.0
中性脂肪 (≥150mg/dl)	33.3	39.0	22.7	31.6
HDL (<40mg/dl)	7.69	6.49	5.09	10.5
空腹時血糖 (≥110mg/dl)	23.1	33.1	32.9	21.1
喫煙 (現喫煙)	28.2	18.8	19.0	31.6
飲酒 (≥5日/週かつ≥1.5合/日)	27.8	31.4	35.3	28.8
豚肉と牛肉摂取 (≥3回/週)	12.8	33.3	39.8	25.4
魚摂取 (≥3回/週)	76.9	54.5	54.2	60.2
緑黄色野菜摂取 (≥3回/週)	46.0	41.2	37.7	29.0
力仕事と歩く時間 (≥5時間/日)	74.4	51.3	57.4	31.6
ストレス (おおいに、多少感じた)	38.5	43.8	44.4	39.5

同年代の女性においても男性同様の結果を得た（表2）。

表2 60-69歳における健康診断結果・生活習慣（女性）

項目	%			
	離島 Y (n=39)	離島 O (n=145)	離島 T (n=335)	離島 A (n=212)
平均年齢	53.5	54.0	56.1	57.0
BMI < 18.5	2.56	0.69	2.39	2.36
BMI ≥ 25	46.2	47.6	43.9	34.0
収縮期血圧 (≥140mmHg)	28.2	45.5	35.8	21.2
拡張期血圧 (≥90mmHg)	15.4	16.6	10.5	5.66
中性脂肪 (≥150mg/dl)	30.8	24.1	12.5	19.8
HDL (<40mg/dl)	7.69	4.83	0.90	2.36
空腹時血糖 (≥110mg/dl)	12.8	17.9	14.3	6.60
喫煙 (現喫煙)	2.56	2.78	1.49	1.90
飲酒 (≥5日/週かつ≥1.5合/日)	2.70	0.69	0.91	1.89
豚肉と牛肉摂取 (≥3回/週)	21.1	54.5	39.9	45.8
魚摂取 (≥3回/週)	84.2	65.5	53.6	74.0
緑黄色野菜摂取 (≥3回/週)	53.9	58.3	50.6	59.9
力仕事と歩く時間 (≥5時間/日)	53.9	44.8	51.6	37.3
ストレス (おおいに、多少感じた)	69.2	62.2	61.4	71.7

次に、「動脈硬化あり」に関わる健康診断結果と生活習慣に分けて男女別にロジスティック多変量解析を行った。健康診断結果において男性では「動脈硬化あり」に正に関わる要因は、「年齢」、「収縮期血圧高値」、「拡張期血圧高値」、「中性脂肪高値」、「空腹時血糖高値」であり、負に関わる要因は、「BMI：25以上」、「HDL コレステロール高値」、「地域差（離島 Y）」であった。女性では「動脈硬化あり」の正の要因は、「年齢」、「BMI：18.5未満」、「収縮期血圧高値」、「空腹時血糖高値」であり、負の要因は「BMI：25以上」であった（表3）。

表3 動脈硬化 (CAVI≥9.0) に関連する要因健康診断結果/ロジスティック多変量解析

要因	男性 (n=1,477)		女性 (n=2,191)	
	オッズ比	95%信頼区間	オッズ比	95%信頼区間
年齢 (1歳ごとの連続変数)	1.14	1.11-1.16	1.15	1.12-1.18
やせ (BMI<18.5)	1.29	0.24-6.91	2.47	1.11-5.53
肥満 (BMI≥25)	0.54	0.40-0.75	0.56	0.40-0.79
離島 T*	0.92	0.65-1.32	0.99	0.67-1.45
離島 Y*	0.46	0.23-0.90	0.66	0.30-1.48
離島 A*	1.45	0.97-2.18	0.95	0.61-1.48
収縮期血圧 (≥140mmHg vs <140mmHg)	1.82	1.31-2.54	1.99	1.41-2.81
拡張期血圧 (≥90mmHg vs <90mmHg)	1.56	1.07-2.27	1.07	0.67-1.71
中性脂肪 (≥150mg/dl vs <150mg/dl)	1.38	1.00-1.91	1.37	0.93-2.02
HDL (<40mg/dl vs ≥40mg/dl)	0.46	0.24-0.89	1.68	0.65-4.36
空腹時血糖 (≥110mg/dl vs <110mg/dl)	1.65	1.18-2.29	2.17	1.42-3.32

生活習慣において「動脈硬化あり」の正の要因は男性では「年齢」、「飲酒」、女性では「年齢」、「喫煙」で、負の要因は男性では「地域差（離島 Y）」、女性では「力仕事」と「歩く時間の長さ」であった（表4）。

また、各離島における動脈硬化に関連する要因をロジスティック多変量解析した。離島間で要因に差があり、離島 O・T・A では収縮

表4 動脈硬化 (CAVI≥9.0) に関連する要因生活習慣/ロジスティック多変量解析

要因	男性 (n=1,411)		女性 (n=2,108)	
	オッズ比	95%信頼区間	オッズ比	95%信頼区間
年齢 (1歳ごとの連続変数)	1.14	1.11-1.17	1.17	1.14-1.20
離島 T*	0.91	0.64-1.30	0.92	0.62-1.35
離島 Y*	0.36	0.17-0.73	0.55	0.24-1.30
離島 A*	1.30	0.87-1.96	0.73	0.47-1.13
喫煙 (現喫煙 v s 禁煙、非喫煙)	1.32	0.95-1.85	2.60	1.20-5.65
飲酒 (≥5日/週かつ≥1.5合/日 vs <5日/週かつ<1.5合/日)	1.49	1.09-2.03	1.18	0.38-3.68
豚肉と牛肉摂取 (≥3回/週 vs <3回/週)	0.78	0.56-1.10	0.80	0.59-1.11
魚摂取 (≥3回/週 vs <3回/週)	1.25	0.91-1.71	1.23	0.88-1.72
緑黄色野菜摂取 (≥3回/週 vs <3回/週)	1.02	0.74-1.41	1.12	0.81-1.54
力仕事と歩く時間 (≥5時間/日 vs <5時間/日)	0.95	0.70-1.29	0.70	0.51-0.96
ストレス (おおいに、多少 vs あまり、まったく)	0.75	0.55-1.01	1.11	0.79-1.56

期血圧の高値が「動脈硬化あり」の要因として共通していたが、離島 Y では血圧との関連はなく、「BMI：18.5 未満」が関連していた。離島間の比較では、離島 T においてのみ「喫煙」が「動脈硬化あり」の要因であった（表5）。

表5 各離島における動脈硬化 (CAVI≥9.0) に関連する要因健康診断結果・生活習慣/ロジスティック多変量解析

要因	オッズ比				全体 (n=3519)
	離島 Y (n=228)	離島 O (n=1093)	離島 T (n=1355)	離島 A (n=753)	
離島 T*	0.99	0.99	0.99	0.99	0.99
離島 Y*	0.47	0.47	0.47	0.47	0.47
離島 A*	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12
健康診断結果	1.21	1.13	1.17	1.13	1.15
性別	0.54	0.60	0.83	0.39	0.63
やせ (BMI<18.5)	1.34	—	1.63	3.72	1.82
肥満 (BMI≥25)	0.27	0.55	0.50	0.64	0.55
収縮期血圧 (≥140mmHg vs <140mmHg)	1.27	2.25	1.43	2.32	1.88
拡張期血圧 (≥90mmHg vs <90mmHg)	1.17	1.40	1.50	1.05	1.34
中性脂肪 (≥150mg/dl vs <150mg/dl)	0.10	1.70	—	1.54	1.11
HDL (<40mg/dl vs ≥40mg/dl)	—	0.33	0.89	0.81	0.61
空腹時血糖 (≥110mg/dl vs <110mg/dl)	2.30	1.40	2.41	1.31	1.83
生活習慣	0.64	1.37	1.72	1.68	1.52
喫煙 (現喫煙 v s 禁煙、非喫煙)	0.16	1.17	1.29	1.46	1.30
飲酒 (≥5日/週かつ≥1.5合/日)	0.72	0.83	0.77	0.84	0.80
豚肉と牛肉摂取 (≥3回/週 vs <3回/週)	6.51	1.01	1.26	1.73	1.25
魚摂取 (≥3回/週 vs <3回/週)	0.55	1.06	0.98	1.29	1.07
緑黄色野菜摂取 (≥3回/週 vs <3回/週)	1.90	0.68	0.86	0.77	0.81
力仕事と歩く時間 (≥5時間/日 vs <5時間/日)	0.73	0.94	0.84	0.88	0.88
ストレス (おおいに、多少 vs あまり、まったく)	0.73	0.94	0.84	0.88	0.88

今回の研究において、動脈硬化は CAVI 値を用いて判定した。これは主に大動脈の動脈硬化を反映する代理指標であるが、従来用いられてきた上腕一足関節 PWV (baPWV) に比べ血圧の影響を小さくできる利点を有している。また、CAVI 値は baPWV 値や頸動脈の内膜中膜複合体厚 (IMT) とも強い相関を有していることが報告されている。今回の解析結果は、これまでに報告されている動脈硬化の要因と一致する項目が多かった。BMI については、BMI が高い場合に動脈硬化と負に関連している結果であったが、虚血性心疾患リスクと BMI の関係は BMI 値 25-29 を最小値とする J-shape を示すとの報告も少なくなく、本研究の結果は、この傾向を部分的に反映している可能性がある。さらに、離島 Y の 60 歳代男女では、他の離島と比較して動脈硬化の割合が低かった。これは、高血圧、耐糖能異常の割合が低いことに加え、男女ともすべての離島では、有意差を認めなかったものの、離島 Y の魚と緑黄色野菜の摂取量、日常活動量が最も多く、ストレスが最も少ないという特徴的な生活習慣が関与している可能性が考えられる。以上より、肥満者における CAVI の測定精度および、食生活については栄養所要量を含め詳細に検討していく予定である。

(2) 高中性脂肪 (TG) 血症に関わる正の要因は男性では「現喫煙」と「飲酒量の多いこと」、「高脂血症治療薬服用」であり、負の要因は「コーヒー多飲」と「高年齢」であった。

女性では「高年齢」と「喫煙」、「高脂血症治療薬服用」であった。(表6)。

表6 高中性脂肪血症に関わる生活習慣

	男, n=881		女, n=1880	
	Coef.	p value	Coef.	p value
年齢	-0.004	0.054	0.004	0.002
喫煙(喫煙)	0.150	<0.001	0.096	0.016
飲酒 ^{a)}	0.063	0.011	-0.032	0.056
余暇の運動 ^{b)}	0.020	0.324	0.000	0.971
肉摂取 ^{c)}	0.033	0.138	-0.011	0.320
魚摂取 ^{c)}	-0.012	0.623	0.000	0.985
緑黄色野菜摂取 ^{c)}	-0.035	0.144	0.008	0.522
豆腐摂取 ^{c)}	-0.015	0.494	0.002	0.867
納豆,大豆摂取 ^{c)}	0.010	0.650	-0.009	0.414
緑茶摂取 ^{c)}	-0.002	0.930	-0.017	0.112
卵摂取 ^{c)}	-0.005	0.781	0.003	0.813
冠動脈疾患の既往	0.051	0.646	0.000	0.995
脂質異常症治療薬の有無	0.155	0.050	0.122	<0.001

a) 飲酒習慣なし、日本酒換算1.5合/日までの飲酒、日本酒換算1.5合/日を超える飲酒の3群に分類。
b) 頻度と時間からMETsを計算し、3群に分類。
c) 摂取頻度ごとに3群に分類。

高総コレステロール血症に関しては、男性においては有意に関係する生活習慣はなく、女性においてのみ「高年齢」と「魚を多く摂取していること」が正の要因であり、負の要因は「卵を多く摂取していること」であった(表7)。

表7 高総コレステロール血症に関わる生活習慣

	男, n=881		女, n=1880	
	Coef.	p value	Coef.	p value
年齢	-0.003	0.180	0.009	<0.001
喫煙(喫煙)	-0.002	0.950	-0.009	0.869
飲酒 ^{a)}	0.041	0.113	0.001	0.951
余暇の運動 ^{b)}	-0.008	0.711	0.017	0.229
肉摂取 ^{c)}	0.036	0.115	0.011	0.496
魚摂取 ^{c)}	0.012	0.629	0.033	0.042
緑黄色野菜摂取 ^{c)}	-0.015	0.531	-0.012	0.469
豆腐摂取 ^{c)}	0.003	0.899	0.014	0.348
納豆,大豆摂取 ^{c)}	0.009	0.683	0.010	0.485
緑茶摂取 ^{c)}	-0.031	0.140	-0.006	0.671
卵摂取 ^{c)}	-0.003	0.895	-0.043	0.003
冠動脈疾患の既往	0.141	0.211	0.012	0.887
脂質異常症治療薬の有無	0.070	0.388	-0.072	0.112

a) 飲酒習慣なし、日本酒換算1.5合/日までの飲酒、日本酒換算1.5合/日を超える飲酒の3群に分類。
b) 頻度と時間からMETsを計算し、3群に分類。
c) 摂取頻度ごとに3群に分類。

高LDL血症に関しても、男性においては有意に関係する生活習慣はなく、女性においてのみ「高年齢」と「魚を多く摂取していること」が正の要因であり、「飲酒量の多いこと」と「卵を多く摂取していること」が負の要因であった(表8)。

表8 高LDL血症に関わる生活習慣

	男, n=881		女, n=1880	
	Coef.	p value	Coef.	p value
年齢	-0.002	0.179	0.004	0.008
喫煙(喫煙)	-0.027	0.349	0.036	0.467
飲酒 ^{a)}	-0.027	0.199	-0.059	0.005
余暇の運動 ^{b)}	-0.008	0.644	0.021	0.109
肉摂取 ^{c)}	0.018	0.347	0.010	0.496
魚摂取 ^{c)}	0.017	0.399	0.051	<0.001
緑黄色野菜摂取 ^{c)}	0.020	0.308	-0.024	0.110
豆腐摂取 ^{c)}	-0.005	0.796	0.002	0.859
納豆,大豆摂取 ^{c)}	0.004	0.837	0.008	0.550
緑茶摂取 ^{c)}	-0.005	0.783	0.012	0.361
卵摂取 ^{c)}	-0.006	0.727	-0.034	0.009
冠動脈疾患の既往	0.173	0.065	-0.043	0.575
脂質異常症治療薬の有無	-0.004	0.949	-0.060	0.152

a) 飲酒習慣なし、日本酒換算1.5合/日までの飲酒、日本酒換算1.5合/日を超える飲酒の3群に分類。
b) 頻度と時間からMETsを計算し、3群に分類。
c) 摂取頻度ごとに3群に分類。

低HDL血症に関しては、男性の正の要因は

「喫煙」と「脂質異常症治療薬服用」であり、負の要因は「飲酒量の多いこと」であった。女性の正の要因は「喫煙」で、負の要因は「飲酒量の多いこと」と「休日の運動量が多いこと」であった(表9)。

表9 低HDL血症に関わる生活習慣

	男, n=881		女, n=1880	
	Coef.	p value	Coef.	p value
年齢	-0.001	0.220	0.000	0.306
喫煙(喫煙)	0.049	0.010	0.048	0.001
飲酒 ^{a)}	-0.047	0.001	-0.014	0.026
余暇の運動 ^{b)}	-0.002	0.845	-0.008	0.044
肉摂取 ^{c)}	-0.009	0.453	-0.004	0.365
魚摂取 ^{c)}	-0.016	0.211	0.002	0.716
緑黄色野菜摂取 ^{c)}	-0.004	0.766	0.006	0.171
豆腐摂取 ^{c)}	-0.019	0.105	-0.001	0.848
納豆,大豆摂取 ^{c)}	-0.004	0.715	0.001	0.840
緑茶摂取 ^{c)}	0.009	0.459	0.003	0.467
卵摂取 ^{c)}	0.006	0.578	0.002	0.685
冠動脈疾患の既往	0.021	0.725	0.036	0.122
脂質異常症治療薬の有無	0.094	0.032	0.000	0.970

a) 飲酒習慣なし、日本酒換算1.5合/日までの飲酒、日本酒換算1.5合/日を超える飲酒の3群に分類。
b) 頻度と時間からMETsを計算し、3群に分類。
c) 摂取頻度ごとに3群に分類。

次にそれぞれの島によってどのような特徴があるかについて解析を行った。

離島ごとの比較においては、高TG血症に関して、「高年齢」はT島の男性とA島の女性で正の要因、O島の女性で負の要因となった。「喫煙」はT島の女性で正の要因となった。「飲酒量の多いこと」はO島の男性で正の要因となった。「大豆を多く摂取していること」はY島の男性で正の要因となった。「コーヒーを多く摂取していること」はO島の男性、T島の女性、Y島の男性で負の要因となった(表10)。

表10 高中性脂肪血症に関わる要因

	O島		T島		Y島		A島	
	男	女	男	女	男	女	男	女
年齢			負	正				正
喫煙(喫煙)								正
飲酒 ^{a)}		正						
納豆,大豆摂取 ^{b)}								正
コーヒー摂取 ^{b)}		負		負		負		

a) 飲酒習慣なし、日本酒換算1.5合/日までの飲酒、日本酒換算1.5合/日を超える飲酒の3群に分類。
b) 頻度と時間からMETsを計算し、3群に分類。
c) 摂取頻度ごとに3群に分類。

高総コレステロール血症に関して、「高年齢」はO島の女性とA島の女性で正の要因となった。「緑黄色野菜を多く摂取していること」はY島の女性で正の要因となった。「大豆を多く摂取していること」はO島の女性で

表11 高総コレステロール血症に関わる要因

	O島		T島		Y島		A島	
	男	女	男	女	男	女	男	女
年齢								正
緑黄色野菜摂取 ^{a)}								正
納豆,大豆摂取 ^{b)}		正						
卵摂取 ^{b)}		負						
脂質異常症治療薬の有無								正

a) 飲酒習慣なし、日本酒換算1.5合/日までの飲酒、日本酒換算1.5合/日を超える飲酒の3群に分類。
b) 頻度と時間からMETsを計算し、3群に分類。
c) 摂取頻度ごとに3群に分類。

正の要因となった。「卵を多く摂取している

こと」はO島の女性で負の要因となった。「脂質異常症治療薬服用」はY島の男性で正の要因となった (表11)。

高LDL血症に関して、「高年齢」はO島の女性とT島の女性、A島の女性で正の要因となった。「飲酒量の多いこと」はT島の女性で負の要因となった。「緑黄色野菜を多く摂取していること」はO島の男性で正の要因、O島の女性で負の要因となった。「薬物でない緑色葉物野菜を多く摂取していること」はY島の女性で負の要因となった。「豆腐を多く摂取していること」はO島の男性で負の要因となった。「納豆、大豆を多く摂取していること」はO島の女性で正の要因となった。「冠動脈疾患の既往」はO島の男性で正の要因、A島の女性で負の要因となった。「脂質異常症治療薬服用」はY島の男性で正の要因となった (表12)。

表12 高LDL血症に関わる要因

	O島		T島		Y島		A島	
	男	女	男	女	男	女	男	女
年齢		正		正				正
飲酒 ^{a)}				負				
緑黄色野菜摂取 ^{c)}	正	負						
緑黄色野菜・葉以外 ^{c)}						負		
豆腐摂取 ^{c)}	負							
納豆・大豆摂取 ^{c)}		正						
冠動脈疾患の既往	正							負
脂質異常症治療薬の有無						正		

a) 飲酒習慣なし、日本酒換算1.5合/日までの飲酒、日本酒換算1.5合/日を超える飲酒の3群に分類。
b) 頻度と時間からMETsを計算し、3群に分類。
c) 摂取頻度ごとに3群に分類。

「喫煙」はO島の男性とT島の女性、A島の女性で正の要因となった。「飲酒量の多いこと」はO島の男性で負の要因となった。「休日の運動量が多いこと」はA島の女性で負の要因となった。「緑茶を多く摂取していること」はO島の女性で正の要因、Y島の女性で負の要因となった。「脂質異常症治療薬服用」はO島の男性で正の要因となった (表13)。

表13 低HDL血症に関わる要因

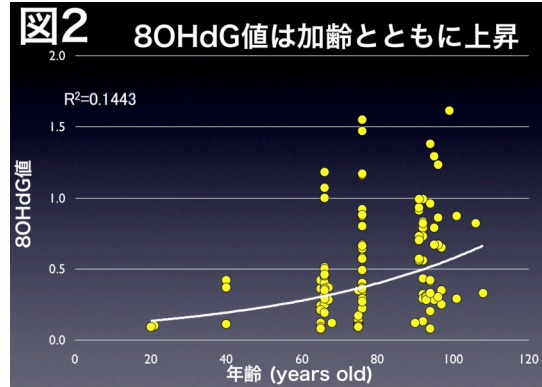
	O島		T島		Y島		A島	
	男	女	男	女	男	女	男	女
喫煙(現喫煙)	正			正				正
飲酒 ^{a)}		負						
余暇の運動 ^{b)}								負
緑茶摂取 ^{c)}			正			負		
脂質異常症治療薬の有無	正							

a) 飲酒習慣なし、日本酒換算1.5合/日までの飲酒、日本酒換算1.5合/日を超える飲酒の3群に分類。
b) 頻度と時間からMETsを計算し、3群に分類。
c) 摂取頻度ごとに3群に分類。

本研究結果において、喫煙が低HDL血症、運動が高HDL血症に関連していることが示され、これまでの報告と同様であった。魚、野菜、緑茶など、個々の食物摂取については、その他の食習慣や検査結果による因果の逆転も合わせて考える必要がある。特に卵の摂取が多い集団で総コレステロール・LDLコレステロールが低かったことは後者の可能性を示唆している。本研究は横断研究であるた

め、因果関係を明確にするためには今後の追跡調査も合わせた解析が必要である。

(3) 年齢とDNAの酸化ストレスの指標である8OHdGとの関連では年齢が上がるとともに末梢血リンパ球中の8OHdG値は上昇し、 $R^2=0.1443$ であった (図2)。



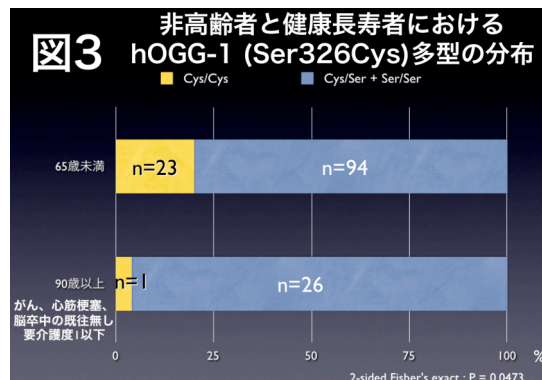
8OHdG値と生活習慣との関連では、重回帰分析において90歳未満群では「喫煙習慣あり」で正の相関、「食酢頻回摂取」で負の相関を認めた。90歳以上群では生活習慣との関連は認められなかった。また、8OHdG値とhOGG-1多型との関連も認められなかった。(表14)。

表14 8OHdGと生活習慣(重回帰分析)

	<90歳 (n=70)			≥90歳 (n=45)			合計 (n=135)		
	偏回帰係数	標準誤差	P値	偏回帰係数	標準誤差	P値	偏回帰係数	標準誤差	P値
喫煙習慣あり	0.640	0.201	0.003	0.415	0.754	0.587	0.535	0.233	0.024
飲酒習慣あり	-0.022	0.035	0.531	0.110	0.117	0.357	0.003	0.039	0.947
食酢摂取	-0.163	0.036	0.000	-0.043	0.073	0.565	-0.115	0.035	0.002
介助あり	-0.051	0.130	0.699	-0.061	0.135	0.654	-0.057	0.083	0.492
年齢	0.009	0.005	0.085	-0.008	0.060	0.892	0.015	0.004	0.001
性別(女)	0.060	0.146	0.684	0.377	0.319	0.248	0.083	0.146	0.570
調査年	1.189	0.141	0.000	0.291	0.344	0.406	0.909	0.144	0.000

*8OHdG測定値はln変換

一方、hOGG-1多型の分布を年齢群ごとと比較すると90歳以上でがんの既往歴がなく、要介護度が1以下の健康長寿者群と65歳以下の一般集団におけるhOGG-1 Cys/Cys alleleの分布に統計学的に有意な差を認めた(3.7% vs 19.7%, $P=0.0473$) (図3)。



DNA酸化ストレスの指標である8OHdGは年齢とともに上昇する。8OHdG値は若年者では喫煙、食酢頻回摂取などの生活習慣で修飾されていたが、90歳以上の長寿者では生活習慣との関連は認められなかった。このことから

長寿者においては生活習慣などの環境要因より遺伝的な形質などの宿主要因の方が長寿との関連が大きい可能性が考えられる。DNA の酸化ストレスに対する修復機構の一つである hOGG-1 遺伝子の Ser326Cys 遺伝子多型において DNA 修復活性が弱いとされる Cys/Cys allele を持つものは DNA の酸化ストレスによる発癌や動脈硬化の抑制作用が Cys/Ser + Ser/Ser を持つものと比較して弱く、90 歳になる前に死亡する者が多いため 90 歳以上の健康長寿者集団における分布が小さくなっている可能性が示唆される。健康長寿者と hOGG-1 の Ser326Cys 遺伝子多型が関与している可能性が示された。

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)

[学会発表] (計 3 件)

- ① 新村英士、中村昭彦、平佐田和代、常松典子、小川信、立棒雅也、竹内亨、嶽崎俊郎：長寿者における DNA 酸化産物と生活習慣および DNA 修復遺伝子多型に関する研究、第 19 回日本疫学会学術総会、2009 年 1 月 23-24 日、金沢
- ② 中村昭彦、平佐田和代、新村英士、小川信、常松典子、立棒雅也、嶽崎俊郎：鹿児島県あまみ島嶼地域住民における血中脂質に関する横断的研究、第 19 回日本疫学会学術総会、2009 年 1 月 23-24 日、金沢
- ③ 平佐田和代、中村昭彦、小川信、常松典子、立棒雅也、新村英士、嶽崎俊郎：あまみ島嶼地域における動脈硬化に関する横断的研究、第 19 回日本疫学会学術総会、2009 年 1 月 23-24 日、金沢

[その他]

ホームページ等

<http://www.kufm.kagoshima-u.ac.jp/~islands/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

新村 英士 (NIIMURA HIDESHI)

鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・講師
研究者番号：80381177

(2) 研究分担者

嶽崎 俊郎 (TAKEZAKI TOSHIROU)

鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・教授
研究者番号：50227013

宮田 昌明 (MIYATA MASA AKI)

鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・講師
研究者番号：00347113