

ジェイミックスタディー佐賀地区一

ニュースレター No. 6 2013年3月発行

2012年度の研究活動状況のご報告

佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野
教授 田中恵太郎

ジェイミックスタディー佐賀地区参加者の皆様

春暖の候、皆様方におかれましては健やかに過ごしのことと存じます。

平素は「日本多施設共同コホート研究（ジェイミックスタディー）一佐賀地区一」にご理解とご協力を賜り、誠に有難うございます。

この研究は、集団を対象に、がんをはじめとする生活習慣病の発生に関わる要因はなにかを、生活環境と遺伝的要因の両方から探り、一人ひとりの体質に最も合った生活習慣病の予防法、つまりオーダーメイド予防法の確立に役立つ情報を得ることを目的としています。

佐賀地区では、2005年から2007年にかけて最初の調査（ベースライン調査）を行い、約12000人の皆様にご協力いただきました。全国の大学やがんセンターなどの共同研究施設13ヵ所全体では、2012年末までに9万人以上の研究協力者を得ており、2013年3月までに目標である10万人の研究協力者の募集を行う予定です。

また、全地区において、研究参加から5年目を迎える方々に対して、順次、第2次調査

（5年後調査）を開始しています。年齢や環境によって体の機能や生活習慣は変わりますが、5年後調査は、このような変化が病気の発生に

およぼす影響を検討する事を目的としています。5年後調査では、ベースライン調査と同様の生活習慣調査や採血、5年間の疾病の罹患状況についてもお尋ねしています。

佐賀地区では、2010年11月から5年後調査が始まりましたが、参加者の皆様のご協力の元、2012年11月に無事終了することができました。ベースライン調査に参加していただいた方の7割に当たる、約8500の方がご参加下さいました。また、調査会場での調査に参加することができなかった皆様方には、5年間の健康状態について、郵送やお電話で確認させていただきました。いずれの調査も、皆様方のご協力により順調に進みましたことに、深く感謝申し上げます。

現在、参加者の皆様のご異動の確認、生活習慣と血液検査の関連などについての検討を進めており、学会等での発表を行っております。学術雑誌に受理された論文に関してはホームページ上で公開しています。

◇ <http://www.prevent.med.saga-u.ac.jp/jmiccsaga.html>（佐賀地区）

◇ <http://www.jmicc.com/index.html>
（J-MICC全体）

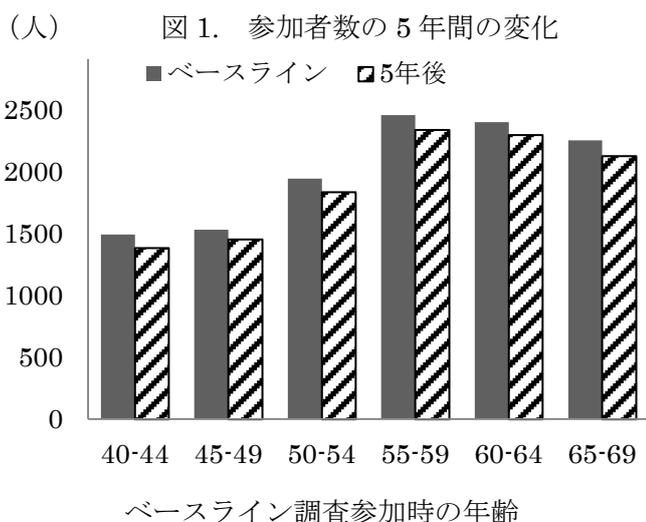
今後は、がんをはじめとする生活習慣病の発症を把握する追跡調査（郵送または電話による調査）をおよそ5年ごとに2025年まで続ける予定です。今後ともどうかご協力をよろしくお願い申し上げます。

今回は、J-MICC 佐賀地区から、「5年間の追跡状況について」、J-MICC 全体研究の成果の中から、「現代日本人はどこから来たのか?」、「HbA1c 値への糖尿病危険因子の影響は遺伝子型で変わる」、「閉経年齢にかかわる遺伝子多型」についてご報告いたします。

なお、調査参加の際の説明でも申しあげましたが、遺伝子型を含む研究のための測定結果については、現時点ではその意義が確立していないこと、全員分を測定しているわけではないことなどの理由で、個別にはご報告できないことになっています。あらかじめご了承ください。

佐賀地区の参加者の皆さんの 5年間の追跡状況について

佐賀地区ではベースライン調査に 12,078 人の皆様にご参加くださいました。5年間の間に 451 人の方が佐賀市外に転出され、183 人の方がお亡くなりになり、10 人の方が参加を取り消されました。現在、本調査にご協力いただいているのは 11,434 人の皆様です。



5年間の間に、約 300 人ががんに、250 人が心疾患に、約 200 人が糖尿病に、約 100 人が

脳卒中に、新たにかかられていました。

今後、カルテに基づく正確な診断の確認を行ったうえで、これらの疾患の発生に関連する生活習慣や遺伝的要因の解明のために検討を進めてまいります。

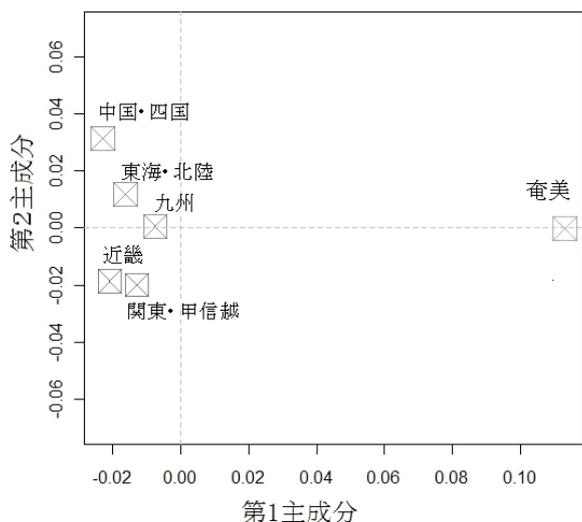
現代日本人はどこから来たのか? ～ そのルーツを探る! ～

現代日本人は、数万年前から日本列島にきたいわゆる「縄文系」の人々と、縄文時代末期から弥生時代にかけて日本列島にきた「弥生系」の人々の混血により生じたとする 2 重構造モデルが提唱されています。このモデルは、故・埴原和郎先生により提唱された仮説ですが、現在では基本的には正しいものとされています。この説では、弥生系の人々が日本列島の中心部に多く入ってきたことから、日本列島の中心部では弥生系の人々の特徴が強くあらわれ、列島の両端では縄文系の人々の特徴が色濃く残るとされています。

この説に示されるように、もし日本の地域により住民の遺伝的な特徴が異なるならば、病気の原因となる遺伝子を探す研究でも地域性を考慮する必要が生じます。

そこで、全国 10 地区で J-MICC 研究に参加されている 4514 人の方々の 222 個の遺伝子の型を調べ、そのような遺伝的な特徴の地域差があるのかを調べました。その結果、2 重構造モデルが指し示すように、日本列島の南方にある奄美地域とそれ以外の地域とで、地域差を認めました (図 2)。この結果より、病気の原因となる遺伝子を探す場合は、このような遺伝的特徴の地域差を考慮に入れる必要があることが明らかになりました。

図 2. 地域別の遺伝的特徴(遺伝子型)の対応分析



出典 : Nishiyama T, on behalf of the Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort (J-MICC) Study Group. Detailed analysis of Japanese population substructure with a focus on the southwest islands of Japan. PLoS One. 2012;7:e35000.

ヘモグロビン A1c 値への糖尿病危険因子の影響は
遺伝子型で変わる

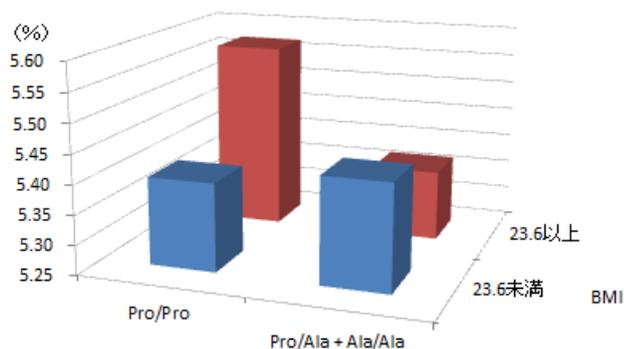
ヘモグロビン A1c (HbA1c) 値は、1~2 か月前の血糖の状態を反映し、糖尿病の診断や血糖管理に使用されるほか、その値が正常範囲内でも高い人では将来の糖尿病の発症リスクが高いことが知られています。糖尿病の危険因子として、加齢、肥満、エネルギー過多、不活動、喫煙などの生活習慣のほか、糖尿病の家族歴(血のつながった家族に糖尿病があること)が確立していますが、近年、肥満や脂質代謝に関連する遺伝子の PPARG2 が Pro/Pro 型の人に比べて、Pro/Ala または Ala/Ala 型の人で糖尿病のリスクが低いことが分かってきました。しかし、日本人一般集団において糖尿病の危険因子と PPARG2 の遺伝子型が HbA1c に与える影響は十分に検証されていませんでした。

そこで、今回、J-MICC 研究に参加された 2,637 人の方の PPARG2 の遺伝子の型と糖尿病の危険因子が HbA1c 値に及ぼす影響について検討を行いました。

その結果、PPARG2 が Pro/Pro 型の人 HbA1c の値は、加齢や肥満、家族歴があると高くなりましたが、Pro/Ala または Ala/Ala 型の人ではその影響を受けにくいことが分かりました。特に女性では BMI の上昇に伴う HbA1c の上昇がみられません(図 3)。

しかし、日本人は、上記の影響を受けにくい遺伝子型 (Pro/Ala または Ala/Ala 型) を持つ人は少なく、本研究でも 6% でした。したがって、大多数の日本人は、糖尿病の予防のために、既知の危険因子である肥満、エネルギー過多、不活動、喫煙などを改善する必要があるといえるでしょう。

図 3. HbA1c の平均値における肥満と PPARG2 遺伝子多型との交互作用 (女性)



出典 : Hara M, on behalf of the Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort (J-MICC) Study Group. Effect of the PPARG2 Pro12Ala polymorphism and clinical risk factors for diabetes mellitus on HbA1c in the Japanese general population. J Epidemiol. 2012;22:523-531.

閉経年齢にかかわる遺伝子多型

女性が自然に閉経する年齢は、42～58歳ぐらいまでと幅広く（平均は50～51歳ぐらいですが）、個人差がかなり大きいイベントと言えます。早すぎる閉経は、女性ホルモンの欠乏が人生の早い時期から生じるために、その後の心筋梗塞や骨そしょう症の危険を高めることがわかっています。したがって、閉経年齢に影響を及ぼす要因を明らかにすることは、閉経後の健康維持のために有意義な情報となります。

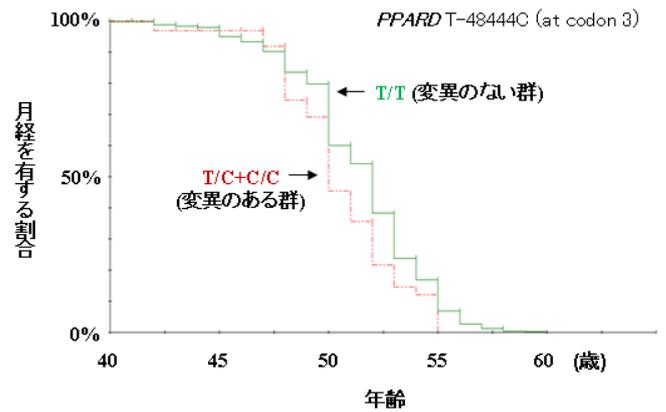
最近、メタボリック症候群の本質ともいえるインスリン抵抗性があると自然の閉経年齢が早くなることを示唆する報告がなされています。そこで、J-MICC研究に参加された40歳以上の女性のうち、月経の状態や閉経年齢の情報が得られなかった女性と手術や薬で閉経した女性を除いた1758人の女性について、インスリン抵抗性との関わりの深いPPAR関連遺伝子多型が自然の閉経年齢に及ぼす影響について検討しました。

PPAR遺伝子の-48444の位置に遺伝子の変異を「持たない集団(TT型)」と「持つ集団(TCまたはCC型)」の2群に分けて検討したところ、図のように、遺伝子の変異のある群は、変異のない群に比べて、同じ年齢でも月経を有する割合が少ないこと、つまり、閉経年齢が早いことがわかりました。

J-MICC
STUDY



図4. PPAR遺伝子の変異の有無別の月経を有する女性の割合



将来、閉経年齢が早い遺伝子型を持つ女性に対しては、若いうちから動脈硬化や骨そしょう症の予防のための対策を実行することにより、閉経後の動脈硬化や骨そしょう症をより有効に予防できる可能性があります。

出典：Uemura H, on behalf of the Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort (J-MICC) Study Group. Gene variants in PPAR and PPARGC1A are associated with timing of natural menopause in the general Japanese population. *Maturitas* 2012;71:369-375.



佐賀地区では、5年後調査の情報をまとめながら、遺伝的素因や生活習慣と血液検査の関連について検討をすすめていきます。

今後共、ジェイミックスタディへのご理解とご協力をよろしくお願い申し上げます。

【問い合わせ先】

佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野

ジェイミックスタディ担当係

〒849-8501 佐賀市鍋島5-1-1

電話 0952-34-2289

ファックス 0952-34-2065