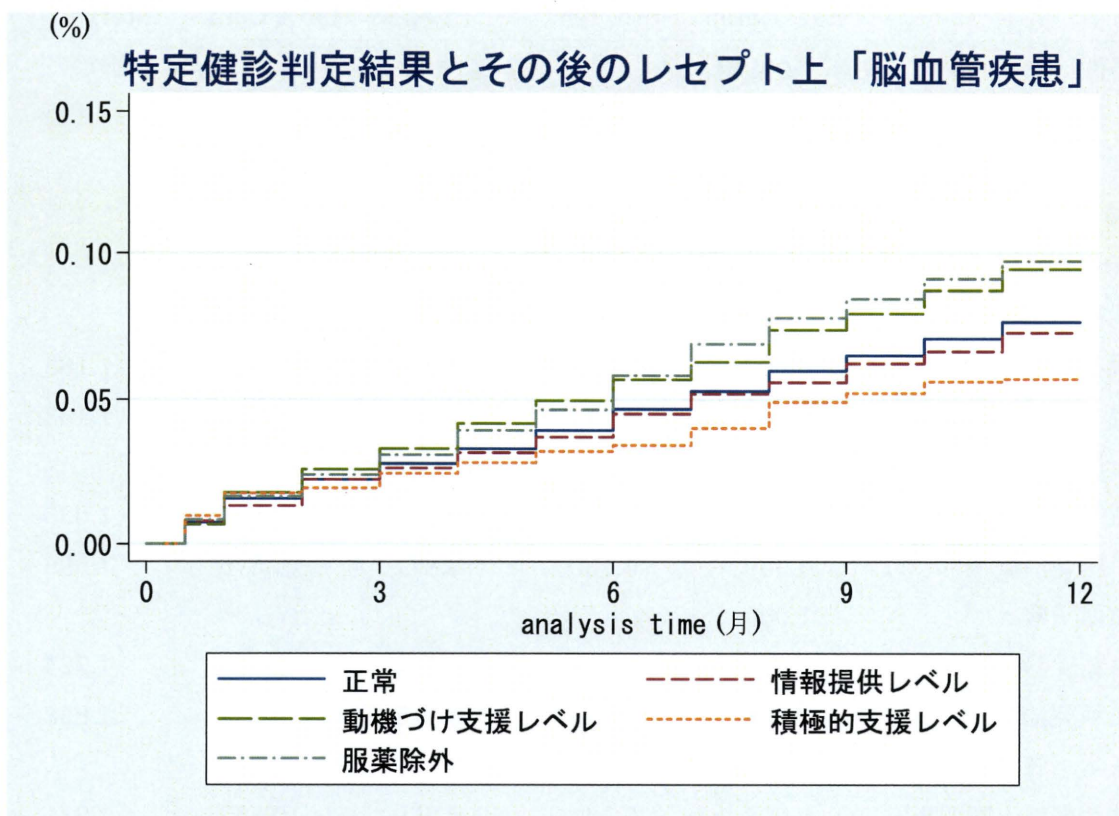


図 5. 平成 19 年度住民基本健診による特定健診階層別のレセプト上「脳血管疾患」発生率の推移



・レセプト上平成 19 年 4 月から平成 19 年度健診受診までの間にレセプト傷病名に脳血管疾患がないものに限る。

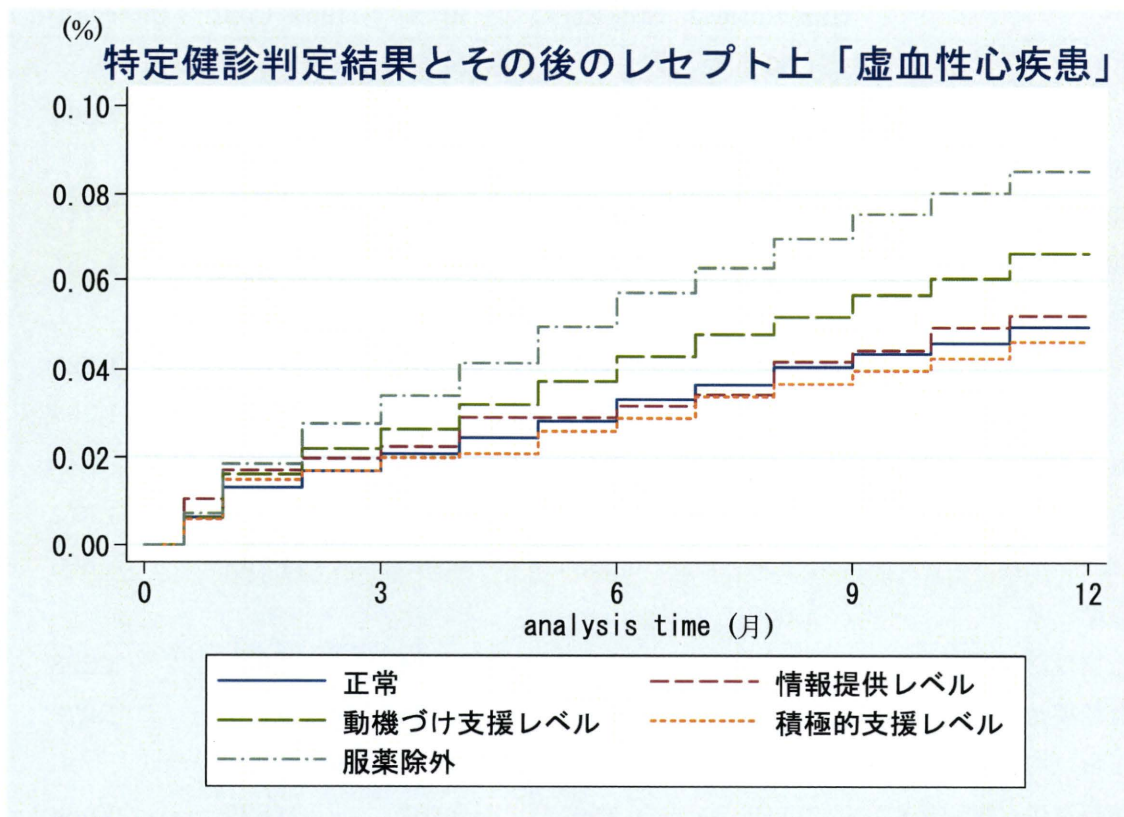
動機づけ支援レベルと服薬除外例での発生が高かった。

表 22. 平成 19 年度住民基本健診による特定健診階層別のレセプト上「脳血管疾患」発生リスク

	Haz. Ratio	Std. Err.	P>z	[95% Conf. Interval]
男性	1.000			
女性	1.235	0.083	0.002	1.083 1.410
40-49 歳	1.000			
50-59 歳	1.798	0.276	0.000	1.330 2.430
60-74 歳	3.655	0.499	0.000	2.796 4.777
現在喫煙なし	1.000			
現在喫煙あり	0.993	0.080	0.928	0.848 1.163
過去喫煙あり	0.977	0.074	0.761	0.843 1.133
血圧正常	1.000			
血圧受診勧奨	0.925	0.053	0.174	0.826 1.035
血圧要治療	0.959	0.250	0.871	0.575 1.598
血糖正常	1.000			
血糖受診勧奨	1.011	0.099	0.914	0.835 1.224
血糖要治療	1.308	0.223	0.115	0.936 1.828
正常（腹囲正常）	1.000			
情報提供（腹囲異常）	0.993	0.141	0.959	0.752 1.311
動機づけ支援レベル	1.095	0.083	0.234	0.943 1.271
積極的支援レベル	0.934	0.138	0.643	0.699 1.248
服薬除外	1.140	0.071	0.035	1.009 1.288

正常群に比して、服薬除外群のリスクが有意に高かった。

図 6. 平成 19 年度住民基本健診による特定健診階層別のレセプト上「虚血性心疾患」発生率の推移



・レセプト上平成 19 年 4 月から平成 19 年度健診受診までの間にレセプト傷病名に虚血性心疾患がないものに限る。

服薬除外例での発生が高かった。

表 23. 平成 19 年度住民基本健診による特定健診階層別のレセプト上「虚血性心疾患」発生リスク

	Haz. Ratio	Std. Err.	P>z	[95% Conf. Interval]
男性	1.000			
女性	0.912	0.070	0.228	0.785 1.060
40-49 歳	1.000			
50-59 歳	1.936	0.346	0.000	1.365 2.747
60-74 歳	3.342	0.538	0.000	2.439 4.581
現在喫煙なし	1.000			
現在喫煙あり	1.014	0.096	0.887	0.842 1.221
過去喫煙あり	1.146	0.097	0.108	0.971 1.354
血圧正常	1.000			
血圧受診勧奨	1.152	0.076	0.033	1.011 1.312
血圧要治療	2.598	0.532	0.000	1.739 3.880
血糖正常	1.000			
血糖受診勧奨	1.042	0.117	0.714	0.837 1.298
血糖要治療	1.374	0.254	0.085	0.957 1.973
正常（腹囲正常）	1.000			
情報提供（腹囲異常）	1.148	0.190	0.407	0.829 1.588
動機づけ支援レベル	1.053	0.098	0.581	0.877 1.263
積極的支援レベル	0.919	0.153	0.613	0.663 1.274
服薬除外	1.380	0.099	0.000	1.198 1.590

正常群に比して、服薬除外群のリスクが有意に高かった。

表 24. 平成 19 年度住民基本健診による特定健診階層別にみたその後の医科点数

	0-5 ヶ月			6-11 ヶ月		
正常（腹囲正常）	7,617.8	(7,245.9	8,008.9)	7,882.0	(7,418.6	8,374.5)
情報提供（腹囲異常）	6,323.2	(5,258.8	7,603.2)	7,342.4	(5,881.0	9,167.1)
動機づけ支援レベル	8,946.1	(8,125.2	9,850.0)	9,759.0	(8,690.9	10,958.2)
積極的支援レベル	8,049.0	(6,821.5	9,497.5)	7,627.9	(6,240.8	9,323.4)
服薬除外	11,305.3	(10,550.5	12,114.1)	11,944.1	(10,987.1	12,984.3)

- ・一般化線形モデル（log-rink, gamma distribution）にて推定
- ・性別、年齢にて補正
- ・点数に 10 を乗じると診療報酬額（円）

服薬除外例群の医科点数が高い傾向にあった。

表 25. 特定健診階層の変化

H19 健診	H20 健診				
	正常	情報提供	動機づけ	積極的	服薬除外
正常	10,329	201	351	326	3,491
	70.27	1.37	2.39	2.22	23.75
情報提供	193	248	253	167	216
	17.92	23.03	23.49	15.51	20.06
動機づけ	418	253	798	808	1,891
	10.03	6.07	19.15	19.39	45.37
積極的	111	54	120	483	383
	9.64	4.69	10.43	41.96	33.28
服薬除外	256	11	52	91	7,646
	3.18	0.14	0.65	1.13	94.91

・ 上段：人数、 下段：%

・ 平成 19 年度と 20 年度の両年に健診を受診したものに限る。

表 26. 平成 19 年度健診にて正常判定であったものが次年度の健診で服薬除外となったことに影響した要因

	Odds Ratio	Std. Err.	P>z	[95% Conf. Interval]
男性	1.000			
女性	1.280	0.157	0.045	1.006 1.628
40-49 歳	1.000			
50-59 歳	2.485	0.798	0.005	1.324 4.664
60-74 歳	4.270	1.277	0.000	2.376 7.675
現在喫煙なし	1.000			
現在喫煙あり	0.913	0.139	0.550	0.678 1.230
過去喫煙あり	1.050	0.144	0.720	0.803 1.374
H19 健診：収縮期血圧	1.026	0.004	0.000	1.018 1.034
H19 健診：拡張期血圧	1.000	0.007	0.950	0.987 1.013
H19 健診：HbA1c	1.665	0.118	0.000	1.450 1.913
冬季健診受診なし	1.000			
冬季健診受診あり	0.920	0.094	0.413	0.753 1.124

女性、高齢者、平成 19 年度健診の収縮期血圧値と HbA1c 値が高いものほど服薬除外となる傾向がみられた。

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）
特定保健指導プログラムの成果を最大化及び最適化する保健指導介入方法に関する研究

総合報告書

特定健診保健指導における市町村支援に関する検討

研究代表者 今井 博久 国立保健医療科学院疫学部

研究要旨：

【背景】平成 20 年度からメタボリックシンドロームを標的とした予防対策の特定健康診査・特定保健指導制度（以下、特定健診保健指導制度）が開始され、3 年間が過ぎた。この間に保健指導のデータが徐々に蓄積され、成果が分析されるに伴って市町村の格差が明らかになってきた。効果的な保健指導を行っている市町村では体重減少や血圧降下などが得られ、一方ほとんど成果が出ていない市町村も少なからずあった。保健指導が順調に進んでいない市町村に対する支援が求められている。特定健診保健指導制度の実施における市町村の支援は、都道府県の保健師や管理栄養士、また国保連合会（県支部など）の関係者にとって重要でかつ必要不可欠な作業である。しかしながら、新しい制度でもあり、実務の詳細は確立されておらず、現場で実施されている実際の内容を把握できず、データも不十分な状況である。こうした背景があるため、都道府県の保健師や管理栄養士、また国保連合会の関係者らは、効果的な市町村支援ができていない。

【目的】都道府県の保健師や管理栄養士、また国保連合会（県支部など）の保健師や管理栄養士などの関係者が、どのような方法で市町村の支援を実施することができるか、どのような支援方法が効果的で効率的であるかなどについてパイロット的に実施し feasibility を検討することを研究の目的にした。

【方法】ある県の保健師らと市町村支援の方法論について議論し、支援方法における課題列挙、その課題の分析、市町村のニーズ把握、支援の実施方法などを検討した。県の保健師や管理栄養士らが持っている市町村支援の課題を整理した。次に具体的な支援方法に関する案を出し合い、それをパイロット的に実施した。

【結果】市町村支援の課題として、1) 県の保健師や管理栄養士は、かつては現場に従事していたが、現在は離れており、新しい制度の実施内容の詳細はわからない、2) 市町村の現状を把握できていないので、支援すべき内容がわからない、3) 市町村がどのような支援を求めているかわからない、4) 市町村の保健師や管理栄養士に対して具体的な支援方法がわからない、など挙げられた。これらの課題克服のために、パイロット的な支援の実施として、市町村支援のための研修会に都道府県の保健師や管理栄養士、また国保連合会の関係者らが同席し、市町村が抱える問題点や成功した事例や失敗事例を共有する試み、すなわち「情報の共有」を実施した。その場において意見交換も行った。続いて、県の保健所保健師のリーダーシップにより情報交換の場が設定され、管内市町村が集合し特定健診や特定保健指導に関する情報を交換した。隣接する市町村の保

健師や管理栄養士の交流の場としても機能した。これらは、同じような環境にある市町村が同じ目線で特定健診保健指導に関する「情報交換の場」になった。

【考察】都道府県の保健師や管理栄養士、また国保連合会（県支部など）の関係者は、市町村が特定健診保健指導の実施を進める上で市町村支援を試みたいが、その方法論がわからない状態であった。そこで、パイロット的に市町村支援の研修会に同席し、課題などを共有し、その後の「情報交換の場」設定などの後方支援に、その方法論を見出した。これは、物理的な時間や場所を節約でき、効率的な支援方法のひとつになった。次いで、隣接する市町村が情報交換し、効果的で効率的な制度実施を探索する場の提供が実施され、市町村支援の後方支援に成り得た。支援する側、支援される側の両者が制度そのものを熟知できていない制度初期の段階においては有効な支援方法と考えられた。

A. 研究目的

メタボリックシンドロームに焦点を当てた予防対策の特定健康診査・特定保健指導制度（以下、特定健診保健指導制度）が平成20年度から新しく開始され、3年間に過ぎた。この間に公的に収集または研究者が独自に収集など、さまざまな形で特定健診保健指導のデータが徐々に蓄積されてきた。市町村における保健指導の成果が分析されるにしたがって市町村の保健指導格差が明らかになってきた。効果的な保健指導を実施している市町村は体重減少や腹囲減少、あるいはまた血圧や中性脂肪の改善が達成できていたが、一方では保健指導介入が順調に進まず、ほとんど改善が得られず良い成果を出せなかった市町村も少なからずあった。後者の市町村にとって何らかの支援が必要であろう。

特定健診保健指導制度の実施における市町村の支援は、都道府県の保健師や管理栄養士、また国保連合会（県支部など）の関係者にとって重要でかつ必要不可欠な作業である。しかしながら、都道府県の保健師や管理栄養士、また国保連合会（県支部など）の関係者にとっても特定健診保健指導はまったく新しい制度でもあり、急に開始された制度でもあり、実務上の方法や手続きの詳細は確立されておらず、また市町村保健師や管理栄養士らが現場で実施してい

る内容も十分に把握できない状況であった。また特定健診保健指導に関する様々なデータも入手できず蓄積も不十分な状況である。こうした背景があるため、都道府県の保健師や管理栄養士、また国保連合会の関係者らは、特定健診保健指導の実施に関する市町村支援ができていない。

都道府県の保健師や管理栄養士、また国保連合会（県支部など）の保健師や管理栄養士などの関係者が、どのような方法で市町村の支援を実施することができるか、どのような支援方法が効果的で効率的であるかなどについて実際にパイロット的に実施し feasibility を検討することを研究の目的にした。

都道府県の保健所保健師や管理栄養士、都道府県国保連合会の地域支部の保健師らの関係者は、市町村の保健師や管理栄養士に対する研修企画や技術支援などを、これまでも数多く実施してきた。これまでに県保健師や国保連合会保健師から市町村保健師のサポートの方法について「効果的な保健指導の探索」は「市町村が保健指導の成果を出すための効果的な市町村支援に繋がる」という問いかけがあった。「現場の細かいことは、新しい制度ということもあり、正直なところわからない。具体的にどのようにサポートしていったらいいものやら」と問題提起が出されていた。

B. 研究方法

都道府県の特定健診保健指導担当者や、保健所保健師、国保連合会関係者とディスカッションを行い、市町村支援方法における課題列挙、その課題の分析、市町村のニーズ把握、支援の実施方法などを検討した。こうした関係者が認識している市町村支援の課題を整理し、同類の内容をカテゴライズした。次に具体的な支援方法に関する案を出し合い、それを具体的に実施するとしたらどのようなメリットとデメリットがあるかを検討し試験的に支援方法を実施することにした。

C. 研究結果

関係者とのディスカッションから得られた市町村支援の課題として、1) 県の保健師や管理栄養士は、かつては現場に従事していたが、現在は離れており、新しい制度の実施内容の詳細はわからない、2) 市町村の現状を把握できていないので、支援すべき内容がわからない、3) 市町村がどのような支援を求めているかわからない、4) 市町村の保健師や管理栄養士に対して具体的な支援方法がわからない、など挙げられた。

保健指導における市町村の格差が生じており、早急に市町村の支援を行わなければならない状況である。上記の背景があるため、すぐ実施できる支援として「情報交換の場」と「データ共有の機会」の提供などが検討案となった。この2つを具現化する方策が話し合われた。市町村保健師や管理栄養士が自立して効果的な保健指導を実施できるようになる支援を目指すこととした。試験的に「情報の共有」を具体化するために、外部講師を招いての市町村支援のための研修会に都道府県の保健師や管理栄養士、また国保連合会の関係者らが同席し、市町村

が抱える問題点を共有する試みを実施した。その場において意見交換も行った。すなわち、支援する側と支援される側の両者が特定健診保健指導に関する「情報」を共有することとなった。

続いて、県の保健所保健師のリーダーシップにより情報交換の場が設定され、管内市町村が集合し特定健診や特定保健指導に関する情報を交換した。隣接する市町村の保健師や管理栄養士の交流の場としても機能した。

D. 考察

都道府県の保健師や管理栄養士、また国保連合会（県支部など）の関係者は、市町村が特定健診保健指導の実施を進める上で市町村に対してさまざまな支援を試みたいが、その方法論がわからない状態であった。そこで、パイロット的に市町村支援の研修会に同席し、外部講師から説明される市町村の保健指導の定量的な評価、今後に向けた課題などの重要な情報を共有した。加えて、県の保健所保健師のリーダーシップにより管内の隣接の市町村に声をかけて市町村間の情報交換の場を設定して、さまざまな情報交換の潤滑油の役割を果たした。市町村に対する支援は、非常に急ぐ必要があり、支援する側が熟成するまで待つ時間的な余裕はない。したがって、現在実施できる市町村の支援の方法は、情報交換の促進が最も有効であろう。

試験的に実施した市町村向けの支援の研修会に都道府県の保健師や管理栄養士、また国保連合会（県支部など）の関係者が同席し、市町村の保健指導の成果、抱える課題や困難事項、あるいは今後に向けた戦略などに関する情報を共有できた。これは、物理的な時間や場所を節約でき、効率的な支援方法のひとつになった。次いで、県の保健所保健師の指導により情報交換の場が

設定され、管内市町村が集合し特定健診や特定保健指導に関する情報を交換した。これらは、同じような環境にある市町村が同じ目線で特定健診保健指導に関する「情報交換の場」になった。隣接する市町村が情報交換し、効果的で効率的な制度実施を探索する場の提供が実施され、市町村支援の後方支援に成り得た。支援する側、支援される側の両者が制度そのものを熟知できていない制度初期の段階においては有効な支援方法と考えられた。

図は実際に情報共有の場として設定された研修会における机の配置図である。会議室で中央にいくつかの市町村の保健師や管理栄養士がコの字の形に座り、外部講師に事前に提出があった保健指導データと振り返り記録表について分析した結果を、外部講師がプロジェクターで提示しながら参加者の市町村保健師らとディスカッションを行い要因分析と改善策を一緒に検討し合った。それをその後ろや周りで県や国保連合会の保健師や管理栄養士らがオブザーバー的に市町村保健師と外部講師のやり取りを聞いた(ときどき意見交換あり)。こうすることで、県や国保連合会の保健師らもそれぞれの市町村が抱える現状の課題や解決策などを把握できるようになった。

具体的には、比較的成功した市町村と失敗した市町村の間に立って成功要因や具体的な方法などの受け渡しを行う場を管内に設定するなど、「情報交換の場」の提供を行うことがサポートとして有効な機能が発揮された。

E. 結論

新しく制度が開始される場合、市町村を支援する側も支援をする側も両方とも制度運営や制度内容を熟知しているわけではない。しかしながら、市町村に対する支援は急を要する状況である。こうした場合

は、成功要因や好事例などの情報の共有が有効になる。情報がほとんど乏しい状況では、お互いに共有することが「市町村の支援」になる。今回の研究にから見出された点は、制度の最初期においては市町村支援のひとつの在り方を示唆するものであった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

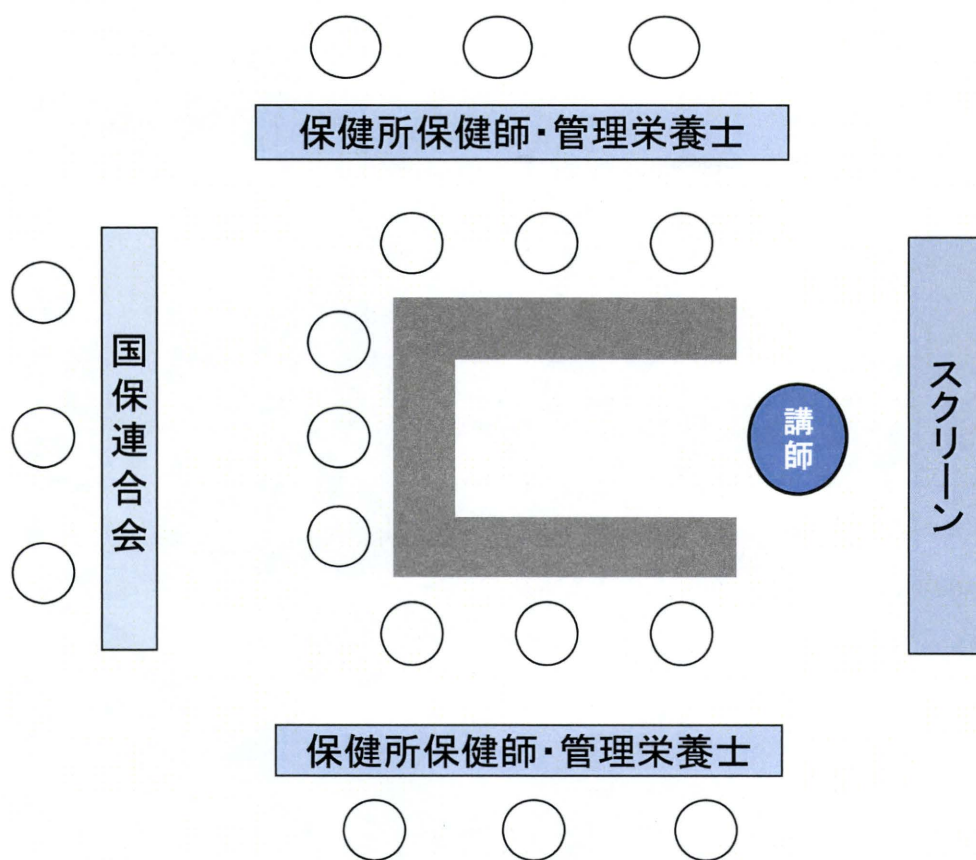
1. 論文発表

- ① 今井博久. 特定保健指導の初年度の定量的評価. 保健師ジャーナル. 2011 ; vol.67No.1 : 62-3. 医学書院.
- ② 今井博久, 中尾裕之. 特定保健指導の効果と効率的な介入量の分析. 保健師ジャーナル. 2011 ; vol.67No.2 : 154-57. 医学書院.
- ③ 今井博久, 中尾裕之. 効果的な特定保健指導の方法論の検討. 保健師ジャーナル. 2011 ; vol.67No.3 : 238-42. 医学書院.

2. 学会発表

H. 知的財産の出願・登録状況

なし



◎新しく制度が開始されたため、現場で実施されている制度の詳細を理解することは簡単ではなく、また現丈の問題点（サポート・ニーズ）が不明の場合が多い。

◎市町村の保健師や管理栄養士の特定健診保健指導の活動状況、保健指導の成果、現状の問題点などについて、県の保健所保健師・管理栄養士と県の国保連合会が詳細な情報を「共有」できる場が設定された。

◎研修会や勉強会で、こうした「情報の共有の場」を設定することは、県の保健所保健師・管理栄養士と県の国保連合会が市町村の保健師らをサポートする上で非常に効果的で効率的であることが示唆された。



◎その他、パソコンを使用した市町村保健師らの研修会を開催した。自らの市町村のデータを持参（できない場合はデモ・データを使用）し、突合ツールを使用して1行データを作成し保健指導の評価を実施した。

保健指導の成果を定量的に評価を行い、それを踏まえて「どのような要因が失敗原因か」などについて保健指導プログラムの振り返りをする。

<平成 20 年度特定保健指導解析結果を踏まえた振り返りシート>

市町村名 _____

記入者名 _____

今後の保健指導改善のためのデータ解析に役立てますので、ベンチマーク表示の結果や散布図の結果を踏まえて、以下の設問にご記入ください。

◎なぜ、あなたの市町村は下の項目で上位・中位・下位に位置する結果になりましたか。その理由（ex. 改善した理由/悪化した理由/ほとんど変化しなかった理由）を詳細にご記入ください。

・体重変化

・HbA1c変化

・中性脂肪変化

・HDL変化

・LDL変化

No.2 市町村名 _____

・ 血圧 (収縮期圧/拡張期圧)

(平成 20 年度実施時期)

健診実施時期 : 平成 年 月 ~ 平成 年 月
結果通知時期 : 平成 年 月 ~ 平成 年 月
保健指導実施時期 : 平成 年 月 ~ 平成 年 月

その他

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
今井博久	生活習慣病の疫学		最新内科学	西村書店	東京	2011	印刷中

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
今井博久	生活習慣病を標的とした分子疫学コホート研究の展望	日本衛生学雑誌	66 (1)	39-41	2011
今井博久 中尾裕之	特定保健指導の初年度の定量的評価	保健師ジャーナル	67 (1)	62-63	2011
今井博久 中尾裕之	特定保健指導の効果と効率的な介入量の分析	保健師ジャーナル	67 (2)	154-157	2011
今井博久 中尾裕之	効果的な特定保健指導の方法論の検討	保健師ジャーナル	67 (3)	238-242	2011
Yoshihiko Nakagi, Toshihiro Ito, Kenzo Hirooka, Yoshihiko Sugioka, Hitoshi Endo, Yasuaki Saijo, Hirohisa Imai, Hidekatsu Takeda, Fujio Kayama, Satoshi Sasaki, Takahiko Yoshida.	Association between lifestyle habits and bone mineral density in Japanese juveniles.	Environmental Health and Preventive Medicine	15 (4)	222-228	2010
今井博久	自治体間における特定保健指導の効果比較 初年度の実施に格差はあったか	公衆衛生	74 (12)	1024-1027	2010
今井博久	全国データ解析結果による特定健診保健指導の初年度評価 地域のメタボ対策の検証	公衆衛生	74 (11)	941-943	2010
今井博久	市町村国保における特定健診保健指導の大規模データ分析	月刊地域保健	12	46-59	2010
今井博久	データから読み取る「特定健診・特定保健指導」対策	健康づくり	11 (391)	1-7	2010
山崎義光 片上直人 今井博久	生活習慣病に対する遺伝子検査	総合健診	37	246-252	2010

中尾裕之 今井博久 佐田文宏 福田吉治 松久宗英 山崎義光	糖尿病予備群に対する分子 予防疫学的アプローチ オーダーメイド栄養・運動指導 の試み	肥満と糖尿病	8	82-85	2009
今井博久	アメリカにおける疾病管理 プログラム	保健医療科学	57(1)	42-48	2008
福田吉治 今井博久	地域における特定健診・保健 指導の進め方・エビデンス と理論に基づく実践とスキル アップに向けて	保健医療科学	57(1)	22-27	2008

その他

今井博久	～ひと目でわかる～ 全国データ解析結果と効果 的保健指導				2010
------	------------------------------------	--	--	--	------

ミニ特集

第80回日本衛生学会
シンポジウム4：生活習慣病を標的とした分子疫学コホート研究の展望

生活習慣病を標的とした分子疫学コホート研究の展望

今井 博久^{*1}, 塩飽 邦憲^{*2}

^{*1} 国立保健医療科学院疫学部

^{*2} 島根大学医学部環境保健医学講座

Perspective for Molecular Epidemiologic Cohort Study of Lifestyle-Related Disease

Hirohisa IMAI^{*1} and Kuninori SHIWAKU^{*2}

^{*1}Department of Epidemiology, National Institute of Public Health

^{*2}Department of Environmental & Preventive Medicine, Shimane University School of Medicine

Abstract The 80th annual meeting of the Japanese Society of Hygiene was held this year in Sendai. The authors hosted a symposium entitled “Perspective for molecular epidemiologic cohort study of lifestyle-related disease,” at which four guests served as panelists. Through the courtesy of Editor-in-Chief Dr. Ohtsuki, space in the current issue has been devoted to a “mini feature” on the symposium to provide briefings by two panelists, Dr. Kurokawa and Dr. Hata. Here, the authors provide an introduction to the briefings, describe the current status of research and state their expectations for the future.

Key words: lifestyle-related disease (生活習慣病), molecular epidemiology (分子疫学), cohort study (コホート研究)

はじめに

本年度(平成22年度)の第80回日本衛生学会学術総会が東北大学の佐藤洋教授により仙台市で開催された。筆者らによるシンポジウム「生活習慣病を標的とした分子疫学コホート研究の展望」が行われ、四人のパネリストが報告した(1)。大槻剛巳編集委員長のご厚意により本誌今号の誌面の一部を「ミニ特集」の形で使わせていただき、シンポジウムの報告内容を演者の二人、黒川修行博士と秦淳博士から解説してもらう。ここでは、それらの解説文の前口上として現状と今後に向けた期待を述べたい。

シンポジウムを企画した趣旨として、近年、社会医学系の研究者が中心となり全国各地で生活習慣病を標的と

した遺伝子多型を含む疫学コホート研究(分子疫学コホート研究)が積極的に展開され、たとえば久山町研究を始めとして原因遺伝子多型に関する多くの成果が挙がってきている背景がある。また社会医学系の研究者のみならず臨床医学研究者や基礎医学研究者を含めて多くの研究者が生活習慣病を標的とした遺伝子多型を含む分子疫学コホート研究の重要性を認識しつつあり、多様な研究者が集う衛生学会の学術集会で本テーマを掲げたシンポジウムは、時宜を得た試みとして大きな意義があったと言える。

最近の動向

先進諸国では、人々を取り巻く環境要因の均質化に伴って生活習慣病における遺伝要因の重要性が増している。一方、分子生物学が飛躍的に発展し、それを応用した技術革新も進みDNAマイクロアレイや次世代シーケンサーによって大量に一塩基多型の判定が迅速に実施できるようになった。こうした技術革新が長足の進歩を遂げる中、近年、生活習慣病関連遺伝子の同定研究が急

受付2010年12月12日, 受理2010年12月13日
Reprint requests to: Hirohisa IMAI
Department of Epidemiology, National Institute of Public Health, 2-3-6 Minami, Wako, Saitama 351-0197, Japan
TEL: +81(48)458-6167, FAX: +81(48)469-2677
E-mail: imaihiro@nipgh.go.jp

速に発展し、とりわけゲノムワイド研究を軸とした遺伝子-環境相互作用や遺伝子間相互作用の研究が米国や欧州で盛んに進められている。

今後に向けた主要な課題は、この研究分野から生み出される研究成果をどのように活用して行くかであろう。最近、広く人口に膾炙している「オーダーメイド医療」はこれらの研究成果を活用する試みであり、臨床医学分野における薬物遺伝学的検査で重要な役割を果たしつつある。しかしながら、実際のところ、未だに日常臨床場面でルーチンに利用される状況には至っていない。同様に唱えられている「オーダーメイド予防」に関しても研究段階の成果報告さえなく、今後の予防医学分野からの報告に期待したい。

生活習慣病における環境要因と遺伝要因

糖尿病、高血圧、肥満、心臓病、脳卒中、悪性腫瘍などの疾患はかつて「成人病」と呼ばれていたが、喫煙、飲酒、運動、食事などの生活習慣、すなわち生活環境要因がその発症や進行に深く関与していることが多くの疫学研究や臨床研究により明らかになっており、現在は「生活習慣病」という表現に改められている。これらの疾患は生活習慣の改善により疾患の発症抑制や進行予防が一定の程度可能となる(2,3)。

一方、双生児や家族歴を用いた疫学研究により、生活習慣病の多くは遺伝的要因を有することが指摘されている(4-6)。家系内の単一遺伝子の突然変異に起因し優性遺伝もしくは劣性遺伝の形式で発症するメンデル型遺伝病とは異なり、生活習慣病の原因遺伝子は一般に複数存在すると考えられており、個々の遺伝子の変化の影響は比較的小さいと考えられている。また、疾患にかかりやすい遺伝子型を保因していたとしても、生活習慣や環境によってはその疾患にかかるとは限らない。すなわち、生活習慣病は複数の遺伝的要因に多数の生活習慣・環境要因が複雑に組み合わさることによって発症する「多因子疾患」と考えられている。

生活習慣病と一塩基多型 (SNPs)

生活習慣病のように頻度の高い疾患では、その原因となるゲノム上の変化は家系が異っていても共通のものが多く (common disease common variant 仮説)、この変化は集団内に比較的高い頻度で保存されていると考えられている。そこで、近年、生活習慣病の遺伝的要因として遺伝子多型が注目されている。遺伝子多型とは、ゲノム上の塩基配列の変化が集団内に1%以上の頻度で見られるものとされており、一塩基多型 (SNP, single nucleotide polymorphism, 1つの塩基が他の塩基に置き換わっているもの)、VNTR (valuable number of tandem repeat, 数塩基~数十塩基の配列の繰り返し回数が異なっているもの)、マイクロサテライト (2~4塩基程度の配列の繰り返し

回数が異なっているもの)、挿入欠失多型 (塩基配列の一部が挿入されるか欠失しているもの)などに分類されている。この中で、SNPはゲノム全体に渡って高頻度に分布しているため連鎖不平衡解析による候補遺伝子領域の絞込みに適していること、遺伝子産物 (蛋白) のアミノ酸配列や発現量を変化させる可能性があり分子生物学的に意義の高い多型であることから、生活習慣病の遺伝的要因として特に注目されている。

生活習慣病関連遺伝子の同定方法

生活習慣病の関連遺伝子の同定方法は、候補遺伝子研究とゲノムワイド研究の2つに大別される。

候補遺伝子研究は、対象疾患の病態への関与が考えられる既知の遺伝子に着目し、対象疾患の患者群と対照群の間でその遺伝子多型の頻度を比較することにより疾患関連遺伝子を同定するものであり、比較的古くから採用されていた方法である。本特集では、黒川らが肥満の関連遺伝子としてアドレナリン受容体遺伝子 (ADRB3) のメタアナリシスの結果を紹介しているが、この遺伝子に着目した理由はアドレナリンが脂肪代謝や基礎代謝の調整に関係するからである。

ゲノムワイド研究は、機能的な候補を想定することなく、疾患と遺伝子多型の相関の強い領域をゲノム全体にわたって網羅的に探索するものである。従って、既知の病態生理学的機序からは予測出来なかったような新規の関連遺伝子領域の同定が可能となる。2001年にヒトゲノムの塩基配列の全貌が明らかとされたことを契機に、ヒトゲノムに無数に存在する遺伝子多型を同定しデータベース化するためのプロジェクトが立ち上がった。わが国では、日本人を対象としたSNPのデータベースであるJSNP(7)が良く知られている。本特集では、秦らが理化学研究所と同様の方法を用いて脳梗塞のゲノムワイド関連研究を実施し、3つの新規関連遺伝子を紹介している。

遺伝子-環境相互作用と遺伝子-遺伝子相互作用

近年のゲノムワイド研究により、既知の病理生理学的機序からはほとんど予測出来なかったような新規の生活習慣病関連遺伝子が続々と同定されるようになってきている。しかし、実際の臨床や公衆衛生の場面でその恩恵が十分得られるようになるまでにはまだ多数の課題がある。個別の遺伝子多型がもたらす遺伝的効果は非常にマイルドであり、遺伝子多型の解析のみでは疾患のメカニズムを十分説明できないからである。

関連遺伝子の発現やその遺伝子産物の機能は、それを取り巻く環境の変化によって巧妙に調整されている (遺伝子-環境相互作用, gene-environment interaction)。また、個々の遺伝子は独立して機能しているのではなく、他の遺伝子の影響を受けて緻密に調整されている (遺伝子間相互作用, gene-gene interaction)。従って、遺伝子多

型が疾患に及ぼす影響をより明確に理解するためには、これらの複雑な相互作用を把握する必要があり、それを実現するためには多くの様々な研究手法（高度な統計学等）と成果（環境要因の測定やコホート研究）が必要であると考えられる。

ゲノムワイド研究を基軸とした遺伝子-環境相互作用や遺伝子間相互作用の探求は、現在欧米を中心に精力的に進められつつある。本邦では、2003年より文部科学省リーディングプロジェクトとして、47の疾患を対象とした「オーダーメイド医療実現化プロジェクト」が進行中である。今回のシンポジウムで報告した国立国際医療研究センターの加藤規弘部長らのグループでは、日本、スリランカ、ベトナムの各施設の協力を得て、約5万人を対象としたネットワークを組織し、生活習慣病を対象としたゲノムワイド解析に基づく大規模ゲノム疫学コホート研究を進めており、その結果に大きな期待が寄せられている。

遺伝子多型に基づくオーダーメイド予防

生活習慣病の関連遺伝子が同定され、さらにその背景にある環境-遺伝子相互作用や遺伝子間相互作用が明らかとなることにより、いくつかの効果が期待される。まず、疾患を発症するメカニズムが分子レベルで解明されるため、その疾患の検査法や治療法の新たな開発に結びつけることが期待できる（オーダーメイド医療）。また、遺伝子多型を用いて疾患の発症のリスクを予測することが可能となり、遺伝子多型のタイプを判定して個人毎の遺伝的体質に合わせた保健指導が可能となるだろう。

有馬らは、久山町の前向きコホート研究のデータを用いて、心血管病の発症を予測するためにリスクスコアを開発した(8)。このリスクスコアに含まれている変数は、性、年齢、血圧、糖尿病、脂質、喫煙といった古典的な心血管病危険因子のみであるが、今後、これらの危険因子と脳梗塞関連遺伝子の相互作用が明らかになれば、SNPを考慮した脳梗塞のリスクスコアを作成することが可能となり、より精度の高い脳梗塞の発症予測が可能となるかもしれない。

今井らは、今回のシンポジウムの中で、候補遺伝子研究で既に同定された肥満関連遺伝子、インスリン抵抗性関連遺伝子の複数のSNPを活用して糖尿病予備群に対する保健指導介入のパイロット研究の一部を報告した(9,10)。一般住民を対象に、SNPを判定した結果を用いた保健指導介入群と、SNPを用いない従来型の保健指導群の2群に無作為に割付け、その後の体重変化や他の生活習慣病関連項目を比較検討した。その結果、介入群では従来指導群と比べ有意な体重減少が認められ、血圧、血糖、脂質値も明らかに改善した。このように、SNPに基づく保健指導が一定の効果を挙げる可能性が期待され、今後、実用的な方法論の早期確立が待たれる。

おわりに

生活習慣病を標的とした分子疫学コホート研究がますます盛んになり、研究成果が臨床分野や予防分野で具体的に活用され「オーダーメイド医療」や「オーダーメイド予防」として実際に役立つ医療技術にすることが、社会医学系の研究者が担当すべき責務であり、将来に向けて若い研究者が担って行かなければならない使命である。こうした研究の成果が、病に苦しむ患者や危険因子を持つ予備群の人々に多くの福音がもたらされることを期待したい。今後のさらなる研究推進が望まれる。

文 献

- (1) 生活習慣病を標的とした分子疫学コホート研究の展望. 日本衛生学会誌 2010;65:198-204.
- (2) Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001; 344:1343-1350.
- (3) Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K, Hämäläinen H, Härkönen P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Mannelin M, Paturi M, Sundvall J, Valle TT, Uusitupa M, Tuomilehto J; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet.* 2006;368:1673-1679.
- (4) McNeill G, Tuya C, Smith WC. The role of genetic and environmental factors in the association between birthweight and blood pressure: evidence from meta-analysis of twin studies. *Int J Epidemiol.* 2004;33:995-1001.
- (5) Silventoinen K, Rokholm B, Kaprio J, Sørensen TI. The genetic and environmental influences on childhood obesity: a systematic review of twin and adoption studies. *Int J Obes.* 2010;34:29-40.
- (6) Floßmann E, Schulz UGR, Rothwell PM. Systematic review of methods and results of studies of the genetic epidemiology of ischemic stroke. *Stroke.* 2004;35:212-227.
- (7) Hirakawa M, Tanaka T, Hashimoto Y, Kuroda M, Takagi T, Nakamura Y. JSNP: a database of common gene variations in the Japanese population. *Nucleic Acids Res.* 2002; 30:158-162.
- (8) Arima H, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Tanizaki Y, Fukuhara M, Matsumura K, Iida M, Kiyohara Y. Development and validation of a cardiovascular risk prediction model for Japanese: the Hisayama study. *Hypertens Res.* 2009;32:1119-1122.
- (9) 中尾裕之, 今井博久, 佐田文宏, 福田吉治, 松久宗英, 山崎義光. 糖尿病予備群に対する分子子疫学的アプローチ-オーダーメイド栄養・運動指導の試み-. 肥満と糖尿病 2009;8:82-85.
- (10) 山崎義光, 片上直人, 今井博久. 生活習慣病に対する遺伝子検査. 総合健診 2010;37:246-252.