

11 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

目的と概要

地域集団や職域集団における心血管系イベントの発症因子や予測マーカーについて、特に遺伝因子自体や遺伝一環境相互作用について明らかにする目的で、2003年から愛媛県松山市内の大規模 A 企業従業員と対象に JALS プロトコルに基づいた長期縦断疫学研究を進めている。同時に、愛媛県島嶼部 B 村の一般地域住民を対象とした疫学研究も進め、JALS 統合研究では両コホートからベースラインデータと発症追跡データとを提供するとともに、個別研究では疾患感受性遺伝子に関する検討を行っている。

ベースラインデータの調査方法

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(平均年齢 48 ± 11 歳、男性 91.8%)。ベースライン調査は平成 15 年度に年間 4 回に分けて行われる職員健診を利用して行い、統合研究の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、運動量調査(問診票)、ならびに栄養調査(100 項目版)の結果を提供した。B 村から一般地域住民 162 例を統合研究に登録した(72 ± 9 歳、男性 25.9%)。ベースライン調査は住民健診の機会を利用して平成 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。調査時に得た採血のうち、血漿成分は将来のマーカー測定のために冷凍保存している。血球成分からは DNA を抽出し遺伝子解析に用いている。

追跡調査の実施

職域コホートの疾患発症追跡調査については、年 2 回(平成 18 年度までは年 4 回)の職員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、研究代表者の医局から派遣している産業医を通じた調査も実施し、遺漏のないように配慮している。退職者について、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。

地域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い。

いずれのコホートにおいても、医療機関における採録は、主に研究代表者の医局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。医師派遣のない医療機関については問診票を郵送し、担当医に記入を依頼している。

平成 20 年度の追跡調査については、職域コホートについては 20 年 12 月に企業健診時の基本調査を終

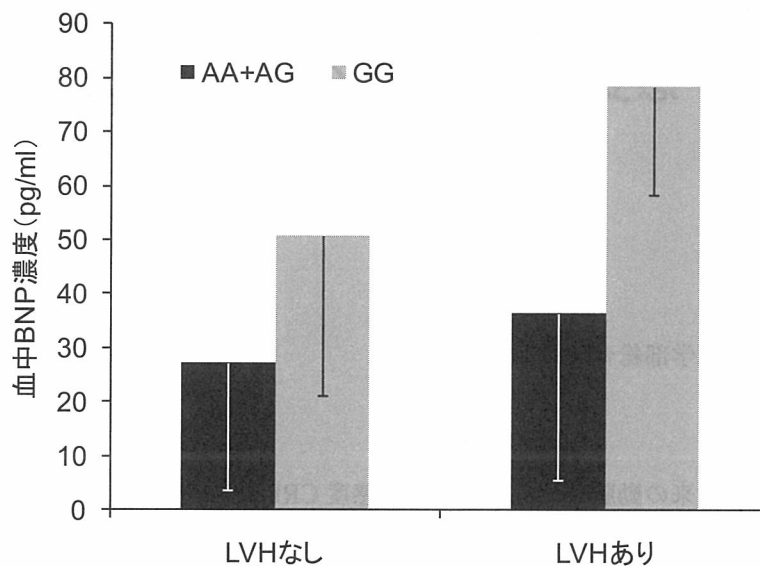


図1 左室肥大とBNP濃度との相関に対するNPPB rs632793多型の交絡

え、その後20年3月にかけて未回答者や退職者に対する追跡調査を行った。地域コホートについては、9月の住民健診時に基本調査を終え、その後に保健師や医師からの聞き取りを行った。両コホートで疾患発症が疑われた例について、現在、医療機関での採録を進めている（脳卒中4例、心筋梗塞5例）。

個別研究

近年の飛躍的な遺伝子解析技術の進歩により、疾患や血液マーカーと相関する遺伝因子(感受性遺伝子)が欧米と中心として相次いで同定されている。最近、脳性ナトリウムペプチド(BNP)濃度と相関するSNPとして、NPPB (natriuretic peptide precursor B) のrs632793が同定された。BNPは心機能マーカーとして広く用いられていることから、BNPレベルと相関する遺伝因子の解明と影響力との評価は、BNPの臨床的意義を正確に把握するうえで必要不可欠である。そこで本研究では、rs632793とBNPとの相関について日本人における交差妥当性を検証するとともに、心機能マーカーとしてのBNPの臨床的意義に対する遺伝子多型の交絡を、疫学的手法により検討した。

一般地域住民602例を対象とした検討から、rs632793多型ごとの血中BNP濃度はAA(n=461)28±25、AG(n=120)33±27、GG(n=15)56±30pg/mlであり、Gアレルキャリアで有意な高値を認めた(p=2.4*10⁻⁵)。BNPに対する重回帰分析から、心電図上の左室肥大(LVH)(β=0.101、p<0.014)に加え、年齢(β=0.363、p<0.001)、BMI(β=-0.148、p<0.001)、ヘマトクリット(β=-0.100、p=0.034)、尿素窒素(β=-0.102、p=0.108)、利尿薬服用(β=0.132、p=0.001)などの交絡因子を調整してもNPPB遺伝子多型はBNP濃度の独立した説明因子であった(GG:β=0.162、p<0.001)。LVHを有するケースでは有意なBNP高値を認めた(肥大あり78例:38±31、肥大なし518例:28±24pg/ml、p=0.0009)。しかし、LVHのないケースであっても、GG多型群(51±30pg/ml)ではLVHを有するGA/AA多型群よりも高いBNP値を呈した(36±4pg/ml)(図1)。

日本人において、NPPB rs932793多型が血中BNP濃度の独立した説明因子であることが示された。GG多型群では、左室の肥大が無くても極めて高いBNP値を示したことから、BNPを心機能マーカーとして正しく用いるには、NPPB遺伝子情報の活用が必須であることを明示する貴重な成績といえる。