

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月7日現在

機関番号：12102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2009～2011

課題番号：21650179

研究課題名（和文） 動脈スティフネスの運動効果と遺伝的リスク重複の関連：健康生活プログラム の確立

研究課題名（英文） Effects of habitual exercise and combination of two polymorphisms on arterial stiffness

研究代表者

前田 清司 (MAEDA SEIJI)

筑波大学・体育系・講師

研究者番号：30282346

研究成果の概要（和文）：加齢に伴い大動脈などの中心動脈の硬化度（動脈スティフネス）は増大する。動脈スティフネスの増大は心血管疾患の独立した危険因子となる。習慣的な有酸素性運動は、動脈スティフネスを低下させる効果を持ち、心血管疾患の予防や改善に寄与することが明らかにされている。一方、動脈スティフネスは、遺伝的要因の影響も受けることが示されている。本研究では、動脈スティフネス増大の遺伝的リスクの重複が動脈スティフネスに及ぼす影響を検討することを目的とした。これにより、個々人に対応した運動処方を含めた健康生活プログラム開発のための基礎資料を提供することを目指した。本研究にて、動脈スティフネス増大に関連する遺伝子型の組み合わせ（エストロゲンレセプター $\alpha$ -401T/C多型のTT型とアンジオテンシン変換酵素I/D多型のII型の組み合わせ）を有すると動脈スティフネス増大のリスクが著しく上昇する可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：An increase in arterial stiffness with advancing age is associated with several pathological states, including hypertension, atherosclerosis, congestive heart failure, stroke, and aortic root regurgitation. Therefore, increased arterial stiffness may be an independent risk factor for all-cause mortality and the development of cardiovascular disorders. Habitual exercise prevents and/or reverses the increases in arterial stiffness with advancing age. On the other hand, the increase in arterial stiffness is associated with genetic factors. In the present study, we examined the effects of the combination of two polymorphisms on the risk for increase in arterial stiffness. We revealed that a combination of TT and II genotypes in estrogen receptor  $\alpha$ -401T/C and angiotensin-converting enzyme I/D, respectively, remarkably elevated the risk for increase in arterial stiffness in middle-aged and elderly humans.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合 計
2009年度	1,100,000	0	1,100,000
2010年度	1,000,000	0	1,000,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総 計	3,100,000	300,000	3,400,000

研究分野：スポーツ医学

科研費の分科・細目：健康スポーツ科学・応用健康科学

キーワード：動脈スティフネス、遺伝子多型、エストロゲンレセプター $\alpha$ 、アンジオテンシン変換酵素、心血管疾患

## 1. 研究開始当初の背景

加齢に伴って大動脈などの中心動脈の硬化度（動脈スティフネス）は増大する。動脈スティフネスの増大は、心血管疾患の独立した危険因子となることが示されている。また、日常の身体活動量の増加や習慣的な有酸素性運動は、動脈スティフネスを低下させる効果を持ち、心血管疾患の予防や改善に寄与することが明らかにされている。その一方で、動脈スティフネスは、先天的な遺伝的要因（遺伝子の多様性：遺伝子多型）の影響を受けることが示されている。

生活習慣病の発症・増悪に関与する遺伝子は、これまでに数多く報告されている。さらに、その関連遺伝子の多様性（遺伝子多型）と疾病の発症・増悪との関連も報告されている。一方で、これらの遺伝子に関して不利と考えられる遺伝子型を持っていたとしても、単独で疾患を引き起こすインパクトは小さく、いくつかの異なる遺伝子の不利な遺伝子型が重複した際に、高血圧、肥満、糖尿病、脂質異常症などへの影響が明確になることが、遺伝子欠損動物モデルなどを用いた研究から推測されている。また、最近では、疾患とその疾患に不利な遺伝子型の重複との関連が検討されるようになり、疾患の発症・増悪に関与する可能性のある遺伝子型を重複して有すると、疾患発症のリスクが著しく増加することが明らかになってきている。しかし、疾患と遺伝子型の重複に関する検討は少なく、心血管疾患の危険因子である動脈スティフネスの増大に対して、不利な遺伝子型の重複が動脈スティフネス増大に及ぼす影響については、全く明らかにされていない。

## 2. 研究の目的

本研究では、日本人の中高齢者において、動脈スティフネス増大に対する単独の遺伝子型の影響だけでなく、異なる遺伝子の遺伝子型が重複した際の動脈スティフネス増大への影響を検討することを目的とした。我々は、動脈スティフネス増大に対して、不利な遺伝子型を重複して有すると、動脈スティフネス増大のリスクが著しく上昇すると仮説を立てた。

これらの検討により、日本人における動脈スティフネス増大の遺伝的背景を知り、個々人に対応した運動処方を含めた健康生活プ

ログラム開発のための基礎資料を提供することを目指した。

## 3. 研究の方法

### (1) 対象

インフォームドコンセントの得られた日本人の中高齢者（年齢：45-85 歳）を対象とした。

### (2) 動脈スティフネスと血液サンプルのデータ収集

安静時において、動脈スティフネスと血液サンプルのデータ収集を行った。採血は、肘静脈より行った。動脈スティフネスは、上腕-足首間脈波伝播速度にて評価した。

### (3) 動脈スティフネス増大に関連する候補遺伝子多型の検索

文献的なメタ解析により、動脈スティフネス増大に関連する可能性のある候補遺伝子多型を検索した。

### (4) 血液中の DNA 抽出と遺伝子多型の解析

対象から採取した血液サンプルより、DNA を抽出した。抽出した DNA より、対象の遺伝子多型を判定した。

### (5) 動脈スティフネスと遺伝子多型の関連についての解析

全対象の動脈スティフネスの中央値で動脈スティフネスが高い者と低い者に分け、動脈スティフネスの程度を分類し、動脈スティフネスと遺伝子多型の関連を解析した。さらに、動脈スティフネスと遺伝子多型の関連が認められた遺伝子多型については、遺伝子多型の重複が動脈スティフネス増大に及ぼす影響について検討した。

## 4. 研究成果

### (1) 動脈スティフネス増大に関連する遺伝子多型

文献的なメタ解析により、動脈スティフネス増大に関連する可能性のある候補遺伝子多型を検索し、抽出された候補遺伝子多型と動脈スティフネスの関連について解析した。その結果、エストロゲンレセプター $\alpha$ -401T/C 多型とアンジオテンシン変換酵素

I/D 多型が動脈ステイフネス増大に関連する遺伝子多型として抽出された。いずれの遺伝子多型もハーディー-ワインベルグの法則に平衡であることが認められた。

エストロゲンレセプター $\alpha$ -401T/C 多型では、TT 型を有する者が TC+CC 型を有する者より 2.46 倍 (95%CI: 1.37-4.43,  $p=0.0027$ ) ほど、動脈ステイフネス増大のオッズ比が高かった。また、アンジオテンシン変換酵素 I/D 多型では、II 型を有する者が ID+DD 型を有する者より 1.99 倍 (95%CI: 1.16-3.42,  $p=0.013$ ) ほど、動脈ステイフネス増大のオッズ比が高かった。これらの結果より、本研究の対象において、エストロゲンレセプター $\alpha$ -401T/C 多型とアンジオテンシン変換酵素 I/D 多型は、動脈ステイフネスの増大に影響を与えている可能性が示された。

## (2) 動脈ステイフネス増大に関連する遺伝子型の組み合わせの影響

動脈ステイフネス増大に影響を与える可能性のある遺伝子多型として、エストロゲンレセプター $\alpha$ -401T/C 多型とアンジオテンシン変換酵素 I/D 多型が抽出されたので、続いて、これらの組み合わせと動脈ステイフネス増大の関連について検討した。

エストロゲンレセプター $\alpha$ -401 TT 型 (エストロゲンレセプター $\alpha$ -401T/C 多型で動脈ステイフネス増大に不利な遺伝子型) とアンジオテンシン変換酵素 II 型 (アンジオテンシン変換酵素 I/D 多型で動脈ステイフネス増大に不利な遺伝子型) を組み合わせで有する者では、エストロゲンレセプター $\alpha$ -401 TC+CC 型 (エストロゲンレセプター $\alpha$ -401T/C 多型で動脈ステイフネス増大に不利でない遺伝子型) とアンジオテンシン変換酵素 ID+DD 型 (アンジオテンシン変換酵素 I/D 多型で動脈ステイフネス増大に不利でない遺伝子型) の組み合わせを有する者と比較して 5.31 倍 (95%CI: 2.17-13.01,  $p=0.0003$ ) ほど、動脈ステイフネス増大のオッズ比が高かった。また、エストロゲンレセプター $\alpha$ -401 TT 型 (エストロゲンレセプター $\alpha$ -401T/C 多型で動脈ステイフネス増大に不利な遺伝子型) とアンジオテンシン変換酵素 ID+DD 型 (アンジオテンシン変換酵素 I/D 多型で動脈ステイフネス増大に不利でない遺伝子型) の組み合わせを有する者と比較して 2.22 倍 (95%CI: 1.03-4.81,  $p=0.043$ ) ほど、動脈ステイフネス増大のオッズ比が高かった。エ

ストロゲンレセプター $\alpha$ -401 TC+CC 型 (エストロゲンレセプター $\alpha$ -401T/C 多型で動脈ステイフネス増大に不利でない遺伝子型) とアンジオテンシン変換酵素 II 型 (アンジオテンシン変換酵素 I/D 多型で動脈ステイフネス増大に不利な遺伝子型) の組み合わせは、有意でないものの、エストロゲンレセプター $\alpha$ -401 TC+CC 型 (エストロゲンレセプター $\alpha$ -401T/C 多型で動脈ステイフネス増大に不利でない遺伝子型) とアンジオテンシン変換酵素 ID+DD 型 (アンジオテンシン変換酵素 I/D 多型で動脈ステイフネス増大に不利でない遺伝子型) の組み合わせよりも動脈ステイフネスが高い傾向が認められた ( $p=0.065$ )。

## (3) まとめ

本研究により、エストロゲンレセプター $\alpha$ -401T/C 遺伝子多型とアンジオテンシン変換酵素 I/D 遺伝子多型で、動脈ステイフネス増大に対して不利な遺伝子型の組み合わせ (すなわち、エストロゲンレセプター $\alpha$ -401 TT 型とアンジオテンシン変換酵素 II 型の組み合わせ) を有する者では、動脈ステイフネスが著しく増大する可能性があることが明らかとなった。本研究により得られた知見は、日本人における動脈ステイフネス増大の遺伝的背景を知ることで、個々人に対応した運動処方を含めた健康生活プログラム開発のための基礎資料となる可能性があると考えられる。

本研究では、エストロゲンレセプター $\alpha$ -401T/C 遺伝子多型とアンジオテンシン変換酵素 I/D 遺伝子多型において、動脈ステイフネス増大に対して不利な遺伝子型の組み合わせが、動脈ステイフネスを著しく増大させる可能性があることを日本人の中高齢者で明らかにした。しかし、これらの組み合わせに対する運動の効果については、今回、検討できなかった。一般に習慣的な有酸素運動は、動脈ステイフネスを低下させる効果を持つが、遺伝的に運動の効果 (動脈ステイフネスを低下させる効果) が生じにくい者も存在する (運動効果の個人差が存在する)。本研究で明らかになった動脈ステイフネス増大に不利な遺伝子型の組み合わせ (すなわち、エストロゲンレセプター $\alpha$ -401 TT 型とアンジオテンシン変換酵素 II 型の組み合わせ) を有する者が運動の効果 (動脈ステイフネスを低下させる効果) を有するか否かについて検討することは重要な課題であると考えられる。今後は、これらの遺伝子型の組み合わせに対する運動の効果を検証することが必要になるであろう。遺伝子型の組み合わせと運動の効果を検証することにより、個々人の遺伝的背景を考慮したオーダーメイド健康生活プログラム (運動主導型プログラムある

いは運動以外の代替プログラム〔食事や薬など〕の開発の実現が可能になるであろう。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計1件)

① 前田清司. 動脈硬化予防と改善のための運動・身体活動. 臨床栄養. 115: 567-574, 2009. 査読無

〔学会発表〕(計3件)

① 前田清司. 生活習慣と動脈硬化. 第11回日本AS学会. 2011年10月1日 ルークホール(東京都)

② Zempo H., et al. The relation between ACTN3 R577X gene polymorphism and sarcopenia. 2010 Northeast Asia Conference on Kinesiology. May 29-30, 2010. Seoul, Korea

③ 前田清司. 運動トレーニングと動脈伸展性. 東京体育学会第78回研究会. 2009年10月9日 独立行政法人国立健康・栄養研究所(東京都)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

前田 清司 (MAEDA SEIJI)  
筑波大学・体育系・講師  
研究者番号: 30282346

### (2) 連携研究者

久野 譜也 (KUNO SHINYA)  
筑波大学・体育系・教授  
研究者番号: 70242021