

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24年6月7日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究（A）

研究期間：2009～2011

課題番号：21249043

研究課題名（和文）

潜在性動脈硬化の進展に及ぼす要因の研究

研究課題名（英文）

A study on determinants of subclinical atherosclerosis

研究代表者

上島 弘嗣（UESHIMA HIROTSUGU）

滋賀医科大学・生活習慣病予防センター・特任教授

研究者番号：70144483

研究成果の概要（和文）：本研究は、過去の潜在性動脈硬化疫学研究の対象者（40～79歳）の追跡調査を2期6年間で実施する計画であり、H23年度は第1期の最終年度であった。滋賀県草津市40～79歳のランダムサンプル約1,300名中、2012年3月までに700名以上の追跡調査が完了し、申請時の第1期計画目標人数（500名）を上回った。また、米国の動脈硬化疫学調査との比較研究の準備も計画通り進行中である。冠動脈石灰化（CAC）、頸動脈の動脈硬化指標（内膜中膜複合体IMTなど）の有病率、リポプロテイン関連フォスホオリパーゼA2（LpPLA2）とCACおよびIMTとの関連を検討した結果などをこれまでに報告した。

研究成果の概要（英文）：We proposed to complete the follow-up examination over six years (2009 through 2015) on the participants ($n \approx 1,300$, age 40-79 years) we randomly sampled previously. In this proposal covering year 2009 to 2011, we planned to run follow-up examination approximately 500 participants. By the end of March 2012, we have done the follow-up examination on more than 700 participants, well beyond the planned number. Another subsidiary plan, a comparison of our cohort with the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis in US, is in good progress. Furthermore, we have reported prevalence of subclinical atherosclerosis, namely coronary artery calcification (CAC) and intima-media thickness of the carotid artery (IMT), as well as association between serum levels of lipoprotein-associated phospholipase A2 and those measures of subclinical atherosclerosis (i. e. CAC, IMT) using a random sample from a general Japanese population.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	10,900,000	3,270,000	14,170,000
2010年度	12,500,000	3,750,000	16,250,000
2011年度	11,300,000	3,390,000	14,690,000
年度			
年度			
総計	34,700,000	10,410,000	45,110,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学、健康医学

キーワード：動脈硬化、公衆衛生学、疫学、国際共同研究

1. 研究開始当初の背景

わが国における動脈硬化性疾患の特徴は、脳卒中が多く冠動脈疾患が少ないことであ

る。これは、脂肪摂取量が少なく血清総コレステロール値が低いためであった。第二次大戦後生まれ世代の脂肪摂取量増加に伴い、血

清総コレステロール、および LDL コレステロール値は上昇し、日米での相違が消失するまでとなった。

我々はこれまで、日米二つのランダムサンプル (40 歳代男性白人、日本人それぞれ 300 人) 比較により、脂質値が HDL コレステロール以外は日本人の方が悪い状況であったにもかかわらず、潜在性動脈硬化の指標である冠動脈石灰化指数および頸動脈の内膜中膜肥厚は日本人の方がはるかに軽度であったこと、一方ハワイ在住の日系米人男性 300 名との比較では、日本人よりも日系米人の方が動脈硬化度は白人並に進展していたことなどを報告した。これらの結果は、日本人であっても、環境の変化により白人なみに冠動脈や頸動脈の動脈硬化が進展することを示している。この要因を探るべく、血中脂肪酸分析、NMR による脂質分画、炎症性マーカー、遺伝子分析、等を行ってきた。なかでも動脈硬化予防に血中の魚油の主成分脂肪酸 (ドコサヘキサエン酸) が関与している可能性を報告し、大きな反響を得た。

このように、我々のこれまでの研究より、日本人の生活習慣の中に、動脈硬化を予防する未知・未確立の要因が存在することが示唆されている。しかしこれまでの研究は、横断研究であり、潜在性動脈硬化の進展を観察する縦断研究 (追跡研究) はなされていない。本研究で計画した縦断調査が完成すれば、潜在性動脈硬化症の進展に関する追跡研究が可能となり、今まで以上にエビデンスレベルの高い知見を得ることが期待される。

2. 研究の目的

本研究の目的は、国民の死因の四分の一以上を占める動脈硬化関連疾患の予防要因 (生活習慣と遺伝要因を含む) を明らかにすることである。計画の骨子は、過去 2 つの基盤研究などをもとに行った合計 1300 人の追跡調査を完了すること、すなわち追跡コホート (縦断研究) の確立である。

3. 研究の方法

本研究は、過去の潜在性動脈硬化疫学研究の対象者 (40-79 歳) の潜在性動脈硬化症の進展を中心とした追跡調査を 2 期 6 年で実施する予定の研究であり、本研究はその第一期目であった。

滋賀県草津市のランダムサンプル 40-79 歳対象者約 1,300 名中、2012 年 3 月までに 700 名以上の繰り返し調査による追跡調査が完了し、申請時の計画目標人数 (500 名) を上回った。応諾率は 70% と当初の予想範囲であった。調査に当たっては死亡状況や動脈硬化関連疾患の発症の把握に努め、今後の予後追跡調査の精度を高める目的で、住民票、人口動態統計などの閲覧に関する合意を対象者から得よう努めた。

繰り返し調査には動脈硬化指標として、多検知器 CT による冠動脈石灰化指数、内臓脂肪および皮下脂肪面積測定のための撮影、および頸部エコー検査による頸動脈の内膜中膜肥厚 (IMT) とプラークの計測、脈波伝達速度の計測を行った。空腹時採血による血清・血漿の保存、血糖、脂質を含む一般血液学的検査を行った。これらのデータを基に、動脈硬化の進展に及ぼす要因を明らかにする予定である。また、ゲノムの保存を 90% 以上の対象者に同意を得て実施しており、動脈硬化の進展に与える生活習慣と遺伝素因の相互作用の検討も可能となっている。

その他の目標として挙げた米国の同様の多民族動脈硬化疫学研究 (MESA) との比較に関しても、冠動脈石灰化病変の比較可能性を学術誌に報告した。また比較研究申請は米国の MESA 運営委員会および滋賀医大倫理委員会から了承され、現在具体的な比較研究のためのデータ取得の最終段階である。

本研究の対象集団は一般地域住民の無作為抽出であり、日本人の一般集団代表性を有する点で意義深い。ベースライン調査での冠動脈石灰化および IMT の年齢階級別の有病率を国際学会 (2012 年 3 月) にて発表したが、近年の日本人の潜在性動脈硬化の現状を報告した点が他に類を見ない特徴である。本研究にて追跡調査が完了すれば、日本人の潜在性動脈硬化の進展および疾患の発症・死亡をアウトカムとした予後予測因子を検討することが可能となり、今後の日本人の動脈硬化関連疾患予防の上で、公衆衛生学および臨床医学上重要な知見を提供しうると確信している。そのためにも残りの対象者 (600 人ほど) の追跡を完了することが大変重要である。

4. 研究成果

本研究の骨子である縦断研究は、繰り返し調査による追跡調査の完了が前提条件である。前述のように、現在およそ半数をこえる対象者の追跡が終了しており、計画以上の進捗状況である。

(1) MESA との比較研究

本研究と同様の米国の多民族動脈硬化研究 (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) と本研究対象者を比較する計画を申請した。両研究において重要な潜在性動脈硬化指標である冠動脈石灰化 (CAC) の比較可能性を検討し、両研究における読影プロトコルの若干の違いにも関わらず、両者の測定方法は比較可能であることを報告した (Int J Cardiol. 2011 Jun 2;149(2):244-5)。また、また比較研究申請は米国の MESA 運営委員会および滋賀医大倫理委員会から

承認 (#20-61-3) され、現在、実際のデータ取得の最終手続き中である。

- (2) LpPLA2 と潜在性動脈硬化
有力な新興バイオマーカーの一つであるリポタンパク質関連フォスホリパーゼ A2 (LpPLA2) と潜在性動脈硬化の関連にて検討した。LpPLA2 は、古典的循環器疾患の危険因子とは独立して頸動脈の内膜中膜肥厚 (IMT) および頸動脈のプラークグレードと関連があることが分かった。このことは LDL-コレステロールおよび small LDL 粒子サイズを調整しても傾向は変わらなかった。その他にも LpPLA2 は年齢、収縮期血圧、BMI、HbA1c などと関連していた。
- (3) 頸動脈の内膜中膜肥厚 (IMT) の一般住民男女を対象に検討した。総頸部 (CCA-) の IMT は男女にかかわらず、年齢の増加にて CCA-IMT も増加した。一方、球部 (Bulb-) および内頸動脈 (CCA-) IMT は、男性のほうが女性より有意に厚く、これは古典的交絡因子を調整した後も傾向は変わらなかった。
- (4) 冠動脈石灰化は日本人においてもまれではない。冠動脈石灰化 (CAC) の有病率を一般住民男女を対象に検討した。「CAC 有」を Agatston score ≥ 10 と定義し、男女別、性・年齢別に有病率を検討した。男性の CAC 有病率は 40 歳代、50 歳代、60 歳代、70 歳代でそれぞれ 15%、54%、74%、78% であった。女性ではサンプルサイズが小さく (n=約 120) 推定値が不安定と思われたが男性の有病率のおおむね 1/2~1/3 であった。
- (5) 今後の課題
潜在性動脈硬化症の進展を 1200 名の繰り返し調査によって明らかにする予定であったが、後期の 3 年の計画が研究助成が得られず、初期の目的を中断せざるを得ない状況となった。しかし、今後、他の助成金を得る努力を行い、初期の目的を達成したいと考えている。

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 5 件)

- ① El-Saed A, Kadowaki T, Fujiyoshi A, Nakamura Y, Miura K, Ueshima H, Sekikawa A. (他 11 名、17 番目) : The prevalence of aortic calcification in Japanese

compared to white and Japanese-American middle-aged men is confounded by the amount of cigarette smoking. *Int J Cardiol* 2012 in Press 査読有

- ② Sekikawa A, Fujiyoshi A, Miura K, Ueshima H. (他 7 名 11 番目) : Coronary artery calcification by computed tomography in epidemiologic research and cardiovascular disease prevention. *J Epidemiol*;22(3): 188-98. 2012 査読有
- ③ Fujiyoshi A, Kadowaki T, Kadowaki S, Sekikawa A, Ohkubo T, Miura K, Edmundowicz D, Budoff MJ, Murata K, Liu K, Ueshima H. : Comparability in coronary artery calcium scores on CT scan between two community-based cohort studies. *Int J Cardiol*; 149(2):244-5. 2011 査読有
- ④ Sekikawa A, Kadowaki T, Maegawa H, Kadota A, Ueshima H, (他 10 名 14 番目); ERA JUMP Study group. : Circulating levels of 8 cytokines and marine n-3 fatty acids and indices of obesity in Japanese, white, and Japanese American middle-aged men. *J Interferon Cytokine Res.*;30(7):541-8. 2010 査読有
- ⑤ Choo J, Ueshima H, Kadowaki T, Miura K, Sekikawa A (他 11 名 2 番目); ERA-JUMP Study Group. : Serum n-6 fatty acids and lipoprotein subclasses in middle-aged men: the population-based cross-sectional ERA-JUMP study. *Am J Clin Nutr.* ;91(5):1195-203. 2010 査読有

[学会発表] (計 7 件)

- ① Hirotsugu Ueshima, Takashi Kadowaki, Katsuyuki Miura et al. for the SESSA Research Group. : Lipoprotein-associated Phospholipase A2 Related to the Risk of Subclinical Carotid Atherosclerosis in a General Male Japanese Population. XVI International Symposium on Atherosclerosis 2012. 3. 28 シドニー / オーストラリア
- ② Akira Fujiyoshi, Katsuyuki Miura, Takashi Kadowaki, Sayaka Kadowaki, Hirotsugu Ueshima et al, for the SESSA Research Group. Coronary artery calcification is not uncommon among apparently healthy Japanese men and women: results from the Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA). XVI International Symposium on Atherosclerosis. 2012. 3. 28 シドニー /

オーストラリア

- ③ Aya Kadota, Katsuyuki Miura, Hirotsugu Ueshima et. Al. for the SESSA Research Group. Subclinical Atherosclerosis of Carotid Arteries among Apparently Healthy Japanese Men and Women: The Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis. XVI International Symposium on Atherosclerosis. 2012. 3. 28 シドニー / オーストラリア
- ④ 上島 弘嗣 他. Lipoprotein-associated Phospholipase A2 Related to the Risk of Subclinical Carotid Atherosclerosis in a General Male Japanese Population. 第76日本循環器学会総会 2012. 3. 18 福岡
- ⑤ 門田 文, 上島弘嗣 他. 冠動脈石灰化は日本人一般集団の男女でもまれではない: SESSA 研究. 第76日本循環器学会総会 2012. 3. 17 福岡
- ⑥ 藤吉朗, 関川暁, 大久保孝義, 三浦克之, 門脇崇, 上島弘嗣, 他 ERA JUMP リサーチグループ. 日米地域住民対象コホートにおけるCTによる冠動脈石灰化スコアの比較可能性検討. 第47回日本循環器病予防学会・日本循環器管理研究協議会総会. 2011. 6. 3 福岡
- ⑦ 藤吉朗, 上島弘嗣, 他 ERA JUMP リサーチグループ. A Cross-Sectional Association of Visceral Adipose Tissue with Coronary Artery Calcification among White, Japanese-American, Japanese, and Korean Men. 米国心臓病協会 (AHA) 循環器疫学学会 2011. 2011. 3. 25 アトランタ/アメリカ

6. 研究組織

(1) 研究代表者

上島 弘嗣 (UESHIMA HIROTSUGU)
滋賀医科大学・生活習慣病予防センター・
特任教授
研究者番号: 70144483

(2) 研究分担者

三浦 克之 (MIURA KATSUYUKI)
滋賀医科大学・医学部・教授
研究者番号: 90257452

喜多 義邦 (KITA YOSHIKUNI)
滋賀医科大学・医学部・助教
研究者番号: 30147524

高嶋 直敬 (TAKASHIMA NAUYUKI)
滋賀医科大学・生活習慣病予防センター・
特任助教
研究者番号: 80435883

門田 文 (KADOTA AYA)
滋賀医科大学・医学部・特任講師
研究者番号: 60546068

門脇 崇 (KADOWAKI TAKASHI)
滋賀医科大学・医学部・客員助教
研究者番号: 30324578

奥田 奈賀子 (OKUDA NAGAKO)
滋賀医科大学・生活習慣病予防センター・
客員助教
研究者番号: 80452233

村上 義孝 (MURAKAMI YOSHITAKA)
滋賀医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 90305855

大久保 孝義 (OHKUBO TKAYOSHI)
滋賀医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 60344652

藤吉 朗 (FUJIYOSHI AKIRA)
滋賀医科大学・医学部・特任助教
研究者番号: 10567077

長澤 晋哉 (NAGASAWA SHINYA)
滋賀医科大学・医学部・客員助教
研究者番号: 30510341

(3) 連携研究者

門脇 紗也佳 (KADOWAKI SAYAKA)
滋賀医科大学・医学部・客員助教
研究者番号: 60510344

三ッ浪 健一 (MITSUNAMI KENICHI)
滋賀医科大学・医学部・教授
研究者番号: 10127037

堀江 稔 (HORIE MINORU)
滋賀医科大学・医学部・教授
研究者番号: 90183938

柏木 厚典 (KASHIWAGI ATSUNORI)
滋賀医科大学・医学部・副学長
研究者番号: 20127210

村田 喜代史 (MURATA KIYOSHI)
滋賀医科大学・医学部・教授
研究者番号: 20127038

前川 聡 (MAEGAWA HIROSHI)
滋賀医科大学・医学部・教授
研究者番号: 00209363

中村 保幸 (NAKAMURA YASUYUKI)
京都女子大学・家政学部・教授
研究者番号：20144371

関川 暁 (SEKIKAWA AKIRA)
滋賀医科大学・医学部・客員准教授
研究者番号：10216525