

200501176A

厚生労働科学研究費補助金  
健康科学総合研究事業

アンジオテンシン変換酵素遺伝子多型と脳・心血管病の関係に関する  
疫学調査：久山町研究

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 清原 裕  
平成18（2006）年4月

## 目 次

### I. 総括研究報告

アンジオテンシン変換酵素遺伝子多型と脳・心血管病の関係に関する疫学調査：久山町研究 清原 裕（九州大学大学院医学研究院環境医学・教授） .....	1
--	---

### II. 分担研究報告書

#### 1. 地域一般住民における胃癌発症率、死亡率、生存率の時代的推移：久山町研究

飯田 三雄（九州大学大学院医学研究院病態機能内科学・教授） .....	11
-------------------------------------	----

#### 2. 解剖例におけるアンジオテンシン変換酵素遺伝子多型の抽出と腫瘍死

中別府 雄作（九州大学生体防御医学研究所個体機能制御学・教授） .....	18
---------------------------------------	----

#### 3. 動脈硬化の発生・進展と脈管新生に関する病理学的研究

居石 克夫（九州大学大学院医学研究院病理病態学・教授） .....	22
-----------------------------------	----

#### 4. ヒト悪性腫瘍の細胞学的特性および悪性度と遺伝子異常に関する検討

恒吉 正澄（九州大学大学院医学研究院形態機能病理学・教授） .....	25
-------------------------------------	----

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	29
---------------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷 .....	32
-----------------------	----

厚生労働科学研究費補助金（がん予防等健康科学総合研究事業）  
総括研究報告

アンジオテンシン変換酵素遺伝子多型と脳・心血管病の関係に関する  
疫学調査：久山町研究

主任研究者 清原 裕（九州大学大学院医学研究院環境医学・教授）

**研究要旨** 剖検例のパラフィン固定組織から DNA を抽出し、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 遺伝子多型を測定する技術を確認し、これを基に福岡県久山町の連続剖検例について ACE 遺伝子を測定した。また久山町の健診受診者から得られた血液サンプルより、ACE 遺伝子多型を解析した。両者を併せた結果、1988 年に久山町の循環器健診を受診した 40 歳以上の住民のうち、2,125 名(男性 866 名, 女性 1,259 名)について ACE 遺伝子を測定することが可能であった。この集団を 14 年間追跡し、ACE 遺伝子多型と虚血性心疾患、脳卒中の発症との関係を検討した。その結果、ACE 遺伝子の ID および II 型は、DD 型に比べ他の危険因子を調整しても女性の脳卒中発症の有意な危険因子となった [ID 型の相対危険 2.49 ( $p < 0.05$ )、II 型の相対危険 2.78 ( $p < 0.05$ )]。男女の虚血性心疾患と男性の脳卒中の発症については、有意な関連を認めなかった。以上より、ACE 遺伝子の II と ID 型は女性の脳卒中の有意な危険因子となることが示唆された。

**分担研究者**

飯田 三雄（九州大学大学院医学研究院病態機能内科学・教授）  
居石 克夫（九州大学大学院医学研究院病理病態学・教授）  
恒吉 正澄（九州大学大学院医学研究院形態機能病理学・教授）  
中別府雄作（九州大学生体防御医学研究所 個体機能制御学・教授）

**A. 研究目的**

従来より、レニン-アンジオテンシン系は高血圧を含む心血管病と密接に関連することが指摘されていたが、近年の分子遺伝学の進歩によって、レニン-アンジオテンシン系の遺伝子が高血圧や心筋梗塞など心血管

病の成因に深くかかわることが示唆されている。とくにアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 遺伝子の多型は、心筋梗塞や他の心血管病の遺伝的リスクとなる可能性が指摘され注目されている。この遺伝子多型と脳・心血管病との関係を、従来の危険因子を考慮に入れて疫学的に検討することにより、脳・心血管病発生のメカニズムをさらに深く把握することが可能となりうる。

本研究では、過去 42 年間にわたる福岡県久山町の連続剖検例（剖検率 80%）のパラフィン包埋組織ブロックと健診で採取した血液から DNA を抽出し、ACE 遺伝子多型を測定した。この多型と脳卒中および虚血性心疾患発症との関係を、環境要因など既知の危険因子の影響を考慮に入れて前向きに検討を行った。

## B. 研究方法

1962年1月1日から1994年12月31日の間に久山町住民の死亡者1,742名のうち1,394名に剖検を行った(剖検率80.0%)。このうち、1961年、1967年、1974年、1978年、1983年、1988年に行った6回の循環器健診のうち、受診時の年齢40歳以上で、少なくとも1回の健診を受診した者は1,168名であった。パラフィン固定組織からDNAを採取する技術を確立した。これを基に久山町で剖検時に採取された主要組織標本からACE遺伝子型を決定した。ACE遺伝子多型判定不能例は22名、他院で剖検80名、その他33名を除いた、1,033名と1995年から1999年の健診受診者で、遺伝子解析の同意した3,126名を合わせた4,159名のACE遺伝子多型を測定した。

### ACE 遺伝子多型と心血管病発症の検討

1988年に久山町の循環器健診を受診した40歳以上の住民2,742名のうち、心筋梗塞と脳卒中の既往がなく、前述のACE遺伝子多型のタイプを決定できた2,125名(男性866名、女性1,259名)を対象とし、14年間追跡した。心筋梗塞発症、発症1時間以内の心臓突然死、経皮的冠動脈形成術・冠動脈バイパス術施行を虚血性心疾患発症と定義し、脳梗塞、脳出血、クモ膜下出血を脳卒中とした。Cox 比例ハザードモデルを用いて、ACE 遺伝子多型が脳卒中と虚血性心疾患発症に与える影響の相対危険(RR)を求めた。

### ACE 遺伝子多型の判定

血液サンプルのDNA抽出は、Lahiriら(4)の方法を用い、パラフィン固定組織からの

抽出は、Tukadaら(5)の方法で行った。次にEvansら(6)の報告したPCR法を実施し、ACE遺伝子のイントロン16の一部を増幅した。3種類のプライマーを用いてPCR法を実施すると、IおよびDアレルからそれぞれ65および84bpのPCR産物が生成される。得られたPCR産物を10%ポリアクリルアミドゲルで電気泳動し、エチジウムブロマイドで染色して、組合せにより遺伝子多型(II型、ID型、DD型)を判定することが可能であった。

### 危険因子

血圧 $\geq 140/90$  mmHgまたは降圧薬内服を高血圧ありと定義した。耐糖能異常は、75g経口糖負荷試験を用いて判定した。心電図異常はミネソタコード3-1、4-1、2、3を異常と定義した。週に3回以上運動する場合を運動習慣ありとした。

### 倫理面の配慮

本研究は3省合同の「ヒトゲノム/遺伝子解析研究に関する倫理指針」および2省合同の「疫学研究に関する倫理指針」に準拠し、九州大学ヒトゲノム・遺伝解析倫理審査専門委員会の承認の元で行われた。本研究は、健診受診者を対象とした疫学調査で、対象者が研究によって不利益を被ることはない。研究者は、対象者の個人情報漏洩を防ぐうえで細心の注意を払い、その管理に責任を負っている。

## C. 研究結果

### ACE 遺伝子多型と心血管病発症の検討

ACE 遺伝子多型と心血管病発症を検討すると、14年間の追跡期間内に虚血性心疾患118例、脳卒中196例の発症をみた。年齢調整後の虚血性心疾患発症率は、男女とも

ACE 遺伝子多型間で有意差はなかった (図 1)。脳卒中発症率 (対 1,000 人年) は、男性では ACE 遺伝子多型間で有意差を示さなかったが、女性では DD 型 (3.3) に比べ、ID 型 (8.9,  $p < 0.05$ ) と II 型 (8.1,  $p < 0.05$ ) で有意に上昇した (図 2)。女性で認められたこの関係は、年齢、高血圧、心電図異常、HbA1c、BMI、血清総コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪、喫煙、飲酒、運動を調整しても変わりなかった [ID 型の RR = 2.49 ( $p < 0.05$ )、II 型の RR = 2.78 ( $p < 0.05$ )] (図 3)。脳卒中を病型別にみると、ACE 遺伝子多型と出血性脳卒中 (脳出血 + クモ膜下出血) の間に有意な関連はなかったが、女性の脳梗塞のリスクは DD 型に比べ、ID 型 (RR = 6.23,  $p < 0.05$ ) と II 型 (RR = 7.29,  $p < 0.01$ ) で有意に高かった (図 4)。さらに、女性における脳卒中のリスクは、非高血圧者で DD 型を有する者に比べ、高血圧で ID または II 型を有する群で 5.1 倍と有意に上昇した ( $p < 0.01$ ) (図 5)。同様に女性の脳卒中のリスクは、非糖尿病患者で DD 型を有する者に比べ、糖尿病で ID または II 型を有する群で 5.3 倍であった ( $p < 0.01$ )。

#### D. 考 察

ACE 遺伝子多型と脳卒中や虚血性心疾患などの心血管病の発症との関係を検討した報告は多数みられるが、未だに結論は出ていない (7)。ACE D 対立遺伝子が頸動脈の内膜肥厚の有意なリスクであるとしたメタ解析の報告がある (8)。一方、剖検症例による大動脈や冠状動脈の硬化度と ACE 遺伝子多型の関係をみた報告は、動脈硬化の程度と関連はなかったとしている (9)。

本研究では、ACE 遺伝子多型と虚血性心

疾患発症の関係は男女とも有意差はなかった。さらに男性の脳卒中発症も、有意差を示さなかった。しかし予想に反し ID または II 型は DD 型に比べ、女性の脳卒中発症の独立した有意な危険因子であった。

これまで ACE I 対立遺伝子はアルツハイマー病、高血圧、深部静脈血栓症の発症の危険因子になるという報告がある (10-13)。また、2 型糖尿病患者の尿中アルブミン量や血漿中のプラスミノゲン値の上昇と有意な関連が見られたという報告も見られる (14)。しかし、ACE 遺伝子の ID および II 型と動脈硬化性疾患の関連についての機序は不明であり、今後の検討課題として残される。

#### E. 結 論

久山町住民において、ACE 遺伝子多型と心血管病の発症および腎血管病変に与える影響を検討した。ID と II 型は DD 型に比べ、女性の脳卒中と糸球体硬化の独立した有意な危険因子であった。

#### F. 健康危険情報

ACE 多型の ID と II 型は DD 型に比べ、女性の脳卒中と糸球体硬化の有意な危険因子となる可能性がある。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Wakugawa Y, Kiyohara Y, Tanizaki Y, Kubo M, Ninomiya T, Hata J, Doi Y, Okubo K, Oishi Y, Shikata K, Yonemoto K, Maebuchi D, Ibayashi S, Iida M.: C-reactive protein and risk of first-ever ischemic and hemorrhagic stroke in a

- general Japanese population: the Hisayama Study. *Stroke* 37:27-32, 2006
2. Arima H, Kiyohara Y, Tanizaki Y, Nakabeppu Y, Kubo M, Kato I, Sueishi K, Tsuneyoshi M, Fujishima M, Iida M.: Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism modifies the smoking-cancer association: the Hisayama Study. *Eur J Cancer Prev* 15: 2006 in press
  3. Yamagata H, Kiyohara Y, Nakamura S, Kubo M, Tanizaki Y, Matsumoto T, Tanaka K, Kato I, Shirota T, Iida M.: Impact of fasting plasma glucose levels on gastric cancer incidence in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Diabetes Care* 28 : 789-794, 2005
  4. Doi Y, Kiyohara Y, Kubo M, Tanizaki Y, Okubo K, Ninomiya T, Iwase M, Iida M.: Relationship between C-reactive protein and glucose levels in Community-dwelling subjects without diabetes: the Hisayama Study. *Diabetes Care* 28:1211-1213, 2005
  5. Doi Y, Kiyohara Y, Kubo M, Ninomiya T, Wakugawa Y, Yonemoto K, Iwase M, Iida M.: Elevated C-reactive protein is a predictor of the development of diabetes in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Diabetes Care* 28:2497-2500, 2005
  6. Miyazaki M, Kiyohara Y, Yoshida A, Iida M, Nose Y, Ishibashi T.: The 5-year incidence and risk factors for age-related maculopathy in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Investigative ophthalmology & visual science* 46:1907-1910, 2005
  7. Miyazaki M, Kubota T, Kubo M, Kiyohara Y, Iida M, Nose Y, Ishibashi T.: The prevalence of pseudoexfoliation syndrome in a Japanese population: the Hisayama Study. *J Glaucoma* 14:482-484, 2005
  8. Tanaka K, Kiyohara Y, Kubo M, Matsumoto T, Tanizaki Y, Okubo K, Ninomiya T, Oishi Y, Shikata K, Iida M.: Secular trends in the incidence, mortality, and survival rate of gastric cancer in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Cancer Causes Control* 16:573-578, 2005
  9. Saito T, Shimazaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Iida M, Yamashita Y.: Relationship between obesity, glucose tolerance, and periodontal disease in Japanese Women: the Hisayama Study. *J Periodontal Res* 40:346-353, 2005
  10. Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, Tanizaki Y, Doi Y, Okubo K, Wakugawa Y, Hata J, Oishi Y, Shikata K, Yonemoto K, Hirakata H, Iida M.: Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Kidney Int* 68:228-236, 2005
  11. Hata J, Tanizaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Tanaka K, Okubo K, Nakamura H, Oishi Y, Ibayashi S, Iida M.: Ten year recurrence after first ever stroke in a Japanese community: the Hisayama Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:368-372, 2005

12. Shimazaki Y, Saito T, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Iida M, Yamashita Y.: Relationship between drinking and periodontitis: the Hisayama Study. J Periodontal Res 76: 1534-1541, 2005
2. 学会発表
1. 清原 裕: 久山町研究. EBM から見た糖尿病における心血管疾患予防の重要性, 第39回糖尿病学の進歩, レクチャー, 仙台, 2005
  2. 清原 裕: 老年期痴呆の危険因子としての糖尿病: 久山町研究. 第48回日本糖尿病学会年次学術集会, シンポジウム, 神戸, 2005
  3. 清原 裕: 一般住民における糖尿病と悪性腫瘍の関係: 久山町研究. 第20回日本糖尿病合併症学会, シンポジウム, 東京, 2005
  4. 清原 裕: 糖尿病の予防と管理の課題: 久山町研究. 第43回日本糖尿病学会九州地方会, シンポジウム, 熊本, 2005
  5. 湧川佳幸, 清原 裕: 久山町の一般住民における高感度CRP値と脳卒中発症の関連: 久山町研究. 第15回日本疫学会学術総会, 滋賀, 2005
  6. Sato A, Tanizaki Y, Kiyohara Y: Prediction of the risk of coronary heart disease occurrence Based on the individual risk profile: the Hisayama study. 第69回日本循環器学会総会, 横浜, 2005
  7. 久保充明, 清原 裕: 脳卒中の分子遺伝学的アプローチ: 脳梗塞のゲノムワイド研究. 第30回日本脳卒中学会総会, シンポジウム, 岩手, 2005
  8. 湧川佳幸, 清原 裕: 一般住民における定期的な運動が脳卒中発症に及ぼす影響: 久山町研究. 第30回日本脳卒中学会総会, 岩手, 2005
  9. 土井康文, 清原 裕: 地域住民における $\gamma$ -glutamyltransferase レベルと糖尿病発症の関係: 久山町研究. 第48回日本糖尿病学会年次学術集会, 神戸, 2005
  10. 大久保 賢, 清原 裕: 地域住民におけるメタボリックシンドロームと虚血性心疾患の関連: 久山町研究. 第48回日本糖尿病学会年次学術集会, 神戸, 2005
  11. 志方健太郎, 清原 裕: 地域住民における食塩摂取量と胃癌発症の関係: 久山町研究. 第47回日本老年医学会学術集会, 東京, 2005
  12. 前淵大輔, 二宮利治, 清原 裕: 高齢者における心電図上のQT間隔と脈波伝播速度(baPWV)の関係: 久山町研究. 第47回日本老年医学会学術集会, 東京, 2005
  13. 二宮利治, 清原 裕: 慢性腎不全と心血管系合併症—疫学・病態と進展阻止に向けて—一般住民における慢性腎機能障害と心血管病発症の関係: 久山町研究. 第48回日本腎臓学会学術総会, ワークショップ, 横浜, 2005
  14. 二宮利治, 清原 裕: 腎疾患と心血管系合併症—一般住民における慢性腎機能障害と心血管病発症の関係: 久山町研究. 第35回日本腎臓学会西部学術大会, ワークショップ, 長崎, 2005
  15. Doi Y, Kiyohara Y: Liver enzymes as a predictor for incident diabetes mellitus in a general Japanese population: the Hisayama Study. The 6th international diabetes federation

- Western Pacific Region Congress  
Bangkok, Thailand, 2005
16. Ninomiya T, Kiyohara Y: Impact of metabolic syndrome on the development of chronic kidney in a general Japanese population: the Hisayama Study. The 6th international diabetes federation Western Pacific Region Congress Bangkok, Thailand, 2005
17. 清原 裕: 急増する代謝性異常と心血管病: 久山町研究. アテローム診療の最前線 2005, 京都, 2005

#### H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

#### I. 参考文献

1. Raij L, et al: Mesangial immune injury, hypertension, and progressive glomerular damage in Dahl rats. *Kidney Int* 26: 137-143, 1984
2. Bader H, et al: The size of the juxtaglomerular apparatus in diabetic glomerulosclerosis and its correlation with arteriosclerosis and arterial hypertension: a morphometric light microscopic study on human renal biopsies. *Clin Nephrol* 8: 308-311, 1977
3. Kernohan JW, et al: The arterioles in cases of hypertension. *Arch Intern Med* 44: 395-423, 1929
4. Lahiri DK, et al: Rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. *Nucleic Acids Res* 19:5444, 1991
5. Tsukada T, et al: Rapid and simple method for preparation of DNA by SDS-Percoll-Chloroform-GuSCN. *Rinsho-Kagaku* 24: 65c, 1995 (in Japanese)
6. Evans AE, et al: Polymorphisms of the angiotensin-converting-enzyme gene in subjects who die from coronary heart disease. *Q J Med* 87: 211-214, 1994
7. Agerholm-Larsen B, et al: ACE gene polymorphism in cardiovascular disease: meta-analyses of small and large studies in whites. *ACE gene polymorphism in cardiovascular disease: meta-analyses of small and large studies in whites. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20:484-492, 2000
8. Sayed-Tabatabaei FA, et al: Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and carotid artery wall thickness: a meta-analysis. *Stroke* 34: 1634-1639, 2003.
9. Scheer WD, et al: ACE insert/delete polymorphism and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 178: 241-247, 2005
10. Elkins JS, et al: Alzheimer disease risk and genetic variation in ACE: a meta-analysis. *Neurology* 62: 363-368, 2004
11. Kolsch H, et al: ACE I/D polymorphism is a risk factor of Alzheimer's disease but not of vascular dementia. *Neurosci Lett* 377: 37-39, 2005
12. Ismail M, et al: Association between the angiotensin-converting enzyme

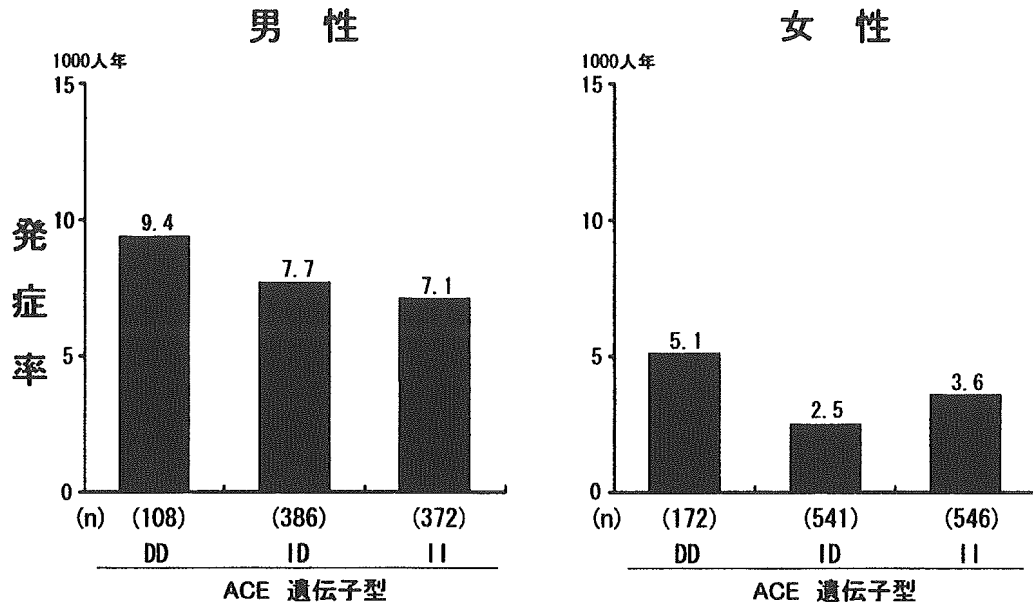


- gene insertion/deletion polymorphism and essential hypertension in young Pakistani patients. *J Biochem Mol Biol* 37: 552-555, 2004
13. Wells PS, et al: The ACE D/D genotype is protective against the development of idiopathic deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 90: 829-834, 2003
14. Tkac I, et al: Angiotensin-converting enzyme genotype, albuminuria and plasma fibrinogen in type 2 diabetes mellitus. *Wien Klin Wochenschr* 115: 835-839, 2003

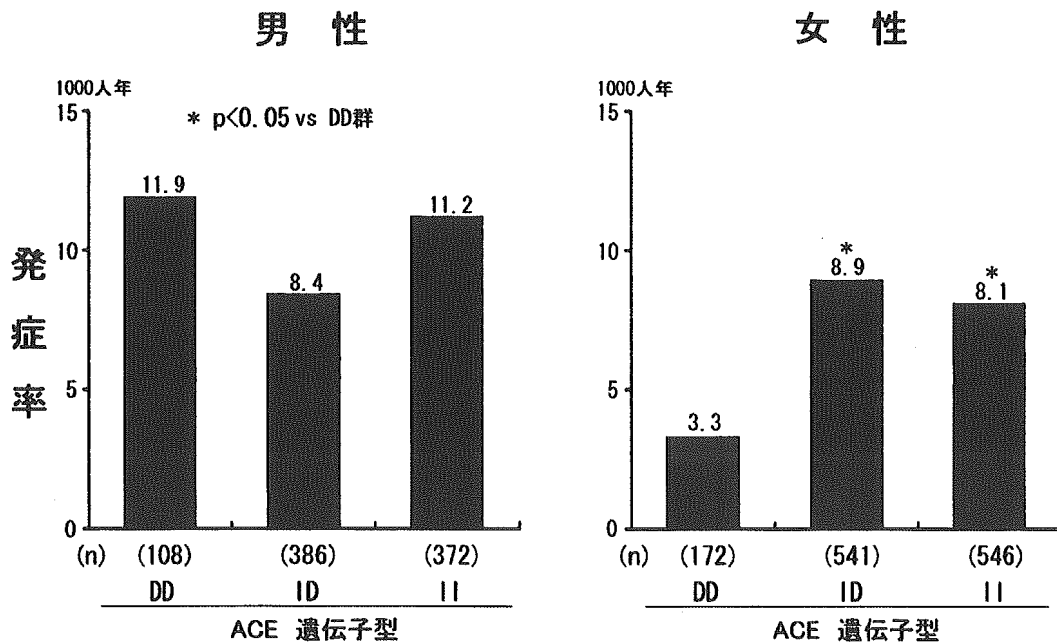
**J. 研究協力者**

土井康文 (九州大学大学病院第二内科)

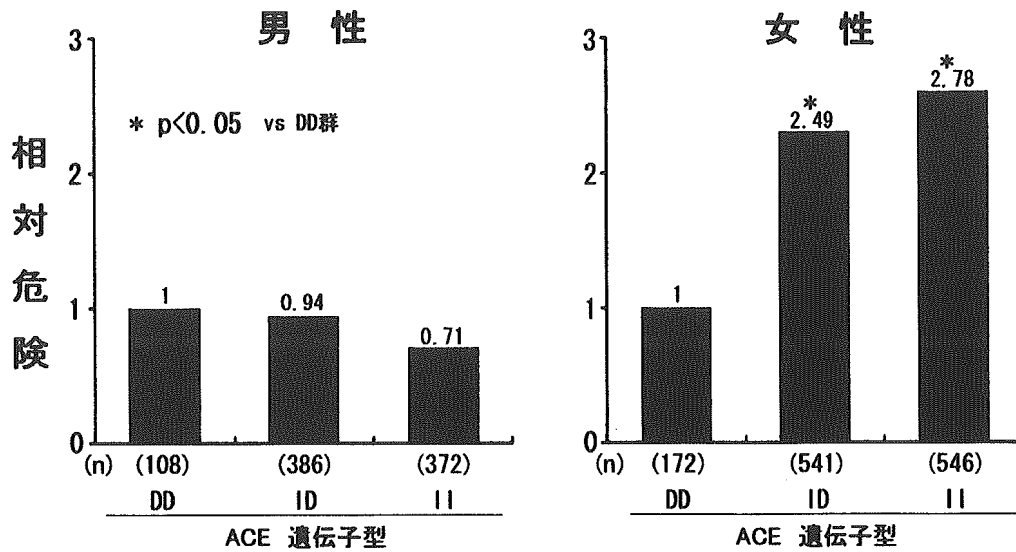
**図1 ACE遺伝子型別の虚血性心疾患の発症率**  
 久山町住民 男性866名, 女性1,259名, 40歳以上, 1988-2002年, 年齢調整



**図2 ACE遺伝子型別の脳卒中の発症率**  
 久山町住民 男性866名, 女性1,259名, 40歳以上, 1988-2002年, 年齢調整

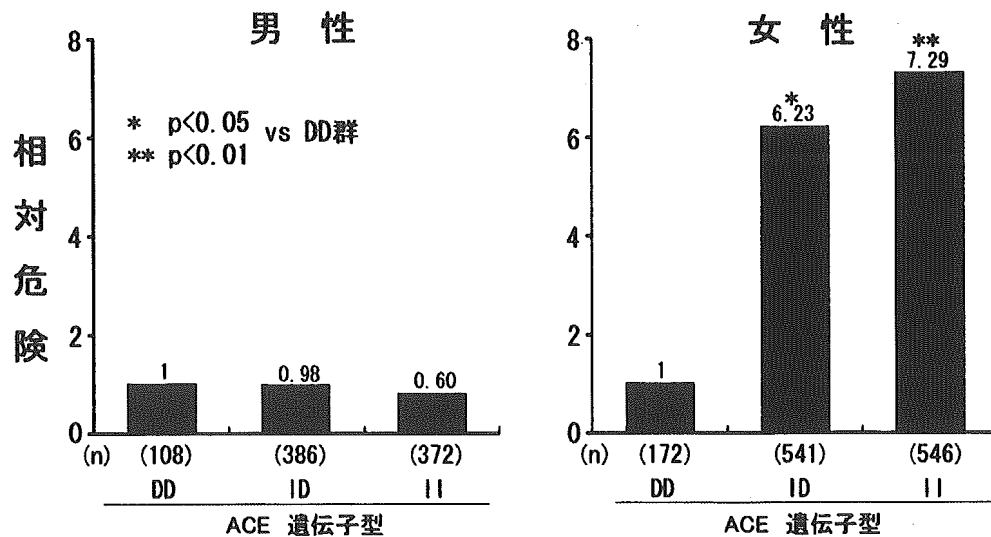


**図3 ACE遺伝子型別の脳卒中発症に対する相対危険**  
 久山町住民 男性866名, 女性1,259名, 40歳以上, 1988-2002年, 多変量調整†



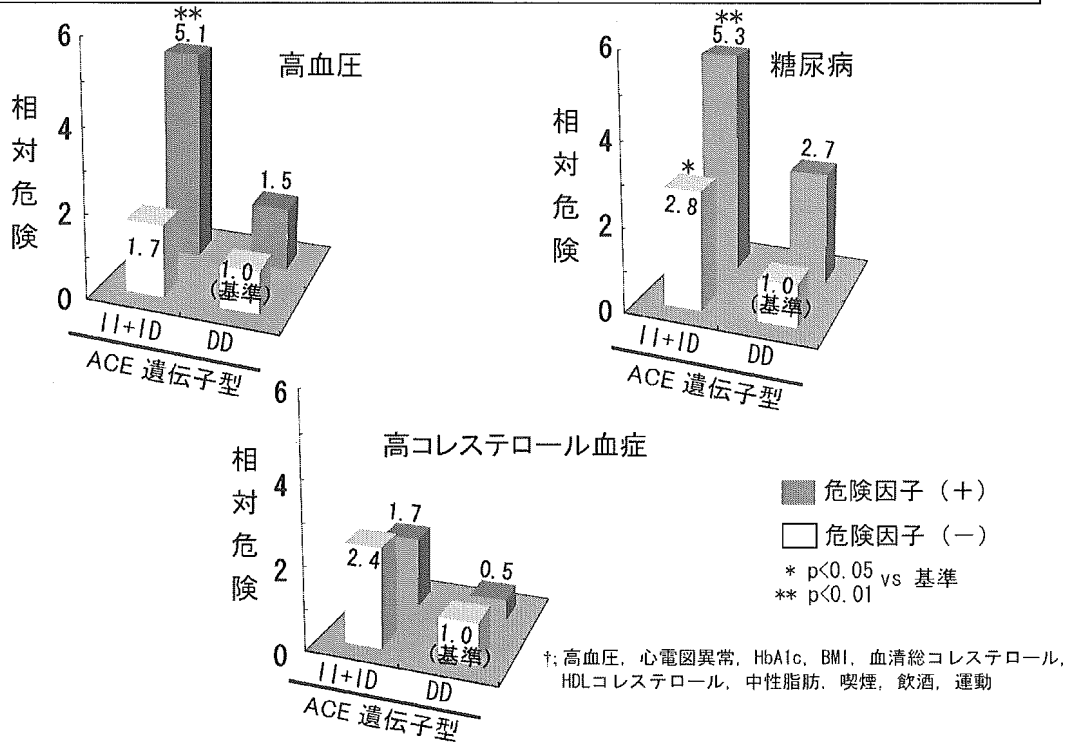
† 年齢, 高血圧, 心電図異常, HbA1c, BMI, 血清総コレステロール, HDLコレステロール, 中性脂肪, 喫煙, 飲酒, 運動

**図4 ACE遺伝子型別の脳梗塞発症に対する相対危険**  
 久山町住民 男性866名, 女性1,259名, 40歳以上, 1988-2002年, 多変量調整†



† 高血圧, 心電図異常, HbA1c, BMI, 血清総コレステロール, HDLコレステロール, 中性脂肪, 喫煙, 飲酒, 運動

図5 脳卒中発症に及ぼす各危険因子とACE遺伝子型の影響  
女性1,259名, 14年間追跡, 多変量調整†



厚生労働科学研究費補助金（がん予防等健康科学総合研究事業）  
アンジオテンシン変換酵素遺伝子多型と脳・心血管病の関係に関する疫学調査：  
久山町研究

分担研究報告

地域一般住民における胃癌発症率，死亡率，生存率の時代的推移：久山町研究

分担研究者 飯田三雄 九州大学大学院医学研究院病態機能内科学・教授  
共同研究者 田中圭一 九州大学大学院医学研究院病態機能内科学・研究員

**研究要旨** 福岡県久山町において1961年(第1集団1,637人),1974年(第2集団2,054人),1988年(第3集団2,054人)に設定した時代の異なる3つの集団(40歳以上)の追跡調査より,胃癌発症率,死亡率,生存率の時代的推移を検討した.各集団はそれぞれ10年間追跡した.年齢調整後の胃癌死亡率(対1,000人年)は,男性では第1集団の2.4から第3集団の0.8へ,女性では1.0から0.2へ有意に低下した(男女ともトレンド検定, $P<0.01$ ).胃癌の5年生存率は,男性では第1集団32.6%から第3集団73.0%に( $P<0.01$ ),女性では43.2%から72.3%に有意に改善した( $P<0.05$ ).一方,年齢調整後の胃癌発症率(対1,000人年)は,男性では各集団間に明らかな差は見られなかったが(第1集団4.3,第2集団5.0,第3集団4.9),女性では有意に低下した(2.0,1.8,1.2,トレンド検定 $P<0.01$ ).以上より,久山町の一般住民において過去40年間に胃癌死亡率が減少したのは,主に男女で胃癌生存率が改善したことと女性の胃癌発症率が低下したことによることが示唆された.

**A. 研究目的**

わが国の人口動態統計によれば,胃癌死亡率(年齢調整)は,過去25年間に着実に低下しているが,未だに世界で最も高いレベルにある.このような胃癌の死亡率の低下は,胃癌検診の普及と癌治療の進歩によってもたらされたと考えられているが,この間に胃癌発症率が実際に減少したかどうかは明らかではない.

わが国における胃癌の死亡率と発症率の時代的变化については,いくつかの登録研究で検討されている.しかし,この研究デザインには,剖検をほとんど行っていない

ため潜在癌を見つけることが出来ないこと,登録率が成績に影響を及ぼすこと,時代とともに診断技術が向上することから胃癌例の診断法にバイアスが生じることなど,いくつかの問題があることが指摘されている.そのため本報告では,久山町の地域一般住民を対象とした時代の異なる3集団の追跡結果を比べ,胃癌の発症率,死亡率,5年生存率を比較検討した.この久山研究の研究デザインは,癌の発症率と死亡率の時代的変遷を検討する上でより正確な方法であると考えられる.

## B. 研究方法

1961年、1974年、1988年の久山町の住民健診を受診した40歳以上の住民から胃癌・胃切除の既往のある者を除いて、第1集団(1,637名)、第2集団(2,054名)、第3集団(2,602名)を設定した。各集団をそれぞれ10年間追跡した成績より胃癌の発症率、死亡率、生命予後を比較し、その時代的变化を検討した。

10年の追跡期間中に、第1集団では死亡者350人のうち282人(80.6%)、第2集団では358人のうち307人(85.8%)、第3集団では391人のうち307人(77.2%)を剖検した。胃癌発症者は臨床記録、剖検記録、死亡診断書より確認した。臨床診断と死因は臨床記録で決定し、必要な場合は剖検所見で訂正した。追跡からの脱落例は第1集団では4人、第2集団では1人、第3集団では1人と少なく、胃癌の新規発症者はそれぞれ59人、76人、76人であった。胃癌の発症率と死亡率は人年法で計算し、世界標準人口を用いて直接法で年齢調整した。3集団間の発症率と死亡率の差は、年齢を調整したCox比例ハザードモデルで検定した。剖検時に初めて指摘された胃癌発症例を除いて、年齢調整後の5年生存率をCox比例ハザードモデルで算出し検定した。生存曲線を求める際に胃癌に関連した死亡のみをエンドポイントとした。

### (倫理面の配慮)

本研究は2省合同の「疫学研究に関する倫理指針」に準拠し、九州大学医学部倫理委員会の承認の元で行われた。各剖検例の家族から書面で研究の承諾を得た。本研究は、健診受診者を対象とした病理疫学調査で、対象者が研究によって不利益を被ること

はない。研究者は、対象者の個人情報の漏洩を防ぐうえで細心の注意を払い、その管理に責任を負っている。

## C. 研究結果

追跡開始時に測定した危険因子の頻度を3集団間で男女別に比較したところ、平均年齢、耐糖能異常、高脂血症、肥満の頻度は男女で時代とともに増加した。男女の喫煙頻度と男性の飲酒頻度は一貫して減少傾向を示した。いずれの集団でも喫煙・飲酒頻度は男性の方が高かった。表1で、年齢調整後の胃癌の発症率と死亡率を男女別に比較した。胃癌死亡率(1,000人年)は、男性では第1集団の2.4から第2集団の1.9に21%低下し、女性では1.0から0.8に20%低下した。さらに第3集団では、男性0.8(第2集団の58%、トレンド検定 $p=0.009$ )、女性0.2(75%、 $p=0.001$ )と、急峻に低下した。

男性の年齢調整後の胃癌発症率(対1,000人年)は、第1集団の4.3から第3集団の4.9にかけて有意な変化はなかった。対照的に、女性の発症率は第1集団の2.0から第2集団の1.8に10%低下し、さらに第3集団では1.2と第2集団の33%に低下した(トレンド検定、 $p=0.029$ )。

胃癌の年齢階級別発症率の時代的变化をみると、男性の発症率は全ての集団で加齢とともに増加した。第2集団では、他の集団に比べ70歳以上の発症率が高かった。一方、女性の発症率も第1集団では加齢とともに増加したが、第1集団から第3集団にかけて70歳以上の年齢階級で減少傾向を示した。

年齢調整後の5年生存率を男女別に検討

した。その結果、男性の5年生存率は第1集団の32.6%から第2集団の51.4%へ向上し、第3集団でもその傾向が認められた(73.0%,  $p < 0.01$ )。女性の5年生存率は第1集団(43.2%)と第2集団(36.2%)の間に有意差はなかったが、第2集団から第3集団(72.3%)にかけて有意に改善した( $p < 0.05$ )。いずれの集団においても、生存率に有意な男女差はなかった。

表2に、3集団の胃癌発症例の臨床的・病理学的特徴を示す。男性の割合は第1集団の57.1%から第3集団の71.1%に増加した。胃癌診断時の平均年齢は、男性では第1集団に比べ第2集団で有意に高く、第2集団と第3集団の間では差はなかった。一方、女性では、各集団間で胃癌診断時の年齢に有意差は認められなかった。胃癌の発症部位別の内訳をみると、胃上部1/3の癌の割合は3集団間で違いはなかった。一方、胃中部1/3の癌の割合は、第1集団の18.6%から第2集団の35.7%に増加し、逆に胃下部1/3の割合は、65.1%から48.6%に減少した。しかしこのような変化は第2集団と第3集団の間では認められなかった。早期胃癌の割合は第1集団の6.1%から第3集団の61.8%に有意に増加し、胃切除術を受けた症例の割合もそれぞれ53.1%から84.2%に有意に増えた。一方、病理解剖で初めて発見された潜在癌の割合は、第1集団の18.4%から第3集団の3.9%に減少した。

#### D. 考 察

本研究では、胃癌発症率の時代的推移が男女で異なっていることから、胃癌の危険因子に男女差があると考えられる。ヘリ

コバクターピロリ感染は胃癌の主な危険因子の1つである。しかし、我々は以前にこの菌の感染と胃癌発症の関係は男性で認められるものの、女性では認められないことを報告した。久山町でのこの菌の感染率が依然として高いままであることが、第1集団から第3集団にかけて男性の胃癌発症率が高かった原因なのかもしれない。また時代を通じて男性の喫煙率が高いことも一因であると考えられる。一方、女性の胃癌発症率の減少傾向は、ヘリコバクターピロリ感染の影響よりも発症に関連する環境要因の変化を反映している可能性がある。米国の日系移民2世の胃癌発症率が1世の半分であるという報告もあり、胃癌発症率の減少が環境要因(特に食生活と生活習慣)の変化によって説明できると考えられる。本研究の3集団の年齢階級別の発症率を比べると、時代とともに女性の胃癌発症率が特に高齢者で低下し、その結果、第3集団では加齢に伴う発症率の増加が認められなくなった。胃癌は危険因子に長期にわたり曝露することによりとくに高齢者において発生することから、女性では、一貫して減少傾向を示している喫煙率や食塩摂取量などの生活習慣の変化が、高齢者の胃癌発症率の減少の原因なのかもしれない。

本研究では、第1集団から第3集団にかけて、男女で主に胃癌患者の生存率が改善したことにより胃癌死亡率が着実に減少した。また、この間潜在癌の割合が減少し、早期癌の割合が増加した。この事は、この間にわが国で上部消化管造影検査による胃集団検診が推進され、胃癌の診断・治療法が進歩したことにより、胃癌が早期に診断されるようになってその生存率が改善した

ことによると考えられる。

## E. 結 論

久山町の地域住民では、1960年代から1990年代にかけて、主に男女の胃癌生存率の改善と女性の胃癌発症率の減少によって胃癌死亡率が減少した。しかしこの間、男性の胃癌発症率に変化なかった。わが国の胃癌死亡率は未だに世界で最も高く、公衆衛生上の重大な問題である。胃癌の予防法を確立するために、ヘリコバクターピロリの除菌に加えて胃癌に関連する環境・生活習慣要因についてさらなる研究が必要である。

## F. 健康危険情報

男女の胃癌生存率の改善と女性の胃癌発症率の減少によって胃癌死亡率は減少したが、男性の胃癌発症率は減少していない。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Wakugawa Y, Kiyohara Y, Tanizaki Y, Kubo M, Ninomiya T, Hata J, Doi Y, Okubo K, Oishi Y, Shikata K, Yonemoto K, Maebuchi D, Ibayashi S, Iida M.: C-reactive protein and risk of first-ever ischemic and hemorrhagic stroke in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Stroke* 37:27-32, 2006
2. Arima H, Kiyohara Y, Tanizaki Y, Nakabeppu Y, Kubo M, Kato I, Sueishi K, Tsuneyoshi M, Fujishima M, Iida M.: Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism modifies the smoking-cancer association: the Hisayama Study. *Eur J Cancer Prev* 15: 2006 in press
3. Yamagata H, Kiyohara Y, Nakamura S, Kubo M, Tanizaki Y, Matsumoto T, Tanaka K, Kato I, Shirota T, Iida M.: Impact of fasting plasma glucose levels on gastric cancer incidence in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Diabetes Care* 28: 789-794, 2005
4. Doi Y, Kiyohara Y, Kubo M, Tanizaki Y, Okubo K, Ninomiya T, Iwase M, Iida M.: Relationship between C-reactive protein and glucose levels in Community-dwelling subjects without diabetes: the Hisayama Study. *Diabetes Care* 28:1211-1213, 2005
5. Doi Y, Kiyohara Y, Kubo M, Ninomiya T, Wakugawa Y, Yonemoto K, Iwase M, Iida M.: Elevated C-reactive protein is a predictor of the development of diabetes in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Diabetes Care* 28:2497-2500, 2005
6. Miyazaki M, Kiyohara Y, Yoshida A, Iida M, Nose Y, Ishibashi T.: The 5-year incidence and risk factors for age-related maculopathy in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Investigative ophthalmology & visual science* 46:1907-1910, 2005
7. Miyazaki M, Kubota T, Kubo M, Kiyohara Y, Iida M, Nose Y, Ishibashi T.: The prevalence of pseudoexfoliation syndrome in a Japanese population: the Hisayama Study. *J Glaucoma* 14:482-484, 2005
8. Tanaka K, Kiyohara Y, Kubo M, Matsumoto T, Tanizaki Y, Okubo K, Ninomiya T, Oishi



- Y, Shikata K, Iida M.: Secular trends in the incidence, mortality, and survival rate of gastric cancer in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Cancer Causes Control* 16:573-578, 2005
9. Saito T, Shimazaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Iida M, Yamashita Y.: Relationship between obesity, glucose tolerance, and periodontal disease in Japanese Women: the Hisayama Study. *J Periodontal Res* 40:346-353, 2005
10. Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, Tanizaki Y, Doi Y, Okubo K, Wakugawa Y, Hata J, Oishi Y, Shikata K, Yonemoto K, Hirakata H, Iida M.: Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Kidney Int* 68:228-236, 2005
11. Hata J, Tanizaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Tanaka K, Okubo K, Nakamura H, Oishi Y, Ibayashi S, Iida M.: Ten year recurrence after first ever stroke in a Japanese community: the Hisayama Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:368-372, 2005
12. Shimazaki Y, Saito T, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Iida M, Yamashita Y.: Relationship between drinking and periodontitis: the Hisayama Study. *J Periodontal Res* 76: 1534-1541, 2005
2. 学会発表
1. 清原 裕: 久山町研究. EBM から見た糖尿病における心血管疾患予防の重要性, 第 39 回糖尿病学の進歩, レクチャー, 仙台, 2005
2. 清原 裕: 老年期痴呆の危険因子としての糖尿病: 久山町研究. 第48回日本糖尿病学会年次学術集会, シンポジウム, 神戸, 2005
3. 清原 裕: 一般住民における糖尿病と悪性腫瘍の関係: 久山町研究. 第20回日本糖尿病合併症学会, シンポジウム, 東京, 2005
4. 清原 裕: 糖尿病の予防と管理の課題: 久山町研究. 第43回日本糖尿病学会九州地方会, シンポジウム, 熊本, 2005
5. 湧川佳幸, 清原 裕: 久山町の一般住民における高感度CRP値と脳卒中発症の関連: 久山町研究. 第15回日本疫学会学術総会, 滋賀, 2005
6. Sato A, Tanizaki Y, Kiyohara Y: Prediction of the risk of coronary heart disease occurrence Based on the individual risk profile: the Hisayama study. 第69回日本循環器学会総会, 横浜, 2005
7. 久保充明, 清原 裕: 脳卒中の分子遺伝学的アプローチ: 脳梗塞のゲノムワイド研究. 第30回日本脳卒中学会総会, シンポジウム, 岩手, 2005
8. 湧川佳幸, 清原 裕: 一般住民における定期的な運動が脳卒中発症に及ぼす影響: 久山町研究. 第30回日本脳卒中学会総会, 岩手, 2005
9. 土井康文, 清原 裕: 地域住民における  $\gamma$ -glutamyltransferaseレベルと糖尿病発症の関係: 久山町研究. 第48回日本糖尿病学会年次学術集会, 神戸, 2005
10. 大久保 賢, 清原 裕: 地域住民にお

けるメタボリックシンドロームと虚血性心疾患の関連：久山町研究．第48回日本糖尿病学会年次学術集会，神戸，2005

11. 志方健太郎，清原 裕：地域住民における食塩摂取量と胃癌発症の関係：久山町研究．第47回日本老年医学会学術集会，東京，2005

12. 前淵大輔，二宮利治，清原 裕：高齢者における心電図上のQT間隔と脈波伝播速度 (baPWV) の関係：久山町研究．第47回日本老年医学会学術集会，東京，2005

13. 二宮利治，清原 裕：慢性腎不全と心血管系合併症－疫学・病態と進展阻止に向けて－一般住民における慢性腎機能障害と心血管病発症の関係：久山町研究．第48回日本腎臓学会学術総会，ワークショップ，横浜，2005

14. 二宮利治，清原 裕：腎疾患と心血管系合併症－一般住民における慢性腎機能障害と心血管病発症の関係：久山町研究．第35回日本腎臓学会西部学術大会，ワークショップ，長崎，2005

15. Doi Y, Kiyohara Y: Liver enzymes as a predictor for incident diabetes mellitus in a general Japanese population: the Hisayama Study. The 6th international diabetes federation Western Pacific Region Congress Bangkok, Thailand, 2005

16. Ninomiya T, Kiyohara Y: Impact of metabolic syndrome on the development of chronic kidney in a general Japanese population: the Hisayama Study. The 6th international diabetes federation Western Pacific Region Congress Bangkok, Thailand, 2005

17. 清原 裕：急増する代謝性異常と心血管病：久山町研究．アテローマ診療の最前線 2005，京都，2005

#### H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

Table 1. 男女別に久山町 3 集団間で比較した年齢調整後の胃癌の発症率と死亡率

	男性				女性			
	第 1 集団 (n=713)	第 2 集団 (n=866)	第 3 集団 (n=1070)	トレント <sup>*</sup> P 値	第 1 集団 (n=924)	第 2 集団 (n=1188)	第 3 集団 (n=1532)	トレント <sup>*</sup> P 値
死亡								
人年	5,947	7,455	9,364		7,976	10,532	13,778	
発症者数	15	21	9		12	13	4	
死亡率	2.4	1.9	0.8*	0.009	1.0	0.8	0.2**	0.001
発症								
人年	5,892	7,351	9,198		7,940	10,479	13,706	
発症者数	28	49	54		21	27	22	
発症率	4.3	5.0	4.9	0.818	2.0	1.8	1.2**	0.029

死亡・発症率: 1,000 人年. \*\*p<0.01, \*p<0.05, vs. 第 1 集団.

Table 2. 久山町 3 集団における胃癌発症例の臨床的・病理学的特徴

	第 1 集団 (n=49)	第 2 集団 (n=76)	第 3 集団 (n=76)
男性の割合, n (%)	28 (57.1)	49 (64.5)	54 (71.1)
発症年齢, 男/女 (歳)	62.6 / 69.6	68.5* / 67.9	66.2 / 69.1
発生部位 上部領域, n (%)	7 (16.3)	11 (15.7)	12 (15.8)
中部領域, n (%)	8 (18.6)	25 (35.7)	27 (35.5)
下部領域, n (%)	28 (65.1)	34 (48.6)	37 (48.7)
早期癌の割合, n (%)	6 (6.1)	32** (42.1)	47** <sup>§</sup> (61.8)
手術施行例, n (%)	26 (53.1)	55** (72.4)	64** (84.2)
剖検時発見例, n (%)	9 (18.4)	8 (10.5)	3 (3.9)

\*\*p<0.01, \*p<0.05 vs. 第 1 集団. <sup>§</sup>p<0.01 vs. 第 2 集団.

厚生労働科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）

アンジオテンシン変換酵素遺伝子多型と脳・心血管病の関係に関する疫学調査：  
久山町研究

分担研究報告

## 剖検例におけるアンジオテンシン変換酵素遺伝子多型の抽出と腫瘍死

分担研究者 中別府雄作 九州大学生体防御医学研究所脳機能制御学分野・教授  
共同研究者 有馬久富 九州大学大学院医学研究院病態機能内科学

**研究要旨** 前向き追跡研究でアンジオテンシン変換酵素遺伝子多型と腫瘍死について検討した報告はない。そこで福岡県久山町の地域一般住民を対象にした疫学調査の成績をもとに、環境要因およびアンジオテンシン変換酵素遺伝子多型が腫瘍死に与える影響を検討した。1961年に久山町の住民検診を受診した満40歳以上の住民1,621名のうち、アンジオテンシン変換酵素遺伝子多型を判定することのできた937名を対象に、検診・臨床記録、剖検所見をもとに1962年11月から1993年10月まで32年間追跡した。アンジオテンシン変換酵素遺伝子多型は、生存例の血液標本、剖検例のパラフィン標本および新鮮凍結標本からDNAを抽出し、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)法により判定した。追跡期間中に176例が悪性腫瘍により死亡した。悪性腫瘍による死亡率は、喫煙レベルの増加とともに上昇した。アンジオテンシン変換酵素遺伝子多型別に喫煙と腫瘍死の関連を検討したところ、DD型における喫煙の影響(ハザード比4.51)は、II型(ハザード比2.00)やID型(ハザード比2.24)における関連よりも約2倍大きかった。

以上より、喫煙の腫瘍死に対する影響は、アンジオテンシン変換酵素遺伝子多型により異なることが示唆された。

### A. 研究目的

悪性腫瘍はわが国における三大死因のひとつである。喫煙は悪性腫瘍の最も重要な危険因子であり、全悪性腫瘍の21%が喫煙によりもたらされていると推測されている。この関連は呼吸器悪性腫瘍において特に顕著であり、その70%が喫煙によりもたらされていると推測されている。

悪性腫瘍化には、Initiation, Promotion, Progressionの3段階が存在すると考えられている。喫煙はおもに初期のInitiationとPromotionの段階に関与している

と考えられている。一方、アンジオテンシン変換酵素は、血管新生などを介してProgressionの段階に関与する可能性が示唆されている。したがって、喫煙の悪性腫瘍に対する影響はアンジオテンシン変換酵素遺伝子型により異なる可能性がある。

本報告では、久山町の地域住民を対象にした疫学調査の成績を用いて、喫煙およびアンジオテンシン変換酵素遺伝子多型が腫瘍死に与える影響を検討した。

### B. 研究方法