

17 環境要因との相互作用を考慮した動脈硬化性疾患感受性遺伝子の同定とその影響力の検討

研究代表者名：三木哲郎¹

共同研究者名：上島弘嗣²、小原克彦¹、名倉 潤¹、田原康玄³

施設名：愛媛大学大学院医学系研究科加齢制御内科学¹、滋賀医科大学福祉保健医学講座²、愛媛大学大学院医学系研究科統合医科学³

統合研究

統合研究へは、愛媛県下の2つのコホートについてエントリーしている。このうち松山市内の大規模 A 企業従業員と対象とした職域コホートからは 1379 例を登録した。対象者の平均年齢は 48 ± 11 歳、男性が 91.8% であった。ベースライン調査は平成 15 年度に実施し、年間 4 回に分けて行われる健診を利用した。統合研究のアウトラインがほぼ出来上がってからの調査であったため、規定に沿って必要な臨床検査・標準問診票に関する調査項目を提供できた。また、運動量調査(問診票)、ならびに栄養調査(100 項目版)も併せて実施し、これらの調査結果も統合研究に提供した。当該コホートの疾患発症追跡調査については、年 4 回(平成 19 年度からは 2 回)の健診時にアンケートによるスクリーニングを実施するとともに、産業医を通じた調査も平行して行っている。産業医は、研究代表者の講座から派遣しているため、緊密な連携体制の下で追跡調査を実施できている。退職者に関しては、個人宛に年 1 回アンケートを郵送することでイベントの発症を追跡している。回答がない場合は繰り返し発送するなどして追跡精度を高めている。企業から個人情報の提供を受けていないため、退職後の追跡に関して同意が得られなかった場合は脱落ケースとして取り扱っている(平成 19 年度で 146 例)。医療機関における採録は、研究代表者の講座から派遣している医師が行っており、精度の高い調査が可能となっている。平成 18 年度までのイベントデータを含む追跡調査結果は統合研究に提供済みである(死亡数 4 例、脳卒中 4 例、心筋梗塞 11 例)。19 年度分については、19 年 12 月に企業健診時の追跡調査を終え、その後 20 年 3 月にかけて退職者に対する追跡調査を行った。現在、進めている医療機関での採録結果(脳卒中 5 例、心筋梗塞 3 例)がまとめ次第、19 年度分のイベントデータを提供する予定である。

上記とは別に、愛媛県島嶼部の B 村から一般地域住民 162 例を統合研究に登録した。対象者の平均年齢は 72 ± 9 歳、男性が 25.9% であった。ベースライン調査は平成 14 年度に実施し、運動量調査と栄養調査も併せて実施した。当該コホートの疾患発症追跡調査は、年 1 回の住民健診を利用したアンケートとともに、旧村営診療所の保健師・医師からの聞き取りを行っている。島嶼部である特性から、追跡調査の悉皆性は極めて高く、医療機関も限られていることから安定的な採録が行えている。平成 18 年度までのイベントデータを含む追跡調査結果は統合研究に提供済みである(死亡数 11 例、脳卒中 1 例、TIA 1 例)。19 年度分については、19 年 7 月の健診時に追跡調査を終え、現在、A 企業コホートとともに進めている医療機関での採録(脳卒中 2 例、心筋梗塞 1 例)結果がまとめ次第、19 年度分のイベントデータを提供する予定である。

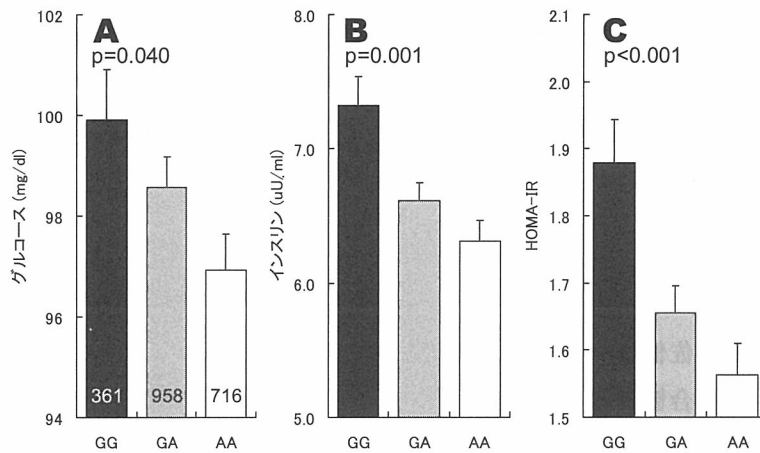


図 GCKR rs780094 多型と血糖値 (A), インスリン (B), ならびに HOMA 指数 (C) との相関

個別研究

統合研究における疾患感受性遺伝子解析の基盤情報を得る目的で、種々の候補遺伝子について、愛媛県ならびに滋賀県のコホートを対象に検討を進めている。本年度は、愛媛県のコホートを対象に、グルコキナーゼ調節因子遺伝子 (GCKR; glucokinase (hexokinase 4) regulator) rs780094 多型と血糖値ならびにインスリン抵抗性との相関を検討した。最近の遺伝子解析技術の劇的な進歩により、糖尿病をはじめとして多くの疾患感受性遺伝子が明らかとなっている。GCKR 遺伝子もその1つであり、欧米人を中心として糖尿病や血糖値との相関が報告されているが、日本人を含むアジア人を対象とした成績はみあたらない。そこで本研究において、愛媛県下の一般地域住民 2035 例を対象に GCKR 遺伝子 rs780094 と血糖値との相関について検討したところ、年齢や血圧、体重といった交絡因子を調整した重回帰分析において、rs780094 多型の AA 型は空腹時血糖値に対する有意な負の説明変数であることが示された ($\beta = -0.067$, $p = 0.016$)。同様に空腹時血中インスリン (GA; $\beta = -0.072$, $p = 0.005$, AA; $\beta = -0.098$, $p < 0.001$) や HOMA 指数 (GA; $\beta = -0.077$, $p = 0.004$, $\beta = -0.104$, $p < 0.001$) との間にも有意な相関が認められ、A アレルがこれら指標の独立した負の説明変数となることが明らかとなった。随時採血者も含めた 2865 例を対象とした検討では、糖尿病 (空腹時血糖 126mg/dl 以上、または随時血糖 200mg/dl 以上、あるいは服薬者) に対する AA 型のオッズ比は 0.691 (0.501~0.953)、 $p = 0.024$ であった。

GCKR 遺伝子 rs780094 多型が、日本人において糖尿病あるいは関連する血液指標の感受性遺伝子となることが示された。統合研究のデータを活用するなどして、日本人におけるエビデンスを蓄積することで、疾患感受性遺伝子として確立されることが期待できる。