

## 平成 18 年度共同研究報告書

研究代表者

所属 島根大学医学部病態病理学

氏名 並河 徹

### 1. 研究テーマ

住民健診に基づいた、生活習慣病危険因子の総合的前向き研究

### 2. 研究者氏名

島根大学医学部病理学講座病態病理学	並河 徹
島根大学医学部臨床検査医学講座	益田 順一
島根大学医学部環境保健医学講座環境予防医学	塩飽 邦憲
島根大学医学部内科学講座第 3 内科学	山口 修平

### 3. 研究概要

#### 〈目的〉

急速な高齢化の進む日本において、高血圧、肥満、糖尿病などの生活習慣病とそれにもとづいた重篤な合併症である心疾患、脳卒中、腎疾患等を予防することは喫緊の課題である。本研究では、(1)1987 年に難病研究所を中心として行った貴重な健診データにもとづき、20年後の本年、同一地域で健診を行うことにより、血圧、肥満度、コレステロール値などのパラメータの変化を明らかにし、historical prospective study の手法にてそれに関わる遺伝的および環境要因を明らかにすることを目的とする。さらに、(2)本年の健診を entry point として今後5ないし10年の追跡調査をすることで、最長30年におよぶ前向き研究を行う。これは、全国的にもまれな長期追跡調査となり、その学術的価値は高い。同時に、(3)今回の健診結果にもとづく住民説明会を開催し、参加住民の健康増進のために健診データを還元する。

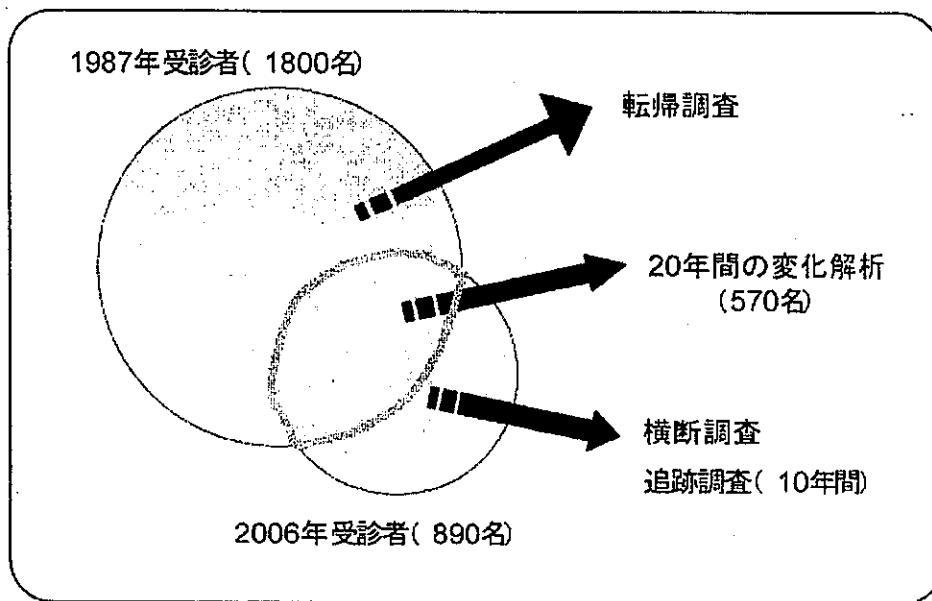
#### 〈方法〉

- 1)2006 年 7 月実施の健診受診者に対して、説明書に基づいた説明を行い、研究参加への同意を得る。
- 2)検診時に採血採尿を行い、血漿、白血球、尿を凍結保存する。保存検体にはランダムな ID 番号のみを付け、個人情報には記さない。
- 3)同意のある受診者について、今回の健診データに20年前の健診データを統合し(氏名でデータ照合を行う)、その後連結可能匿名化の手続きに沿って個人情報ははずし、ID 番号にてデータ、検体の管理を行う。ID 番号と氏名との連結情報は CDRもしくは MO のみに保存して難病研究所の金庫内にて保管する。コンピュータ内には個人情報を残さない。同意のない受診者の保存検体は廃棄する。
- 4)保存血球から DNA の抽出を行い、遺伝子多型について解析を行う。
- 5)2006 年健診データおよび 1987 年-2006 年、20 年間のデータの推移に基づき、遺伝子多型や環境因子の影響を検討する。

〈結果と考察〉

1) 健康調査

7月下旬に掛合町住民を対象に健康調査を行った。970名の参加があり、そのうち890名から研究参加の同意を得た。また、570名あまりが20年前の健診の受診歴があった。以上から、1987年健診受診者については転帰調査を行って前向き研究を行い、20年間の変化の検討が可能な570名については、血圧、BMI、コレステロール値などのパラメータの変化に対する遺伝子多型、環境因子の影響の検討、2006年健診受診者全体に関しては今後5-10年の追跡調査を行い、前向きに検討することとした(図1)。



	研究手法	実施状況
87年受診者	前向き研究 (nested case-control, historical cohort)	転帰調査実施中
87, 06年受診者	前向き研究	解析中
06年受診者	横断研究	解析中
	前向き研究	追跡調査(5-10年後) 予定

動脈硬化の進展、高血圧の進展、肥満度の変化、認知症の進展、運動能力の変化、生活習慣病の発症、死亡などにかかわる要因(食事、生活習慣、遺伝因子など)を明らかにする。

図1 本研究のデザイン

## 2) 健診結果に基づく 20 年間の変化

1987年と2006年の健診結果を比較した。まず、受診者の高齢化が目立つ(図2)。また、栄養調査にて、脂肪摂取の増加が目立つことが明らかとなった(表1)。中山間地域の比較的高齢者においても食事の西欧化が進んでいることが伺われた。

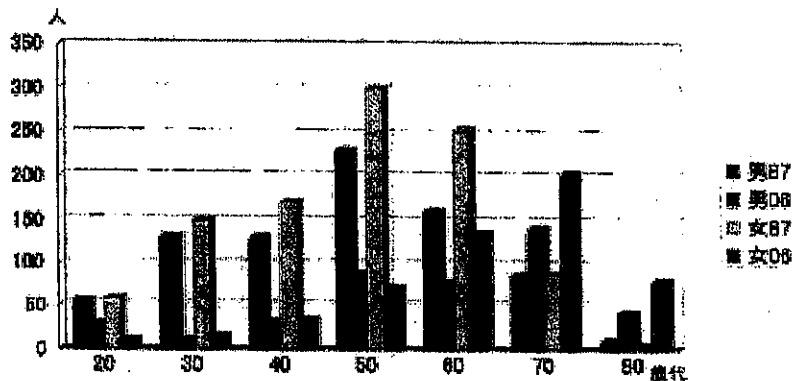


図2 87, 06年健診受診者の年齢分布

表1 栄養調査の比較

60歳代	N	摂取エネルギー	蛋白質	脂肪	糖質
男 87	18	2210 Kcal	76 g	49 g	330 g
06	75	2340	79	55	340
女 87	23	1600	59	42	240
06	133	1910	69	52	290

これに伴って、心血管疾患の主要な危険因子についても、高血圧を除き、肥満や高コレステロール血症の増加がみられる。高血圧が減少傾向なのは、食塩摂取を控えるなどの予防策が浸透してきたためとみられるが、依然として半数近くあるいはそれを越える人が高血圧と診断されており、減塩などをさらに進めることが必要と思われる(表2)。

表2 87年、06年の危険因子の変化

50歳代		N	肥満 ≥25 BMI	高血圧 ≥130/85mmHg	高TC ≥220mg/dL	高血糖 ≥110mg/dL
男	87	290	20%	58%	21%	15%
	06	86	30	40	34	21
女	87	302	27	41	39	9
	06	72	24	36	50	6

60歳代		N	肥満 ≥25 BMI	高血圧 ≥130/85mmHg	高TC ≥220mg/dL	高血糖 ≥110mg/dL
男	87	160	20%	63%	17%	20%
	06	75	26	55	26	19
女	87	254	28	57	47	12
	06	132	26	58	55	9

### 3) 横断的研究

2006年の検診結果を横断的に見る。高血圧は年齢に比例して増加するが、高脂血症の頻度は、特に男性で、若い世代に多い傾向が明らかである。これも食餌習慣の変化によると考えられる(図3,4)。

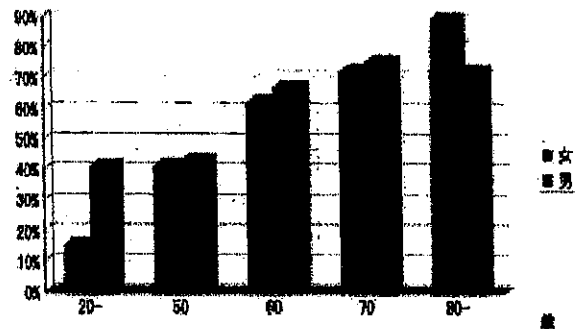


図3 高血圧(掛合町健診、2006)  
(治療中または130/85mmHg以上)

### 4) 今後の展望

現在、いくつかの遺伝子多型を解析しており、20年間の血圧、コレステロール値などの変化と遺伝的体質の関連について、環境因子の影響も考慮しながら解析を進めていく予定である。

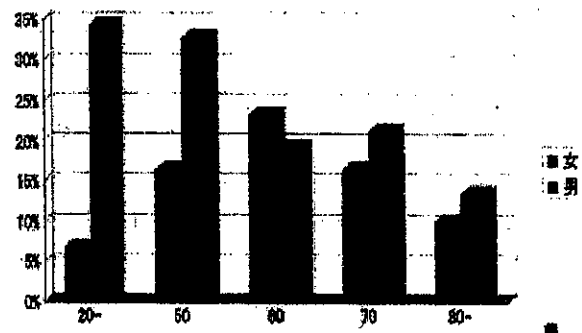


図4 脂質異常(掛合町健診、2006)  
(HDL 40mg/dL未満または中性脂肪150mg/dL以上)

#### 4. 論文発表状況

##### ◆益田順一

###### 学術論文

1. Nagai A, Ryu JK, Tarashima M, Tanigawa Y, Wakabayashi N, McLarnon JG, Kobayashi S, Masuda J, Kim SU.: Neuronal cell death induced by cystatin C in vivo and in cultured human CNS neurons is inhibited with cathepsin B. *Brain Res* 2005;1066:120-128.
2. 長井 篤、益田順一、山口修平、小林祥泰：骨髄間葉系幹細胞による脳出血再生医療。分子脳血管病 2006;5:429-435
3. 長井篤、野津吉友、福間恵美、寺嶋正治、山口修平、柴田宏、益田順一：プロテアーゼとプロテアーゼインヒビター—髄液中システインプロテアーゼおよびシスタチンC濃度と中枢神経疾患の関連性—。島根医学検査 2006;34:1-8.

##### ◆塩飽邦憲

###### 学術論文

1. Katsube T, Imawaka N, Kawano Y, Yamazaki Y, Shiwaku K, Yamane Y: Antioxidant flavonol glycosides in mulberry (*Morus alba*) leaves isolated based on LDL antioxidant activity. *Food Chemistry* 2006;97:25-31.
2. Fujihara J, Yasuda T, Shiwaku K, Takeshita H: Frequency of a single nucleotide (A2317G) and 56-bp variable number of tandem repeat polymorphisms within the deoxyribonuclease I gene in five ethnic populations. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:1188-1191.
3. Fujihara J, Shiwaku K, Yasuda T, Yuasa I, Nishimukai H, Iida R, Takeshita H. Variation of interleukin 8 -251 A>T polymorphism in worldwide populations and intra-ethnic differences in Japanese populations. *Clin Chim Acta* 2007;377:79-82.
4. Yang J, Shiwaku K, Nabika T, Masuda J, Kobayashi S: High frequency of cardiovascular risk factors in overweight adult Japanese with body mass indexes of 23.0-24.9: A comparison of older and younger age groups. *Arch Med Res* 2007;38:337-344.
5. Nogi A, Yang J, Li L, Yamasaki M, Watanabe M, Hashimoto M, Shiwaku K. Plasma n-3 polyunsaturated fatty acid and cardiovascular disease risk factors in Japanese, Korean and Mongolian workers. *J Occup Health* 2007;49:205-216.

##### ◆山口修平

###### 著書

1. Yamaguchi S. Novelty-related brain response and its clinical applications. *Functional Neuroscience: Evoked Potentials and Related Techniques, Chapter 10, (Supplements to Clinical Neurophysiology, Vol. 59), (eds, Barber C, Tsuji S, Tobimatsu S, Uozumi T, Akamatsu N, Eisen A), Elsevier, Amsterdam, 67-74, 2006.*

###### 学術論文

1. Bokura H, Kobayashi S, Yamaguchi S, Iijima K, Nagai A, Toyoda G, Oguro H, Takahashi K. Silent brain infarctions and subcortical white matter lesions increase the risk for stroke, cardiovascular diseases, and vascular death: Prospective cohort study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2006;15:57-63.
2. Anne-Sophie Pirson, Thierry Vander Borgh, Koen Van Laere, K. Takahashi, S. Yamaguchi: Age and Gender Effects on Normal Regional Cerebral Blood Flow. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1161-1163.
3. Oguro H, Kobayashi S, Takahashi K, Abe S, Toyoda G, Iijima K, Bokura H, Yamaguchi S. Effect of one-shot intravenous 0.42 mega units urokinase therapy in acute ischemic stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2006;15:8-13.
4. Kono S, Suzuki H, Takahashi K, Takahashi Y, Shirakawa K, Murakawa Y, Yamaguchi S, Miyajima H. Hepatic iron overload associated with a decreased serum ceruloplasmin level in a novel clinical type of aceruloplasminemia. *Gastroenterol* 2006;131:240-245.
5. Oguro H, Yamaguchi S, Abe S, Ishida Y, Bokura H, Kobayashi S. Differentiating Alzheimer's disease from subcortical vascular dementia with the FAB test. *J Neurol* 2006;253:1490-1494.
6. Takahashi K, Yamaguchi S, Bokura H, Kobayashi S. The metabolic syndrome increases a risk for ischemic stroke in women but not in men: A cohort study in Japanese population. *Intern Med* 2007;46:643-648.
7. 山口修平：神経年齢 アンチ・エイジング医学(日本抗加齢医学会雑誌) 2006;2:32-37.
8. 山口修平：認知機能と事象関連電位 認知神経科学 2006;8:50-55.
9. 山口修平、卜蔵浩和、高橋一夫：脳血管障害の治療の進歩 神経治療学 2006;23:357-360.
10. 山口修平、松原美和：釣藤散 日本臨牀 2006;64:612-616.
11. 豊田元哉、山口修平：脳卒中と脳血管性認知症 老年医学 2006;44:1427-1432.
12. 卜蔵浩和、小林祥泰、山口修平、高橋一夫、飯島猷一、長井篤、小黒浩明：糖尿病合併脳卒中の臨床的特徴と予後 -Japanese Standard Stroke Registry Study (JSSRS)の結果より - 脳と神経 2006;58:135-139.
13. 長井篤、益田順一、山口修平、小林祥泰：骨髄間葉系幹細胞による脳出血再生医療 分子脳血管病 2006;5:33-39.
14. 佐藤幸恵、小黒浩明、村上 陽、安部哲史、山口修平、小林祥泰：食道内 pH モニターによる Sarpogrelate の胃食道逆流抑制効果の検討 -経管栄養施行下の神経疾患高齢患者における pilot study- 日本老年医学会雑誌 2006;43:492-497.
15. 高橋一夫、卜蔵浩和、飯島猷一、長井 篤、山口修平、小林祥泰：メタボリックシンドロームと脳梗塞発症における男女差 脳卒中 2006;28:527-530.
16. 山口修平：無症候性脳梗塞の意義と対策 島根医学 2007;26:212-220.
17. 卜蔵浩和、山口修平：事象関連電位による前頭葉抑制機能研究 臨床脳波 2007;49:90-96.

◆並河徹

学術論文

1. Yamazato M, Ohya Y, Nakamoto M, Sakima A, Tagawa T, Harada Y, Nabika T, Takishita S. Sympathetic hyperreactivity to air-jet stress in the chromosome 1 blood pressure quantitative trait locus congenic rats. *Am J Physiol* 2006;290:R709-R714.
2. Zhang SY, Shibata H, Karino K, Wang BY, Kobayashi S, Masuda J, Nabika T. Comprehensive evaluation of genetic and environmental factors influencing the plasma Lp-PLA<sub>2</sub> activity in a Japanese population. *Hypertens Res* 2007;30:403-409.