

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K10581

研究課題名(和文)健康長寿関連指標を規定する遺伝・環境要因の包括的解析と健康リスクの予知予測

研究課題名(英文)Comprehensive analyses of genetic and environmental factors which determine biomarkers of healthy longevity and prediction of health risk

研究代表者

竹下 達也 (Takeshita, Tatsuya)

和歌山県立医科大学・医学部・博士研究員

研究者番号：20150310

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：地域住民について、アルコール代謝酵素の遺伝子型および飲酒、運動、肥満等の生活習慣要因と心血管疾患の健康指標との関連性について検討を行った。飲酒習慣については、男性のみであるが、上腕足首間脈波伝播速度(baPWV)および頸動脈内中膜厚(cIMT)ともに有意な関連がみられた。内臓脂肪面積については、低年齢群では男女ともにbaPWVおよびcIMTと有意な関連がみられたが、高年齢群では男性のcIMTのみ関連がみられた。心血管疾患の危険指標の1つである尿酸値について、男性では、ALDH2遺伝子型による差はみられなかったが、ADH1B遺伝子型との間では、低活性型で尿酸値が低いという関連がみられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年運動量の減少等の要因により、メタボリックシンドロームの増加と心血管疾患などの増加が懸念されている。生活習慣要因およびアルコール感受性に関連するアルコール代謝酵素遺伝子型等の重要な要因について、心血管疾患の危険指標との関連性を検討することは極めて重要な課題である。本研究においては、飲酒と動脈硬化指標との関連性を明確に示すことができたこと、内臓脂肪面積と健康指標との関連の解析の過程において、年齢によって関連性が異なっていることを見出した。また、尿酸値にADH1B遺伝子型が関連していることを示唆する結果を得た。これらの結果は、今後の健康リスクの予知予測の上で、重要な意義を有すると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We examined relationships between lifestyle factors such as alcohol intake, exercise and obesity and risk markers of cardiovascular diseases. Alcohol intake was associated with both brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) and carotid intima-media thickness (cIMT) only in men. Visceral fat area (VFA) was associated with baPWV and cIMT in younger group both in men and women. However, among older group, VFA was only associated with cIMT in men. Serum uric acid (UA) levels were lower in low activity ADH1B genotype group in men. No differences were found between ALDH2 genotype and UA levels.

研究分野：医歯薬学

キーワード：飲酒 身体活動 肥満 動脈硬化 尿酸 アルコール脱水素酵素 アルデヒド脱水素酵素

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 近年わが国においては、食事・生活習慣の変化に伴い、メタボリックシンドローム(MS)該当者が増加しており、心血管疾患や糖尿病の発症リスクの増加が報告されてきている。また、生活習慣病のリスクを増加させる生活習慣を有する人の偏在による健康格差が大きな課題となっている。

(2) さらに、遺伝要因の重要性も明らかになってきている。例えば、日本を含む東アジアにおいては、ALDH2 および ADH1B 遺伝子に高頻度の多型が存在し、アルコール感受性、飲酒行動、飲酒関連健康影響への関与が多数報告されてきている。これらの多型の影響を考慮した MS および心血管疾患リスクの解析はまだ緒についたばかりである。

(3) 上腕足首間脈波伝播速度(baPWV)は、大動脈の硬さを反映する指標であり、非侵襲的な動脈硬化指標として、心血管疾患のリスク予知に有用とされている。PWV への遺伝要因を含めた包括的なリスク因子の影響の詳細な解析は、まだ緒に就いたばかりである。頸動脈内中膜厚(cIMT)は、頸動脈の動脈硬化による血管壁の肥厚を示す指標であり、同じく非侵襲的な動脈硬化指標である。

2. 研究の目的

地域住民の男女において、生活習慣および ALDH2、ADH1B 遺伝子型が様々な心血管疾患関連健康指標に与える影響の解析を行う。

3. 研究の方法

対象者は、2つの地域において生活習慣病予防健診を受診した人の中で遺伝子解析を含めて参加の同意の得られた2403人である。研究開始前に和歌山県立医科大学の遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会に申請し承認を得た。遺伝子型および調査紙調査項目、健診項目に欠損値のない2218人(男性986人、女性1232人)について解析を行った。

生活習慣等については、自記式質問紙調査票に回答してもらう方法により情報を得た。遺伝子型の解析については、提供を受けた全血試料よりDNAの抽出を行い、PCRの鋳型とした。ALDH2 および ADH1B 遺伝子型はリアルタイム PCR 法により同定を行った。

baPWV は、Omron Colin の BP-203RPE II form2 を用いて測定した。また、cIMT は、Panasonic の GM-72P00A を用いて測定した。

統計学的解析は、共分散分析にて年齢、BMI、喫煙、運動、治療の有無の調整を行った。

4. 研究成果

(1) Sedentary time と心血管系健康指標との関連

地域住民2101人(男性932人、女性1169人)を対象として、Sedentary timeと血圧及び動脈硬化指標などの健康指標との関連性について解析を行った。年齢、BMI、治療の有無、喫煙、飲酒について調整を行った。男女ともに、血圧、baPWV、cIMTのいずれも、Sedentary timeとの関連はみられなかった。炎症の指標であるhsCRPは、男性ではSedentary timeとの関連はみられなかったが、女性では有意な正の関連がみられた。また、Sedentary timeと総運動量との間には、男女ともに有意な関連がみられ、いずれも運動の指標として一定の妥当性を有することが示唆され

た。Sedentary timeと歩行時間との関連は、男性ではみられなかったが、女性では有意であった。女性でのみ有意差がみられた点については、女性の方がSedentary timeが長い人の割合が高いことが考えられる。今後さらに対象者数を増やした解析が必要と考えられる。

(2) 飲酒習慣と心血管系健康指標との関連

地域住民2218人（男性986人、女性1232人）について、飲酒習慣と2つの動脈硬化指標（baPWVおよびcIMT）の関連性の検討を行った。飲酒習慣については、1日平均飲酒量推定値により男性では4群、女性では3群に分け、共分散分析を行った。Model1では年齢、BMI、喫煙、運動、治療にて調整を行い、Model2では血圧を加えて調整を行った。またModel3では更にLDL-C、HDL-C、HbA1c、TGを加えて調整を行った。結果であるが、baPWVについては、男性では、Model1のみであるが飲酒とbaPWVとの間に有意な関連がみられた。女性ではModel1のみに関連する傾向がみられた。cIMTについては、男性では、飲酒とcIMTの間に、すべてのModelにおいて有意な関連がみられた。一方、女性では、このような関連性はみられなかった。男性の飲酒とcIMTとの関連については、喫煙の有無による差異はみられず、飲酒の独立した影響と考えられた。また3つのModel間でも関連性に差がみられなかったことから、この関連性は共変量と独立の影響と考えられた。

(3) 内臓脂肪面積と心血管系健康指標との関連

内臓脂肪面積(VFA)の情報を有する地域住民1302人（男性598人、女性703人）について、生体電気インピーダンス分析法により測定したVFAと、動脈硬化指標（baPWVとcIMT）およびその他の健康指標との関連性の検討を行った。年齢により、60歳以下の低年齢群と、61歳以上の高年齢群に分けて解析を行った。まず健康指標については、血圧、中性脂肪値、HDL-コレステロール値、HbA1c値など、いずれも男女ともに、低年齢群の方が高年齢群よりも、やや関連性が強い傾向がみられた。baPWVについては、男女ともに、低年齢群ではVFAと関連がみられたが、高年齢群では関連がみられなかった。cIMTについては、男性では、年齢に関わらずVFAと関連がみられたが、女性では、低年齢群においてのみVFAと関連がみられ、高年齢群ではVFAと関連する傾向はみられたが有意ではなかった。今回の研究により、VFAとbaPWV及びcIMTとの関連性が、年齢によって異なることが示唆された。また、侵襲性の少ない生体電気インピーダンス分析法を用いたVFAの測定値が、動脈硬化指標及び動脈硬化に関わる健康指標と関連することが明らかになり、本方法の有用性を示すことができた。今後は、この方法を用いて、baPWV及びcIMTの経年変化量への影響を解析し、本方法の、健康長寿に向けてのリスク予知のためのツールとしての有用性の検証を進めていきたい。

(4) 遺伝・環境要因と高尿酸血症との関連

高尿酸血症は痛風の危険因子というだけでなく、高血圧、糖尿病、慢性腎疾患の独立したリスク要因であり、心血管疾患等の危険因子とされてきている。尿酸値に影響を与える因子として、飲酒量、BMI、遺伝子型（ADH1B、ALDH2）などが考えられる。そこで地域住民を対象として、尿酸値とそれに影響を与えるとされている因子との関連について検討した。対象者は健診を受診した地域住民1799人（男性785人、女性1014人）であった。飲酒量は男性を4群、女性を3群、BMIは男女ともに3群、遺伝子型（ADH1B、ALDH2）はそれぞれ男女ともに3群に分けた。これらの因子と尿酸値との関連について、共分散分析を行った。また、飲酒量と高尿酸血症との関連についてはロジスティック解析を行った。男女とも飲酒量が多いほど、またBMIが高いほど尿酸

値は高かった。ADH1B の遺伝子型と尿酸値との関連については、男性では活性が低い群では尿酸値が低くなっていたが、女性では有意な差はみられなかった。ALDH2 の遺伝子型と尿酸値との関連については、男女とも有意な差がなく関連はみられなかった。飲酒量と高尿酸血症との関連について、男性では飲酒量の一番多い群と飲酒量が 0 の群との間で、高度に有意な差がみられた。女性では、同様の有意差がみられたが、オッズ比の信頼区間が広いいため慎重な解釈が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 辻 久美子, 宮井 信行, 坂口 俊二, 内海 みよ子, 竹下 達也, 有田 幹雄	4. 巻 77
2. 論文標題 中高齢者における冷え症のリスク予測モデルおよび簡易アセスメントシートの作成	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本衛生学雑誌	6. 最初と最後の頁 22006
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1265/jjh.22006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 阿部香織、宮井信行、寺田和史、内海みよ子、竹下 達也、有田 幹雄	4. 巻 77
2. 論文標題 地域在住中高齢者における骨格筋量減少リスクのスクリーニングツールとしての簡易栄養チェックシートの有用性	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本衛生学雑誌	6. 最初と最後の頁 22007
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1265/jjh.22007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Toda M, Mure K, Takeshita T	4. 巻 11
2. 論文標題 Female University Student WSDS Smartphone Dependence Scale Scores Correlate With Actual Use Time of Smartphones	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Cyber Behav Psychol Learn	6. 最初と最後の頁 28-33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4018/IJCBPL.2021070103	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ishikawa H, Mutoh M, Yoshimura K, Fujii G, Nakamura T, Takeshita T, Wakabayashi K, Sakai T	4. 巻 12
2. 論文標題 Very Long-term Treatment with a Lactobacillus Probiotic Preparation, Lactobacillus Casei Strain Shirota, Suppresses Weight Loss in the Elderly	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 1599
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu12061599	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Zhang Y, Miyai N, Abe K, Utsumi M, Uematsu Y, Terada K, Nakatani T, Takeshita T	4. 巻 -
2. 論文標題 Muscle mass reduction, low muscle strength, and their combination are associated with arterial stiffness in community-dwelling elderly population: the Wakayama Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Hum Hypertens	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41371-020-0355-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ichihara G, Amarnath V, Valentine HL, Takeshita T, Morimoto K, Sobue T, Kawai T, Valentine WM	4. 巻 92
2. 論文標題 Pyrrole adducts in globin and plasma of workers exposed to hexane.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int Archiv Occup Environ Health	6. 最初と最後の頁 873-881
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00420-019-01430-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 森岡郁晴、寺下浩彰、宮下和久、生田善太郎、竹下達也、埜田和史	4. 巻 61
2. 論文標題 がんを抱える労働者の治療と仕事の両立支援の取り組み状況：和歌山県内事業場の規模別比較から	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 産業衛生学雑誌	6. 最初と最後の頁 159-169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1539/sangyoeisei.2018-036-E	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Kawaguchi E, Miyai N, Zhang Y, Hattori S, Uematsu Y, Utsumi M, Takeshita T, Arita M
2. 発表標題 The association of arterial stiffness with muscle mass reduction and low muscle strength in community-dwelling elderly individuals: the Wakayama study
3. 学会等名 The 89th Congress of European Atherosclerosis Society (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Zhang Y , Fujiyoshi A, Miyai N, Utsumi M, Takeshita T, Uematsu Y, Arita M
2. 発表標題 Lower muscle mass is associated with greater arterial stiffness in a graded fashion in community-dwelling elderly individuals: a cross-sectional study
3. 学会等名 The 19th International Symposium on Atherosclerosis (ISA2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Arita M, Takeshita T
2. 発表標題 Abdominal obesity is associated with arterial stiffness and carotid IMT in middle-aged, elderly rural community adults
3. 学会等名 The 88th EAS 2020 Virtual Congress (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 打田幸大、竹下達也、藤本尚子、牟礼佳苗、 服部園美、宮井信行
2. 発表標題 地域住民におけるSedentary Timeが動脈硬化関連指標に及ぼす影響
3. 学会等名 第90回日本衛生学会学術総会 (誌上発表)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤本尚子、竹下達也、打田幸大、牟礼佳苗、 服部園美、宮井信行
2. 発表標題 地域住民における飲酒習慣が動脈硬化関連指標に与える影響
3. 学会等名 第90回日本衛生学会学術総会 (誌上発表)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	山本 景一 (Yamamoto Keiichi) (70416387)	和歌山県立医科大学・医学部・准教授 (24701)	
研究 分担者	朝村 真一 (Asamura Shinichi) (20340804)	和歌山県立医科大学・医学部・教授 (24701)	2021-2022年度

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------