

高血圧、動脈硬化症の進展を予防するための遺伝子多型別生活習慣改善手法に関する研究

(課題番号：16590500)

平成16年度～17年度科学研究費補助金

(基盤研究(C)(2)) 研究成果報告書

平成18年5月15日

研究代表者 岡村 智教

(滋賀医科大学・医学部・助教授)



2005014922

はしがき

本邦の人口構成の高齢化に伴い、脳卒中や虚血性心疾患などの動脈硬化性疾患の罹患を減少させ、壮年期から老年期にかけての死亡や自立機能の低下の予防を効果的に行う必要に迫られている。従来から循環器疾患の危険因子として、高血圧、総コレステロールの高値、HDLコレステロールの低値などが指摘されているが、同じような食事内容でも血圧値には大きなばらつきがあり、アルコールに関しても飲める体質と飲めない体質が遺伝子によって規定されていることが明らかとなっている。従来の生活習慣病予防のための保健指導法（非薬物療法）は、検査データのレベルに応じた管理指針が示されていることが多い。しかし同じ方法論に基づいて保健指導を実施した場合でも、その有効性には大きな個人差があり、ある人に適切な保健指導でも、別の人には過剰あるいは過小な保健指導である場合がよく観察される。従来の疫学調査に基づいた非薬物療法の限界は、個々の人の遺伝的素因に基づいた生活習慣改善指針を示すことができなかつた点にあり、保健指導に要する社会的資源を適切に配置するためには、その手法が最も有効な対象者を選別しておく必要がある。例えば、従来から高血圧と塩分（ナトリウム）摂取の関連について、食塩感受性と非感受性の高血圧があることが指摘されているが、高血圧者の中から食塩感受性の者を効果的に選び出すことができれば、効果的かつ効率的な保健指導が可能となる。このような研究目的のもと本研究は実施された。

滋賀県A地区で約3,000人から同意を得て循環器疾患と関連する複数の遺伝子多型を解析した。本研究はこれらの対象者の生活習慣を調査し、遺伝子との相互作用の解析を通じて、遺伝子多型別の生活習慣改善手法の開発に資することを目的とした。その結果、以下の知見を得た。その結果を要約すると以下のような知見が得られた。

1. 食塩感受性高血圧の原因遺伝子と考えられているアンギノテンシノーゲン（AGT）、アデューシン（ADD）の遺伝子多型と塩分摂取量が、地域一般住民の血圧値に与える影響を降圧剤による治療を受けていない 1,647人の地域住民を対象として実施した。AGT M235T T/T、ADD1 G460T T/Tの遺伝子多型を同時に有数する群では、飲酒や肥満などを調整しても高血圧の有病率が高かったが、塩分摂取量と遺伝子多型に相互作用を認めなかつた。
2. 地域住民2,395名を対象として、アセトアルデヒド脱水素酵素（ALDH2）遺伝子多型と血圧の関連について解析を行った。収縮期血圧、拡張期血圧はALDH2 *1/*1、*1/*2、*2/*2の順に低くなっていく傾向を示したが、共分散分析で飲酒量を調整するとこの有意差は消失した。HDLコレステロール値とALDH2遺伝子多型の関連も同様の傾向を示した。
3. 血清脂質に影響を与える薬剤の投与を受けていない 1,729人の地域一般住民

を対象としてCETP Taq1B遺伝子多型、生活習慣、HDLコレステロールの関連を検討した。CETP Taq1B B2B2遺伝子型を持つ者は飲酒によってHDLコレステロールが上昇しやすいと推測されたが、喫煙、BMI、ウエスト周囲径、ウエスト・ヒップ比とCETP遺伝子多型の間には交互作用を認めなかった。今回調査した範囲では遺伝子多型別の生活習慣改善技法として特異的なものは見出せなかった。減塩、節酒、禁煙、減量等一般的な生活習慣の改善はどの遺伝子型であっても必要と考えられた。

本研究は、高血圧や脂質代謝異常と関連する遺伝子の発現が、環境要因によってどのように修飾されるかを明らかにできるだけでなく、個人の遺伝的素因を考慮にいたした生活習慣の改善方法を示すことを目的として実施した。これは臨床医学の分野において進行中であるゲノム創薬の開発、腫瘍の遺伝子多型にマッチした薬剤の開発等と対をなすものであり、保健予防の分野でも避けて通れない課題と考えられた。しかしながら現時点では、遺伝子多型に関わらず従来の保健指導を推進していくことが疾病予防方策として重要であることが示唆された。

研究組織

- 研究代表者：岡村 智教 (滋賀医科大学・医学部・助教授)
- 研究分担者：上島 弘嗣 (滋賀医科大学・医学部・教授)
- 研究分担者：中村 保幸 (京都女子大学・家政学部・教授)
- 研究分担者：喜多 義邦 (滋賀医科大学・医学部・助手)

交付決定額(配分額)

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 16 年度	1,700,000	0	1,700,000
平成 17 年度	1,800,000	0	1,800,000
平成 年度			
平成 年度			
平成 年度			
総計	3,500,000	0	3,500,000

研究発表

(1) 学会誌等

- 1) Tamaki S, Nakamura Y, Tabata Y, Okamura T, Kita Y, Kadowaki T, Tsujita Y, Horie M, Miki T, Ueshima H. Combined analysis of polymorphism in angiotensinogen and adducing genes and their effects on hypertension in a Japanese sample: the Shigaraki study. *Hypertens Res* 2005; 28(8): 645-650.
- 2) Tsujita Y, Nakamura Y, Zhang Q, Tamaki S, Nozaki A, Amamoto K, Kadowaki T, Kita Y, Okamura T, Horie M, Ueshima H. The Association between high-density lipoprotein cholesterol level and cholesteryl ester transfer protein TaqIB gene polymorphism is influenced by alcohol drinking in a population-based sample. *Atherosclerosis* (in press)

(2) 口頭発表

- 1) Okamura T, et al. Which type of lifestyle relates to wine drinking in Japan? 12th World Congress on Biomedical Alcohol Research, Heidelberg/Mannheim, 2004.

(3) 出版物

Okamura T. Epidemiologic aspects of ALDH2 genotypes and cardiovascular parameters. Preedy V and Watson R (Eds): *Comprehensive Handbook of Alcohol Related Pathology*, Vol.2. Elsevier Academic Press (London), 2005, pp 659-670.

研究成果による工業所有権の出願・取得状況

特になし

研究成果

以下、学会誌 (*Hypertension Research*)、単行本で公表したものの別刷を添付する。なお学会誌公表分のうち1編は印刷中 (*Atherosclerosis*) であるため、論文の受理 (採択) 通知を添えてその内容 (印刷物) を添付した。次ページ以降に順次掲載した。