

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年5月31日現在

機関番号：32614

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23700841

研究課題名（和文） エストロゲン合成に係わる遺伝子多型と身体活動による動脈硬化抑制効果の関係

研究課題名（英文） The relationship between estrogen-synthesis related gene polymorphisms and exercise-induced reduction of arterial stiffness

研究代表者

林 貢一郎 (HAYASHI KOICHIRO)

國學院大學・人間開発学部・准教授

研究者番号：90433474

研究成果の概要（和文）：

健康な日本人女性を対象として、エストロゲン合成に関連する遺伝子多型が動脈硬化指数および身体活動による動脈硬化改善効果の個人差への関与について検討した。エストロゲン合成に係るaromataseに関連する遺伝子（CYP19A1）の多型のうち、rs4646多型およびrs1062033多型に関しては、HDLコレステロール濃度と明らかに関連していた。rs10046多型に関しては、ヘモグロビンA<sub>1c</sub>と明らかな関連性が認められた。さらに、rs4646多型は頸動脈β-stiffnessや上腕足首間脈波伝播速度（brachial-ankle pulse wave velocity; baPWV）といった動脈硬化指数と明らかに関連していた。これらの関連性に有酸素性作業能力の高低は影響しなかった。以上より、日本人女性において、エストロゲン合成に関連する遺伝子多型（aromataseに関連する遺伝子多型）は、有酸素性作業能力の高低とは無関係に、動脈硬化指数およびHDLコレステロールやヘモグロビンA<sub>1c</sub>レベルといった冠危険因子に影響することが示唆された。

研究成果の概要（英文）：

In the present study, I examined the hypothesis that estrogen synthesis-related gene polymorphisms might influence arterial stiffening and the ability of regular exercise to improve arterial stiffness in Japanese healthy women. In rs4646 and rs1062033 polymorphisms of CYP19A1 gene encoding an enzyme (aromatase) involved in estrogen synthesis, both genotypes were significantly related to HDL-cholesterol level. The rs10046 polymorphism of CYP19A1 gene was related to hemoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) level. Additionally, beta-stiffness index of carotid artery and brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV), indices of arterial stiffness, varied according to rs4646 polymorphism. Aerobic capacity did not influence the relationship between these polymorphisms and phenotypes. These results suggest that polymorphisms related to estrogen synthesis (polymorphisms related to aromatase) candidate for determining arterial stiffness and coronary risk factor, such as HDL-cholesterol and HbA<sub>1c</sub> levels, but these relationships are independent of level of cardiorespiratory fitness.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,400,000円	1,020,000円	4,420,000円

研究分野：総合領域

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：動脈硬化，身体活動，遺伝子多型，エストロゲン

## 1. 研究開始当初の背景

習慣的な身体活動（特に有酸素運動）の実施は、虚血性心疾患および脳血管疾患の独立した危険因子である動脈硬化の進行を抑制する。しかしながら、これらの研究成果のほとんどは、対象者全体の“平均値”の変化から“統計学的”に得られた結果であり、実際には、身体活動の実施による動脈硬化抑制効果には大きな個人差が存在する。このような個人差には、遺伝的要因が深く関与していることが推測される。習慣的な身体活動による血圧や動脈硬化指数といった動脈機能の改善度に関連する遺伝子多型として、これまでにレニン-アンジオテンシン系、血管内皮機能にかかわる因子（エンドセリン-1、一酸化窒素合成酵素）、心房性ナトリウム利尿ペプチド、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素に関連するものなどが報告されている。このように、身体活動の実施による動脈硬化抑制効果に影響する遺伝子多型に関する報告は散見されるようになったものの、それら単独あるいは複合的な組み合わせから個人の身体活動による動脈硬化抑制効果を予測するためのエビデンスの蓄積は十分でないのが現状である。

エストロゲン（エストラジオール、E2）は血管内皮細胞や血管平滑筋に作用することで抗動脈硬化作用を発揮する。閉経前女性であれば、E2は主に性腺（卵巣）でステロイド変換酵素群（Aromatase, 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase; 17 $\beta$ -HSD, 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase; 3 $\beta$ -HSD, 17 $\alpha$ -hydroxylase および C17, 20 lyase）の作用により合成される。加えて、脂肪組織、副腎、肝臓、脳等の性腺以外の組織においてもE2合成は認められ、特に閉経後女性においては後者に依存することとなる。動脈組織にも上述のステロイド変換酵素群やエストロゲン受容体（ER- $\alpha$ およびER- $\beta$ ）の発現が確認されていることから、動脈組織においてE2の合成がなされ、作用しているものと考えられる。したがって、これらのステロイド変換酵素群の遺伝子多型の違いが、性腺あるいは末梢組織でのE2産生効率に差を生じさせることで、動脈硬化指数に影響する可能性が高い。さらに、E2は、習慣的な身体活動の実施による抗動脈硬化作用に強く関与している血管内皮機能の向上（例えば一酸化窒素合成促進）にも関連して

いることを考えると、習慣的な身体活動の実施による動脈硬化指数の低下の個人差にも、これらの遺伝子多型は明らかな影響を及ぼすものと考えられる。

## 2. 研究の目的

本研究課題では、エストロゲン合成に関するステロイド変換酵素群の遺伝子多型の違いが、エストロゲン合成効率に影響し、動脈硬化指数やその身体活動増加に伴う改善度に違いを生じさせるとの仮説を検証することを目的とした。

本研究の作業仮説は以下の2つであった。仮説1) 閉経前および閉経後女性において、エストラジオール合成に係わるステロイド変換酵素群の遺伝子多型は動脈硬化指数の個人差に明らかな影響を及ぼす。

仮説2) これらの遺伝子多型の違いにより、身体活動による動脈硬化抑制効果は異なる。

これらの仮説が立証されれば、女性において、E2合成に係わるステロイド変換酵素群の遺伝子多型の違いから、動脈硬化指数や身体活動の抗動脈硬化作用の個人差の一部が説明でき、女性における生活習慣病予防策の構築、また、遺伝的な特質を考慮した運動処方展開に貢献するものと考えた。

## 3. 研究の方法

本研究課題では、幅広い年代の女性を対象として、エストラジオール合成に係わるステロイド変換酵素群の遺伝子多型の分析を行い、有酸素性体力（最高酸素摂取量）の増大による動脈硬化指数の抑制効果の個人差と候補遺伝子多型との関係を横断的に検討した。

本研究課題は、(独) 国立健康・栄養研究所 健康増進プログラム 運動ガイドラインプロジェクト（プロジェクトリーダー：宮地元彦；研究協力者）における生活習慣病一次予防に必要な身体活動量・体力基準値の策定に関するコホート研究の一部として実施された。対象者は、20歳代～80歳代の女性729名であった。特別な疾患（高血圧、脂質異常症、糖尿病を含む）を有していない非喫煙者を分析対象とした。後に記す最高酸素摂取量の各年代における中央値を境に、対象者 High fit 群と Low fit 群に分けた。

本研究課題では、エストロゲン合成に係る

ステロイドホルモン合成酵素のなかでも aromatase に着目し、この遺伝子 (CYP19A1) の遺伝子多型の分析を行った。文献渉猟の結果より、rs4646・rs10046・rs1062033 を含む数種類の遺伝子多型が選択され分析された。Phenotype としての測定項目は以下のとおりであった。

(1) 動脈硬化に関連する指標

① 上腕足首間脈波伝播速度 (brachial-ankle pulse wave velocity; baPWV)

② 頸動脈コンプライアンスおよびβ-stiffness index (超音波法)

③ 頸動脈内中膜複合体厚 (Carotid Intima-Media Thickness; cIMT, 超音波法)

④ 上腕血圧, 足背動脈血圧 (オシロメトリック法)

(2) 血中脂質

中性脂肪, 総コレステロール, HDL コレステロール各濃度

(3) 糖代謝マーカー

血中グルコース濃度, HbA<sub>1c</sub>

(4) 最高酸素摂取量

自転車エルゴメーターを用いた最大運動による最高酸素摂取量をダグラスバッグ法により求め、有酸素性体力の指標とした。

統計解析では、遺伝子多型 (3 群間) の比較には、一元配置分散分析を用いた。この際、交絡因子を共変量とすることでその影響は除外した。遺伝子型の頻度の比較には  $\chi^2$  検定を用いた。なお、有意水準は 5% とした。

#### 4. 研究成果

##### (1) rs4646 (A>C) 多型

遺伝子多型の違いにより年齢、身長、体重、BMI および体脂肪率に明らかな違いは認められなかった。血中 HDL コレステロール濃度は AA 型が AC および CC 型よりも有意に高値を示した。他の血中脂質および糖代謝指標には、多型の影響は認められなかった。上腕血圧および足背動脈血圧に rs4646 多型の影響は認められなかった。動脈硬化指数のうち、baPWV および beta-stiffness index に明らかな差が認められ、いずれも CC 型において動脈硬化指数は低値であった (図 1 および図 2)。他の動脈硬化指数および cIMT には明らかな差は認められなかった。

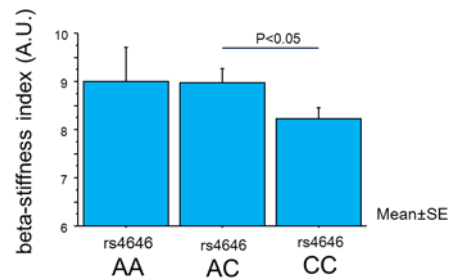


図 1 rs4646 多型と頸動脈 beta-stiffness index の関係

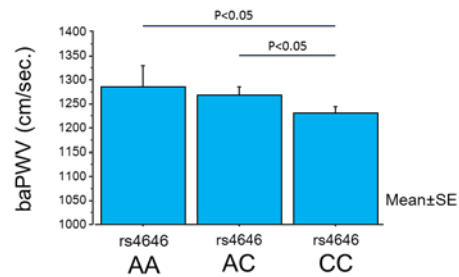


図 2 rs4646 多型と脈波伝播速度 (baPWV) の関係

##### (2) rs10046 (A>G) 多型

年齢は AG 型において他の 2 群よりも有意に高かった。体重、BMI、体脂肪率に多型の影響は認められなかった。血中脂質および糖代謝マーカーのうち、HbA<sub>1c</sub> は AA 型において明らかに低値 (図 3) であったが、他のパラメータには多型の影響はなかった。血圧および動脈硬化関連指標にこの多型の違いは影響していなかった。

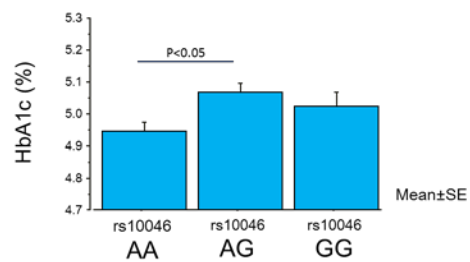


図 3 rs10046 多型と HbA<sub>1c</sub> の関係

##### (3) rs1062033 (C>G) 多型

年齢や体格・体組成に多型の影響は認められなかった。血中 HDL コレステロール濃度は CC 型が CG 型よりも有意に高値を示した (図 4)。他の血中脂質および糖代謝指標には、多型の影響は認められなかった。血圧や各種動脈硬化関連指標において、この多型の違い

は影響していなかった。

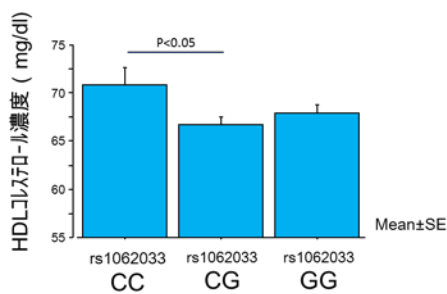


図 4. rs1062033 多型と HDL コレステロール濃度の関係

#### (4) 各遺伝子多型と動脈硬化指数の關係に及ぼす有酸素性体力の影響

いずれの多型においても、多型-phenotypeの關係に有酸素性体力の違いは影響していなかった。これらの結果は、運動に対する動脈硬化指数の低下度の個人差に、Aromataseに關連する多型は影響しないことを意味している。

以上より、日本人女性において、エストロゲン合成に關連する遺伝子多型 (Aromataseに關連する遺伝子多型) は、有酸素性作業能の高低とは無關係に、動脈硬化指数および HDL コレステロールや HbA<sub>1c</sub> レベルといった冠危険因子に影響することが示唆された。

#### 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 2 件)

- (1) Mariko Nakamura, Koichiro Hayashi, Katsuji Aizawa, Noboru Mesaki, Ichiro Kono. Effects of regular aerobic exercise on post-exercise vagal reactivation in young female. *European Journal of Sport Science*, 2013(in press), 査読有
- (2) 林 貢一郎, 女性の動脈硬化と運動 (特集 動脈硬化と運動・身体活動ー予防・改善のための取り組みー, *臨床スポーツ医学* 28 卷 12 号, 1353-1359, 2011, 査読無

[学会発表] (計 5 件)

- (1) 林貢一郎, 家光素行, 村上晴香, 真田樹義, 山元健太, 河野寛, 宮地元彦, 閉経前女性におけるエストロゲン受容体  $\alpha$  遺伝子多型と動脈硬化指数の關連, 第 67 回日本体力医学会大会, 2012 年 9 月 16 日, 岐

阜.

- (2) 林貢一郎, 「音楽を楽しむこと」は頸動脈伸展性を増大させる, 第 66 回日本体力医学会大会, 2011 年 9 月 18 日, 下関.
- (3) 家光素行, 村上晴香, 真田樹義, 河野寛, 丸藤祐子, 村上諒子, 福典之, 林貢一郎, 宮地元彦, 動脈硬化に対する運動効果の個人差に關連する遺傳的要因:ゲノムワイド解析, 第 66 回日本体力医学会大会, 2011 年 9 月 17 日, 下関.
- (4) Koichiro Hayashi, Motohiko Miyachi, Jun Sugawara, Hidehiko Komine, Takashi Yokoi, Sho Onodera, Noboru Mesaki, Effects of menstrual cycle phase and exercise training type on central arterial compliance in young women. 16th Annual Meeting of the European College of Sport Science, Liverpool, UK. 2011 July 6, Liverpool, UK.
- (5) Motoyuki Iemitsu, Haruka Murakami, Kiyoshi Sanada, Yuko Gando, Ryoko Kawakami, Noriyuki Fuku, Koichiro Hayashi, Motohiko Miyachi, Genome-wide association study of habitual exercise-induced improvement of arterial stiffness in Japanese adults. 58th Annual Meeting and 2nd World Congress on Exercise is Medicine of the American College of Sports Medicine, 2011 Jun 2, Denver, Colorado, USA.

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

林 貢一郎 (HAYASHI KOICHIRO)  
國學院大學・人間開発学部・准教授  
研究者番号: 90433474