

## 【第86回生涯教育講座】

## 島根大学疾病予知予防研究拠点

## —ユニークな疫学研究を目指して—

なび か とおる  
並 河 徹

キーワード：コホート研究，遺伝子多型，ソーシャルキャピタル，生活習慣病

## 1. はじめに

島根大学では，学部横断的な教員で構成する「疾病予知予防研究拠点」を起ち上げ，大規模なコホート研究を実現するための基礎作りを開始した。本稿では，その概要について述べたい。

## 2. 疫学的研究の現状と必要性

疫学研究には4つの方法論がある（図1）。横断的研究とは，ある時に行った健診で集めた対象者について，その時点での血圧とその時点での心肥大の程度の関連を調べる，といった手法であり，たとえ関連が見つかったとしても「血圧」と「心肥大」はどちらが原因でどちらが結果か論理的に言及することはできない。後ろ向き研究（患者対照研究）では，現在肝硬変のある患者群とない対照群を設定し，10年前に「遡って」飲酒量を両群で比較するという手法である。この場合，「飲酒量」の方が時間的に先であるので，もし両群で10年前の飲酒量に差があれば，それが原因で肝硬変は結果だと推定できる。しかし，この場合は患者群と対照群を人為的に選ぶため何らかのバイアス

がかかるおそれがある。また，10年前に肝硬変（あるいはその兆候や基礎疾患）がなかったかどうか不明のことが多いため，因果関係にも疑いが残る。これに対して前向き研究では，年齢などの要因を考慮の上で，ある時点で無作為に住民を抽出して（これをコホートと呼ぶ）喫煙の程度を調べ心筋梗塞やその基礎疾患についての情報も確認しておく。10年間追跡調査して心筋梗塞発症者を把握し，（他の条件を揃えた状態で）喫煙量の多かった者がより多く心筋梗塞になったかどうかを調べる。これは最も信頼性の高い方法だが，心筋梗塞のように罹患率が数千人にひとりといった疾患の場合には非常に規模の大きなコホートを準備する必要があり，また，長期にわたる追跡をする必要があるため，コストや時間の面で大変な方法論である。最後の介入研究は，食塩摂取を制限したグループとしていないグループで10年後に血圧上昇を比較するというものであり，前向き研究より更に確度は高くなるが，コストや労力も更に要求される。

循環器系疾患をターゲットとした前向き研究として最も有名なものがフラミンガム研究である。60年前に米国東海岸のマサチューセッツ州フラミンガムで始められたもので，現在も継続されており，高コレステロール血症が虚血性心疾患の危険

Toru NABIKA

島根大学医学部病態病理学

連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1

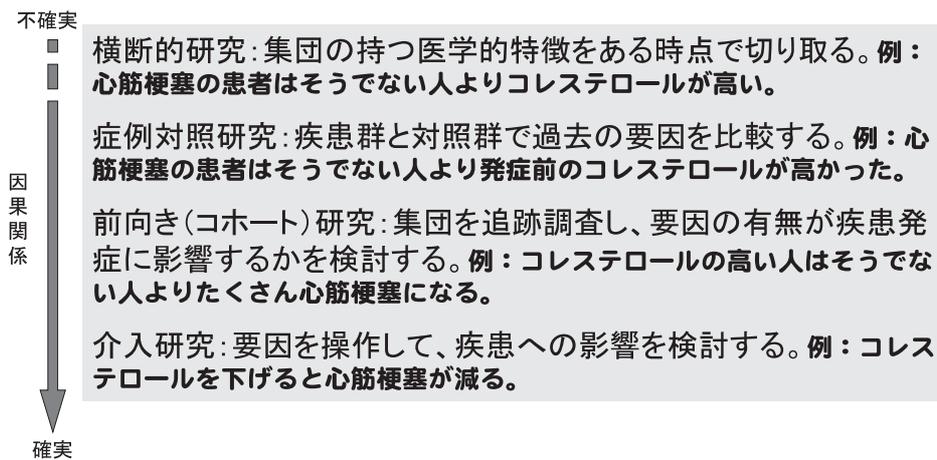


図1 疫学的研究の方法論

因子になることなど、重要な発見が数多くなされている。日本で最も有名な前向き研究は久山町研究であろう。福岡市近郊で脳血管障害を主なターゲットとして1961年に開始されたが、現在ではより広い生活習慣病をターゲットに継続されており、高い剖検率と追跡率を誇っている。

近年、生活習慣病の素因遺伝子同定を目指す研究がめざましい進展を遂げ、いくつかの候補遺伝子も明らかにされてきた。全ゲノムに散在する50万から100万個の Single-nucleotide polymorphism (SNP, スニップと呼んでいる) を数千から数万人のヒトを対象に調べて、心筋梗塞や脳梗塞、糖尿病、高血圧などの生活習慣病のリスクになる遺伝子配列の個人差(遺伝子多型)を探し出そうという試みで、技術的側面や統計的解析の面では大変な研究である。しかし、これらは原理的には従来から行われている疫学的研究の枠組みを利用したものであり、その多くは後ろ向き研究(患者対照研究)の方法論を用いている。また、そのほとんどはアメリカやヨーロッパにおいてヨーロッパ系(あるいはアフリカ系)の人種を対象に行われた研究であり、その成果がそのまま日本人に適用できるとは限らない。したがって、こ

のような方法で見つかった候補遺伝子(多型)については、日本において前向き研究で確認していくことが必要となる。しかし、これらの遺伝子多型の影響は非常に小さく、おそらく10万人を越えるコホートを10年くらい追跡しなければ十分な解析が出来ないだろうと思われる。無論、これは単独の施設では困難であり、コンソーシアムを組んで大規模な共同研究として実施して行かざるを得ない。

### 3. 疾病予知予防研究拠点のコンセプト

島根大学は、高齢化の進む中山間地を多くかかえる島根県に立地している。そのことは多くの研究分野でハンディとなるが、住民の協力を得て長期にわたる追跡調査を行う必要のある上記のような疫学的研究では、住民の流動性が低く、協力も得やすいことから逆にメリットになりうる。また、高齢化が急速に進むこの地域では、生活習慣病の予防を通じて健康長寿を実現していくことが地域貢献につながる。つまり、島根県で前向き研究のコホートを起ち上げて研究を進めていくことは島根大学の立地を活かし地域社会に貢献するひとつの有力な道である。しっかりしたコホートが確立

できれば、いろいろな医学分野、特に臨床系各分野の研究に有益であり、多くの研究者、臨床家に参加してもらうことが出来る。さらに、医学分野に限らず、地域を対象とする人文社会科学的な研究者の参加も可能である。このような重層的学際的な研究チームが形成されれば、島根大学発のユニークな研究に結実する可能性も出てくる。

このような見地から、我々は、2008年から生物資源科学部、法文学部の研究者とともに、疾病予知予防研究拠点を起ち上げることとなった(図2)。これは、県内の中山間地にてコホート研究の基礎づくりを行うものだが、その基本的なコンセプトは以下の通りである。

A. コホートを対象とした学際的な研究を実現する。

医学分野に限定しても、動脈硬化や高血圧をベースにした循環器疾患に加えて、肥満、インスリン抵抗性およびメタボリック症候群、慢性閉塞

性肺疾患(COPD)、慢性腎臓病、骨粗鬆症、認知症など今回のコホート研究のターゲットとして数多くの疾患を対象に多くの研究者、臨床家に参加してもらっている。さらに、本研究では、人文社会科学系の研究者と医学系の研究者の間で共同研究を進め、これまであまり対象とされなかった「ソーシャルキャピタル」と健康との関連についての研究を進めることを大きな特徴とする。これまで日本で進められてきた疫学研究は、やはりどうしても医学系研究者の視点のみで進められてきた面があるため、これは本研究の大きな特徴となっている。

B. 付加価値の高いコホート確立を目指す。

循環器、代謝系疾患を主なターゲットとし、通常のコホート研究では測定しない項目、収集しない情報を集めることで、付加価値の高いコホートとする。これらの検査は、島根大学医学部の多くの研究者、技師の協力の下に行っている。これら

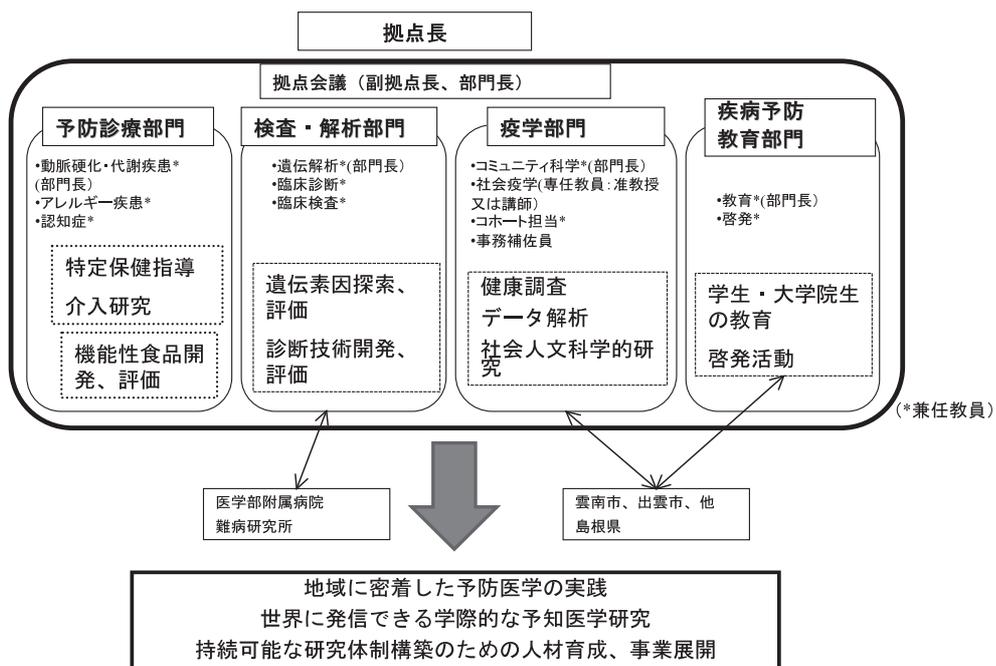


図2 疾病予知予防研究拠点組織図

のデータは個人情報を外したあとデータベースに統合し、一括して管理する予定で、島根大学の研究者が積極的に利用できる体制の整備を進めている。

C. 「遺伝子多型」から「環境因子」, 「ソーシャルキャピタル」まで幅広い要因を総合的に解析する。

生活習慣病の発症, 進行には, 遺伝因子の他, 環境因子の関与が大きいことが知られている。そのため, 本研究では研究参加者の同意を得て血液から DNA を抽出し, 「遺伝子の個人差」である SNP の解析を行うとともに, 食事や運動などの生活習慣や地域住民どうしの信頼関係まで幅広い要因について総合的な検討を加えることを目指している。

D. 機能性食品開発を行う部門を併設し, 地域への貢献を目指すとともに, 介入研究を視野にいられた開発を行う。

本研究拠点では, 大規模な疫学研究の基盤整備を行うと同時に, 地域に特有の資源を活かした機能性食品開発にも取り組んでいる。これによって地域産業活性化と地域住民の健康づくりの両面での貢献を目指している。

E. 教育部門を設けて学部学生や大学院生の調査への参加を促す。

これによって地域医療や地域の課題に学生の目を向けるきっかけとし, 長期追跡調査を行うための人材, 地域に貢献出来る人材の育成につなげる。

## 4. 研究の概要

### 1) コホートの確立と疫学研究

2006年, 「疾病予知予防研究拠点」の前身となった「重点研究プロジェクト」において雲南市掛合町で約900名を対象にベースライン調査を行った。掛合町では, 1987年に大規模な健康調査を行っており, そのときに参加した約600名に今回も参加してもらうことができた。これは20年という長期追跡例として貴重なものである。その後, 雲南市三刀屋町, 出雲市佐田町でベースライン調査を行い, 現在約2,000名のデータを収集している。今後2年間であと2,000~3,000名のデータを追加収集する計画である。

ベースライン調査では, 多角的に医学的データ, 生活習慣やソーシャルキャピタルに関するデータの収集を行っている。通常の見査項目に加え, 頸動脈硬化, 呼吸機能, 認知機能, 運動機能などの生理学的な検査や, small dense LDL, remnant cholesterol, ADMA などの動脈硬化の新たな危険因子, 酸化ストレスマーカー, インスリン, 高感度 CRP などの項目を加えて検査を行っている。

#### a. 遺伝子多型と生活習慣病発症

本研究の主なターゲットに遺伝子多型の生活習慣病への影響の解明がある。遺伝子多型とは, ゲノム上にたくさん存在する遺伝子配列の個人差である。全ゲノム上に100万個を越える多型が存在することが知られている。そのほとんどは何ら機能的な異常を起こさないが, 少数ながら遺伝子機能の差を引き起こすものがあると考えられている。これらの差はほとんど目につかないわずかな差なのだが, このような遺伝子多型がいくつか重なったり, 長期にわたって環境因子と相互作用をする

ことで (遺伝子多型は生まれつきあるため、生涯にわたりずっと存在する)、徐々に身体機能に目に見える影響を及ぼすこととなる。これが、生活習慣病である。

近年、数万人規模の患者対照研究において100万個におよぶ遺伝子多型を調べることで、心筋梗塞、脳梗塞、高血圧、糖尿病などの遺伝素因がつぎつぎ明らかになりつつある<sup>1,2)</sup>。しかし、このような大規模な検討を本研究の枠組みで行うことは現実的には不可能である。そこで本研究では、大規模なスタディでは収集困難な医学データの収集を行い、それに対する遺伝素因の影響を検討するという戦略をとっている。たとえば、認知機能や頸動脈壁厚 intima-media thickness (IMT)、酸化ストレスなどである。これらは実施するのに労力のかかるものであり、他の疫学研究ではなかなか実現できていない検査である。また、これらの検査結果は認知症や動脈硬化性疾患などの危険因子あるいは中間形質として位置づけられるため、このような形質に強い関与を示す遺伝子多型が同定できれば、疾患そのものの危険因子となる可能性がある。

このような視点から、行った研究をひとつ紹介する<sup>3)</sup>。

Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) は、LDL 粒子上に多くが存在する酵素であり、酸化 LDL (正確にはその中の酸化リン脂質) を分解する活性がある。このことから、Lp-PLA2 は動脈硬化の進展に関与するのではないかとの仮説が立てられ、たくさんの研究が進められてきた。ここ数年欧米でおこなわれた大規模な疫学研究によって、Lp-PLA2 活性が高いことが心筋梗塞のリスクになるというエビデンスが数多く出され、現在ではこの酵素の阻害薬の臨床試

験が行われている。この酵素の遺伝子内には酵素活性を喪失させる遺伝子多型 (G994T) が知られているが、興味深いことに、この多型の頻度はヨーロッパ系人種アフリカ系人種ではゼロであるのに対して、日本人では0.17と非常に高いことが分かっている。つまり、日本人の約4%はT型のホモ接合体 (TT) であり Lp-PLA2 活性がゼロ、約30%はヘテロ接合体 (GT) であり活性が半分であるということになる。現在臨床試験が行われている阻害薬は Lp-PLA2 活性をおよそ50-60%阻害することから、35%くらいの日本人はこの阻害薬を生まれつきずっと服用しているのと同様の状態にあるということになる。したがって、もしこの酵素の活性が動脈硬化や心筋梗塞に有意な影響を及ぼすとしたら、この遺伝子多型が同様の影響を持つはずである。このような仮説に基づいて、掛合、三刀屋で行った健診受診者において頸動脈 IMT (動脈硬化の指標)、酸化 LDL と Lp-PLA2 遺伝子多型との関連を調べた。Lp-PLA2 活性ゼロの TT 群では酸化 LDL の分解が抑制されるため、予想どおり血中酸化 LDL レベルは他の遺伝子型にくらべて有意に高く、これは掛合と三刀屋の独立した2群で再現性があった。つまり、Lp-PLA2 は確かに酸化 LDL レベルに影響していることになる。一方、生まれつき Lp-PLA2 活性のない TT 群も IMT では他の2群と差がみられなかった。したがって、Lp-PLA2 は動脈硬化の進展そのものにはあまり影響しないようである。最近、Lp-PLA2 は動脈硬化そのものを進展させるのではなく、動脈硬化巣の不安定化に関与して破裂を引き起こし、心筋梗塞の危険因子になるという in vitro, in vivo のデータが発表されている。現在、この仮説を検証すべく、他施設と共同で心筋梗塞を対象として、Lp-PLA2 多型のリスクを

患者対照研究にて明らかにするための検討を始めている。日本人では欧米に比べて心筋梗塞が少ないことはよく知られた事実だが、その要因のひとつに Lp-PLA2 多型の頻度の高さがあるのかもしれない。

#### b. 健康要因としてのソーシャルキャピタル

本研究の特色のひとつは「ソーシャルキャピタル」が個々の健康にどのような影響を及ぼすのかについての検討をおこなっていることである。ソーシャルキャピタルとは、地域コミュニティの中での人どうしの関係（信頼感、一体感、相互扶助など）を指す用語で、近年、これが地域住民の健康に与える影響が注目されるようになってきた。フラミンガム研究をもとに2007年に発表された論文では、長期追跡調査で太ってきた人の親友は同様に太る傾向が強いが、交友関係が薄いとその傾向が減弱するという結果を示しており、人間関係（ソーシャルキャピタル）が生活習慣病発症に与える影響を証明したことで注目を浴びた<sup>4)</sup>。

日本ではまだソーシャルキャピタルがどのように健康に影響を及ぼすか総合的に検討した研究はほとんど無く、その意味で本研究は非常にユニークなものである。また、ソーシャルキャピタルは従来社会科学系の研究者によって研究が進められてきた分野であり、医学研究者との学際的共同研究のターゲットとしても好適である。ソーシャルキャピタルの健康要因としての意義が明らかになれば、それに基づく地域コミュニティへの介入を通じて住民の健康維持に成果を還元できる可能性が出てくる。

まだ横断的な検討しか行うことが出来ていないが、本研究において、周囲の人に対する信頼感が低い人ほど抑鬱的な傾向が強いという分析結果が

得られており（濱野ら）、今後その因果関係についての検討を進める必要がある。

## 2) 機能性食品の開発と実用化

低アレルゲン小麦を利用する食品開発、とちの実の抗酸化作用研究、桑茶の開発などが進んでいる。なかでも低アレルゲン小麦に関しては、小麦による食物依存性運動誘発アナフィラキシーの抗原物質が $\omega$ -5グリアジンであるという医学部森田教授らの発見に基づき、このグリアジンの遺伝子を持たない小麦の品種（自然界に存在する）を用いた食品の実用化を目指すもので、実用化の一手前まで到達している有望な研究である。

## 5. 今後の展望

疾病予知予防研究拠点を中心とするこれらの研究を推進していくことで、どのような事を目指すのかについて最後に触れたい。

### 1) 島根大学発の独創的研究への発展

地域に根ざした長期にわたる調査研究の中で、医学はもとより、人文社会科学、環境科学など多様な分野の研究者が同じフィールドで調査研究を重ね、共同研究を積み上げていく過程から独創的な研究が生成していくと期待される。それは無理矢理作り出すことは出来ないし、長いインキュベーション期間が必要だと思われるが、我々の当面の目標はそのような学際的研究が生まれるための「場」を作り上げることだと考えている。かつて京都大学で独自の発展をした「サル学」や桑原武夫を中心とした「フランス革命研究」などは、専門分野の異なる研究者がひとつの課題を多面的に共同で研究していく中から生まれた。島根大学においてこのような研究を育てていくことができ

ればと考える。

## 2) 地域への成果還元と貢献

この種の研究では大学が長期にわたって同一地域に関わっていくことになる。研究で得られた成果を地域に還元していくのは無論のことであるが、このような研究は実際にその地域を対象にしたものであるため、直接に還元できることがメリットのひとつである。それには健康調査の結果をその都度受診者に報告していくことから、長期的な研究の成果をもとに健康政策に反映させたり、機能性食品の実用化を地場産業振興につなげたりすることまで含まれる。

しかし、それとは別に強調したいことは、大学のメンバーが継続的に地域に入っていくこと自体が大学にとっても地域にとっても良い結果をもたらすということである。「重点研究プロジェクト」の中で法文学部社会学の吹野教授のグループは、ある集落において、「生きがい」についての聞き書き文集づくりを試みた。この集落の各家庭に学生を派遣して、主にお年寄りから「生きがい」について話を聞き、それをもとに学生が文章を起こして文集を完成するという試みである。集落のお年寄りは大変協力的で日頃は聞けないような深い内容のお話をしてくださったようである。これはおそらく、外部から来た「孫世代」の若い学生が聞き取りをした効果だろうと推察される。ご近所の顔見知りの人であれば逆にそこまでの話を引き出せなかったのではなかろうか。また学生にとっても、自分の祖父母世代の話を真剣に聞くことができ、大変有意義な経験であったようである。「外部」としての大学が地域と関わっていくことが、そのこと自体良い効果を生み出していくことの良い例であると考えられる。

## 3) 国際的レベルの研究へ

コホート研究は地域に密着した地道な研究である。しかし、大規模なひとつの集団について厚みのあるデータを収集し、長期にわたって追跡をしていくことで、ワインが熟成するように、その価値は加速度的に増していく。ベースラインの健康調査で多くの情報を収集し追跡調査を行うことは、すぐに目覚ましい成果を生み出すことにはつながらないかもしれない。しかし、そこに投入された労力と時間は確実に回収可能な形で蓄積されることになる。たとえば、日本の代表的コホート研究である久山町研究は1961年に開始されたが、初めて欧米の専門誌に論文が掲載されたのは15年後の1976年である（ちなみにこの年の論文数は1）。現在では、2007年に11編、2008年に15編の論文が発表されている（PubMedによる）。論文の数ばかりではない。そこで解明されたエビデンスは実際のヒト集団で得られたものであることから、医学的価値が高いものが多く、実験的研究の結果にくらべて臨床や公衆衛生の現場に還元しやすい。

疾病予知予防研究拠点によるコホート研究は、遺伝子多型からソーシャルキャピタルまでカバーする幅広い学際研究である点、認知機能、呼吸機能、IMTなどの中間形質をターゲットに、多くの特殊検査データが活用出来る点で独創性の高い研究として世界に発信可能なレベルの高い研究となりうるものである。

## 6. おわりに

疾病予知予防研究拠点は昨年度1年間の準備期間において、今年3月にキックオフシンポジウムを開催し、4月から本格的に活動を開始した。健康調査については重点研究プロジェクトのころから開始し、すでに2,000名規模のデータとサンプル

ルを得ている。今後、この研究を着実に進めていくことで、島根県と島根大学に貢献できるプロ

ジェクトに発展できると考える。

## 文 献

- 1) Newton-Cheh C et al. Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure. *Nat Genet* 2009; 41: 666.
- 2) Welcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007; 447: 661.
- 3) Wang T et al. Effects of G994T in the Lp-PLA2 gene on the plasma oxidized LDL level and carotid intima-media thickness in Japanese: the Shimane study. *Am J Hypertens* 2009; 22: 742.
- 4) Christakis NA et al. The spread of obesity in a large social network over 32 years. *N Engl J Med* 2007; 357: 370.