

長寿医療研究委託費

総括研究報告書

老化・老年病発症要因としての遺伝因子及び環境因子の相互作用 に関する縦断的研究

研究代表者 下方浩史 国立長寿医療センター研究所疫学研究部長

研究要旨 無作為抽出された大規模な地域住民の集団を対象に、数多くの老化・老年病関連遺伝子多型のタイピングを行い、また疾患の発症、関連マーカーおよび詳細な背景因子の調査を行い、遺伝子多型解析を進めた。本研究の基幹調査である「国立長寿医療センター老化に関する長期縦断疫学調査(NILS-LSA)」は国立長寿医療センターにて平成9年11月に開始された。平成11年度に2,267名のコホートを完成させ、新たな参加者を加えながら2年ごとの繰り返し調査を行っている。平成20年7月に第5次調査を終了し、引き続いて第6次調査を実施している。今年度は新たにタイピングを行った22遺伝子多型について、第1次からの縦断的データを用いて、脳梗塞、認知症、高血圧、糖尿病の罹患の加齢変化に及ぼす影響を網羅的に検討した。またこれまでのタイピングを終えた224種類の老化・老年病関連遺伝子多型について生活習慣と疾患発症の相互関係を網羅的に検討した。遺伝子多型の解析を行った各疾患について認知症（太田）、高血圧症（山田）、脳梗塞（小原）、糖尿病（葛谷）の各分研究者と共同で検討し、その結果、老年病疾患や疾患関連マーカーとの間に多くの有意な関連を示すことができた。老化に関連する疾病予防を効率的に行うための基礎データとして重要な成果となることが期待される。

下方浩史：国立長寿医療センター研究所
疫学研究部長

山田芳司：三重大学生命科学研究支援セ
ンター教授

葛谷雅文：名古屋大学医学部准教授

太田成男：日本医科大学大学院教授

小原克彦：愛媛大学医学部准教授

A. 研究目的

老化の進行や老年病の発症には個人差が大きい。老年病は加齢と環境要因によって発症するが、発症には遺伝的素因が大きく関与している。本研究は地域住民の大規模な集団で疾患感受性遺伝子多型を解析し、背景要因との関連や代表的な

老年病である老年期認知症、高血圧症、脳梗塞、糖尿病、高脂血症の発症、関連マーカーの縦断的变化について明らかにして、その発症予測や予防に役立つ基礎データを提供することを目的としている。特定の遺伝子を持つハイリスクの集団に対してこれらの疾患が発症する前あるいは発症後早期に効果的に対応を行うことで、予防、早期発見・早期治療が可能になり、医療費の低減に役立つものと期待される。

B. 研究方法

対象は長寿医療センターで行われている老化に関する長期縦断疫学調査(NILS-LSA)の観察開始時 40-79 歳の参加者であり、愛知県大府市および知多郡東浦町の住民から無作為抽出されている。第 1 次調査は平成 9 年度に開始し、2,267 名を対象に平成 12 年 4 月に終了した。以後 2 年ごとに背景因子や老年病の発症・進展についての観察を行っている。平成 18 年 7 月から開始した第 5 次調査は平成 20 年 7 月に終了し、引き続いて第 6 次調査を開始している。観察項目は、医学・形態学・運動生理学・栄養学・心理学各分野の専門家により選定された縦断的調査に耐えうる信頼性、妥当性の高いもので、全体では数千項目にも及ぶ。研究当初から対象者のほぼ全員からの血液試料から DNA を分離抽出しており、これらの試料を遺伝子多型の分析に用いるとともに、今後、新たな遺伝子多型の検査項目が増えることを想定して凍結保存している。今年度は新たに 22 種類の老化および老年病の候補遺伝子多型のタ

イピングを行った。これらの候補遺伝子多型と第 1 次調査から第 5 次調査までの縦断的なデータによる認知症、高血圧症、糖尿病、脳梗塞の発症との関連について、一般化推定方程式 (Generalized Estimation Equation, GEE) を用いて年齢および縦断データの自己相関を調整して検討した。またこれまでのタイピングを終えた 224 種類の老化・老年病関連遺伝子多型について生活習慣と疾患発症の相互関係を網羅的に検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守して行っている。本研究は国立長寿医療センター倫理委員会での研究実施の承認を受けて実施し、調査の対象者全員から遺伝子検査の実施および検体の保存を含むインフォームドコンセントを得ている。

C. 研究結果

平成 18 年 7 月に開始した第 5 次調査を継続して実施し、平成 21 年 1 月末現在で 613 名の検査が終了している。今年度末までに第 5 次調査 2,419 名についてのデータについてデータ確認および修正を行い、インターネット上にモノグラフを公開する。

(1) 老年期認知症関連遺伝子多型：認知機能と遺伝子多型との関連を検討し、知能指数 (IQ) と簡易認知試験 (MMSE) に Advanced Glycosylation End Product-specific Receptor 遺伝子 Gly82Se 多型に統計的有意差が認められた。Protein Tyrosine Phosphatase-1B 遺伝子 rs718049 多型

(T/C)では、MMSEで $p = 0.009$ と強い有意差が認められた。昨年報告したInsulin-like Growth Factor-1 Receptor 遺伝子rs2229765多型(A/G)による有意差と同様に、糖尿病と関連する遺伝子多型であり、認知症も全身性の疾患であることを示唆する説を支持している。認知機能への影響が知られている喫煙に関して、候補遺伝子多型を網羅的に検討したところ、成人知能検査(WAIS-R-SF)で推定した言語性知能、動作性知能ともにCYP1B1遺伝子rs1056836多型で変異を有する者で喫煙の影響が強く($p=0.0018$, $p=0.0029$)、変異をもつ者では認知機能低下の予防のために禁煙を守ることが特に有効であると推定された。

(2) 脳梗塞関連遺伝子多型：糖尿病の発症との関連が報告されている Sulfonylurea Receptor 1 exon 16(-3C/T)、exon 33 (TCC->GCC, S1369A)のふたつの遺伝子多型は脳梗塞、ラクーナ梗塞の発症と有意に関連していた。日本人の脳梗塞には収縮期血圧の上昇がリスクになるが、血圧が高くなくても脳梗塞が発症する場合も多い。候補遺伝子多型を網羅的に検討したところ、Apolipoprotein A-V 遺伝子 T-1131C 多型の変異群では収縮期血圧の上昇により脳梗塞のリスクは大きく上昇し、脳梗塞予防のためには血圧の管理が特に重要であることがわかった。

(3) 高血圧症・動脈硬化関連遺伝子多型：今年度にタイピングを行った 22 遺伝子多型と高血圧発症および収縮期・拡張期血圧について縦断的研究に基づくデータを検討した。その結果、SORBS1 682A→G (Thr228Ala, rs2281939) 多型および GCK -30G→A (rs1799884) 多

型は女性において、WISP1 2364A→G (rs2929970) 多型は男性において高血圧発症に関与することが示唆された。肥満は高血圧のリスクであるが、肥満であっても血圧が高くない者も多い。こうした体質の違いを検討するために高血圧症の発症について候補遺伝子多型と肥満との相互作用を検討した。その結果ミトコンドリア遺伝子 MT13928 の多型で、C群では BMI が高くても高血圧のリスクはそれほど上がらないが、G群では肥満が高血圧症の強いリスクであることが明らかになった。

(4) 肥満・糖尿病関連遺伝子多型：Coagulation factor VII 遺伝子 R353Q 多型、Low Density Lipoprotein Receptor-related Protein 5 遺伝子 A1330V 多型、Farnesyl Diphosphate Synthase 遺伝子 rs2297480 多型 は糖尿病との関連が認められた。日本人では肥満でなくても2型糖尿病を発症することが多い。糖尿病発症に関しての肥満の影響を左右する遺伝子多型を網羅的に探索した。Sorbin and SH3-domain-containing-1 遺伝子 Thr228Ala 多型の AA 群では肥満により糖尿病のリスクは大きく上昇するが、A/G/GG 群では糖尿病の発症に肥満が関与しないことが明らかになった。

D. 考察

長期にわたる大規模な追跡研究は、老化やさまざまな老年病の予防のための研究に不可欠である。国立長寿医療センターでは長期にわたる縦断疫学研究が実施され、老化に関する様々なデータが収集されつつある。本研究により老年病や老

化に関する障害の発症予測、予防に関する新しい方法論の開発が可能となり、実際の予防医療に役立つトランスレーショナルリサーチとしての発展も期待できる。

NILS-LSA では対象集団の数千項目に及ぶ全集計結果を基礎資料としてインターネット上に公表している (<http://www.nils.go.jp/department/ep/index-j.html>)。このような包括的かつ詳細な老化の基礎データの公開は世界的にも他に例のないものである。各疾患との遺伝子多型との関連については、数多くの専門学術雑誌への発表や学会発表を行っている。本研究のような長期にわたる大規模な追跡研究は、老化やさまざまな老年病の予防のための研究に不可欠である。国立長寿医療センターでは長期にわたる縦断疫学研究が実施され、老化に関する様々なデータが収集されつつある。本研究により老年病や老化に関する障害の発症予測、予防に関する新しい方法論の開発が可能となり、予防医療への発展が期待できる。

E. 結論

老化に関連する疾病予防を効率的に行うために、特定の遺伝的素因を持つ者を発症前に見だし積極的に対処する方法論を開発する疫学的研究を目指して、数多くの老年病関連遺伝子について地域住民を対象に遺伝子、関連マーカーおよび詳細な背景因子の調査を行い、遺伝子多型解析を行った。その結果、疾患罹患や疾患関連マーカーとの間に多くの有意な

関連を示すことができた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

各分担研究報告書に記載した。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし