

五島動脈硬化研究

Goto Atherosclerosis Project

草野洋介、鈴木勇次、前田隆浩

Yosuke Kusano

Yuji Suzuki

Takahiro Maeda

長崎ウエスレヤン大学地域総合研究所紀要

10巻1号

Bulletin of the Research Institute of Regional Area Study

Nagasaki Wesleyan University

2012年3月

五島動脈硬化研究*

草野洋介**, 鈴木勇次**, 前田隆浩***

Goto Atherosclerosis Project

Yosuke Kusano, Yuji Suzuki, Takahiro Maeda

キーワード: 動脈硬化、ホモシステイン、葉酸、CIMT、CAVI

アブストラクト

五島動脈硬化研究から、血中ホモシステイン濃度が動脈硬化に関連していることが示され、血漿葉酸濃度は血中ホモシステイン濃度の独立した決定要因であること、遺伝子多型による影響を超えて生活習慣の違いが血中アディポネクチン濃度に関与していることが示された。今後の研究において、どういった生活習慣が血中ホモシステイン濃度や血中アディポネクチン濃度に関連して行くのか同定していく必要がある。その一つとして我々は葉酸の関与を考えているが、今回、葉酸摂取状況を評価できる指標として赤血球中葉酸濃度が有用であることを明らかにした。今後、赤血球中葉酸濃度を指標とし、葉酸摂取量と動脈硬化の関連を明らかにする予定である。

はじめに

わが国の死因別死亡割合において、死亡原因一位は1951年結核から脳血管疾患になった¹⁾。食塩摂取量の多さにより、高血圧の罹患率が高かったことから脳出血による罹患および死亡の多さを反映している。その後、1970年をピークに脳血管疾患の死亡は減少に転じた。これはかつて脳血管疾患のうち罹患率、死亡率とも80%を占めた脳出血の減少による。それは降圧剤の普及による高血圧の管理、塩分摂取量の減少、CTの開発普及による治療の進歩などが原因であると思われる。そして1981年に戦後一貫として増加してきた悪性新生物が最も死亡が多くなった。平均寿命の伸長、成人男性の80%を1970年代まで超えた喫煙率が背景にある。その後も悪性新生物の死亡は増加し続け現在、全死亡の30%を占めている。また、近年、食

生活の欧米化により、全食品中の脂肪摂取量が戦後10%だったのが25%前後まで増加したことにより動脈硬化性疾患である心筋梗塞、脳梗塞による死亡が増加している。

近年、動脈硬化性疾患の前段階としてメタボリック・シンドロームの概念が提唱された²⁾。内臓脂肪が蓄積すると、血中LDLコレステロールが蓄積、インシュリン抵抗性の増加、動脈硬化を抑制するアディポネクチンの分泌低下、逆に動脈硬化を促進するPAI-1、TNF- α などのアディポサイトカインの分泌が増加する。それに動脈硬化の危険因子である脂質異常症、血圧高値、高血糖が重なれば動脈硬化性疾患の危険性が増すことが分かっている。これまで同様の病態をシンドロームX³⁾、マルチプルリスクファクター症候群、内臓脂肪症候群などと呼ばれてきたが、名称を統一しようという流れの中で、2005年、日本内科学会、日本肥満学会、日本動脈硬化学会、日本糖尿病学会、日本高血圧学会、日本循環器学会、日本腎臓病学会、日本血栓止血学会の8学会が日本におけるメタボリック・シンドロームの診断基準を定めた。

メタボリック・シンドロームのわが国の診断基準は、「内臓脂肪型肥満の基準と内臓脂肪面積100cm²に相当する臍周囲径男性85cm以上、女性90cm以上を満たしたうえで、脂質異常症、血圧高値、高血糖のうち二つ以上が存在するもの」としている。そしてその対策としてメタボリック・シンドロームの概念を取り入れた特定健診・保健指導が開始されている。

近年、動脈硬化の成因としてMTHFR遺伝子多型やホモシステインの関与が解明されてきた。しかし具体的に動脈硬化の成因に関する、それらと生活習慣の関与についての研究はまだ数少ない。長崎県の五島列島は約130の島々で構成され、人口は約76,000人である。高齢化が進み、交通が未整

* Received February 29, 2012

** 長崎ウエスレヤン大学 現代社会学部 社会福祉学科、経済政策学科、Faculty of Contemporary Social Studies, Nagasaki Wesleyan University, 1212-1 Nishieida, Isahaya, Nagasaki 854-0082, Japan

*** 長崎大学医歯薬学総合研究科離島へき地医療学講座、Department of Island Community Medicine, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, 205 Yoshikugi, Goto, Nagasaki 853-8691, Japan

備であることから、遺伝的同一性が比較的保たれていると考えられる。また旧市街地、農村部、漁村部など地区により生活習慣が異なる。筆頭著者を含む研究グループは、この五島地区において動脈硬化の成因に関する研究を行ってきた。これまでに発表された研究成果をここに概観し、今後の研究を展望したい。

農漁村部における40歳以上の男女の肥満と心血管危険因子

一連の五島動脈硬化研究に先駆けて青柳⁴⁾らは五島と同じ長崎県の島嶼地区である西彼杵郡大島町（現西海市大島町）において肥満と心血管危険因子の関連について検討を行った。対象は40歳以上の大島町地域在住住民258人（男性85人、女性173人）。心血管危険因子に関しては高血圧、糖尿病、脂質異常症を対象とし、BMI25以上もしくはウエスト周囲径男性85cm、女性90cm、そしてそれら両方を満たす肥満者との関連を調査した。年齢と性を調整して解析した結果、BMI肥満者は脂質異常症と関連し、ウエスト周囲径肥満者は脂質異常症と関連し、双方を満たす肥満者は糖尿病と脂質異常症と関連していた。これらの結果から心血管イベントの防止に肥満予防の重要性が示唆された。

動脈硬化の臨床的指標の同定

原⁵⁾らは、成人に対し、血中ホモシステイン濃度と高感度CRPが男性より女性が有意に高値であり、高感度CRPは若者が高齢者より有意に低値であり、さらにホモシステイン濃度は有意でないが若者が高齢者より低値であることを示した。若者において動脈硬化の指標である平均頸動脈内膜・中膜複合体厚(carotid intima media thickness: CIMT)は女性が男性より有意ではないが低値であり、高齢者では平均CIMTは女性が男性より有意に低値であった。男性女性双方とも平均CIMTは高齢者が若者より有意に高値であった。

これらの結果より血中ホモシステイン濃度と高感度CRPは動脈硬化の成因の指標となることが示され、特に動脈硬化の成立の指標に、若者における測定が有用だということが示された。

動脈硬化の指標としてのCAVIの有用性

門田⁶⁾らは五島市在住住民1,014人において心臓足首血管指数(Cardio Ankle Vascular Index: CAVI)と平均CIMTや血中ホモシステイン濃度な

ど既存の動脈硬化の指標との間の関連について検討した。平均CAVIは男性女性とも年齢と強く関連していた。年齢と性を調整するとCAVIは収縮期および拡張期血圧と関連していた。さらにCAVIは有意に総コレステロール、HbA1c、血中ホモシステイン、CIMTと関連していた。以上よりCAVIは動脈硬化の指標として有用であることが示された。しかし、CAVIを使用した簡便かつ効果的なスクリーニングの確立が今後必要であることも示された。

健康な若者における心血管危険因子と臨床指標の開発

矢倉⁷⁾らは健康な若者における心血管危険因子と臨床指標の開発を試みた。若者において動脈硬化は徐々に進行するので、将来の心血管イベントを防ぐために効果的な予防法が早期から取られる必要がある。そこで平均年齢21.4歳の132人の若者において、血中ホモシステイン濃度と血漿葉酸濃度が平均CIMTと平均CAVIに関連するか調べた。年齢と性別を調整し、重回帰分析を行った結果、血中葉酸濃度のみが有意に血中ホモシステイン濃度と関連していた。年齢と性別を調整したCIMTは総ホモシステイン濃度の五分位間で比較すると有意に、五分位の中で最も総ホモシステイン濃度が高い分位が高値であった。CAVIは男女とも年齢とともに増加したが、他の因子は若者において関連していなかった。その結果、血漿葉酸濃度は血中ホモシステイン濃度の独立した決定要因であり、高ホモシステイン血症が平均CIMTの増加の危険因子であることが示された。また若者において将来の動脈硬化症を防ぐためには食生活が重要であることが示唆された。

血中ホモシステイン濃度とCIMT

高ホモシステイン血症は欧米諸国においては動脈硬化の鍵となる危険因子と考えられてきたが、アジア諸国においてはその役割は同定されていない。高村⁸⁾らはホモシステインと動脈硬化の臨床的指標であるCIMTの関連について調べた。289人の日本人において、総ホモシステイン濃度は男性が女性より高値であり、年齢とともに上昇する。年齢と性別を調整し重回帰分析を行うと血漿クレアチニンが最もホモシステインと関連していた。CIMTも男性が女性より高値であり、年齢とともに上昇していた。年齢と性別を調整したところCIMTに収縮期血圧が有意に関連していた。今回

の結果から年齢と性別に加え、血漿クレアチニンと収縮期血圧がそれぞれ総ホモシステイン濃度とCIMTに関連していることが示された。

離島住民におけるアディポネクチン血中濃度と遺伝子多型

アディポネクチンは脂肪細胞から分泌される生理活性物質アディポサイトカインの一種で、動脈硬化の防止に働く。アディポネクチン遺伝子276G>T多型では、G/G型はT/T型に比べて、高いインスリン抵抗性と血中アディポネクチンの低下が報告されている。アディポネクチンにはHMW-Ad、MMW-Ad、LMW-Adの3種の多量体がありHMW-Adが高い活性を持ち、インスリン感受性との相関が示されている。石橋⁹⁾らは福江島(大離島)住民137名(成人男性59名、女性78名)と4つの小離島住民99名(成人男性49名、女性50名)に対し既往歴、現病歴、喫煙・飲酒習慣などの聞き取り調査や血液検査とともに、総アディポネクチンとアディポネクチン多量体(HMW-Ad, MMW-Ad, LMW-Ad)の血中濃度、Ad遺伝子の276G>T多型の測定を行った。Ad血中濃度は、総アディポネクチンとMMW-Adでは小離島で有意に高く、HMW-Adは小離島で高い傾向にあった。また、総Adと各多量体の血中濃度は年齢とともに上昇し、男性より女性が、喫煙者より非喫煙者が、飲酒者より非飲酒者が有意に高かった。年齢と性別を調整した重回帰分析によると、総アディポネクチン血中濃度は体重、body mass index (BMI)、中性脂肪と負の相関を、HDL-Cと正の相関を認めた。HMW-Ad血中濃度は、体重、腹囲、BMIと負の相関を、HDL-Cと正の相関を認めた。アディポネクチン遺伝子の276G>T多型解析の結果、G/G型が89名、G/T型が84名、T/T型が63名であった。年齢、性別、BMI、TG、HDL-Cを調整した後、総アディポネクチンとHMW-Adの血中濃度をG/G群とG/X群(G/T群+T/T群)で比較した結果、全体及び大離島では有意差を認めなかったものの、小離島では総Ad血中濃度がG/X群(8.2±0.5; mean±SE)に比較してG/G群(6.8±0.5)で有意に低く(p=0.041)、HMW-Ad血中濃度においてもG/G群(3.3±0.4)がG/X群(4.4±0.3)に比べて有意に低かった(p=0.018)小離島でのみ遺伝子多型間に有意差を認めたことから、遺伝子多型による影響を超えて生活習慣の違いがアディポネクチン血中濃度の生理的多型性に関与していることが示唆された。

五島在住地域住民における血中ホモシステイン濃度と動脈硬化の関連

高ホモシステイン血症は心血管疾患の重要な独立した危険因子であるが、血漿ホモシステイン濃度と動脈硬化の関連については意見が分かっている。そこで中里¹⁰⁾らは五島在住者1,560人と本土(雲仙市)在住者285人、計1,845人に対して既往歴、現病歴、喫煙・飲酒習慣などの聞き取り調査や一般的な血液検査と共に血漿ホモシステイン濃度と臨床指標、そして血漿ホモシステイン濃度と関連することが分かっているホモシステイン代謝経路の律速酵素であるmethylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 遺伝子677番のCからTへの変異(C677T/MTHFR)の有無、CIMT、CAVIの測定を行った。重回帰分析の結果CAVIは有意に血漿ホモシステイン濃度と関連していたが、CIMTは関連していなかった。血漿ホモシステイン濃度は年齢、就職期血圧、HDLコレステロール、クレアチニン、C677T/MTHFR、喫煙歴、アルコール摂取と有意に関連していた。そして人口1,000人未満の小離島、人口1,000人以上の大離島、本土の三群において検討を行ったところ、C677T/MTHFRの有無は居住地域間で有意差はみられなかったが、血漿ホモシステイン濃度は有意に小離島が他地域よりも高く、ついで大離島、本土の順であった。上記の血漿ホモシステイン濃度と関連していた年齢、収縮期血圧、HDLコレステロール、クレアチニン、C677T/MTHFR、喫煙歴、アルコール摂取のうちC677T/MTHFR以外の因子で調整しても有意に小離島が高く、次いで大離島、本土の順であった。MTHFRの677番遺伝子にはCC型、CT型、TT型が存在するが、MTHFR酵素活性が正常なCC型、CT型と低下するTT型に分け解析すると、CC型、CT型、TT型ともに血漿ホモシステイン濃度は小離島が最も高く、ついで大離島、本土の順であったが、小離島と大離島においては、CC型、CT型とTT型の二群に分け検討するとホモシステイン濃度は、CC型、CT型がTT型より有意に高かった。

本研究において交絡因子で調整した後も、ホモシステイン濃度に地域差がみられ、それぞれの居住地域の環境因子による差と考えられた。特にホモシステイン濃度が高い小離島特有の生活習慣が影響していると考えられた

赤血球中葉酸とホモシステインとの関連

これまでの研究から動脈硬化に影響を与えるホ

ホモシステイン濃度差に葉酸摂取が関連している事が示唆された。葉酸摂取量は食事調査では計測が難しく、血漿中濃度は直近の食事の影響が大きい。そこで前田らは、過去2-3ヶ月の平均の葉酸摂取量を表すとされる赤血球中葉酸に注目した。赤血球中葉酸は、わが国ではほとんど測定されていない。本研究は、離島住民の赤血球中葉酸がホモシステインの生理的多型に与える影響について行った。福江島在住者434（男91、女343）名に対し既往歴、現病歴、喫煙・飲酒習慣などの聞き取り調査や赤血球中葉酸および血漿中葉酸を含む血液検査と共に、動脈硬化の指標としてCIMT、CAVIの測定を行った。血漿中葉酸およびlog赤血球中葉酸共に有意に血中ホモシステイン濃度と逆相関した。また、血漿中葉酸とlog赤血球中葉酸は強い正の相関を認めた。血漿中葉酸はBMIや腹囲、中性脂肪、HbA1cに男女とも関連を認めるが、log赤血球中葉酸はホモシステインと血漿中葉酸のみに男女とも関連を認め、log赤血球中葉酸は体格や血清脂質に影響を受けずに葉酸摂取状況を評価できる指標となりうると考えられた。

甲状腺機能と動脈硬化の関連

近年、動脈硬化に関与する因子が解明されてきている。甲状腺機能異常もその一つである。甲状腺機能低下症は脂質異常症と関連があり¹¹⁾、また動脈硬化とも関連がある¹²⁾ことがわかっている。超音波によるCIMにより非侵襲的な動脈硬化度の測定が可能になり、血圧や脂質異常症といった心血管リスクとの関連が示されてきた。長崎らはCIMTが甲状腺機能低下症により肥厚し、低下症の薬物治療を行うと肥厚が減少することを示した。

高村¹³⁾らは、甲状腺機能とCIMTの間の関連を調べるために、40歳以上の甲状腺機能正常範囲内にある五島動脈硬化研究の参加者のうち心血管やその危険因子を持たない643人に対し調査を行った。年齢と性別を調整した重回帰分析の結果、free thyroxine (fT4) は有意に中性脂肪、CIMT、甲状腺刺激ホルモン (TSH) と関連していた。甲状腺刺激ホルモンはHDLコレステロール、HbA1c、CIMT、fT4と有意に関連していた。交絡因子を調整したときfT4は有意にCIMTのみと関連していた、また甲状腺刺激ホルモンは有意にHDLコレステロール、HbA1c、CIMTと関連していた。これから、甲状腺機能が正常範囲内の被験者においてCIMTが甲状腺機能と独立して関連していること

が示された。これにより甲状腺機能が正常範囲内だが低値であると心血管リスクが増加することが示唆された。

考察

これまでの五島動脈硬化研究において次のことが示唆された。

1. BMI肥満者は脂質異常症と関連し、ウエスト周囲径肥満者は脂質異常症と関連し、双方を満たす肥満者は糖尿病と脂質異常症と関連していた。これらの結果から心血管イベントの防止に肥満予防の重要性が示唆された。
2. 血中ホモシステイン濃度と高感度CRPは動脈硬化の成因の指標となることが示され、特に動脈硬化の成立の指標に、若者における測定が有用だということが示された。
3. CAVIは収縮期および拡張期血圧、総コレステロール、HbA1c、血中ホモシステイン濃度、CIMTと関連していたことからCAVIは動脈硬化の指標として有用であることが示された。
4. 血漿葉酸濃度は血中ホモシステイン濃度の独立した決定要因であり、高ホモシステイン血症が平均CIMTの増加の危険因子であることが示された。また若者において将来の動脈硬化症を防ぐためには食生活が重要であることが示唆された。
5. 年齢と性別に加え、血漿クレアチニンと収縮期血圧がそれぞれ総ホモシステイン濃度とCIMTに関連していることが示された。
6. 小離島でのみ遺伝子多型間に有意差を認めたことから、遺伝子多型による影響を超えて生活習慣の違いがアディポネクチン血中濃度に関与していることが示唆された。
7. 血漿中葉酸はBMIや腹囲、中性脂肪、HbA1cに男女とも関連を認めるが、log赤血球中葉酸はホモシステインと血漿中葉酸のみに男女とも関連を認め、log赤血球中葉酸は体格や血清脂質に影響を受けずに葉酸摂取状況を評価できる指標となりうると考えられた。
8. 甲状腺機能が正常範囲内の被験者においてCIMTが甲状腺機能と独立して関連していることが示された。これにより甲状腺機能が正常範囲内だが低値であると心血管リスクが増加することが示唆された。

これまでの五島動脈硬化研究から、血中ホモシステイン濃度が動脈硬化に関連していることが示

され、血漿葉酸濃度は血中ホモシステイン濃度の独立した決定要因であること、遺伝子多型による影響を超えて生活習慣の違いが血中アディポネクチン濃度に関与していることが示された。今後の研究において、どういった生活習慣が血中ホモシステイン濃度や血中アディポネクチン濃度に関連して行くのか同定していく必要がある。その一つとして我々は葉酸の関与を考えているが、今回、葉酸摂取状況を評価できる指標として赤血球中葉酸濃度が有用であることを明らかにした。今後、赤血球中葉酸濃度を指標とし、葉酸摂取量と動脈硬化の関連を明らかにする予定である。更に他の生活習慣と動脈硬化の関連に関する研究を今後も展開する予定である。

また、同時に甲状腺機能が正常範囲内だが低値であると動脈硬化が増加することが示唆された。このように内分泌機能が動脈硬化の形成に関連している可能性があり、さらに今後研究を進めていく予定である。

なお本研究は長崎ウエスレヤン大学地域総合研究所の特別研究助成（2011年度）を受け行った。

参考文献

- 1) 平成21年人口動態統計
- 2) メタボリック・シンドローム診断基準検討委員会:メタボリックシンドロームの定義と診断基準. 日本内科学会雑誌, 94,188-203,2005
- 3) Reaven GM: Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes, 37,1595-1607,1988
- 4) Aoyagi K et al: Obesity and Cardiovascular Risk Factors among Men and Women Aged 40 Years and Older in a Rural Area of Japan. J Physiol Anthropol, 25, 371-375,2006
- 5) Hara T et al: Evaluation of clinical markers of atherosclerosis in young and elderly Japanese adults. Clin Chem Lab Med, 44(7),824-829, 2006
- 6) Kadota K et al: Availability of Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) as a Screening Tool for Atherosclerosis. Circ J,72,304-308, 2008
- 7) Yagura C et al: Evaluation of Cardiovascular risk factors and related clinical markers in healthy young Japanese adults. Clin Chem Lab Med, 45(2), 220-225, 2007
- 8) Takamura N et al: Determinants of plasma homocysteine levels and carotid intima-

media thickness in Japanese. Asia Pac J Clin Nutr, 16(4), 698-703, 2007

- 9) Multimers and adiponectine gene 276G>T polymorphism in the Japanese population residing in rural areas. Clin Chem Lab Med,, 45(11), 1457-63, 2007
- 10) Nakazato M et al: The association between atherosclerosis and plasma homocysteine concentration in the general population residing on remote islands in Japan.
- 11) Duntas LH: Thyroid disease and lipids. Thyroid, 12(4),287-93, 2002
- 12) Vanhaelst et al: Coronary artery disease in hypothyroidism. 14;2(7520):800-2,1967
- 13) Takamura N et al: Thyroid function is associated with carotid intima-media thickness in euthyroid subjects. 204(2), e77-e81, 2009

