

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月 20日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22590551

研究課題名（和文） あまみ長寿地域における動脈硬化の経時変化に関する環境・宿主要因の研究

研究課題名（英文） Interaction of Host and Environmental factors for the longitudinal change 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（和文）：あまみ島嶼地域住民における動脈硬化分布の地域差を動脈硬化の代理指標である CAVI を用いて検討したところ、あまみの CAVI 値は鹿児島県本土住民および日本人健常集団より低かった。動脈硬化要因に明らかな地域差は認められず、同要因を調整後も CAVI 値は地域差に関連していた。CAVI 値を SNPs ごとに比較すると、男性では CD14 C-260T 多型の CC 型で CAVI 値が他の型より低く、動脈硬化危険因子を調整した重回帰分析では、34-49 歳の若年男性群で CD14 C-260T 多型と CAVI 値に正の関連を認めた。SNPs と 5 年間の CAVI 値経時変化に関連はなかった。

研究成果の概要（英文）： After the use of CAVI values as a surrogate marker of arterial stiffness, CAVI values in Amami residents were significantly lower than those in Kagoshima mainland residents and healthy Japanese population. Geographical variation was not observed in the risk factors for atherosclerosis, and the geographical difference was associated with CAVI values after adjusted for those factors.

The mean CAVI values in the CC genotype of CD14 C-260T polymorphism were significantly lower than those in the TT and CT genotypes. A significant positive association was observed between CAVI values and SNP in CD14 C-260T among men aged 34-49 years (coefficient=0.21, p=0.004). No significant association was observed between seven gene polymorphisms and five-years change in CAVI values.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	600,000	180,000	780,000
2011年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2012年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学 CD14

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：分子遺伝学、動脈硬化、予防、環境・宿主相互作用、長寿

1. 研究開始当初の背景

「元気で長生き」は時代のニーズであり、高齢化社会の到来に伴いこれからますます伸びてくる医療費の抑制のためにも生活習慣病の予防は日本にとって喫緊の課題である。

特に我々がフィールドとするあまみ島嶼地域においては病院、診療所、リハビリテーション施設、医師、看護師を含めた医療資源が本土に比べ少なく救急医療体制も不十分で、救急搬送に当たっても地理的条件・気象条件

等で患者の予後が左右されかねない事が多々あるため疾病予防が非常に重要である。日本人死亡原因の第2位、第3位を占める虚血性心疾患や脳血管疾患の原因はともに動脈硬化であり、動脈硬化予防は両疾患の予防に直接結びつく。

環境要因と動脈硬化との関係に関する研究は従来、腕-足首脈波伝播速度法(baPWV)で評価したものがあるが、血圧に影響されやすく結果の安定性に問題があることが指摘されていた。これに対し近年用いることが可能となってきた心臓足首血管指数(Cardio Ankle Vascular Index : CAVI)による測定法は、血圧変動による影響を受けずに簡便かつ非観血的に動脈硬化を定量的に評価することが出来る方法である。

我々は平成17年度より4年をかけて奄美島嶼地域で、「がん」をはじめとする生活習慣病予防を目的とする日本多施設共同コホート研究(J-MICC study)の第一次調査を行った。平成22年度はJ-MICC研究の第一次調査から5年後にあたり、当初の計画通り第二次調査を開始した。初回の調査で研究に参加した対象者に対して再度、インフォームドコンセントを得た上で、生活習慣に関する質問票調査、CAVIの測定および血液検体採取を行い、健診結果情報の収集も行った。これにより5年間の生活習慣の変化、各種血液マーカーの変化およびCAVIで計測される動脈硬化度の変化が明らかになり、前後の比較によりそれに関係する環境、宿主要因を検討できる。

2. 研究の目的

本研究は動脈硬化進展の予防に関する環境要因および宿主要因を長寿者の割合が多い鹿児島県奄美島嶼地域において明らかにすることを目的とする。具体的には以下の2点について明らかにする。

1) あまみ島嶼地域と鹿児島県本土における動脈硬化度 CAVI の地域差およびそれに関連する環境・宿主要因を明らかにする。

2) 虚血性心疾患、脳血管疾患の代理マーカーとしての動脈硬化度 CAVI と環境要因および動脈硬化感受性としての Single Nucleotide Polymorphism (SNPs) を用いた宿主要因との関係、さらには動脈硬化度 CAVI の経時変化に関連する環境要因、宿主要因を明らかにする。

3. 研究の方法

研究① 健診受診者におけるあまみ島嶼地域と鹿児島県本土の動脈硬化度・CAVIの地域差およびそれに関連する環境・宿主要因の研究

【対象1】平成17年度～平成20年度に0島2町、T島3町、Y島1町、A島1市3

町とK島1町において、住民基本健康診査および特定健診を受診したもののうち「がん」をはじめとする生活習慣病予防を目的とする日本多施設共同コホート研究(J-MICC study)の第一次調査で集められた35～69歳の一般住民4,523人のデータをあまみ島嶼地域のデータとして用いた。さらに同研究で集められたバフイーコートを用いた。

【対象2】平成17年度～平成20年度に行われた先行研究においてJA鹿児島厚生連健診センターで検診とCAVI検査を受けた35～69歳の離島在住者を除いた440人(男性240人、女性200人)のデータを本土データとして用いた。

【対象3】日本人のCAVI正常値を定めるために、平成17年度～平成19年に全国42都道府県で行われた職場健診でCAVIの測定が行われた。当研究では、当データを連結不可能匿名化した上で入手し、冠動脈疾患の危険因子を有する者を除外した20～74歳の5,969人(男性2,239人、女性3,730人)の健常日本人集団のデータを用いた。

対象者1および対象者2の生活習慣情報は聞き取りで内容のチェックが行われた自記式質問票データを用い、健診結果は本人の同意を得た上で健診機関からデータを入手した。CAVIの測定はVS-1000およびVS-1500(フクダ電子)を用いて行われた。

動脈硬化分布の地域差は、1)高い動脈硬化度を $CAVI \geq 9.0$ と定義し、島嶼地域と鹿児島県本土を性・年齢群ごとに比較、2)性・年齢群ごとに島嶼地域と鹿児島県本土、健常日本人のCAVI平均値を比較して検討した。さらに、動脈硬化要因の地域比較をするために、重回帰分析を用いて性別ごとに地域の要因を比較した。また、動脈硬化要因を調整した上で、地域がCAVI値に与える影響についても重回帰分析で検討した。

研究に当たっては本研究科の遺伝子解析研究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データを用いた。

研究② 炎症性遺伝子多型および既知の動脈硬化危険因子と年齢群ごとの動脈硬化度との関連に関する研究

研究①の対象者のうち、平成22～23年度に行った第二次調査にも参加し、5年間の経時変化を比較することが可能な1,850名(34～69歳)のデータを用いた。

J-MICC studyの第一次調査でえられた、

データと DNA 検体、および第二次調査で得られたデータを用い、5 年間の経時変化に関わる要因について解析をおこなった。本研究では比較可能な 1,850 名について新たに DNA を抽出し、動脈硬化進展との関与が示唆されている炎症に関する 7 遺伝子の 7 多型: *CD14C*-260T (rs2569190), *IL-10* T-819C (rs1800871), *IL-6* C-636G (rs1800796), *TNF- α* C-1031T (rs1799964), *ICAM-1* K469E (rs5498), and *MCP-1* A-2518G (rs1024611) の single nucleotide polymorphism (SNPs) と *NF- κ B1* の insertion/deletion 多型 ATTG (rs28362491) についての解析を行った。

研究に当たっては本研究科の遺伝子解析研究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データと検体を用いた。

4. 研究成果

研究①

1) 動脈硬化要因の男性の分布では、あまみは収縮期血圧が高く、本土は LDL-コレステロールが高く、HDL-コレステロールが低いものの割合が多かった。女性の分布では、差が認められなかった。

Table 1. Comparison of age, body mass index, clinical values, smoking and drinking habits, history of related diseases, and CAVI between the subjects on the Amami islands and the Kagoshima mainland by sex

	Males			Females		
	Amami islands (n=1,853)	Kagoshima mainland (n=2,601)	p-value	Amami islands (n=2,670)	Kagoshima mainland (n=2,000)	p-value
Age (years)	55.55±8.14	53.95±8.60	0.004	55.72±7.91	55.11±7.95	0.287
BMI (kg/m ²)	24.92±3.18	23.83±2.89	<0.001	24.12±3.47	22.55±3.23	<0.001
TC (mg/dL)	208.08±36.21	205.81±34.31	0.036	216.20±35.37	213.56±29.69	0.306
TG (mg/dL)	161.90±149.13	129.73±77.52	0.001	103.69±63.60	95.69±56.80	0.004
HDL-C (mg/dL)	57.54±14.50	53.27±13.02	<0.001	63.63±14.02	62.04±13.06	0.125
LDL-C (mg/dL)	120.83±32.72	126.47±32.08	0.013	131.58±32.37	132.27±27.13	0.768
FBS (mg/dL)	104.80±25.24	107.61±21.19	0.099	96.22±18.11	101.13±25.36	<0.001
BUN (mg/dL)	15.57±4.06	16.24±3.95	0.018	14.62±3.57	14.94±3.76	0.234
Cr (mg/dL)	0.80±0.21	0.85±0.21	<0.001	0.60±0.13	0.60±0.10	0.810
UA (mg/dL)	4.15±1.36	5.99±1.17	0.070	4.57±1.03	4.26±0.96	<0.001
HR (beat/min)	63.22±11.62	71.38±11.78	<0.001	65.82±9.89	71.97±9.81	<0.001
SBP (mmHg)	133.94±17.52	128.48±15.34	<0.001	127.35±18.13	125.46±17.40	0.201
DBP (mmHg)	85.19±10.96	84.93±10.65	0.020	77.46±11.11	80.70±10.70	<0.001
MBP (mmHg)	100.95±14.92	100.94±13.60	0.989	95.56±15.20	98.09±14.60	0.023
PP (mmHg)	50.75±10.72	43.55±9.01	<0.001	49.69±10.93	44.76±11.01	<0.001
Never smoked (%)	36.27	35.42	0.847	92.55	93.50	0.858
Ex-smoker (%)	32.30	35.00	0.636	2.40	3.50	0.603
Current smoker (%)	31.25	29.58	0.761	5.02	3.00	0.425
Current drinker (%)	85.70	85.83	0.227	31.35	41.50	<0.001
History of HT (%)	28.12	18.33	0.002	22.40	14.00	0.008
History of smoke (%)	1.83	2.68	0.299	0.90	0.50	0.182
History of CAD (%)	2.32	1.25	0.171	1.99	1.50	0.252
History of diabetes mellitus (%)	8.36	8.33	0.375	4.08	1.50	0.016
History of dyslipidemia (%)	10.31	6.67	0.063	10.19	11.50	0.164
CAVI	8.13±0.89	8.63±1.20	<0.001	7.78±0.97	8.52±1.03	<0.001

BMI, body mass index; TC, total cholesterol; TG, triglycerides; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol; FBS, fasting blood sugar; BUN, blood urea nitrogen; Cr, creatinine; UA, uric acid; HR, heart rate; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; MBP, mean blood pressure; PP, pulse pressure; HT, hypertension; CAD, coronary artery disease; CAVI, cardio-ankle vascular index. Values are mean±SD, or percentage.

2) 高い動脈硬度を示す群の割合は、男女とも本土に比してあまみで低かった。

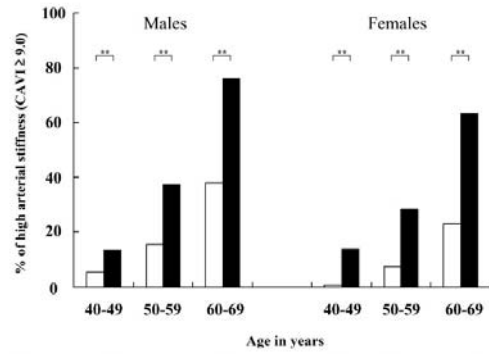


Fig. 2. Geographical comparison of the frequency of high arterial stiffness (cardio-ankle vascular index: CAVI ≥ 9.0) between the Amami islands and the Kagoshima mainland by age group and sex. White and black squares show the percentage of high arterial stiffness on the Amami islands and the Kagoshima mainland, respectively. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

3) あまみの平均 CAVI 値は、リスクファクターを有さない日本人集団と比較して男性でほぼ同様の値、女性で低値を示した。一方、本土は男女とも高値を示した。

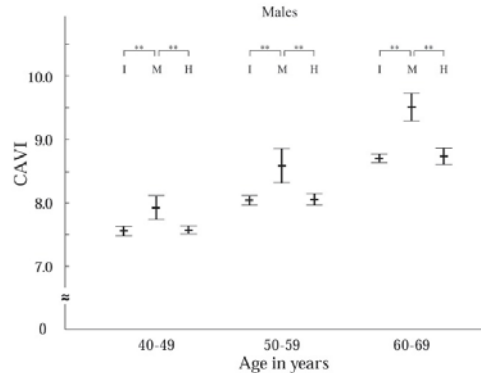


Fig. 3A. Comparison of the mean and 95% confidence interval of the cardio-ankle vascular index (CAVI) among the Amami island subjects (I), the Kagoshima mainland subjects (M), and the healthy population²⁰ (H) by age group in males. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

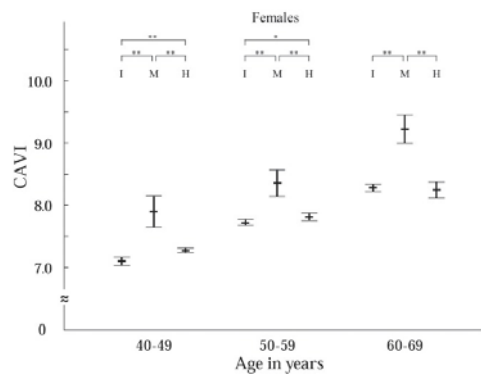


Fig. 3B. Comparison of the mean and 95% confidence interval of the cardio-ankle vascular index (CAVI) among the Amami island subjects (I), the Kagoshima mainland subjects (M), and the healthy population²⁰ (H) by age group in females. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

4) 重回帰分析において、年齢、収縮期血圧、中性脂肪、空腹時血糖、高血圧や糖尿病の既往はあまみの CAVI 値と正の関連があった。

Table 2. The correlation coefficient (coef) for clinical characteristics and lifestyle with CAVI values in multiple linear regression analysis by region and sex.

	Males				Females			
	Amami islands		Kagoshima mainland		Amami islands		Kagoshima mainland	
	Multiple coef	p-value	Multiple coef	p-value	Multiple coef	p-value	Multiple coef	p-value
Age (years)	0.054	<0.001	0.066	<0.001	0.054	<0.001	0.073	<0.001
Height (cm)	0.038	0.169	0.054	0.500	0.008	0.689	0.092	0.284
Weight (kg)	-0.032	0.340	-0.077	0.435	0.007	0.794	-0.073	0.561
BMI (kg/m ²)	0.016	0.857	0.117	0.674	-0.082	0.196	0.120	0.679
SBP (mmHg)	0.008	0.001	0.006	0.437	0.006	0.002	0.011	0.054
DBP (mmHg)	-0.002	0.523	0.017	0.090	-0.001	0.805	-0.007	0.460
HR (beats/min)	0.001	0.963	0.004	0.478	0.001	0.619	0.009	0.153
TG (mg/dL)	0.001	<0.001	0.001	0.539	0.001	0.012	0.001	0.560
HDL-C (mg/dL)	0.002	0.295	-0.002	0.755	0.000	0.945	-0.005	0.429
LDL-C (mg/dL)	0.001	0.060	0.001	0.597	0.001	0.261	0.003	0.283
FBS (mg/dL)	0.003	0.008	0.007	0.060	0.005	<0.001	0.000	0.929
BUN (mg/dL)	-0.019	0.003	0.011	0.490	-0.003	0.610	-0.005	0.783
Cr (mg/dL)	0.270	0.070	0.162	0.618	-0.141	0.330	0.849	0.202
UA (mg/dL)	0.019	0.309	0.035	0.531	0.064	0.003	0.067	0.338
Smoking	0.060	0.213	0.174	0.193	0.036	0.644	0.230	0.368
Drinking	0.008	0.745	0.063	0.333	-0.018	0.557	-0.089	0.394
Exercise	0.010	0.713	-0.032	0.655	0.020	0.406	0.120	0.112
History of HT	0.290	<0.001	0.270	0.119	0.287	<0.001	0.413	0.060
History of stroke	-0.025	0.896	0.240	0.580	0.217	0.315	0.534	0.528
History of CAD	0.134	0.405	0.499	0.363	-0.246	0.073	-0.447	0.412
History of diabetes mellitus	0.358	<0.001	0.162	0.582	0.113	0.236	1.325	0.089
History of dyslipidemia	-0.040	0.632	-0.018	0.943	0.116	0.105	-0.089	0.695

BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HR, heart rate; TG, triglycerides; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol; FBS, fasting blood sugar; BUN, blood urea nitrogen; Cr, creatinine; UA, uric acid; HT, hypertension; CAD, coronary artery disease.

5) 地域要因としての「あまみ」は、これらの要因を調整後も CAVI 値と負の関連があった。

Table 3. Correlation coefficient (coef) for the region, clinical characteristics and lifestyle with CAVI values in multiple linear regression analysis by sex.

	Males		Females	
	Multiple coef	p-value	Multiple coef	p-value
Region (Amami islands)	-0.518	<0.001	-0.712	<0.001
Age (years)	0.057	<0.001	0.056	<0.001
Height (cm)	0.039	0.122	0.015	0.438
Weight (kg)	-0.037	0.228	0.001	0.957
BMI (kg/m ²)	0.028	0.738	-0.067	0.270
SBP (mmHg)	0.007	0.007	0.007	<0.001
DBP (mmHg)	0.002	0.545	-0.001	0.816
HR (beats/min)	0.001	0.653	0.001	0.509
TG (mg/dL)	0.001	<0.001	0.001	0.009
HDL-C (mg/dL)	0.001	0.508	0.000	0.988
LDL-C (mg/dL)	0.001	0.032	0.001	0.187
FBS (mg/dL)	0.003	0.001	0.004	<0.001
BUN (mg/dL)	-0.013	0.023	-0.003	0.604
Cr (mg/dL)	0.248	0.060	-0.096	0.497
UA (mg/dL)	0.018	0.318	0.062	0.002
Smoking	0.086	0.060	0.062	0.396
Drinking	0.022	0.321	-0.025	0.380
Exercise	0.006	0.808	0.030	0.190
History of HT	0.272	<0.001	0.291	<0.001
History of stroke	0.033	0.845	0.249	0.234
History of CAD	0.163	0.293	-0.243	0.065
History of diabetes mellitus	0.365	<0.001	0.141	0.218
History of dyslipidemia	-0.058	0.463	0.115	0.087

Region, Kagoshima mainland = 0, Amami islands = 1; BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HR, heart rate; TG, triglycerides; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol; FBS, fasting blood sugar; BUN, blood urea nitrogen; Cr, creatinine; UA, uric acid; HT, hypertension; CAD, coronary artery disease.

本研究は、あまみ島嶼地域と鹿児島県本土における動脈硬化分布の地域差を動脈硬化の代理指標である CAVI を用いて検討したものであり、動脈硬化の分布に地域差が存在することが明らかになった。上述の結果より、あまみ島嶼地域には動脈硬化の進行を防御する何らかの要因が存在する可能性が示された。

研究②

一次調査時のCAVI値をもとに中央値で二群にわけて比較したところ、年齢、二次調査時のCAVI値、高血圧、耐糖能異常、緑茶摂取、運動習慣がある者の割合が男女とも高かった。同様に虚血性心疾患と脳卒中の家族歴、飲酒、魚の摂取がある者の割合が男性において、脂質異常症がある者の割合が女性において高かった。

Table 1. Baseline characteristics of the study subjects by sex.

	Men (n=744)			Women (n=1,106)		
	CAVI < median	CAVI ≥ median	P value	CAVI < median	CAVI ≥ median	P value
Age (years)†	51.4 (7.7)	58.6 (7.8)	<0.001	51.9 (7.5)	58.4 (6.7)	<0.001
CAVI at baseline‡	7.30 (0.52)	8.86 (0.61)	<0.001	6.98 (0.55)	8.47 (0.63)	<0.001
CAVI at 5-year follow-up§	7.84 (0.88)	9.23 (0.91)	<0.001	7.70 (0.77)	8.91 (0.92)	<0.001
Hypertension‡	119 (31.8)	218 (58.9)	<0.001	143 (25.8)	268 (48.7)	<0.001
Dyslipidemia‡	197 (52.7)	208 (56.2)	0.332	234 (42.2)	312 (56.6)	<0.001
Glucose intolerance‡	64 (17.1)	111 (30.0)	<0.001	34 (6.1)	85 (15.5)	<0.001
Family history of CHD and stroke‡	97 (28.5)	111 (38.4)	0.031	151 (30.4)	171 (36.0)	0.063
Smoking (≥20 pack-years)†	95 (25.5)	92 (24.9)	0.700	6 (1.4)	6 (1.1)	0.554
Drinking (≥3 times/week)†	250 (66.8)	281 (75.9)	<0.001	88 (15.8)	73 (13.2)	0.130
Fish intake (≥3 times/week)†	162 (43.4)	188 (51.0)	0.010	278 (50.5)	312 (57.4)	0.167
Green vegetable intake (≥3 times/week)†	128 (34.5)	124 (33.7)	0.753	246 (44.7)	274 (50.4)	0.062
Green tea intake (≥3 times/week)†	74 (28.0)	122 (33.5)	<0.001	187 (34.1)	253 (46.3)	<0.001
Habitual exercise (≥3 times/week)†	116 (31.0)	156 (42.2)	<0.001	200 (36.0)	237 (43.2)	0.019

Median CAVI values were 8.03 in men and 7.66 in women.

Family history included 232 missing values.

CAVI, cardio-ankle vascular index; CHD, coronary heart disease.

†Data are presented as mean (SD).

‡Data are presented as number (%).

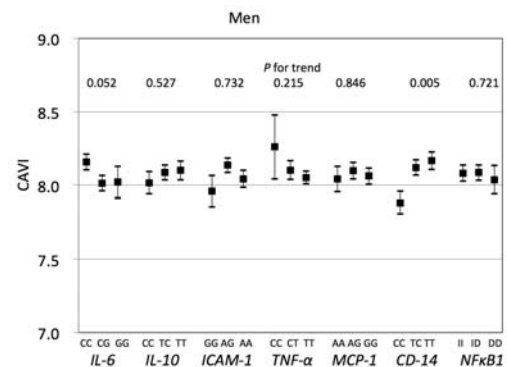
本研究で解析した7つの遺伝子多型における minor allele の頻度は表の通りであった。このうちMCP-IとCD14の多型はHardy-Weinberg平衡からずれていた。

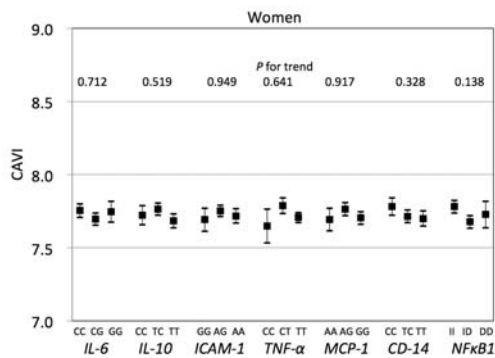
Table 2. Single nucleotide protein characteristics in the study subjects

Gene	rs number	Alias	Allele	MAF	HWE p-value
<i>IL-6</i>	rs1800796	C-634G	C > G	0.35	0.068
<i>IL-10</i>	rs1800871	T-819C	T > C	0.43	0.287
<i>ICAM-1</i>	rs5498	K469E	A > G	0.37	0.691
<i>TNF-α</i>	rs1799964	C-1031T	T > C	0.19	0.337
<i>MCP-1</i>	rs1024611	A-2518G	G > A	0.36	0.001
<i>CD14</i>	rs2569190	C-260T	T > C	0.47	0.009
<i>NF-κB1</i>	rs28362491	ins/del ATTG	ins > del	0.35	0.082

MAF, minor allele frequency; HWE, Hardy-Weinberg Equilibrium

解析した7つの遺伝子多型ごとにCAVI値を比較してみると、男性でCD14遺伝子のC-260T多型においてCC型でCAVI値がTT型やCT型より低く、他のSNPsの各多型に比べて最も低い値であった。男性のCD14遺伝子C-260T多型以外では遺伝子型による差は見られなかった。





第一次調査のデータを用いた横断的研究における分析では高血圧はいずれの年齢群においてもCAVIとの関連を認めたが、脂質異常症は男性高齢年齢群で、耐糖能異常は女性でより明らかな関連を認め、性、年齢で異なる結果となった。動脈硬化の危険要因を調整した重回帰分析においても、34-49歳の若年群男性でCD14 C-260T多型 (CC/CT/TT) とCAVI値に正の関連 (Coef. =0.19) を認めた (P=0.006)。他のSNPsではCAVI値との関連は認められなかった。

Table 3. Coefficients of conventional and genetic factors for CAVI values by sex and age

	Men						Women							
	34-49 yrs		50-59 yrs		60-69 yrs		34-49 yrs		50-59 yrs		60-69 yrs		Total	
	N=219	N=205	N=260	N=744	N=298	N=464	N=344	N=1106						
	Coef.	P	Coef.	P	Coef.	P	Coef.	P	Coef.	P	Coef.	P	Coef.	
Conventional factors														
Hypertension, no/yes	0.37	0.003	0.30	0.008	0.44	<0.001	0.36	<0.001	0.15	0.160	0.35	<0.001	0.29	<0.001
Dyslipidemia, no/yes	0.06	0.569	0.09	0.366	0.25	0.034	0.15	0.010	0.13	0.158	0.11	0.181	0.18	0.113
Glucose intolerance, no/yes	0.15	0.314	0.09	0.004	0.17	0.169	0.26	0.001	0.42	0.018	0.37	0.003	0.40	0.020
Family history, no/yes	0.04	0.724	0.06	0.549	0.11	0.350	0.07	0.300	0.11	0.186	0.03	0.665	-0.10	0.350
Smoking status, never<20PY>20PY	0.09	0.167	0.07	0.282	0.01	0.940	0.05	0.202	-0.08	0.440	0.07	0.563	-0.56	0.012
Genetic factors														
IL-6 C-634G (CC/CG/GG)	-0.06	0.403	-0.18	0.025	0.07	0.378	-0.06	0.178	0.07	0.180	-0.03	0.546	0.03	0.707
IL-10 T-419C (CC/CT/TT)	0.07	0.368	0.09	0.200	0.03	0.674	0.07	0.189	0.01	0.790	-0.03	0.511	-0.07	0.321
ICAM-1 K489E (GG/AG/AA)	0.06	0.424	-0.08	0.302	0.05	0.515	0.00	0.901	0.01	0.860	0.01	0.747	0.06	0.432
TNF-α C-1031 (CC/CT/TT)	0.11	0.261	-0.07	0.338	0.06	0.515	0.00	0.907	0.03	0.651	-0.07	0.255	0.12	0.218
MCP-1 A-2518G (AA/AG/GG)	0.03	0.619	-0.01	0.890	-0.13	0.090	-0.03	0.477	-0.04	0.414	0.04	0.480	-0.10	0.187
CD14 C-260T (CC/CT/TT)	0.19	0.006	0.00	0.991	0.02	0.736	0.07	0.101	-0.04	0.432	0.00	0.960	-0.08	0.275
NF-κB1 ΔTTC (aa/aa/aa/del/del)	0.00	0.941	0.08	0.257	-0.06	0.456	0.00	0.831	0.04	0.458	-0.10	0.087	-0.06	0.417

Coefficients in the general linear model were adjusted for age, region, BMI, hypertension, dyslipidemia, glucose intolerance, family history, and smoking status. CAVI, cardio-ankle vascular index; Coef., coefficient; PY, pack-years; BMI, body mass index.

5年間の経時変化のデータを用いた解析では高血圧とCAVI値変化量は60-69歳男性において負に、34-49歳女性において正に、脂質異常症は50-59歳女性において負に、耐糖能異常は34-49歳男性において正に、喫煙は60-69歳女性において正に相関していた。CAVI値の変化と遺伝子多型については明らかな相関は認められなかった。

Table 4. Coefficients of conventional and genetic factors for 5-year change of CAVI values by sex and age

	Men						Women							
	34-49 yrs		50-59 yrs		60-69 yrs		34-49 yrs		50-59 yrs		60-69 yrs		Total	
	N=219	N=205	N=260	N=744	N=298	N=464	N=344	N=1106						
	Coef.	P	Coef.	P	Coef.	P	Coef.	P	Coef.	P	Coef.	P	Coef.	
Conventional factors														
Hypertension, no/yes	-0.03	0.777	0.10	0.151	-0.31	0.009	-0.07	0.258	0.28	0.013	0.16	0.063	-0.05	0.679
Dyslipidemia, no/yes	0.07	0.497	-0.10	0.151	-0.08	0.459	-0.05	0.373	0.13	0.209	-0.20	0.020	-0.21	0.062
Glucose intolerance, no/yes	0.35	0.010	-0.11	0.025	-0.16	0.225	-0.07	0.396	-0.17	0.336	-0.01	0.920	0.07	0.664
Family history, no/yes	0.06	0.630	-0.11	0.160	-0.01	0.919	-0.03	0.634	-0.09	0.323	-0.03	0.680	0.00	0.972
Smoking status, never<20PY>20PY	-0.13	0.047	0.02	0.719	0.09	0.251	0.00	0.906	0.17	0.132	-0.03	0.806	0.56	0.010
Genetic factors														
IL-6 C-634G (CC/CG/GG)	0.14	0.070	-0.07	0.380	-0.01	0.850	0.01	0.897	-0.02	0.662	0.04	0.423	-0.01	0.842
IL-10 T-419C (CC/CT/TT)	0.02	0.726	0.03	0.666	0.06	0.389	0.04	0.311	0.05	0.337	0.05	0.353	0.00	0.977
ICAM-1 K489E (GG/AG/AA)	-0.05	0.516	-0.11	0.180	-0.03	0.676	-0.04	0.336	0.13	0.025	0.00	0.989	0.08	0.282
TNF-α C-1031 (CC/CT/TT)	0.05	0.606	0.02	0.804	-0.09	0.325	0.01	0.753	-0.09	0.177	0.05	0.440	0.07	0.414
MCP-1 A-2518G (AA/AG/GG)	0.02	0.791	0.01	0.856	0.12	0.136	0.04	0.325	0.15	0.011	-0.06	0.289	0.00	0.995
CD14 C-260T (CC/CT/TT)	0.00	0.900	-0.13	0.077	0.07	0.407	-0.02	0.616	0.00	0.886	0.00	0.858	0.05	0.457
NF-κB1 ΔTTC (aa/aa/aa/del/del)	0.04	0.593	-0.05	0.484	0.05	0.567	-0.01	0.797	0.04	0.460	0.00	0.900	0.07	0.370

Coefficients in the general linear model were adjusted for age, region, BMI, hypertension, dyslipidemia, glucose intolerance, family history, and smoking status. CAVI, cardio-ankle vascular index; Coef., coefficient; PY, pack-years; BMI, body mass index.

これらの結果より血管の炎症に関連するCD14 遺伝子の C-260T 多型は男性の若年群に

おいて動脈硬化の進展予防に關与している可能性が示唆された。

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 1 件)

Hirasada K, Niimura H, Kubozono T, Nakamura A, Tatebo M, Ogawa S, Tsunematsu N, Chiba S, Matsushita T, Kusano K, Miyata M, Takezaki T. Values of cardio-ankle vascular index (CAVI) between Amami islands and Kagoshima mainland among health checkup examinees. *J Atheroscler Thromb.* 19(1):69-80, 2012. (査読あり)

〔学会発表〕 (計 12 件)

- ① 桑原和代、新村英士、中村昭彦、立棒雅也、小川信、中畑典子、Motahare Kheradmand、Mantjoro Eva Mariane、根路銘安仁、大脇哲洋、草野健、嶽崎俊郎。あまみ島嶼地域における動脈硬化とストレスに関する研究。第23回日本疫学会学術総会、2013年1月26日 (大阪)。
- ② 嶋谷圭一、桑原和代、新村英士、中村昭彦、立棒雅也、小川信、中畑典子、Motahare Kheradmand、Mantjoro Eva Mariane、根路銘安仁、大脇哲洋、草野健、嶽崎俊郎。日常身体活動量や運動習慣、海洋療法による動脈硬化要因及び医療費の改善に関する研究。第23回日本疫学会学術総会、2013年1月25日 (大阪)。
- ③ Motahare Kheradmand, Hideshi Niimura, Kazuyo Kuwabara, Noriko Nakahata, Eva Mariane Mantjoro, Yasuhito Nerome, Tetsuhiro Ohwaki, Ken Kusano, Toshiro Takezaki, Association of polymorphisms in NF-κB1, CD14, IL-6, IL-10, MCP-1, ICAM-1 and TNF-α and environmental factors in the progression of atherosclerosis. 第23回日本疫学会学術総会、2013年1月25日 (大阪)。
- ④ Kazuyo Kuwabara Hirasada, Hideshi Niimura, Takuro Kubozono, Akihiko Nakamura, Masaya Tatebo, Shin Ogawa, Noriko Nakahata, Motahare Kheradmand, Eva Mariane Mantjoro, Shirabe Ganjitsuda, Toshifumi Matsushita, Ken Kusano, Yasuhito Nerome, Tetsuhiro Owaki, Masaaki Miyata and Toshiro Takezaki, The prevalence of arterial stiffness and its related risk factors according to sex and age-group among general population in an island region of Japan. 19th Wonca Asia Pacific

Regional Conference, 2012年 5月25日
(Jeju Korea).

- ⑤ Motahare Kheradmand, 新村英士、平佐田和代、中畑典子、中村昭彦、Mantjoro Eva Mariane、根路銘安仁、大脇哲洋、草野健、嶽崎俊郎。The change of CAVI values during 5 years among general population of islands of Kagoshima. 第22回日本疫学会学術総会, 2012年 1月27日 (東京).
- ⑥ 新村英士、平佐田和代、中畑典子、中村昭彦、Motahare Kheradmand、Mantjoro Eva、鈴木賢二、嶽崎俊郎。眼底所見 (Scheie分類) を用いた Cardio Ankle Vascular Index (CAVI) の妥当性に関する研究。第22回日本疫学会学術総会, 2012年 1月27日 (東京).
- ⑦ Motahare Kheradmand, Hideshi Niimura, Kazuyo Hirasada, Noriko Nakahata, Akihiko Nakamura, Eva Mariane Mantjoro, Yasuhito Nerome, Tetsuhiro Owaki, Ken Kusano, Toshiro Takezaki, The change of CAVI values during 5 years among general population of islands of Kagoshima. 第8回 血管バイオメカニクス研究会, 2011年 11月5日 (東京).
- ⑧ 平佐田和代、中畑 (常松) 典子、中村昭彦、Motahareh Kheradmand Sarokalaei, Eva Mariane Mantjoro, 新村英士、嶽崎俊郎、あまみ島嶼地域における健診受診者の健康意識に関する研究, 第21回九州農村医学会, 2011年 6月4日 (鹿児島).
- ⑨ 中村昭彦、新村英士、嶽崎俊郎、久保充明、田中英夫、若井建志、浜島信之、J-MICC Study Group, 血中HDLコレステロール濃度に関わる遺伝子多型及び生活習慣に関する横断研究, 第21回日本疫学会学術総会, 2011年 1月21日 (北海道).
- ⑩ 平佐田和代、新村英士、窪菌琢郎、中村昭彦、立棒雅也、小川信、常松典子、千葉調、松下俊文、草野健、宮田昌明、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21回日本疫学会学術総会, 2011年 1月21日 (北海道).
- ⑪ 新村英士、平佐田和代、中村昭彦、常松典子、小川信、千葉調、根路銘安仁、大脇哲洋、嶽崎俊郎、離島地域での罹患調査におけるレセプトを用いた郵送調査と医療機関調査の感度に関する研究, 第21回日本疫学会学術総会, 2011年 1月21日 (北海道).
- ⑫ 平佐田和代、新村英士、窪菌琢郎、立棒雅也、小川信、常松典子、中村昭彦、千葉調、宮田昌明、草野健、松下俊文、嶽崎俊郎、あまみ島嶼地域と鹿児島県本土における動脈硬化の分布に関する比較疫学研究 - 第2報 -, 第7回 血管バイオメカニクス研究会, 2010年 11月6日 (東京).

[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 (NIMURA 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 MASAACHI)

鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・講師
研究者番号：00347113