

研究種目：若手研究(B)  
 研究期間：2008 ～ 2009  
 課題番号：20790424  
 研究課題名(和文) 地域住民における生活習慣を考慮した循環器疾患危険因子の遺伝的素因の探究  
 研究課題名(英文) Investigation of genetic risk factors for cardiovascular disease in general population.  
 研究代表者  
 高嶋 直敬 (TAKASHIMA NAOYUKI)  
 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

## 研究成果の概要(和文)：

本研究では既存のタイピング済み遺伝子データとコホートのベースラインおよび追跡データを結合し、循環器疾患及びその危険因子と関連する遺伝子変異について検討した。循環器疾患のリスクマーカーの一つである C 反応性タンパク(CRP)と関連を示す一塩基変異(SNP)rs1205 について検討を行った。血中の CRP 濃度が高い群では動脈硬化の surrogate marker である脈波伝播速度(baPWV)も高い傾向を示し、これは遺伝型で層別しても同様の傾向であった。また CRP 濃度と SNP rs1205 は強い関連を示した( $p=0.004$ )。しかし CRP 濃度が高い遺伝型はほかの遺伝型と比べて baPWV が低い傾向を認めた ( $p=0.03$ )。この結果について循環器疾患の発症や死亡等の縦断調査での検討や異なった集団でのさらなる確認が必要である。

## 研究成果の概要(英文)：

In the present investigation, we examined the association between genetic factor and risk factors of cardiovascular diseases. Single nucleotide polymorphism (SNP) rs1205 on a CRP gene was reported to be associated with serum hsCRP levels. In this study, we examined a possible association between SNP rs1205 and brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) as a surrogate marker for atherosclerosis, in a Japanese general population. Compared with TT genotype, CC and CT genotype was related to increased hsCRP levels ( $p=0.004$ ) and decreased baPWV levels ( $p=0.03$ ), although increased hsCRP levels were associated with increased baPWV levels. Further studies are needed to determine whether C allele of rs1205 on CRP predict are associated with decreased risk of atherogenic vascular change and CVD events.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2009 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：衛生学

科研費の分科・細目：予防医学

キーワード：循環器・高血圧、分子疫学、社会医学

## 1. 研究開始当初の背景

国内外の一卵性双生児を対象とした twin study をはじめとする多くのこれまでの研究によって循環器疾患は、環境要因に加えて遺伝的素因が発症に重要な役割を果たしていることが示唆されている。また、DNA チップを使用した大規模なゲノムスキャンによって糖尿病やリウマチなどの循環器疾患関連疾患と強い相関が見られる遺伝子多型が報告されている。もっとも遺伝的素因と疾患との関連が報告されている疾患の一つである二型糖尿病に関しては複数の遺伝子との関係が複数のコホート、複数の集団で報告されている。もっとも糖尿病のリスク上昇と関連する遺伝子変異が転写制御因子の一つである TCF7L2 (Transcription Factor 7-like 2) の遺伝子変異で糖尿病のオッズ比が 1.4 程度であった。

高血圧はこれまでの多くの疫学研究によって塩分摂取量や飲酒などの環境要因が強い危険因子であることが報告されている。一方で高血圧の遺伝的素因については、候補遺伝子法や DNA チップを使用したゲノムスキャンなどが断面研究を用いて実施されている。これまでに高血圧の遺伝的素因としては、アンジオテンシノーゲン (Angiotensinogen) の遺伝子変異やアンジオテンシン変換酵素 (Angiotensin-converting enzyme) の遺伝子変異、CYP11B1, 2 (Cytochrome P450 subfamily 11B polypeptide 1, 2) などの遺伝子変異が高血圧発症のリスクを上昇させるとの報告されているがそのリスク比は、糖尿病などと比較しても小さいものが多く、調査集団の違いによってリスクとの関連の強さも異なっている。

これまでの循環器と遺伝型との関連の研究では千人規模の一施設での検討と、多施設共同研究で大規模な一万人を超えるで行われているが、いずれにしても交絡要因となりえる食塩摂取量などの詳細な環境因子について十分に検討がなされていないものが多い。

## 2. 研究の目的

本研究では高血圧、循環器疾患発症に影響を与える遺伝的素因について食塩摂取量などの詳細な環境因子を調整しても高血圧に関与する新たな遺伝的素因について既存の

タイピングデータを用いて検討を行うこと、さらに断面調査で明らかにする断面調査よりも良質なデータを得ることができるコホートデータをもとに循環器疾患発症をエンドポイントとした遺伝的素因の解析を行うことを目的とした。さらにその臨床的、公衆衛生学的意義について明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

滋賀県の二地域の一般住民 1855 人の栄養生活調査、血圧、血液生化学等のデータ、高島市対象者の尿中 Na, K、推定食塩摂取量、PWV/ABI 等のデータ、循環器疾患発症に関する追跡データと対象者の高血圧候補遺伝子のタイピング済みデータを結合し、解析可能な高島コホートデータベースのそれぞれ作成を行った。

さらに、推定塩分摂取量を含む同様のデータ等を有する追加調査検体の一部についても追加タイピングのために収集済みの血液検体を用いて遺伝子抽出を行った。また作成したデータベースおよび追加の遺伝子タイピングデータを用いて、循環器疾患の環境リスク因子による層別化を行い、血圧、PWV/ABI 等による断面及び循環器疾患発症/死亡などのコホートの両面で環境因子に影響を与える遺伝的素因について解析を行った。

## 4. 研究成果

すでにタイピング済みの 2500 遺伝子変異について循環器疾患の危険因子である血圧、糖尿病(血糖値、HbA1c)、脂質代謝異常(HDL コレステロール、LDL コレステロール、総コレステロール、中性脂肪)、動脈硬化の surrogate marker である baPWV などの臨床指標との関連について検討した。さらにこれまでに循環器疾患危険因子との関連が報告されている遺伝子や血圧に影響を与える可能性がある遺伝子変異の集積と血圧との関連についても検討を行った。(アンジオテンシノーゲン、アンジオテンシン変換酵素、CYP11B2 (Cytochrome P450 subfamily 11B polypeptide 2)、ADD1 (adducin 1)、solute carrier family 遺伝子など) しかし推定塩分摂取量を含む既知の危険因子を調整後に有意な関連を認める遺伝子変異は確認できなかった。

遺伝子変異の保因者の循環器疾患発症死亡との関連については、イベント数が少な

ったことから、遺伝子変異と循環器疾患イベントとの関連については十分な検討はできなかった。今後、イベント数が増加した時点で本研究で作成したデータベースを用いて解析を行う予定にしている。

またさらに、循環器疾患との関連でナトリウム利尿ペプチドと心電図上左心肥大との関連についても検討した。ナトリウム利尿ペプチドである NPPA、NPPC の遺伝子変異と心電図上左心肥大とは有意な関連は認めなかった。

さらにこの検討の過程で、塩分感受性遺伝子保因者は塩分摂取量を抑制することで、食塩摂取量に影響を受け、遺伝子変異と血圧との関連が通常の検討では過小評価している可能性について検討した。血圧との関係が報告されている AGTm235t など高血圧に影響を与える塩分感受性遺伝子の遺伝型と尿中の塩分排泄量より推定した塩分摂取量について検討した。AGTm235t は血圧と推定塩分摂取量などを調整しても有意に関連した ( $P=0.021$ )。しかし AGTm235t を含む塩分感受性遺伝子と推定塩分摂取量との間に有意な関連を認めなかった。この結果からは塩分感受性遺伝素因を持つものが塩分摂取を抑制する仮説は支持されなかった。今後、より大規模な集団での検討が必要と思われる。

さらに動脈硬化と関連する炎症マーカーである C 反応タンパク (CRP) に注目して解析を行った。CRP 血中濃度に影響を与えることが報告されている CRP 遺伝子多型 (rs1205) について検討を行った。

今回の解析ではこれまでの報告同様に CRP 遺伝子多型 (rs1205) の TT 遺伝型を持つ対象者に対して CC 遺伝型を持つ対象者のほうが平均 CRP 濃度は有意に低かった ( $p=0.004$ )。これは先行研究での報告と一致する結果であった。また TT 遺伝型では CC 遺伝型と比較して平均 CRP 濃度で 1.8 倍の上昇を認めた ( $P<0.01$ )。

また血中 CRP 濃度は surrogate marker である脈波伝播速度 (baPWV) と有意な関連を示し血中 CRP 濃度が高い群ほど baPWV 値も高い傾向を示した。この関係は遺伝型で層別してもそれぞれの遺伝型の中では同様の傾向を示した。

しかし、今回のわれわれの検討した集団では TT 遺伝型を持つ対象者に対して CC 遺伝型を持つ対象者のほうが平均 CRP 濃度は有意に低いにも ( $p=0.004$ ) かかわらず、baPWV 値は CC 遺伝型を持つグループが有意に高い値を示した ( $p=0.03$ )。このことは CRP の遺伝的素因による CRP 値の上昇は動脈硬化の進展に影響を及ぼさない可能性を強く示唆している。今後、同様の結果が異なった集団で認められ

るか、さらにこのことが循環器疾患の発症や死亡とのイベントとの関連を認めるかについて詳細な検討が必要と考えられる。今後、引き続き検討を行いたい。

## 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 1 件)

高嶋直敬ほか 15 名 Genotype of C-reactive protein affects Serum high sensitivity C-reactive protein levels but does not affect the pulse wave velocity: the Takashima Study, The Joint Scientific Meeting of IEA Western Pacific Region and Japan Epidemiological Association, 2010.1.9, Koshigaya

[その他]

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

高嶋 直敬 (TAKASHIMA NAOYUKI)

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

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：