

20020941

厚生労働科学研究費補助金

ヒトゲノム・再生医療等研究事業

脳血管障害およびパーキンソン病の  
遺伝子多型の同定に関する研究

平成14年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 下方 浩史

平成15年（2003年）3月

# 内 容

## I 総括研究報告書

脳血管障害およびパーキンソン病の遺伝子多型の同定に関する研究  
国立長寿医療研究センター疫学研究部部長 下方浩史

## II 分担研究報告書

- 1 一般地域住民における脳血管障害およびパーキンソン病の遺伝子多型と臨床検査及び背景因子に関する研究  
国立長寿医療研究センター疫学研究部部長 下方浩史
- 2 パーキンソン病の遺伝子多型の同定に関する研究  
国立長寿医療研究センター老化機構研究部生化学・代謝研究室長 丸山和佳子
- 3 パーキンソン病患者 96 名および百寿者 96 名のヒトミトコンドリアケノム全塩基配列の決定とそれに基づく一塩基多型の頻度比較  
財団法人岐阜国際ハイオ研究所遺伝子治療研究部長 田中雅嗣
- 4 パーキンソン病の危険因子とミトコンドリア蛋白  
日本医科大学老人病研究所教授 太田成男
- 5 脳血管障害危険因子としての起立性低血圧の遺伝的要因に関する研究  
愛媛大学医学部老年医学講座教授 三木哲郎
- 6 動脈硬化・脳血管障害に関連する遺伝子多型の検討  
鹿児島大学医学部第三内科講師 中川正法

## III 研究成果の刊行に関する一覧表

## IV 研究成果の刊行物・別刷

## V 添付資料

# I . 総括研究報告書

総括研究報告書

脳血管障害およびパーキンソン病の遺伝子多型の同定に関する研究

主任研究者 下方 浩史

国立長寿医療研究センター疫学研究部長

研究要旨 脳血管障害は日本人における寝たきりの最大の原因である。またパーキンソン病は慢性に進行し高齢者の日常生活の大きな支障となる。高齢化する日本の社会にとって、この2大疾患の予防および治療の開発はきわめて重要である。一般地域住民で、脳血管障害とパーキンソン病に関係する可能性のある遺伝子多型を調査し、臨床所見や生活習慣などとの関連について検討を行った。その結果、平成14年度までに検査の終了した98の関連遺伝子多型とパーキンソン病関連遺伝子疾患や両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かてきた。

下方浩史 国立長寿医療研究センター疫学研究部長

丸山和歌子 国立長寿医療研究センター老化機構研究部生化学・代謝研究室長

中川正法 鹿児島大学医学部附属病院講師

太田成男 日本医科大学老人病研究所教授

三木哲郎 愛媛大学医学部老年病教授

に基づくオーダーメイド医療」を実現するため、脳血管障害およびパーキンソン病に関する多くの遺伝子多型、広範な関連要因を徹底して調査することを目的としている。脳血管障害およびパーキンソン病では今後、遺伝子の解明に基づく一次予防、早期発見、重点的治療が今後重要になってくると考えられる。脳血管障害は日本人における寝たきりの最大の原因である。また、パーキンソン病は慢性に進行し高齢者の日常生活の大きな支障となる。高齢化する日本の社会にとって、この2大疾患の予防および治療の開発はきわめて重要である。脳血管障害およびパーキンソン病には遺伝素因に加えて

A 研究目的

本研究は「高齢者疾患の遺伝子の解明

食事や運動などの生活習慣が関与している可能性がある。そのため両疾患のリスクファクターの研究には、数多くの背景要因の相互作用を考慮する疫学的手法を用いたいわゆる分子疫学的解析が必須である。しかし分子疫学的研究は我が国では始まったばかりであり、十分なデータは出ていない。個人個人の疾病罹患の危険率が遺伝子診断によってある程度予測できれば、発症する前に対象を絞った効果的な対処が可能となり、疾病予防、早期治療および結果として医療費の低減に役立つ。

## B 研究方法

### ① 基幹施設調査

調査の対象は平成9年度より2年ごとに継続して追跡されている長寿医療研究センター周辺（大府市および知多郡東浦町）の地域住民からの無作為抽出者（観察開始時年齢40-79歳）である。対象は40,50,60,70歳代男女同数であり合計2,267人である。平成12年4月より第2次調査が開始され平成14年5月に2,259名の調査が終了した。引き続き第3次調査を開始し、平成15年2月末現在で約918名の調査が終了している。

調査は医学・心理学・運動生理学・形態学・栄養学など広い分野にわたっての学際的かつ詳細な総数千項目以上にも及ぶ検査・調査を施設内で年間を通して行っている。これらの調査を2年間で2400名、年間1200名を実施するために、一日6名で火曜から金曜までの週4日、年間200日の検査を実施している。2年ごとに追跡を行い、出来るだけ長期にわた

る継続的な研究を目指している。調査開始当初より、調査参加者からの血液サンプルを用いてDNAを自動抽出装置で抽出し、すでに2200人分以上を蓄積している。遺伝子多型は特定の多型を384ウェルで同時に検出できるSNPプレートを使い、それを東洋紡シーナナリシスの自動一塩基置換検出装置HybriGeneにて脳血管障害およびパーキンソン病に関する各遺伝子多型を検出した。

### ② J-SHIPP 研究

起立性低血圧は、認知機能障害や無症候性ラクナの存在と関連しており、将来の脳血管障害の発症や死亡に対しても有意な危険因子となることが報告されている。J-SHIPP研究は、1998年より愛媛県下の4つのコホートにおいて、動脈硬化・高血圧、痴呆、社会医学、医療経済など多方面にわたり、縦断・横断的な検討を行っているコホート研究である。J-SHIPP参加者のうち、高血圧以外の心血管疾患の既往や徴候かない50歳以上の住民415名を対象とした。血圧は、10分間以上安静の後に臥位にて5分以上の間隔で2回測定し、その平均値を血圧前値とした。起立1分後および3分後に血圧を測定し、前値からの最大の収縮期血圧変化を起立性血圧変化として求めた。収縮期血圧が20mmHg起立により低下した場合を起立性低血圧と定義した。候補遺伝子は、以下のような血圧調節に重要な役割をしているレニンアンジオテンシン系および交感神経

系要素の遺伝子多型である。レニン・アンジオテンシン系 アンジオテンシン変換酵素(ACE 遺伝子)I/D多型、アンジオテンシノーゲン(AGT) M235T多型、アンジオテンシン II-1型受容体(AT1R)A1166C多型、交感神経系 G 蛋白 $\alpha$ サブユニット(GNAS1)遺伝子 T393C多型、G 蛋白 $\beta$ 3サブユニット(GNB3)遺伝子 C825T多型

(倫理面への配慮)

本研究はミレニアムプロジェクトのための倫理指針を遵守して行っている。研究は国立中部病院における倫理委員会での研究実施の承認を受けた上で実施し、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トコンセントを得ている。また同一の人に対して繰り返し検査を行っており、その都度インフォームトコンセントにて本人への確認を行っている。各班員の疾病別コホートにおいてもそれぞれミレニアムプロジェクトのための倫理指針にそった倫理委員会承認を受けている。

## C 研究結果

### ① 基幹施設調査

脳血管障害やパーキンソン病の両疾患に関連する様々な遺伝子多型と脳血管障害やパーキンソン病の既往歴および家族歴 頭部MRI所見、頸動脈内中膜肥厚およびプラーク形成、認知機能、運動平衡機能等の関連を検討した。平成14年度までに全

対象者での98の遺伝子多型検査が終了し、疾患との関連について班員とともに検討を行った。

脳血管障害関連遺伝子多型の検討については以下のような結果が得られた。

1) AGTR1 遺伝子 A1166C 多型では、AC/CC型の女性で心疾患(p=0.066)、高血圧の既往(p=0.046)が少なく、また、男性で心電図上のQ波異常が少なかった(p=0.004)。頭部MRI所見など他の所見との関連はなかった。なお、AGTR1のG2228AとC1424Gは全例で多型を認めなかった。

2) ecNOS 遺伝子I/D多型では、頭部MRIにて女性ID/DD多型者に脳梗塞(p=0.021)やラクナ塞(p=0.015)が有意に認められた。

3) ecNOS 遺伝子G894T多型では、Tアレルの頻度が1%以下であったため、GG群とGT+TT群の2群で比較検討を行った。脳卒中の既往が男性GT/TT多型群で少なく(p=0.032)、また、女性の前頭葉萎縮もGT/TT多型群で少なかった(p=0.019)。

4) GNB3 遺伝子C825T多型では、有意な関連をしめす所見はなかった。

5) FGB G-455A多型では、GA/AA多型で、男性の血小板促進因子活性(PAF-ACT)高値を示し(p=0.008)、女性の心電図で虚血性変化が多くみられた(p=0.053)。全体では、頭部MRIにて前頭葉萎縮を示す例が多かった(p=0.031)。なお、血中フィブリノーゲン濃度には多型による差はなかった。

6) ADD1 遺伝子G460W多型では、G/G genotypeの男性で血圧が高い傾向が見られた(p=0.0113)。

パーキンソン病関連遺伝子多型については tau H1 G541A (Asp285Asn)、Dopamine receptor D4 C521T、Mt C8794T (His90Tyr)、A3395T (Tyr30Cys)、T6253C (Met117Tyr)多型について分析を行った。

tau および多型頻度が低く、解析不能であった。Dopamine receptor D4 については 60 歳未満の TT 群で僅かに IQ 低値であること(100.47±0.53 vs 100.10±0.70) が認められた。Mt C8794T については男性で C に比較し T 多型をもつものの方が IQ が高かった(105.09±0.42 vs 110.82±1.48)が、女性では有意差が認められなかった。この差は、調べた全ての年齢群で認められたことから、加齢による知能低下の差によるものではないと考えられた。また、知能検査の項目については、全ての項目で同程度の差が認められ、特に際立ったものはなかった。Mt T6253C 多型は全体の約 15%と頻度が低かったが 6253T 多型を持つ個体は有意にインスリン値が低く、感受性は高かった。このような差は Mt A15497G 多型においても同様な傾向が認められた。これらミトコンドリア遺伝子多型と、パーキンソン病の家族歴、あるいは運動障害との関連は認められなかった。

パーキンソン病患者と対照健康人の DLST (dihydrolipoamide succinyltransferase) 及び ALDH2 (アルテヒト脱水素酵素 2) の遺伝子多型頻度を比較すると、パーキンソン病患者の

多型頻度はアルツハイマー病と健康人の中間に位置した。次いで、神経細胞死における ALDH2 酵素活性の役割を培養細胞を用いて検討したところ、ALDH2 活性欠損株は酸化ストレスによって生じる 4-ヒドロキシノネナール (4-HNE) の解毒能が低下し、細胞死が促進された。以上の結果から、ALDH2 の活性欠損型がアルツハイマー病やパーキンソン病の危険因子となるのは、この欠損により酸化ストレスに対する抵抗性が低下しているためと考えられる。同様に 4-HNE の代謝に関係すると考えられる ADH2 (アルコール脱水素酵素 2) の遺伝子多型を健康人と比較したところ、男性において低活性型でラクナ梗塞と脳梗塞の増加が認められた。また、トランスフェリンの多型 C2 型の女性が閉眼時の身体の前の揺れ等が、変異をもつ者が有意に強かった。SOD2 (スーパーオキシドシスムターゼ) 遺伝子では、ミトコンドリア移行シグナルのアミノ酸変異を伴う遺伝子多型をもつ女性には脳萎縮、脳室拡大が見られた。

## ② J SHIPP 研究

レニン・アンジオテンニン系各遺伝子多型間において、起立による収縮期血圧変化、拡張期血圧変化、心拍数血圧変化には有意差を認めなかった。一方 GNAS1 遺伝子多型間には、起立性収縮期血圧変化に有意な差が認められ、特に、TT 群と TC+CC 群間には  $p=0.008$  の有意な差が認め

られた。

起立性低血圧を説明変数としたロシッス・ティックスステップワイス解析において、GNAS1 および GNB3 遺伝子多型は、収縮期血圧前値と共に、起立性低血圧の有意な説明変数となった。他の要因である年齢、性別、BMI、LDL コレステロール、血糖、および降圧薬の使用は有意な要因とはならなかった。

降圧薬の使用は、起立性低血圧とは有意な関係を認めなかった。降圧薬非服用者(n=312)に限定して解析した場合でも GNAS1 の多型間には起立性の収縮期血圧変化に有意な差が認められた(TT+CT 1 198 ± 15 6 mmHg、CC 3 64 ± 15 6 mmHg、P<0.032)。また降圧薬非服用者に限定したロシッス・ティックスステップワイス解析においても、GNAS1 および GNB3 遺伝子多型は、収縮期血圧前値と共に、起立性低血圧の有意な説明変数となった。

#### D 考察

遺伝子多型と老化・老年病との関係については、遺伝子多型間の相互関係、遺伝子と環境因子との相互関係が複雑に関与する。また、検査を行っているさまざまな遺伝子多型は、特定の疾患のみならず老化や老年病全体に関わりを持っている可能性が強い。例えば ACE やアポ E 4 は、多型が循環器疾患だけでなくアルツハイマー病とも関わっていることを見いだされており、今後、環境因子ま

て含めた遺伝子多型と老化・老年病との間の幅広い検討を行っていく必要がある。

#### E 結論

特定の遺伝的素因を持つ者を発症前に見いたし、積極的に対処することによって疾病予防を効率的に行うための疫学研究を目指し、血管障害およびパーキンソン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、平成 14 年度までに検査の終了した遺伝子多型とパーキンソン病関連遺伝子疾患や両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 研究発表

各分担研究報告書に記載した。

#### 研究協力者

安藤富士子（長寿医療研究センター疫学研究部長期縦断疫学研究室長）

新野直明（長寿医療研究センター疫学研究部老化疫学研究室長）

藤澤道子（長寿医療研究センター疫学研究部）

田中雅嗣（岐阜県国際ハイオ研究所部長）



## II. 分担研究報告書

分担研究報告書

一般地域住民における脳血管障害およびパーキンソン病の  
遺伝子多型と臨床検査及び背景因子に関する研究

分担研究者 下方 浩史

国立長寿医療研究センター疫学研究部長

研究要旨 脳血管障害およびパーキンソン病の危険因子としての遺伝子多型を解明するため、国立長寿医療研究センター行なっている長期縦断研究の対象者 2267 名で、両疾患に関連する様々な遺伝子多型と脳血管障害やパーキンソン病の既往歴および家族歴、頭部MRI所見、頸動脈内中膜肥厚およびプラーク形成、認知機能、運動平衡機能等の関連を検討した。平成 14 年度までに全対象者での 98 の遺伝子多型検査が終了し、疾患との関連について班員とともに検討を行った。

#### A 研究目的

本研究は脳血管障害およびパーキンソン病の危険因子としての遺伝子多型を解明することを目的としている。一般に老年病の多くは遺伝素因があっても必ずしも発症するわけではない。遺伝的要素とともに環境因子や生活習慣、生理学的・医学的・栄養学的・心理学的背景因子など多くの要因が複雑に関与しあった結果発症する。また老年病に関連する遺伝子多型は特定の疾患ばかりでなく、同時に他の疾患や病態の発症にも影響を与え、さらに老化そのものの進行にも影響を与えることか多い。またひとつの老年病の発症には、多くの遺伝子多型が影響を与えていると考えられる。本研究は大規模集団で、様々な背景因子および遺伝子多

型を測定し、相互の関係および脳血管障害およびパーキンソン病の関連を明らかにすることで、その予防に役立つ基礎データを提供することを目的とする。

#### B 研究方法

##### 1 対象

対象は愛知県大府市および知多郡東浦町の住民からの無作為抽出者（観察開始時 40-79 歳）で事前の説明会において文章による同意（インフォームト コンセント）を得られた者である。初回調査は平成 9 年度から開始し、40 歳から 79 歳までの 2267 名を対象に平成 12 年 4 月までに終了した。平成 12 年度からは第 2 次調査を行っており、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。

## 2 検査および調査項目

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、例えば栄養関連だけでも430項目 全体では数千項目にも及ぶ。

(1)医学分野 生活調査（喫煙、飲酒、生活環境、経済状況 学歴、初経 閉経など） 病歴調査、使用薬物調査、血液 尿検査、頭部MRI、安静時心電図、頸動脈エコー、指尖脈波 心エコー、眼科 耳鼻科各種検査、骨密度検査など

(2)身体組成 体脂肪率、超音波による脂肪厚 筋肉厚測定、腹腔内脂肪量（腹部CT）など

(3)運動生理学分野 体力計測、重心動揺 3次元歩行分析、身体活動調査、モーショントラッキングなど

(4)栄養学分野 食物摂取頻度調査 食習慣調査、3日間食事記録調査（秤量法写真記録併用）など

(5)心理学分野 知能(WAIS R SF, MMSE)、ライフイベント パーソナリティ 情動など

## 3 遺伝子多型

特定の SNP を 384 ウエルで同時に検出できる SNP プレートを使い、それを東洋紡シーナリス社の自動塩基置換検出装置 HybriGene にて脳血管障害およびパーキンソン病に関する各 SNP を検出した。参加者のほぼ全員の DNA を抽出し保存してあり これを用いて検査を行っている。

## 4 調査実施方法

検査・調査は2年間で2400名 年間1200名を実施するために、一日6名で火曜から金曜までの週4日、年間200日の検査を実施している。2年ごとに追跡を行い 出来るだけ長期にわたる継続的な研究を目指している。対象集団は転居や死亡などで追跡が不能になった参加者の数だけ補充する動的コホートとしている。またコホートか全体として高齢化しないように40歳の参加者を新規に加えて定常状態として約2,400人のコホートとしている。

（倫理面への配慮）

本研究はミレニアムプロジェクトのための倫理指針を遵守して行っている。研究は国立中部病院における倫理委員会での研究実施の承認を受けた上で実施し、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トコンセントを得ている。また同一の人に対して繰り返し検査を行っており、その都度インフォームトコンセントにて本人への確認を行っている。

## C 研究結果

背景因子に関する縦断的調査は平成14年5月には2259名での第2次調査を終了した。引き続いて第3次調査を開始し、平成15年2月末現存で約918名の調査が終了している。

遺伝子多型のタイピングに関しては2267名の基礎集団対象者について平成14年度までに約98種類を終了し、それら

の遺伝子多型について分布などの基礎データの解析を行った（結果は添付資料に示す）。またこれらの多型についての分布を英文でインターネットを介して全世界に公開した（<http://www.nils.go.jp/ep/monograph.htm>）。

解析を行った脳血管障害およびパーキンソン病の関連項目については各分担研究者に解析結果を送付し、共同での研究を行った。

#### D 考察

ヒトゲノムと老年病の関連については生活習慣など複雑な背景因子までも含めて検討した研究はほとんどなされていない。また痴呆、糖尿病、がん、高血圧、慢性呼吸器疾患などについてはミレニアムプロジェクトで総合的な検討が着手されているか、高齢者の重要な疾患である脳血管障害およびパーキンソン病についてはミレニアムプロジェクトではまたとりあげられていない。本研究は詳細な背景因子や医学的所見を調査済みである無作為抽出された地域住民のコホートを対象にして、最新の SNP プレート技術を用いて脳血管障害およびパーキンソン病に関連する 98 種類の遺伝子多型を測定し背景因子まで含めた検討を行うものである。その特色は、①一般住民での遺伝子多型と生活習慣・環境因子の横断的および縦断的相互関係を幅広く検討することか可能、②多くの遺伝子多型の影響を一度に観察可能、③ひとつの SNP の疾患に関連する多数の検査値への網羅的な検討か可能である。このような分子疫学的研究は予防医療を目指すためにはきわ

めて重要であるが、背景因子が詳細に調査された一般住民でのコホートを持たない研究機関では実施が不可能である。長寿医療研究センターでは平成 9 年 11 月から地域住民の詳細な学際的追跡調査研究を行っている。すでに全員に検査を終えている調査項目だけでも総数は 1000 項目を超えている。老化・老年病のコホートとしては規模・検査内容ともに世界有数のものとなっている。老化に伴って発症する疾患に関連する遺伝子多型は疾患の発症への寄与率が一般に低く、多くの生活環境因子との交絡があるため、十分な人数での解析が必要である。多数の個体でこのような検討を科学的に行うためには多変量解析や多くの検査結果の時間的変化を重視した縦断的解析が必要である。主任研究者の疫学及び統計的専門性を駆使して、臨床医学やヒトゲノムの専門家とともに多数の遺伝子多型と、脳血管障害およびパーキンソン病に関連する多くの要因との総合的関連の評価を行うことかこの研究の特色である。

#### E 結論

脳血管障害およびパーキンソン病の危険因子としての遺伝子多型を解明するため、国立長寿医療研究センター行なっている長期縦断研究の対象者 2267 名で、両疾患に関連する様々な遺伝子多型と脳血管障害やパーキンソン病の既往歴および家族歴、頭部 MRI 所見、頸動脈内中膜肥厚およびプラーク形成、認知機能、運動平衡機能等の関連を共同研究者とともに検討した。平成 14 年度までに全対象者での 98

の関連遺伝子多型検査が終了し、疾患との関連について検討を行った。

## F 健康危険情報

なし

## G 研究発表

### 1 論文発表

#### 1 論文発表

- 1) 梅垣玄行、野村秀樹、中村 了、安藤富士子、下方浩史、山本さやか、葛谷雅又、井口昭久 大学病院老年科病棟における入院時総合評価と退院先との関係の検討 日本老年医学会誌 39(1), 75-82, 2002
- 2) 野村秀樹、浅野和子、田辺直樹、棚橋尚子、安藤富士子、新野直明、下方浩史、三宅養三 中高年者における日常生活視力と矯正視力 臨床眼科 56(3), 293-296, 2002
- 3) Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H Association of a polymorphism of the matrix metalloproteinase-1 gene with bone mineral density Matrix Biol 21(5), 389, 2002
- 4) Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H Association of a polymorphism of the CC chemokine receptor 2 gene with bone mineral density Genomics 80(1), 8-12, 2002
- 5) Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H Association of polymorphisms of the estrogen receptor  $\beta$  gene with bone mineral density in elderly Japanese women J Mol Med 80(7) 452-460, 2002
- 6) Yamada Y, Fujisawa M, Ando F, Niino N, Tanaka M, Shimokata H Association of a polymorphism of the transforming growth factor- $\beta$ 1 gene with blood pressure in Japanese J Hum Genet 47, 243-248, 2002
- 7) 福川康之, 坪井さとみ, 新野直明, 女藤富士子, 小杉正太郎, 下方浩史 中高年のストレスおよび対人交流と抑うつとの関連 家族関係の肯定的側面と否定的側面 発達心理学研究, 13(1) printing 2002
- 8) 伊東昌子, 西田暎史, 林邦昭, 下方浩史, 新野直明, 安藤富士子, 中田朋子, 曾根昭喜, 福永仁夫 骨量測定機器の互換性 pQCT装置の再現性,他測定法との相関 互換性について Osteoporosis Japan 9, 504-508, 2001
- 9) Okura T, Tanaka K, Nakanishi T, Don Jun Lee, Nakata Y, Seung Wan Wee, Shimokata H Effect of obesity phenotype on the improvement of CHD risk factors in response to weight loss Obest Res 10(8) 757-766, 2002
- 10) Nomura H, Ando F, Niino N, Shimokata H, Miyake Y The relationship between age and intraocular pressure in a Japanese population The influence of central corneal thickness Curr Eye Res 24(2), 81-85, 2002
- 11) Kanie J, Akatsu H, Suzuki Y, Shimokata H, Iguchi A Mechanism of the development of gastric ulcer after percutaneous endoscopic gastrostomy Endoscopy 34(6), 480-482, 2002
- 12) Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H Effect of aging on serum uric Acid levels longitudinal changes in a large Japanese population group J Gerontol 57(10) M660-664, 2002

- 13) Shimizu N, Nomura H, Ando F, Niino N, Miyake Y, Shimokata H Refractive Errors and Associating Factors with Myopia in Adult Japanese Population *Jpn J Ophthalmol* 47, 6-12, 2003
- 14) 久野孝子、館英津子、小笠原昭彦、下方浩史、山口洋子 大学生の性に対する態度と自己同一性および自尊感情との関連 *日本公衆衛生学会誌* 49 (10), 1030-1038, 2002
- 15) Takekuma K, Ando F, Niino N, Shimokata H Prevalence of hyperesthesia detected by current perception threshold test in subjects with glucose metabolic impairment in a community *Internal Medicine* 41(12), 1124-1129, 2002
- 16) Okura T, Koda M, Ando F, Niino N, Shimokata H Relationship of resting energy expenditure with body fat distribution and abdominal fatness in Japanese population *J Physiol Anthropol* 22(1), 47-52, 2003
- 17) 坪井さとみ、新野直明、安藤富士子、藤本よし子、斎藤伊都子、加藤美羽子、下方浩史 高齢者の入院または死か家族の「死への不安」に及ぼす影響 *家族看護学研究* 8(2), 181-187, 2003
- 18) 下方浩史、三木哲郎 日本における老年コホート研究 *現代医療* 34(2),313-332, 2002
- 19) 安藤富士子、下方浩史 老化の疫学研究 *現代医療* 34(2),382-388, 2002
- 20) 藤澤道子、安藤富士子、下方浩史 高齢者臓器疾患は認知機能低下を招く *Geriatric Medicine* 20(2), 241-245, 2002
- 21) 下方浩史、藤澤道子、安藤富士子 疫学調査におけるMCI *Geriatric Medicine* 20(3), 303-308, 2002
- 22) 下方浩史、藤澤道子、安藤富士子 老化老年病の分子疫学 *Molecular Medicine* 39(5), 576-581, 2002
- 23) 藤澤道子、安藤富士子、下方浩史 わか国における痴呆性疾患の疫学 *クリニカ* 29(3), 172-176, 2002
- 24) 大蔵倫博、下方浩史 ウエストサイズと寿命の関係は？肥満と糖尿病 1(1) 39-41, 2002
- 25) 下方浩史、安藤富士子 長期縦断研究からみた老年疾患の動向 *日本老年医学会雑誌* 39(3), 275-279, 2002
- 26) 今井具子、下方浩史 抗酸化物質 老年病予防 1(1) 103, 2002
- 27) 大蔵倫博、下方浩史 肥満と癌の関連 *日本医事新報* 4079, 93-94, 2002
- 28) 藤澤道子、安藤富士子、下方浩史 ホモンステインと痴呆 動脈硬化予防 1(2) 98-99, 2002
- 29) 小坂井留美、安藤富士子、下方浩史 身体活動と肥満 生活習慣病の予防と治療 *臨床スポーツ医学臨時増刊* 19, 130-133, 2002
- 30) 下方浩史、安藤富士子 日本人の長寿要因 *日本医事新報* (印刷中), 2003
- 31) 下方浩史 骨粗鬆症の疫学 *Advances in Aging and Health Research* 2001 一骨粗鬆症の予防と治療一 長寿科学健康財団 愛知 23-41, 2002
- 32) Maruyama W, Yamada T, Washimi Y, Kachi T, Yanagisawa N, Ando F, Shimokata H, Naoi M Neural (R) salsolinol N-methyltransferase as a pathogenic factor of Parkinson's disease In Mizuno Y, Fisher

A, Hanin I eds Mapping the Progress of Alzheimer's and Parkinson's Disease pp277-280, Kluwer Academic/ Plenum Publishers, New York, 2002

33) 下方浩史 安藤富士子 Overview—老化の縦断的研究の最近の展開(日本老年医学会編)、メディカルビュー社、東京、150-153, 2002

34) 下方浩史 老化度の判定 老年医学テキスト改訂版(日本老年医学会編)、メディカルビュー社、東京、13-14, 2002

35) 下方浩史 老年者の基準値 老年医学テキスト改訂版(日本老年医学会編) メディカルビュー社、東京 118-120, 2002

36) 下方浩史 異常値の評価 老年医学テキスト改訂版(日本老年医学会編) メディカルビュー社、東京、121-123, 2002

## 2 学会発表

1) 内田育恵、中島務、新野直明 安藤富士子 下方浩史 一般地域住民における喫煙と聴力の検討 第103回 日本耳鼻咽喉科学会学術総会 2002 5 16-18

2) 大藏倫博、甲田道子 安藤富士子 新野直明、下方浩史 女性静時代謝の性差および老化との関連 第44回日本老年医学会学術集会 東京、2002年6月13日 日本老年医学会雑誌 39(Suppl), 93, 2002

3) 小坂井留美、道用亘、都竹茂樹、安藤富士子、新野直明、下方浩史 高齢者における余暇身体活動状況と運動能力との関連 第44回日本老年医学会学術集会 東京 2002年6月13日 日本老年医学会雑誌 39(Suppl), 138, 2002

4) 今井貝子、森圭子 安藤富士子、新野直明 下方浩史 地域在住高齢者のサブリ

メント摂取状況—中年群との比較 第44回日本老年医学会学術集会 東京、2002年6月12日 日本老年医学会雑誌 39(Suppl), 122, 2002

5) 藤澤道子 女藤富士子、新野直明、下方浩史、武隈清、下方浩史 血圧と脳室周囲病変(PVH)に関する横断的検討 第44回日本老年医学会学術集会 東京、2002年6月12日 日本老年医学会雑誌 39(Suppl), 126, 2002

6) 道用亘、小坂井留美、都竹茂樹、新野直明、安藤富士子、下方浩史 中高年齢における通常歩行中の歩幅と下肢関節角度変化 第44回日本老年医学会学術集会 東京、2002年6月13日 日本老年医学会雑誌 39(Suppl), 140, 2002

7) 新野直明、安藤富士子、野村秀樹、福川康之、小坂井留美、下方浩史、女村誠司、芳賀博、杉森裕樹 高齢者の転倒恐怖に関連する要因 第44回日本老年医学会学術集会 東京、2002年6月13日 日本老年医学会雑誌 39(Suppl), 102, 2002

8) 女藤富士子、福川康之、中島千織、森圭子、今井貝子、新野直明、下方浩史(投了研究部) 地域在住高齢者の抑うつと骨介損出未脂肪摂取との関連—NILS-LSA 縦断研究から— 第44回日本老年医学会学術集会 東京 2002年6月13日 日本老年医学会雑誌 39(Suppl), 139, 2002

9) 福川康之、中島千織、坪井さとみ 新野直明、女藤富士子、下方浩史 中高年の社会的ネットワークの年代別特徴 第44回日本老年社会科学大会 福岡、2002年7月4日 老年社会科学 24(2) 153, 2002

10) 中島千織、福川康之、坪井さとみ、新野直明 女藤富士子 下方浩史 老年男女

における世帯構成および自律性と抑うつとの  
関連 第 44 回日本老年社会科学学会大会  
福岡、2002 年 7 月 4 日 老年社会科学  
24(2) 154, 2002

11) 今井具子、森圭子、安藤富士子、新野  
直明、下方浩史 地域在住中高年齢者におけ  
る栄養補助食品摂取状況 第 56 回日本栄  
養・食糧学会大会 札幌、2002 年 7 月 20  
日

12) Katsumata K, Katsumata K, Shimokata  
H Relationship of fever and mortality of  
bed-ridden aged patients The 26th  
International Congress of Internal Medicine  
Kyoto, 2002 May 26-30

13) 今井具子、森圭子、安藤富士子、新野  
直明、下方浩史 地域在住中高年齢者におけ  
る栄養補助食品摂取状況 NILS サマーワ  
ークンションオブ 大府、2002 8 30

14) 福川康之、中島千織、坪井さとみ、新  
野直明、安藤富士子、下方浩史 中高年の  
社会的ネットワークの年代別特徴 NILS サ  
マーワークンションオブ 大府、2002 8 30

15) 道用 亘、小坂井留美、都竹茂樹、新  
野直明、安藤富士子、下方浩史 中高年者  
における通常歩行中の歩幅と下肢関節運  
動 NILS サマーワークンションオブ 大府、  
2002 8 30

16) 大藏倫博、甲田道子、安藤富士子、新  
野直明、下方浩史 安静時代謝の性差およ  
び老化との関連 NILS サマーワークンションオブ  
大府、2002 8 30

17) 中島千織、福川康之、坪井さとみ、新  
野直明、安藤富士子、下方浩史 高齢者の  
自律性および世帯構成と抑うつとの関連  
NILS サマーワークンションオブ 大府、  
2002 8 30

18) 福川康之、中島千織、坪井さとみ、新  
野直明、安藤富士子、下方浩史 中高年期  
の夫婦関係と抑うつとの関連 日本心理学会  
第 66 回大会 広島 9 月

19) 大藏倫博、甲田道子、安藤富士子、新  
野直明、下方浩史 安静時代謝の性差およ  
び老化との関連 日本老年医学会東海地  
方会 名古屋 2002 年 9 月 21 日

20) 今井具子、森圭子、安藤富士子、新野  
直明、下方浩史 地域在住者における栄養  
補助食品からの栄養素摂取量 第 61 回日  
本公衆衛生学会総会 埼玉 10 月 日本  
公衆衛生学会誌 49(10) 347, 2002

21) 大藏倫博、甲田道子、安藤富士子、新  
野直明、下方浩史 エストロゲン受容体  $\alpha$   
の遺伝子多型と肥満指標との関係 第 23 回  
日本肥満学会 京都 2002 年 10 月 4 日 肥  
満研究 8(Suppl), 155, 2002

22) 今井具子、森圭子、安藤富士子、新野  
直明、下方浩史 3 日間食事調査より求めた  
地域在住者の栄養補助食品摂取状況 第  
49 回日本栄養改善学会学術総会 仲縄  
2002 年 11 月 14 日 栄養学雑誌 60(5), 320,  
3002

23) 安藤富士子、福川康之 中島千織、藤  
澤道子、新野直明、下方浩史 男性ホルモ  
ンの加齢変化と生活機能自立度(活動能力  
指標)との関連 第 9 回日本未病システム学  
会 佐賀 2002 年 1 月 11 日

24) 藤澤道子、安藤富士子、新野直明、下  
方浩史 頭部 MRI 上のラクナ梗塞と PVH 所  
見の関連要因に関する検討 第 13 回日本  
疫学会学術総会 福岡 2003 年 1 月 24 日  
J Epidemiol 13(1), 155, 2003

25) 大藏倫博、安藤富士子、新野直明、下  
方浩史、甲田道子 エストロゲン受容体  $\alpha$  の



遺伝子多型と肥満指標との関係 第 13 回  
日本疫学会学術総会 福岡 2003 年 1 月  
25 日 J Epidemiol 13(1), 194, 2003

26) 中島千織、福川康之、坪井さとみ、新  
野直明、安藤富士子、下方浩史 高齢者に  
おける知能の経時的変化—縦断調査テー  
タから 第 13 回日本疫学会学術総会 福岡  
2003 年 1 月 25 日 J Epidemiol 13(1), 212,  
2003

27) 道用 亘 小坂井留美、新野直明、女  
藤富士子、下方浩史 中高年地域住民にお  
ける歩行動作の疫学的研究 第 13 回日本  
疫学会学術総会 福岡 2003 年 1 月 25 日  
J Epidemiol 13(1), 193, 2003

28) 福川康之、中島千織 坪井さとみ、小  
坂井留美、道用 亘、新野直明、安藤富士  
子、下方浩史 歩行量か中高年の抑うつに  
及ぼす影響 第 13 回日本疫学会学術総会  
福岡 2003 年 1 月 25 日 J Epidemiol 13(1),  
205, 2003

29) Imai T, Mori K, Ando F, Nuno N,  
Shimokata H Dietary supplement use by  
middle-aged and elderly people in Japan,  
The fifth international conference on  
dietary assessment methods, 2003 1 28  
Chiang Rai, Thailand

30) 下方浩史 千葉大学国際シンポジウム  
「老化の生物学」これからの老年医学 21 世  
紀における老年医学の新しい戦略 千葉  
2003 年 2 月 15 日

31) 安藤富士子、大蔵倫博 下方浩史、甲  
田道子(疫学研究部) Andropause の身体  
的 疫学的特徴～中年期と高齢期の比較～  
第 4 回日本健康支援学会 福岡 2003 年 2  
月 16 日 健康支援 5(1), 89, 2003

32) 甲田道子、大蔵倫博 安藤富士子 下

方浩史(疫学研究部)中高年地域住民にお  
ける身体各部の重量およびその比率 第 4  
回日本健康支援学会 福岡 2003 年 2 月  
16 日 健康支援 5(1), 88, 2003

33) 下方浩史 特別講演 老化と健康—長  
期縦断疫学研究(NILS-LSA)から 第 7 回  
日本体力医学会東海地方会学術集会 名  
古屋 2003 年 3 月 15 日

34) 小坂井留美 道用亘、安藤富士子、新  
野直明、下方浩史、他上康男 宮村美晴  
中高年者における余暇身体活動と骨密度と  
の関係 第 7 回日本体力医学会東海地方  
会学術集会 名古屋 2003 年 3 月 15 日

35) 道用亘 新野直明、安藤富士子 下方  
浩史、小坂井留美、他上康男 中高年地域  
住民における身体重心速度 歩幅 ヒンチと  
下肢関節運動の関係 第 7 回日本体力医  
学会東海地方会学術集会 名古屋 2003  
年 3 月 15 日

H 知的財産権の出願・登録状況(予定を  
含む)

なし

#### 研究協力者

安藤富士子(長寿医療研究センター疫  
学研究部長期縦断疫学研究室長)

新野直明(長寿医療研究センター疫学  
研究部老化疫学研究室長)

藤澤道子(長寿医療研究センター疫学  
研究部)

厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）

分担研究報告書

パーキンソン病の遺伝子多型の同定に関する研究

分担研究者 丸山和佳子

長寿医療研究センター老化機構研究部 生化学・代謝研究室長

**研究要旨** パーキンソン病(PD)の病因に関与する可能性がある遺伝子多型について一般人約 2000 例から得られた DNA の分析を行なった。ミトコンドリア遺伝子多型のうち C8794T および A15524G において、知能検査にて有意な差が認められたものの、運動機能やパーキンソン病の家族歴には有意差はなかった。今後、パーキンソン病の病因解明のための基礎的研究を進めることにより、その危険因子となる遺伝子の変化を見い出していきたい。

#### A 研究目的

孤発性パーキンソン病 (PD)におけるトパミン神経細胞の選択的細胞死には、酸化ストレス、ユビキチン-プロテアソーム系によるタンパク分解、神経毒代謝酵素、等の関与が示唆されている。しかし、単一の要因によって PD 発症の原因を説明することはできず、複数の環境および遺伝因子の複合要因によっておこる多因子疾患と考えられる。近年報告されている遺伝子多型の中で PD 発症の遺伝因子となりうると考えられるものについて一般健常人群と PD 患者群で解析を行なう。

#### B 研究方法

長寿医療研究センター疫学研究部にて集積している長期縦断疫学調査に参加している地域住民約 2000 人について、現在までに PD 発症の危険因子となることか報告されている遺伝子多型の中で、一塩

基置換によるものを東洋紡シーナナリシス社の開発した SNP plate と、自動一塩基解析装置 HybriGene により解析し、対照群における頻度を明らかとするとともに、中枢神経機能に関係すると考えられる疫学データ、PD の家族歴との相関を検討した。本年度 (平成 14 年度)は tau H1 G541A(Asp285Asn)、Dopamine receptor D4 C521T、Mt C8794T(His90Tyr)、A3395T(Tyr30Cys)、T6253C(Met117Tyr)多型について分析を行った。

#### C 研究結果

tau および多型頻度が低く、解析不能であった。Dopamine receptor D4 については 60 歳未満の TT 群で僅かに IQ 低値であること (100.47±0.53 vs 100.10±0.70) が認められた。Mt C8794T については男性で C に比較し T 多型をもつものの方が IQ が高かった (105.09±0.42 vs

110.82 ± 1.48)か、女性では有意差が認められなかった。この差は、調べた全ての年齢群で認められたことから、加齢による知能低下の差によるものではないと考えられた。また、知能検査の項目については、全ての項目で同程度の差が認められ、特に際立ったものはなかった。Mt T6253C 多型は全体の約 15%と頻度が低かったか、6253T 多型を持つ個体は有意にインスリン値が低く、感受性は高かった。このような差は Mt A15497G 多型においても同様な傾向が認められた。これらミトコンドリア遺伝子多型と、パーキンソン病の家族歴、あるいは運動障害との関連は認められなかった。

#### D 考察

Mt 多型はパーキンソン病のような選択的神経変性疾患よりも、より普遍的な神経老化に関与している可能性があり、その結果知能の差が引き起こされた可能性がある。

#### E 結論

現在、日本を含む全世界でパーキンソン病の危険因子となりうる遺伝子多型が探索されているか今までのところアルツハイマー病における ApoE のような強い相関をもつものは見い出されていない。今後、パーキンソン病の病因解明にむけた基礎研究を進めることでパーキンソン病への遺伝子関与を明らかとすることが必要である。

#### F 健康危険情報

なし

#### G 研究発表

##### 1 論文発表

M Tanaka, N Fuku, T Takeyasu, L-J Guo, R Hirose, M Kurata, H-J W Borgeld, Y Yamada, W Maruyama, Y Arai, N Hirose, Y Oshida, Y Sato, N Hattori, Y Mizuno, S Iwata, K Yagi. Golden Mean to Longevity: Rareness of Mitochondrial Cytochrome b Variants in Centenarians but Not in Patients with Parkinson's Disease. *J Neurosci Res*. In press

N Naoi, W Maruyama, Y Akao, H Yi. Mitochondria determine the survival and death in apoptosis by an endogenous neurotoxin N-methyl(R)salsolinol and neuroprotection by propargylamines. *J Neural Transm* 109:607-621, 2002

Y Akao, W Maruyama, H Yi, M Shamoto-Nagai, M B H

Youdim, M Naoi. An anti-Parkinson's disease drug N-propargyl-1(R)-aminoindan (rasagiline) enhances expression of anti-apoptotic Bcl-2 in dopaminergic SH-SY5Y cells. *Neurosci Lett* 326:105-108, 2002

Y Akao, W Maruyama, S Shimizu, H Yi, Y Nakagawa, M Shamoto-Nagai, M B H

Youdim, Y Tsujimoto, M Naoi  
Mitochondrial Permeability  
Transition Mediates Apoptosis  
Induced By *N*-  
Methyl(*R*)salsolinol, An  
Endogenous Neurotoxin, and Is  
Inhibited by Bcl-2 and Rasagiline,  
*N*-Propargyl-1(*R*)-aminoindan  
J Neurochem 82 913-923, 2002

W Maruyama, Y Akao, M C Carrillo, K  
Kitani, M B H Youdim, M Naoi  
Neuroprotection by Propargylamines in  
Parkinson's Disease Suppression of  
Apoptosis and Induction of Pro-survival  
Genes Neurotoxicol Teratol 24 675-682,  
2002

W Maruyama T Takahashi, M Youdim, M  
Naoi The anti-parkinson drug, rasagiline  
prevents apoptotic DNA damage induced by  
peroxynitrite in human dopaminergic  
neuroblastoma SH-SY5Y cells  
J Neural Transm 109 467-481 2002

W Maruyama, T Ohya-Ito, M Shamoto-Nagai, T  
Osawa, M Naoi Glyceraldehyde-3-phosphate  
dehydrogenase is translocated into nuclei through  
Golgi apparatus during apoptosis induced by 6-  
hydroxydopamine in human dopaminergic SH-SY5Y  
cells Neurosci Lett 321 29-32, 2002

T Yamamoto, W Maruyama, Y Kato H  
Yi M Shamoto-Nagai, M Tanaka Y Sato  
M Naoi Selective nitration of  
mitochondrial complex I by peroxynitrite  
Involvement in mitochondria dysfunction  
and cell death of dopaminergic SH-SY5Y  
cells J Neural Transm 109 1-13 2002

M Naoi W Maruyama Models of  
Parkinson's disease  
Catecholamine research Vol 53 479-482,  
2002 T Nagatsu T Nabeshima R McCarty  
D G Goldstein (eds) Kluwer  
Academic/Plenum Publisher, New York

W Maruyama, M Naoi Cell death in  
Parkinson's disease Journal of Neurology  
Suppl 2 Vol 249, 6-10, 2002

W Maruyama, T Yamada, Y Washimi T  
Kachi N Yanagisawa F Ando, H  
Shimokata, M Naoi Neutral (*R*)salsolinol  
*N*-methyltransferase as a pathogenetic factor  
of Parkinson's disease Mapping the  
Progress of Alzheimer's and Parkinson's  
disease 277-280 2002 Y Mizuno (eds)  
Kluwer Academic/Plenum Publisher, New  
York

丸山和佳子

老化に伴うトパミン神経細胞死

基礎老化研究 26(2) 146-151, 2002 基  
礎老化学会

丸山和佳子、直井信