

平成18・19年度 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推進事業

研究報告集

財団法人 循環器病研究振興財団

平成18・19年度 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推進事業
研 究 報 告 集

財団法人 循環器病研究振興財団

はじめに

我が国の3大死因のうち2位と3位を占める心疾患、脳血管疾患等の循環器系疾患は、総死亡の3割を占める重要な疾患です。近年増加傾向にあるこれら生活習慣病は、救命されても再発と後遺症のため生活の質が低下するのみでなく、医療経済的にも大きな負担を社会に強いることになり、活力ある長寿社会の構築、我が国の経済発展の観点からも重要な問題となっています。

そのため厚生労働省では、生活習慣病の一次予防から診断・治療までを網羅し、体系的な生活習慣病対策の推進及び健康維持と病気の予防に重点が置かれた社会の構築に資することを目的とする循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業を実施しており、本財団ではそれを支援するための、外国人研究者招へい、外国への日本人研究者派遣、若手研究者育成活用等による推進事業を担当しています。

このたび、平成18年度、19年度に実施した各推進事業の採用者から提出された研究実績報告書を取りまとめて研究報告集を作成いたしました。

本報告集に掲載した循環器疾患等生活習慣病対策総合研究推進事業の成果が活用され、豊かで活力ある社会を構築するための一助となれば幸いです。

財団法人 循環器病研究振興財団
理事長 菊池 晴彦

目 次

平成 18 年度分

I 外国人研究者招へい事業

- ① 各種高脂血症治療薬の糖尿病性心血管病進展予防効果の総合的検討 9
ー高脂血症治療薬の脂質変化を介さない動脈硬化予防効果の検討ー
カリフォルニア大学ロサンゼルス校医学部分子臨床薬理学講座 教授 ルイス・ジェイ・イグナロ
名古屋大学大学院医学系研究科発育加齢医学講座 教授 井口 昭久
- ② 国際共同研究の実践ー急性循環器疾患での国際共同による臨床研究の計画ー 15
デューク大学 助教授 ジョン・ハンター・アレキサンダー
国立循環器病センター 心臓内科 緊急部長 野々木 宏
- ③ 院外心停止救命対策としての市民に対する心臓マッサージのみの心肺蘇生法普及効果の検討 23
アリゾナ大学 教授 ロバート・A・バーグ
国立循環器病センター 心臓内科 緊急部長 野々木 宏

II 外国への日本人研究者派遣事業

- ① Isl1 陽性細胞の単離とその下流遺伝子の探索 31
京都大学医学部附属病院循環器内科 産学官連携助手 平井 希俊
(派遣先) カリフォルニア大学サンディエゴ校

III 若手研究者育成活用事業 (リサーチ・レジデント)

- ① 一般地域住民を対象とした高血圧・動脈硬化に関する大規模コホート研究 39
東北大学大学院薬学研究科
医療薬科学専攻医療薬学講座臨床薬学分野 宇津木 恵

平成 19 年度分

I 外国人研究者招へい事業

- ① 日本人とハワイ在住日系米人の潜在性動脈硬化症の比較疫学研究…………… 47
バージニア大学医学部 公衆衛生学科 生物統計疫学部門 教授 ロバート ダグラス アボット
滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学部門 教授 上島 弘嗣

II 外国への日本人研究者派遣事業

- ① 心原性院外心停止症例の転帰に影響を与える因子に関する検討…………… 57
京都大学 保健管理センター 助教 石見 拓
(派遣先) ワシントン大学/ハーバービュー病院前救急救護センター

III 若手研究者育成活用事業(リサーチ・レジデント)

- ① 生活習慣病一次予防に必要な身体活動量・体力基準値策定を目的とした大規模介入研究…………… 65
独立行政法人国立健康・栄養研究所
健康増進プログラム 運動ガイドラインプロジェクト 村上 晴香
- ② 日常生活における身体活動量およびエネルギー消費量の推定法に関する実験的検討…………… 71
独立行政法人国立健康・栄養研究所
健康増進プログラム エネルギー代謝プロジェクト 大河原 一憲
- ③ 抗凝固薬・抗血小板薬の標的およびこれら薬剤を修飾するタンパク質・遺伝子の解析を通じた最適投与量の
評価方法の標準化に関する研究…………… 79
国立循環器病センター研究所 病因部 岡田 浩美

平成18年度分

I 外国人研究者招へい事業

研究実績報告書

1. 招へいされた外国人研究者

国 名 : アメリカ合衆国

所属・職名 : Professor, Department of Molecular and Medical Pharmacology,
UCLA School of Medicine

カリフォルニア大学ロサンゼルス校医学部分子臨床薬理学講座教授
(薬学博士)

氏 名 : Louis J Ignarro

ルイス・ジェイ・イグナロ

2. 主任研究者

所属・職名 : 名古屋大学大学院医学系研究科発育加齢医学講座教授

氏 名 : 井口 昭久

受入研究者

所属・職名 : 同上

氏 名 : 同上

3. 招へい期間

平成 18年 9月 7日 ~ 平成 18年 9月 18日 (12日間)

4. 共同研究課題

各種高脂血症治療薬の糖尿病性心血管病進展予防効果の総合的検討
—高脂血症治療薬の脂質変化を介さない動脈硬化予防効果の検討—

5. 研究活動の概要

平成18年9月7日夕に入国され、8日までは、研究課題分担研究者らと交えて、高脂血症治療薬の効果判定について、脂質変化を介さない機序について意見交換を行った。

9日に 神戸へ移動 分担研究者と研究発表会打ち合わせを行い、10日には特別講演会が開催され、“NO and Cardiovascular Disease”の題で講演頂いた(参会者26名)、夜名古屋へもどられた。

11日は名古屋大学にて、老年科学講座研究室で本体研究の解析及び分担研究を行っ

ている、大学院生、研究員らと共同研究につき指導を受けた。

12日には、大学院生、研究員らの共同研究発表会（医学部附属病院特別会議室、参加者20名）を開催し、教授から直接指導を受けた。

13日には 筑波へ移動し、 分担研究者と共同個別研究打ち合わせをおこなった。

14日 筑波大学にて研究打ち合わせを行った後、東京大学を訪問した。

15日 名古屋へ移動し、特別講演会を開催した。Nitric Oxide as a Unique Signaling Molecule in Physiology の題で約110名の参加者を得た。

16, 17日は名古屋大学にて、主任研究者及び分担研究者と個別共同研究打ち合わせを行った。 18日に出国された。

6. 共同研究課題の成果

イグナロ教授におかれては、主任研究者の研究課題糖尿病心血管病に対する高脂血症治療薬の効果及び作用機序について、大規模臨床研究及び班員各々の個別研究の双方から検討を加える目的で来日頂いた。NOの発見者としてノーベル賞を受賞され、公私ともご多忙の中、分子薬理学、臨床薬理学双方の権威としてご指導、ご助言を賜る事を期待した。

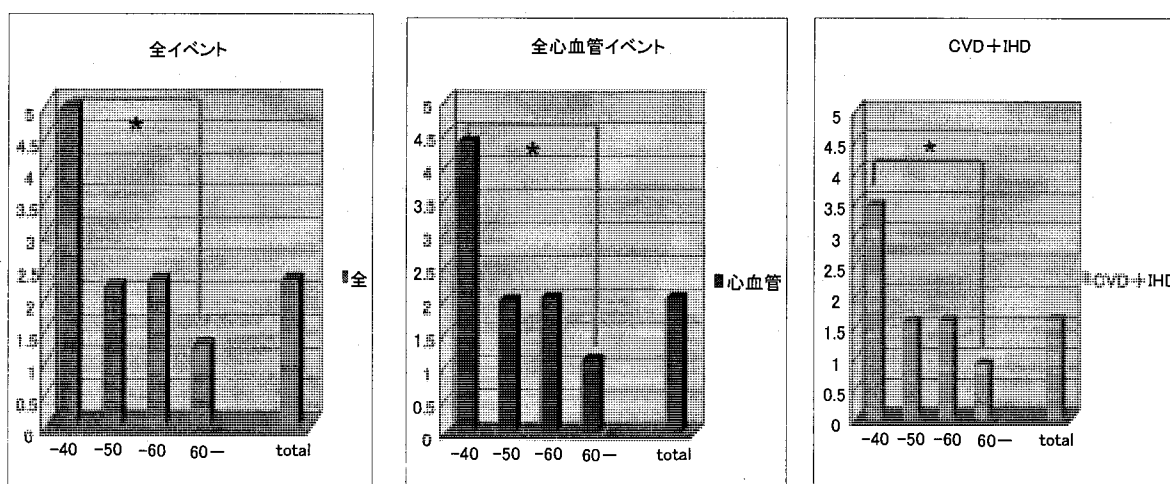
本体研究(略称 J-CDM)に関しては、我々は4014名の糖尿病罹患患者（平均年齢68.4歳、半数が前期高齢者）を調査し、高脂血症合併率が80%に及び、1年経過時の心血管病発症率は、心血管病が0.98%、脳血管障害が0.7%、心不全等を含む血管合併症全体では2.07%であった。血清脂質値（平均LDL値120mg/dl）を考慮すると予想以上に高率で欧米に比して1/4といわれる本邦の心血管病発症率も糖尿病罹患患者では例外で、脳血管障害者を加えると欧米に匹敵する比率に上る事等を紹介した。イグナロ教授からは薬剤反応性につき欧米との代謝酵素の遺伝子変異率の違い等につき質問が有り今後の検討課題としていく事とし、研究方法等につきご提案を頂いた。進行中の詳細な解析において、心脳血管障害双方とも、LDL コレステロール、HDL コレステロールと初年度から有意な相関を示す事に興味を持たれ、日本人がBMIが低くても糖尿病を発症する事と合わせた本邦独自の検討が重要である事をご教示頂いた。薬剤投与の効用が明らかにされつつあるが、中でもHDL低値の症例に虚血性心疾患発症率が非常に高く、しかも高脂血症服薬者でもその傾向が認められる事に大変関心を持たれ、その機序について、HDLの機能異常、CETP等の関連酵素やNO合成酵素との関連を含め議論が広がった。同一血清脂質でも服薬者と非服薬者に発症率の差異を認め、脂質低下を介さない、薬剤の直接作用の可能性が否定できず、臨床薬理的解析方法、米国での各種大規模臨床試験での検討状況等を講義、紹介していただき今後の参考にさせていただいた(図.1,2)。

分担研究に関しても、個別に議論、コメント、ご指導を賜った。まず、我々名古屋大学での分担研究としてバイオマーカー、遺伝子解析等の検討を進める事による高脂血症薬の直接作用の機序について、臨床的及び薬理的に解析を試みようとしている事を報告した。NO代謝物の血中濃度が生命予後と関連するという我々の発見に大変感銘して下さった。栄養指標であるアルブミン濃度や身体機能(ADL)障害による生命予後とは独立して変動する事から、血管障害の機能評価指標としての有用性に対するご期待は大きかった(Fig.3)。神戸大学の分担研究テーマは心筋梗塞後の高脂血症治療による効果をみるもので

あり、特に糖尿病罹患者の心筋梗塞患者に対する治療効果を検討していただいている。イグナロ教授より、その解析にあたっての注意点を示唆された。筑波、東京では、獨協大を含め分担研究者が集まり、糖尿病におけるNOの役割、その補酵素BH4の働き等の検討方法について助言を頂く事ができた。教授の講演会ではUnique Signaling Molecule in PhysiologyとしてのNOについて、血管内皮弛緩因子がNOである事をどのような事実からどう発見したか。どこに新規性が有るかを詳細に話されノーベル賞受賞の契機を紹介された。さらに最近の検討成果として種々の状態でのNOの動態、NO産生促進のための運動療法、そして我々との共同研究成果をご報告してくださり、若い研究者たちに大きな刺激となった。活発な議論が得られた。以上、本体研究、分担研究共々、有意義な助言が得られた。

このうち外国人研究者を招へいたことによって得られた効果（成果）について具体的に述べる。前述したように、高脂血症薬の効果は単に血清脂質値の制御から得られるものだけではなく、いくつかの機序を介した脂質低下を介さない直接効果が予想されているが、それを支持するにふさわしい臨床研究はまだ報告されていなかった。当該研究は本邦でも最大級の糖尿病患者を登録した前向き研究で、単位年度あたりの心血管病罹患者が多い事から、初めて直接効果を解析し明らかにする事ができる可能性が示唆されつつある。本招聘により、その機序を明らかにし、解析を有効にするための手段が検討された。教授からは、いくつ派の方法が示唆され、海外での研究例、あるいは自験例（一酸化窒素合成促進を目指す食事療法）から基礎検討との対照、比較研究方法を元に、有用な助言を頂く事ができた。これより、当該研究（特に本体研究）の最終年度の報告内容を格段に充実させ、初期の検討目標を明らかにする事が可能になると確信される。また、臨床薬理学者、薬剤疫学者、循環器内科医、糖尿病専門医、老年科医等から構成される当該研究の個別研究における高脂血症薬治療の功罪に対する検討にも国際的な視点からのアプローチが加わりさらに発展を期する事ができると考えられた。

図1



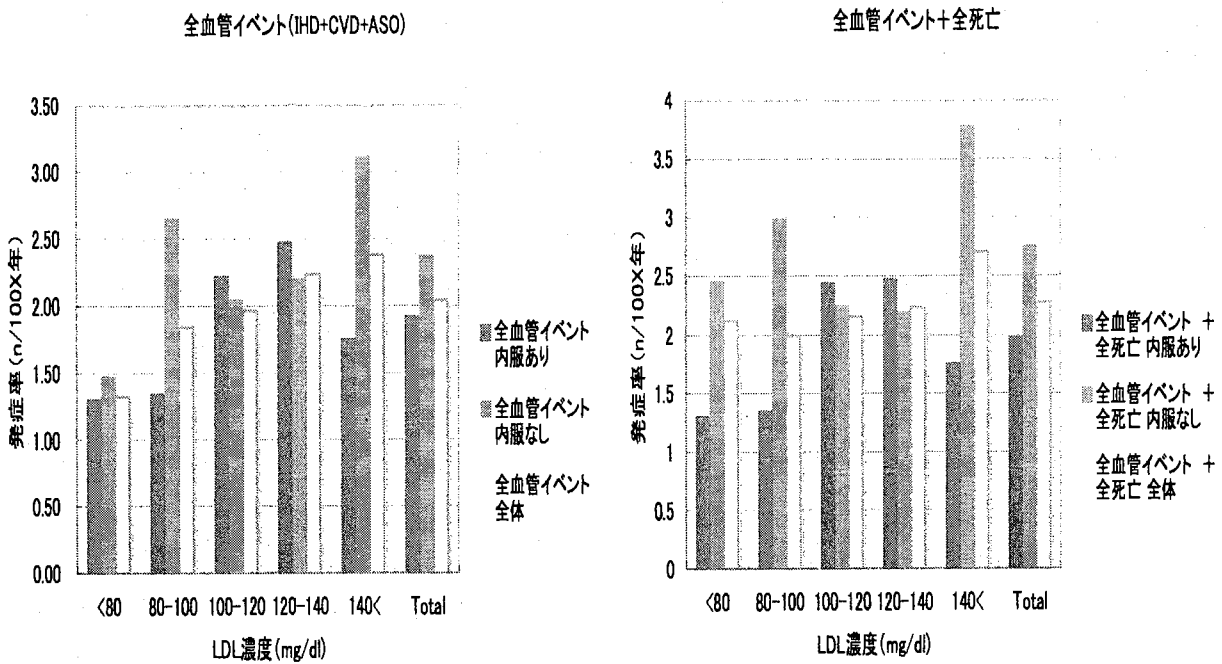
HDL 濃度別のイベント発症率

左：全イベント（虚血性心血管病,脳血管障害,閉塞性動脈硬化症,心不全,全死亡）

中央：全血管イベント（虚血性心血管病,脳血管障害,末梢血管イベント）

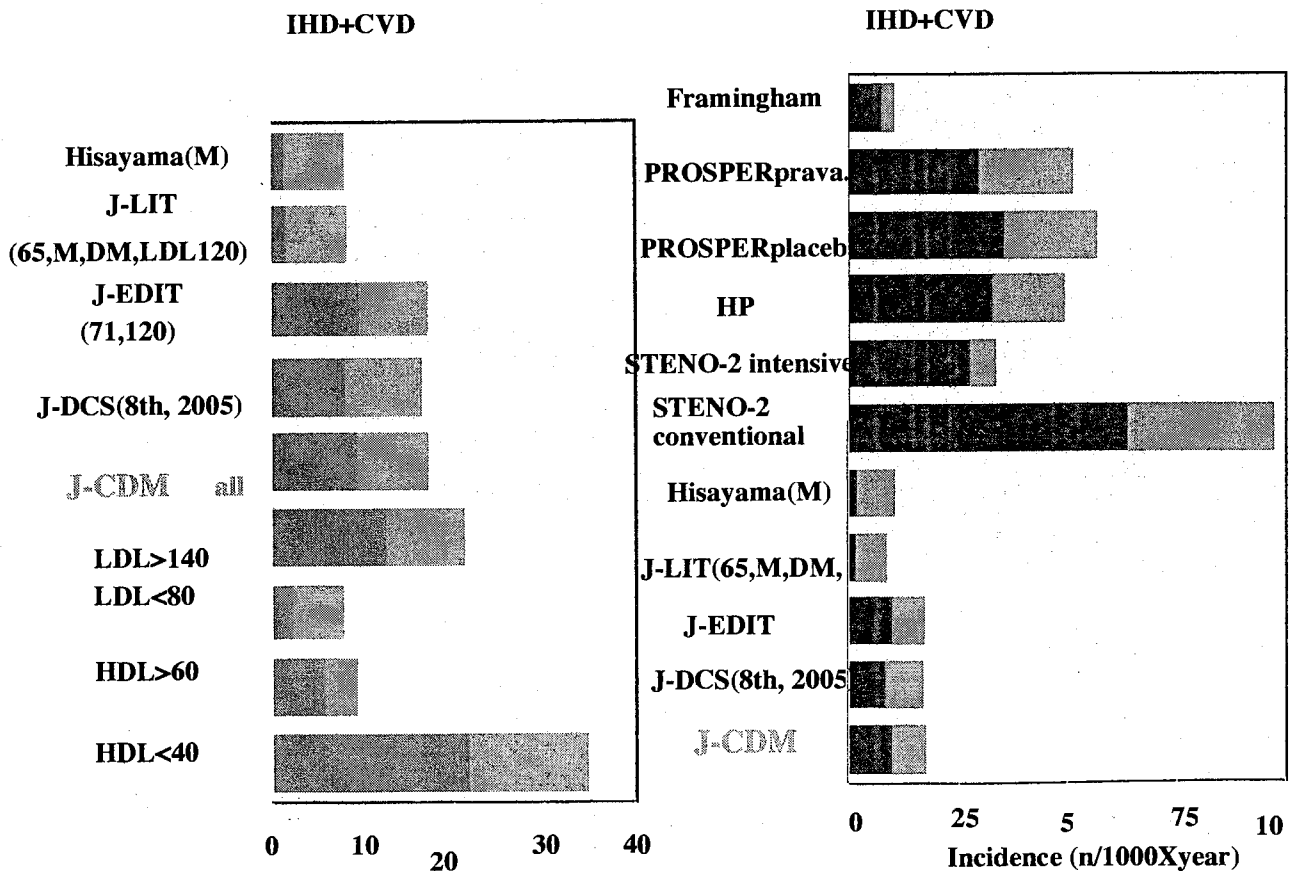
右：虚血性心血管+脳血管障害

図 2



LDL 濃度別のイベント発症率と高脂血症薬投与の有無による差
 左：全血管イベント（虚血性心血管病,脳血管障害,末梢血管イベント）+全死亡
 右：全血管イベント（虚血性心血管病,脳血管障害,末梢血管イベント）
 各濃度左カラム： 高脂血症薬服薬患者
 中央カラム： 同非服薬患者
 右カラム： 全患者

図 3



日本及び海外における大規模臨床試験（含むコホート研究）における
虚血性心疾患及び脳血管障害の発症率（1000名、1年あたり）

各研究解説

Hisayama(M): 久山研究(男性). J-LIT: J-LIT 研究 65 歳,男性,糖尿病罹患,LDL=120mg/dl と仮定、 J-EDIT: J-EDIT 研究平均 71 歳、糖尿病、平均 LDL=120mg/dl
J-DCS: 8 年経過時 J-CDM: 当該研究 all:平均罹患率, LDL \geq 140, LDL $<$ 80, HDL \geq 60, HDL $<$ 40, 各濃度での罹患率

Framingham:フラミンガム研究、 PROSPER 前期高齢者を含む試験 prava: プラバスタチン投与群、 placebo プラセボグループ

HPS study, 前期高齢者を含む Heart Protection Study 平均発症率

STENO2:各危険因子介入試験 intensive:介入グループ、conventional:通常治療グループ.
各研究における参考文献名は省略しました。

7. 成果の評価（主任研究者が上記の成果を採択研究課題にどのように反映させたか具体的に記載し、記名すること）

イグナロ教授の来日により、高脂血症薬の作用機序について幅広い側面から理解する事ができた。当該研究においては、低脂血症者と高脂血症者において同レベルの血清脂質値を示す糖尿病患者の中では服薬者の心脳血管合併症罹患率が有意に低いという結果がでていた。教授の示唆により、これらの対象例のうち同意を頂いている方の血漿より、新規物質を含めたNO関連物質を測定する事により、高脂血症薬のあらたな作用機序が理解される可能性があると考えられ進めていく事にした。

主任研究者 井口 昭久

8. 外国人研究者のレポートは、別添のとおりです。

Professor Louis J Ignarro
Department of Molecular and Medical Pharmacology,
UCLA School of Medicine

Thanks and Report

Thank you for inviting me. You are the one to be proud of, and I am most proud of you and your accomplishments at Nagoya University. It is my honor and pleasure to help you in any way I can for the next 15 years and more. It is my hope that we can continue our strong collaboration for many years to come. I enjoy my visits to Nagoya to see you.

I believe from bottom of the heart that your research about the effect of anti-hyperlipidemic drugs on the progression of diabetic atherosclerosis is promising and become one of largest and fruitful clinical study in this field. You must get exciting data based on the steady research.

Please let us think about future research projects between us. As you know, I am interested in mechanisms controlling the changes in expression of eNOS gene during development of diabetic atherosclerosis and during administration of arginine, citrulline and antioxidants. Ideally, it would be interesting to see Western blots of eNOS in aorta from rabbits at different stages of developing atherosclerosis lesions (compared with normal diet controls), and to see the time course of upregulation upon administration of arginine, citrulline and the combination with antioxidants.

Once we have that picture, we could study mechanisms of downregulation and upregulation of eNOS. Additional experiments would depend on the results obtained in the early studies. We can publish these findings (if novel and interesting) in PNAS next year. Can you think of any experiments that might be of interest regarding the influence of atherosclerosis and supplementation on eNOS expression?

Finally I really appreciate and hope the exciting future of Japan Cardiovascular Research Foundation.

研究実績報告書

1. 招へいされた外国人研究者

国名 : 米国
所属・職名 : デューク大学・助教授
Duke University Medical Center・Assistant Professor
氏名 : ジョン・ハンター・アレキサンダー
John H. Alexander

2. 主任研究者

所属・職名 : 国立循環器病センター 予防検診部部長
氏名 : 岡山 明

受入研究者 : 国立循環器病センター 心臓内科/緊急部長
氏名 : 野々木 宏

3. 招へい期間

平成18年12月7日～平成18年12月16日 (10日間)

4. 共同研究課題

国際共同研究の実践 —急性循環器疾患での国際共同による臨床研究の計画—

5. 研究活動の概要

1) 急性循環器疾患の臨床疫学と統計解析の研究等に関する意見交換・情報収集

急性循環器疾患の臨床疫学や、レジストリ、地域コホート、臨床研究における研究デザイン、評価方法等について意見交換を行った。さらに、臨床研究の実施の支援体制に関して、日本の現状、デューク大学臨床研究センターの実際などについて意見交換・情報収集を行った。

2) 急性循環器領域における臨床研究の現状に関する研究等の意見交換・情報収集

「The Duke Clinical Research Institute (DCRI) Clinical Research Across the Spectrum of Acute Coronary Syndromes」の講演を行った。

急性冠疾患における国際共同治験のPrincipal Investigator、Clinical Research Coordinator(CRC)との意見交換を行った。

3) 臨床研究の支援体制に関する研究等の意見交換・情報収集

日米を比較しながら循環器領域における臨床研究の支援体制に関する研究などの意見交換・情報収集を行った。

臨床試験における国際ハーモナイゼーション等における問題や要件に関して、実施医療機関など関係者と意見交換・情報収集を行い多角的に今後の方策を検討した。

また、臨床試験のPrincipal Investigator、実施医療機関の実施責任医師、コーディネーター等協力者、行政機関などそれぞれの立場から、エビデンスに基づいた効果的かつ効率的な治療等を早く患者へ届けるために、科学性・倫理性・信頼性の向上、スピード・質・コストの改善について等、課題と展望について検討した。

6. 共同研究課題の成果

デューク大学は循環器領域の大規模臨床研究を通じ多数のエビデンスをつくりだしてきている。受入研究者はこれまでにデューク大学と臨床研究の実施方法等において協力関係を築いてきた。昨年度は、研究者の交流などを通じて、国際共同臨床研究への発展を検討した。今年度は、急性循環器疾患での国際共同による臨床研究の展開をめざした。

1) 急性循環器疾患の臨床疫学と統計解析の研究について

今回の厚生労働科学研究の主目的である急性循環器疾患の発症登録による発症病態分析と要因解明のためには、適切にデザインされた研究計画に基づき、必要な情報を継続して収集および管理し、エビデンスを示していくことが必要である。研究計画を作成するにあたって、臨床疫学による情報収集、情報統合などの検討から土台を構築し、臨床的および統計解析な検討によりデザインを決定していく。研究の実施にあたっては、効率的なデータの管理が求められる。それらの過程を実現するために後述するARO的機能が必要である。

また、主任研究者は吹田市民を対象としたコホート研究や他の研究機関、地域と共同でコホート研究を進めており、臨床研究実施に関する米国の先進的な研究者と共同で研究することにより、わが国からのエビデンス発信が期待される。

2) 急性循環器領域における臨床研究の現状について

「The Duke Clinical Research Institute (DCRI) Clinical Research Across the Spectrum of Acute Coronary Syndromes」で示したように、臨床研究を進めるにおいては臨床治療のサイクルを考えることが重要である。すなわち、いろいろな発見、エビデンスから新たなリサーチクエスチョンとして臨床研究が実施され、ガイドラインの作成、パフォーマンスの評価、アセスメントを通じ、エビデンスがつくられ、そしてまた新たな臨床研究へ、臨床治療が繰り返されていく。このサイクルで臨床研究をとらえて発展させていくことが重要である。

わが国における治験の空洞化や臨床研究の遅れを解決するために、循環器領域の国際共同大規模臨床試験への参画や、FDA、厚生労働省、欧州規制当局そして世界各国の先進的医療機器開発企業との共同研究に参画することは重要である。臨床試験の企

画・実施・評価の各段階、各機能で、最新の治療に関する評価のスピード・質・コストを改善し、医療の質を向上させるための対策をとることが必要である。

3)臨床研究支援体制について

DCRIは1969年に設立されたAcademic Research Organization (ARO)であり、循環器疾患を始めとする数多くの臨床研究を実施している。現在900人近くのスタッフがDCRIに所属しており、小規模な第1相臨床試験から大規模な第4相臨床試験まで、また医療機器の臨床試験やアウトカムリサーチなど多様な臨床研究を行っている。それらの結果は、年間300以上の論文として公表され、現在までには4000以上の論文を出している。また、患者の総登録数は505,000人を超え、63カ国3592以上の施設で試験を実施しており、完了した試験は270を超える。疾患分野は、循環器から中枢神経系、内分泌、消化器、がん等20以上の領域に広がっている。

AROとは、a)世界の規制条件に対応したあらゆる臨床研究サポートを提供すること、b)臨床研究実施にあたり、科学的リーダーシップを提供すること、c)臨床研究の方法論を構築し、前進させること、d)医療社会に新しい知識を広めること、e)臨床研究者に教育を行うことを目的に、幅広く活動する研究機関である。

AROの機能として以下のものがある。

臨床研究管理：

科学的リーダーシップ、情報伝達、統計、データマネジメント、サイトマネジメント、臨床モニタリング、安全性、規制当局対応

インフラストラクチャー支援：

ビジネス開発、契約、予算管理、人事、インフォメーションテクノロジー、品質保証

これらの各機能が、有機的に複数のプロジェクトに対する支援を行っている。すなわち機能ごとの報告の流れと、プロジェクトごとの報告の流れがある。プロジェクトの内容によって機能のかかわり方が変わる。各個人はいずれかひとつの機能に所属し、複数のプロジェクトを担当することになる。

このように、臨床研究を支援する機能を明確にし、組織的に研究を実施していくことが重要と考えられる。今後日本において臨床研究を効率よく進めるためには、必要な機能を整え、それらが円滑に動くように組織的に取り組むことが重要と考える。

さらに、国際共同研究を進めるにあたっては、実施医療機関での実施責任医師、コーディネーターのトレーニング、国際共同研究にのっとりたSOPの整備、海外とのコーディネート、プロジェクト管理など実務的な側面での検討が必要と思われる。

今回、急性冠疾患における国際共同治験のPrincipal Investigator、Clinical Research Coordinator(CRC)との意見交換を行い、サイトとの円滑な連携ができたことは有用であり、今後の研究へとつなげていきたい。

7. 成果の評価

今回の外国人招へい事業を通じ、日本と米国の臨床研究基盤の違いが明らかになった。日本においても大規模で効率的かつ効果的な臨床研究を実現するにあたって、米国のようなARO的機能をもつ臨床研究支援体制の整備が必要である。さらに、国際共同研究を進めるために、海外と協力し、同時に課題に対処していくことが望ましい。その意味で、今回の事業でデューク大学と臨床研究に関するネットワークを強固にできたことは、大きな成果であると考え。主任研究者の担当するコホート研究をはじめとする今後の大規模臨床研究を推進する上で、この成果は十分に反映されると期待される。

主任研究者 岡山 明

8. 外国人研究者のレポートは、別添のとおりです。

Research Report

Japan Cardiovascular Research Foundation
Program for the Invitation of Foreign Scientists to Japanese Institutions

Researcher

Institution Duke University Medical Center
Duke Clinical Research Institute

Name John H. Alexander, MD, MS

Dates December 7-16, 2006

Subject / Purpose of Research Visit

The purpose of this visit was to build on ongoing collaborative relationships between US and Japanese cardiovascular clinical investigators. The Collaborative Project on Global Harmonization in Clinical Research, which includes investigators for Duke University Medical Center (Dr. Alexander) and the National Cardiovascular Center (Dr. Okayama and Dr. Nonogi) will conduct the clinical research for acute coronary syndromes.

Result of the Research Visit

University of Jyuntendo.

On December 8th and 9th and I visited the University of Jyutendo University to meet with Dr. Kazuhiro Sase and Dr. Yoshihiro Arakawa. Dr. Kazuhiro Sase would do study to collaborate with Dr. Nonogi and Dr. Okayama. Dr. Arakawa is the Director of the University at Tokyo University Clinical Research Center. We reviewed their University Hospital Alliance Project and the progress it has made involving Japan in global clinical research. We discussed the potential challenges in applying the lessons learned from this Alliance Project to other, non-University Hospitals in Japan. Based on his experience and recognized expertise in Japanese clinical research infrastructure, we discussed his willingness to Co-Chair the "Harmonization by Doing" (HBD) Working Group 3 that will focus on the Clinical Research Infrastructure in the United States and Japan.

"Harmonization by Doing" (HBD) Leadership / MHLW

We had a number of meetings, on December 12th and 14th, with members of the "Harmonization by Doing" Steering Committee. These included representatives from Duke University, leadership from the Japanese MHLW group.

“Harmonization by Doing” activity is important to develop clinical infrastructure and network for Registry study and Clinical Trials in Japan. We discussed the possibility of new clinical research projects.

On December 9th we had a 2 hour planning meeting for HBD Working Group 3 which has been created to address issues related to clinical research infrastructure in United States and Japan. This meeting included academic physicians from the United States and Japan. We identified a number of key issues related to the clinical research infrastructure that could be addressed through HBD or other programs.

National Cardiovascular Center

On December 11th, I spent the day at the NCVC in Osaka Japan. While there...

- I discussed the current challenges to clinical research in the US and Japan with Dr. Kitamura (president of NCVC) and the importance of integrating clinical research into the clinical practices with Drs. Toimoke and Yagihara.
- I reviewed the NCVC's experience to date in the global clinical trial program for acute coronary syndromes with Dr. Kawamura (PI) and Ms. Hirase (CRC).
- Dr. Okayama, Dr. Nonogi and other investigators, and I reviewed the current progress and data from the registry study of acute coronary syndromes and J-PULSE study that is investigating the incidence and etiology of out of hospital cardiac arrest in the Osaka area.
- I toured the NCVC Echocardiography Laboratory and discussed similarities and differences to our Echocardiography Laboratory at Duke University.
- I gave a presentation on DCRI research in international registries to share best practices for the development of NCVC led registries within Japan.
- I reviewed the current status of and data from the Suita population based study of myocardial infarction and stroke with investigators from the NCVC.
- Dr. Okayama, Dr. Kokubo and I reviewed the current status of the all Japan stroke and myocardial infarction registry and discussed similarities and differences between this registry and a number of registries coordinated by the DCRI.
- I gave a lecture on the Duke Clinical Research Institute (DCRI) and recent research activities titled Clinical Research Across the Spectrum of Acute Coronary Syndromes.

NPO International TRI Network Public Forum

On December 15th, I participated in the second annual NPO International TRI Network Public Forum, led by Dr. Shigeru Saito, to share with patients and the public information related to coronary artery disease and clinical research.

This activity is important to share with the academia and the public in the development and problems in registry study and clinical trials. Dr Shigeru Saito could collaborate with Dr. Okayama.

This panel included academic investigators from the US and Japan, the medical industry, medical regulators from the Japanese MLHW, and a representative from the lay press in Japan. I gave a lecture titled, "Better Care in Hospitals That Do Clinical Research". This was a unique opportunity to share the importance of clinical research with the public that is currently not available in the United States. The challenge of conducting randomized clinical trials in Japan and the limitations of currently available evidence to guide many medical decisions was discussed in this public venue.

研究実績報告書

1. 招へいされた外国人研究者

国 名 : 米国

所属・職名 : アリゾナ大学・教授

The University of Arizona, College of Medicine, Tucson,
Arizona, Professor

氏 名 : ロバート・A・バーグ

R o b e r t A . B e r g , M D

2. 主任研究者

所属・職名 : 国立循環器病センター 心臓内科/緊急部長

氏 名 : 野々木 宏

3. 招へい期間

平成18年12月7日～平成18年12月15日 (9日間)

4. 共同研究課題 (招聘の目的) :

院外心停止救命対策としての市民に対する心臓マッサージのみの心肺蘇生法普及効果の検討

5. 研究活動の概要

東京

2006年12月7日

J-PULSE 班員 (野々木 宏、佐瀬 一洋、長尾 健) および国立循環器病センター北村総長を訪問。日本におけるウツタイン登録の状況および、新しい心肺蘇生法の普及とその効果について意見交換を行った。

2006年12月8-9日

J-PULSE 班員 (野々木 宏、佐瀬 一洋、長尾 健) を中心とした日本の臨床研究者に対し、アリゾナ大学における蘇生研究の進め方、状況について情報を提供。日本における心血管救急医療および新しい心肺蘇生法教育のあり方について意見交換を行った。

2006年12月11日

東京消防庁を訪問。日本における救急システムを見学するとともに、日米両国における救急医療の違いについて意見交換を行った。その後、成育医療センターを訪問。清水直樹医師とともに、小児蘇生領域の臨床研究の方向性、問題点、日本における課題について意見交換を行った。

大阪／京都

2006年12月12日

国立循環器病センターを訪問。J-PULSE 班員(野々木 宏、横山 広行、石見 拓、長尾 健、清水 直樹、他)及び国立循環器病センター友池病院長とともに、J-PLUSEの活動の概略、日本におけるウツタイン登録の状況、胸骨圧迫のみに単純化した新しい心肺蘇生法の効果、新しい心肺蘇生法の教育効果、小児蘇生領域の研究を進めるにあたっての課題等について意見交換を行った。

2006年12月13日

京都大学を訪問。J-PULSE 班員(石見 拓、西山 知佳)及び京都大学社会健康医学予防医療学 川村 孝教授らと病院外心停止症例の疫学研究について意見交換を行うとともに、J-PULSE の一環として検討を進めている胸骨圧迫のみの心肺蘇生法の効果に関する論文についても意見交換を行なった。

2006年12月14-15日

国立循環器病センターの放射線研究部門および小児科、ICU等を見学し、アリゾナ大学における小児救急医療との相違、日米それぞれの課題について意見交換を行った。救急医療に携わる医師、看護師、救急救命士らに対し、蘇生領域の研究のトピックス、胸骨圧迫のみに単純化した新しい心肺蘇生法に関するエビデンスについて、講演会を行った。また、引き続き、J-PULSE 班員 石見 拓医師と胸骨圧迫のみの心肺蘇生法の効果に関する論文の作成を協同で行った。

6. 共同研究課題の成果

アリゾナ大学は蘇生領域の基礎／臨床研究を通じ多数のエビデンスをつくりだしてきている。受入研究者はこれまでにアリゾナ大学と臨床研究の実施方法等において協力関係を築いてきた。今年度は、研究者の交流などを通じて、J-PLUSE研究班の成果の整理、更なる国際共同臨床研究への展開を進めた。

① J-PULSEの活動に対する協力

- ・胸骨圧迫のみの心肺蘇生法の効果に関して意見交換を行い、論文作成を進めた。
- ・J-PULSE班員と日本におけるウツタイン登録の状況、胸骨圧迫のみに単純化した新しい蘇生法の効果、小児蘇生領域の研究の今後の展開等について、意見交換を行い、知見を深めた。

② 国立循環器病センターほか蘇生関連領域の研究者に対する協力と交流

- ・Dr. Bergは蘇生領域の基礎／臨床研究において、世界のリーダーの一人であり、最新の知見を広く伝えるために、講演会を開催するとともに、多くの関連する研究者、国立循環器病センター医師らと交流を深めた。

7. 成果の評価

今回の外国人招へい事業を通じ、日本における蘇生領域の臨床研究の基盤が強化されるとともに、わが国におけるpopulation-basedのウツタイン登録をもとに世界にエビデンスを発信するというJ-PULSEの目的が具体的に進められた。また、今回の事業でアリゾナ大学と臨床研究に関するネットワークを強固にできたことは、今後の更なる発展のためにも大きな成果である。

主任研究者 野々木 宏

Research Report

the Japan Cardiovascular Research Foundation Grant
the Scientist Exchange Program

Researcher

Institution

The University of Arizona, College of Medicine
Tucson, Arizona

Name Robert A. Berg, MD,

Dates December 7-15, 2006

Subject / Purpose of Research Visit

The purpose of this visit was to build on ongoing collaborative relationships between US and Japanese cardiovascular clinical investigators. The Collaborative Project is Japanese Population-based Utstein-style study with basic and advanced Life Support Education (J-PULSE), which includes investigators for the University of Arizona (Dr. Berg) and the National Cardiovascular Center (Dr. Nonogi) .

Result of the Research Visit

In Tokyo,

On December 7th, I visited in Tokyo to meet with Dr. Sase, Dr. Nonogi, Dr. Nagao, who were the investigators in J-PULSE project and NCVC-President Dr. Kitamura. We discussed the potential challenges in the Utstein-style registry and the new CPR method in Japan.

On December 8th and 9th, I had presentations and discussions on University of Arizona resuscitation research to share best practices for the development of the new education system of the emergency cardiovascular care in Japan collaborated with J-PULSE members; Drs. Nonogi, Genka, Sakamoto, Nagao, Kakuchi and other researchers and co medicals.

On December 11th we had a 2 hour planning meeting with members in Tokyo fire department to discuss the differences in emergency systems between US and Japan. Then, I visited Dr. Naoki Shimizu, Department of Anaesthesia and Intensive Care: National Centre for Child Health and Development to have a lecture and discuss about "Pediatric Resuscitation Research: Current status and Future Directions", which should be important issue for emergency cardiovascular care.

National Cardiovascular Center

On December 12th and 14th, I spent the afternoon at the NCVC in Osaka and 13th at Kyoto University. While there....

- I discussed the current challenges to basic and clinical research in the US and Japan with Dr. Tomoike (Director General of NCVC).
- Dr. Nonogi, Dr. Yokoyama, Dr. Iwami, Dr. Nagao and other J-Pulse investigators, and I reviewed the current progress and data from the J-Pulse project that is investigating the incidence and etiology of out of hospital cardiac arrest in the Osaka area. In Kyoto University, I discussed the results and the manuscript in the Utstein Osaka registry with Dr. Kawamura, and Dr. Iwami.
- I toured the NCVC Radiology Laboratory, Department of Pediatrics, and ICU, then discussed similarities and differences to the imaging modalities including CT and MRI, the Paediatric Critical Care at Arizona University.
- I gave presentations on the resuscitation science about the new CPR method; cardiocerebral resuscitation.

平成18年度分

Ⅱ 外国への日本人研究者派遣事業

研究実績報告書

1. 派遣研究者

所属・職名：京都大学医学部附属病院循環器内科 産学官連携助手
氏 名：平井 希俊

2. 派遣先および研究指導者

国 名：アメリカ合衆国
所 在 地：9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093-0636, USA
カリフォルニア州 ラホヤ市 ギルマンドライブ 9500
名 称：University of California, San Diego
カリフォルニア大学サンディエゴ校
職 名：教授
氏 名：Sylvia Evans
シルビア エバンス

3. 主任研究者

所属・職名：京都大学医学部附属病院循環器内科 教授
氏 名：北 徹

4. 派遣期間

平成 18 年 1 月 10 日 ～ 平成 18 年 3 月 31 日 (81日間)

5. 研究課題

Isl1 陽性細胞の単離とその下流遺伝子の探索

6. 研究活動の概要

メタボリックシンドロームに伴う急性心筋梗塞は増加の一途を辿っており、その診断法および治療法を確立することは、社会的急務である。そこで虚血性心疾患の発症リスクの高い患者を抽出するためのよりよい血液マーカーを開発することは、非常に重要な課題であると考えられる。我々は、既に急性冠症候群のマーカーとして可溶性 LOX-1 や高感度 CRP に着目しているが、新たなよ

りよいマーカーの探索を試みた。

一般に心筋障害ストレスがかかると同時に、胎児期の心臓に発現する遺伝子が活性化されることが知られている。派遣先のエバンス教授らは、最近、主に胎児期に存在する心筋前駆細胞群が、Isl1 という転写因子を特異的に発現していること発見した。同じく心筋前駆細胞特異的な胎児期遺伝子である Isl1 の下流遺伝子の中に、新たな心筋障害の早期マーカーとして使える分泌タンパク、サイトカインなどが存在する可能性がある。派遣先ではこの Isl1 陽性細胞を単離し、その下流遺伝子を探索することを目的とした。

まずはじめに、エバンス教授の下において、Isl1 プロモーターの下流に LacZ をノックインしたマウスを用いて、Isl1 陽性細胞を FACS にて単離し、ジーンチップで網羅的に解析を試みることにした。このマウスは Homologous Recombination により、Isl-1 のコーディングシーケンスのかわりに LacZ を発現させているため、LacZ がノックインされているアレルでは、内因性の Isl-1 はノックアウトされる。そのため、ヘテロノックインマウスは、Isl-1 遺伝子がヘテロでノックアウトされることになるが、このマウスは野生型と同様に繁殖可能で、見た目にはこれといった差異はない。一方、このヘテロの Isl1-LacZ ノックインマウス同士で交配させ、ホモの Isl1-LacZ ノックインマウスを作成すると、Isl 遺伝子がホモでノックアウトされるため、Isl 遺伝子の発現が完全に欠損する。

これらのマウスを用い、ヘテロの Isl1-LacZ ノックインマウスから Isl1 陽性 LacZ 陽性細胞を、そしてこの Isl 陽性細胞のコントロールとして、Isl1 遺伝子が完全に欠損したホモの Isl1-LacZ ノックインマウスから、Isl 欠損 LacZ 陽性細胞を抽出することにした。また、LacZ 陽性細胞を FACS で高感度に識別するためには、fluorescein di- β -D-galactopyranoside (FDG) を使用した。

Isl1 遺伝子欠損マウスは、胎生期 9.5-10.5 日で心臓の形成不全で致死となるため、細胞から RNA を抽出するためには、致死となる前の胎生期 8.5 日の embryo を採取することが必要である。そこでまず、Isl1-LacZ ノックインマウスのマウスを繁殖させることから始めた。ホモの Isl1-LacZ ノックインマウスの胎児を得て、FACS でソーティングするためには、結構な数の雌のマウスが必要なため、このアプローチに関しては、さらにしばらくの時間を要することが見込まれる。

派遣期間中に、Isl-1 ヘテロノックインマウスの雄を用いて、野生型の雌の Swiss マウスと交配し、得られた胎生期 8.5 日目の embryo を用いて、FACS にアプライするための条件検討を行った。まず、emryo とともに得られる yolk sac から、簡便に、ゲノム DNA を得て、個々のマウスの遺伝子型を決める方法を確立することを試みた。マウスの尻尾を、直接アルカリ溶液でボイル、中和した溶解液を用いて、直接、PCR にアプライした。いくつかのプライマーセットを作成し、この条件下で容易に遺伝子型を決められるプライマーセットを見出した。

次に、細胞をなるべく傷害を加えないまま、single cell に分離する方法を条件検討した。コラゲナーゼ処理、トリプシン処理、温度、時間をさまざまな条件に振り、24 ウェルプレート上に播種し、single cell に細胞がばらけているかどうか、細胞の生着率はどうかを検討し、最適な条件を見出した。

最後に、前述のように LacZ 陽性細胞を FACS で識別するため、FDG でラベリングすることが必要である。各々の細胞には内因性の beta—ガラクトシダーゼ活性が存在するため、純粋に LacZ 陽性細胞を分離することは難しい。これに対しては、クロロキンによる前処理を行うことにより、LacZ 陽性細胞を FACS 上で分離することに成功した。

現在、これらの細胞のソースである Isl1-LacZ マウスを繁殖させている。そしてまた、FSH 様作用のある薬剤と LH 様作用のある薬剤とを用いて、hyperovulation を誘導することも試みている。これに成功すれば 1 匹の雌マウスから多量の胎仔が得られるため、少ないマウスで短期間に多くの目的の胎仔を得ることができる。

さらに、Isl1 遺伝子の下流遺伝子の探索のために、別のアプローチも試みている。これは、ドイツ、ミュンヘン心臓センターの Karl-Ludwig Laugwitz 先生らと共同して研究を行っている。ES 細胞をマテリアルとして用い、抗 Isl1 抗体を用いて Chip-on-chip を行った。マウス ES 細胞を培養し、embryoid body (EB) として 2-3 日間、3 次元培養した後、心臓の間葉系細胞、線維芽細胞上で 1 週間ほど培養する。心臓の間葉系細胞上で培養することにより、心筋前駆細胞群に分化、誘導することを期待している。彼らは、実際にこの細胞上で培養することにより、Isl1 陽性細胞は心筋細胞へと分化することを既に報告している (Laugwitz KL et al, *Nature* 2005;433(7026))。

具体的には、上述のように分化、誘導させたES細胞を用いて、10% ホルムアルデヒドでDNAとタンパク質との結合をクロスリンク、固定する。この細胞を溶解し、各種転写因子と結合、クロスリンクされたままのDNAを抽出する。そして、ソニケーションにてタンパクをクロスリンクさせたDNAを500bpほどに剪断し、抗Isl1抗体にて免疫沈降を行った。理論上、この得られた免疫沈降物には、主にIsl1タンパクが結合しているDNAが含まれる。つまりIsl1タンパクの標的遺伝子のDNAを得ることができる。これをDNAチップで解析、シーケンスすることにより、Isl1標的遺伝子の遺伝子配列を知ることができる。

実際に、Isl1標的遺伝子の候補として、約500種類得られた。これらをNCBIのデータベースを用いて、すでに知られているノックアウトマウスの表現型、すでに知られている分子機能、シグナリングの種類、細胞内での局在、分泌タンパクであるかどうか、そして組織分布を、ひとつひとつ調べた。

そして、この中から、心筋障害の早期マーカーとして有効であろうと推測される分子を30種類ほど抽出した。今後、これらの分子の発現が、実際にIsl1分子により制御されていることを確認する必要がある。早急に知るために、胎生期8.5日目のIsl1遺伝子欠損マウスと野生型マウスとを用いて、bulkでRNAを抽出し、定量的RT-PCRを行うことが有用であると考えられる。現在、そのためのプライマーを設計、作成中である。

7. 派遣事業の成果

心筋障害の早期マーカーとして、新しい分子を探索するにあたり、独創的な手法を取り入れることができた。心筋前駆細胞のマーカーとして Isl1 は広く知られるようになり、その下流遺伝子は、心筋障害の早期マーカーとしてだけではなく、心筋再生治療にも重要なキーとなる分子が多く含まれていると考えられる。また、カリフォルニア大学サンディエゴ校を中心に、周辺の研究機関、および欧州の研究機関と共同研究を行うことにより、効率よく研究を進めることができた。そして、各種意見交換を行うことにより、心血管疾患のハイリスク患者スクリーニングのための診断システムに関する、最新の知見を得ることが出来た。

8. 成果の評価

独創的な手法により、心筋前駆細胞である Is11 陽性細胞を手がかりに、心筋傷害の早期血中マーカーの候補遺伝子を探索し得た。今後、これらの候補分子が急性冠症候群のマーカーとして実際に有用かどうかを検証する必要があるが、より感度特異度の高い血中マーカーが含まれている可能性が十分にある。本研究により、メタボリックシンドローム患者の心血管疾患ハイリスク群を検出するためのブレイクスルーを見出すことが期待でき、大きな成果を得たと考える。

主任研究者 北 徹

平成18年度分

Ⅲ 若手研究者育成活用事業
(リサーチ・レジデント)

研究実績報告書

1. リサーチ・レジデント氏名 宇津木 恵

2. リサーチ・レジデント期間

平成 18 年 4 月 1 日 ～ 平成 18 年 12 月 31 日

3. 受入機関

名 称 : 東北大学大学院薬学研究科

医療薬科学専攻医療薬学講座臨床薬学分野

所在地 : 宮城県仙台市青葉区星陵町1番1号

4. 研究指導者

所 属 : 東北大学大学院薬学研究科

医療薬科学専攻医療薬学講座臨床薬学分野

職 名 : 教授

氏 名 : 今井 潤

5. 研究課題

一般地域住民を対象とした高血圧・動脈硬化に関する大規模コホート研究
(大迫研究)

6. 研究活動

①概要

一般地域住民を対象とした高血圧・動脈硬化疾患に関する大規模コホート研究「大迫研究」において、食事パターンや摂取栄養素、運動習慣などの生活習慣と高血圧・動脈硬化疾患危険因子との関連についての検討を行い、果物摂取が高血圧リスクを低下させるという知見を見出す一方、栄養素算出に用いるデータのアップデートを行い、現在諸外国において疾患リスクとの関連が指摘されている微量栄養素との関連についての今後の検討を可能にした。

②内容

大迫研究は、高血圧・動脈硬化疾患に関するリスク因子、予防因子を明らかにすることを目的に、東北大学大学院 薬学研究科臨床薬学分野が中心となり岩手県大迫地区35歳以上一般住民5000人を対象に1987年より実施されている大規模コホート研究である。大きな特色として、家庭血圧・24時間自由行動下により血圧情報を極めて正確かつ詳細に捉えることが可能な点があげられる。本研究は、1998年に測定された食事頻度調査データ・種々の生活習慣・環境因子に関する既存データを元に、同時期に測定された血圧値・脳心血管疾患危険因子データの統合データベースを作成し分析を行ったものである。今年度の、以下の3点を主な分析項目として研究を行った。

- 1) 食事摂取パターンと高血圧・脳心血管疾患危険因子との関連
- 2) 単一栄養素、特定の食品摂取と高血圧・動脈硬化リスクとの関連
- 3) 食事摂取と食習慣、生活習慣、個人的素因との関連

昨年度の分析から、高血圧リスクとの関連については、果物摂取が高血圧リスクを低下させるという知見が得られており、今年度はより詳細な分析をするとともに、投稿準備を進めてきた。

上記は昨年からの継続して行っている研究内容であるが、今年度は、近年その効果が

注目されている栄養素と高血圧・脳心血管疾患リスクの関連をより詳細に分析するため、従来栄養素算出に用いられていた第4訂食品標準成分表から、2005年に増補版として策定された第5訂食品標準成分表へのアップデートを行い、141項目からなる食事頻度調査票データと12日間の食事摂取データを用い信頼性妥当性の検討を行ってきた。

③成果

1) 食事摂取パターンと高血圧・脳心血管疾患危険因子との関連

近年欧米の疫学研究において、単一栄養素・食品のみでは疾患の発症要因を十分説明し得ないとの報告が増している。その結果、栄養素・食品の組み合わせと疾患リスクに関する検討が、食品や栄養素を用いた栄養疫学研究領域の主要な流れとなっている。

代表的な研究としては、“西洋食群”と比較し、玄米食や野菜の摂取が多い“Prudent群”において総死亡・循環器疾患死亡リスクの低下が認められたという報告や(Osler M, 2001)、“西洋食群”で循環器疾患発症リスクが大である (Hu FB, 2000)といった報告があげられるが、疾病構造や食事摂取習慣の異なる日本人において、食事摂取パターンを明らかにし、疾病との関連を検討した報告は極めて少ない。

そこで本研究においては、食事頻度調査を含む質問紙調査票に回答し、同時期に家庭血圧を測定した840人(男性242名、女性598名)を対象に、栄養素や食品の組み合わせと高血圧有病リスクに関する検討を行った。食事頻度摂取量調査における摂取食品の種類、頻度データからクラスター分析を行い、対象者を以下の5群に分類した: 1「小食群」、2「動物蛋白質摂取の多い群」、3「野菜摂取の多い群」、4「野菜摂取量は多いが嗜好品摂取の多い群」、5「どの食品も満遍なく摂取している群(平均栄養所要量に類似)」。次に、家庭血圧値の収縮期/拡張期 $\geq 135/85$ mmHg若しくは高血圧治療薬服用者を高血圧群、それ以外を正常群としたロジスティック回帰分析を行い、上記の5食事摂取パターンと高血圧有病リスクとの関連を検討した。

その結果、男性で、「どの食品も満遍なく摂取している群」と比較し「小食群」にお

いて、高血圧有病リスクが約三分の一に有意に低下していた(補正オッズ比 0.33, 95%信頼区間 0.14-0.76, P=0.009)。一方、女性では、「どの食品も満遍なく摂取している群」と比較し「嗜好品類摂取の多い群」において、高血圧有病リスクが有意に二倍以上大であった(補正オッズ比 2.53, 95%信頼区間 1.11-5.73, P=0.027)。

食事摂取パターン分析の際に用いられる、因子分析・主成分分析・クラスター分析は、その他の分析手法と異なり、測定者の主観が混在する可能性が解釈の際の問題点として指摘されている。特に食品や栄養素は範囲が多岐にわたることから、こうした手法適用の困難さが今回の検討でも伺われた。手法の再検討とあわせ、今後も引き続き食事摂取パターンと脳心血管疾患危険因子の分析を行っていく予定である。

2) 単一栄養素、食品と高血圧・動脈硬化の関連

諸外国では単一の栄養素・食品と様々な疾患発症、危険因子の関連について数多くの報告があるが、日本においては単一栄養素・食品と高血圧・脳心血管疾患の関連についてのエビデンスも十分ではない。諸外国の報告から、野菜果物の摂取量が多い群において、摂取量の少ない群と比較して、高血圧有病、ひいては循環器疾患発症リスクが低いことが報告されている。しかし、収穫できる食物の異なりといった地理的な差、ならびに疾病構造の異なりから、必ずしも諸外国で有意であった野菜と果物の摂取が日本人の高血圧有病リスクを低下させるとは限らなく、日本人版におけるエビデンスが求められた。平成17年度の分析から本研究においては、野菜果物摂取と高血圧有病リスクとの間に負の関連が認められたことから、本年はより詳細な分析検討を行った。その結果、野菜、果物をそれぞれ摂取量で3分位にした場合の高血圧有病リスクは、野菜摂取では摂取量低位群と比較し、中位群 0.76 (95%信頼区間 0.58-0.99, P=0.046)、高位群 0.86 (95%信頼区間 0.66-1.12, P=0.262)と中位群において有意なリスクの低下が認められた (P for trend=0.135)。果物摂取では、摂取量低位群と比較した場合の高血圧有病リスクは、中位群 0.81 (95%信頼区間 0.63-1.06, P=0.124)、高位群 0.61 (95%信頼区間 0.46-0.80, P<0.0001)であり、高位群において有意なリスク低下が認められた (P for

trend=0.002)。年齢や Body Mass Index (BMI)、塩分摂取といった交絡因子を調整後も、果物摂取量の高位群においては高血圧有病リスクの有意な低下が引き続き認められた(高血圧有病オッズ比 0.63, 95%信頼区間 0.45-0.87, P=0.005)。しかし野菜摂取については補正後、有意な関連は消失した。

3) 食習慣、生活習慣、個人的素因と食事摂取の関連

近年、性格傾向やストレスといった社会心理的因子が食物選択に多大な影響を与えていることが報告されてきている。本研究では、食事摂取だけでなく、パーソナリティや社会心理学的因子についての調査も行っており、昨年度に引き続き、調査票に含まれる日本版 EPQ-R(the Eysenck Personality Questionnaire-Revised)を用い、対象者の外向性や神経症的性格といった性格傾向を示す EPQ-R を用い食事摂取との関連について検討を行った。

ピアソンの積率相関分析から、本研究の対象における年齢、性別、総エネルギー摂取量調整後の各栄養素摂取量は、社交性、活発性を示す Extraversion の高い群で蛋白質、脂質、炭水化物や各種ビタミン、ミネラルの摂取量と間に正の相関が認められた。過去の先行研究から、EPQ-R で示される Neuroticism と Introversion (低 Extraversion) が拒食症や、過食症に結びつく摂食障害と強い関連があることが報告されている (Jessie L, 2005)。

一方、従来、食事頻度調査データにおける栄養素算出は、第4訂食品標準成分表で算出される範囲内においてのみ行われてきた。しかし本成分表の栄養素項目は、19項目に限られ、現在、諸外国を中心に高血圧低下、脳心血管疾患の予防に働くということが報告されている ω 3脂肪酸や、マグネシウム、カルシウム、葉酸などの微量栄養素など多くの栄養素は項目になく、算出ができない状況にあった。日本では、2005年、第5訂増補食品成分表が出、主要な食品における栄養素算出が可能となった。これを受けて、この度本研究室で用いた食事摂取頻度調査票における第5訂食品標準成分表にあ

る栄養素算出のためプログラムの改訂を行った。今回の改定により、今後は諸外国が指摘している栄養素を用いて、脳心血管疾患発症ならびに危険因子との関連についてより詳細な分析が可能となり、日本における栄養素・食品と疾患リスクに関するエビデンスが明らかとなることが期待される。

④受入研究者の評価

宇津木君は、既存の住民コホートデータに基づき、彼女の管理栄養士としてのバックグラウンドならびに予防医学・公衆衛生学という専門を生かした食習慣を中心とする生活習慣や環境因子と脳心血管疾患リスクについて、幅広い視点からの検討を行った。本年は昨年の分析から得た知見を下に、更に詳細な分析を行い論文にまとめる一方、現在諸外国において高血圧リスクとの関連が言われている微量栄養素量の算出を行うためのプログラムの開発を行ってきた。食事や栄養、運動の観点はその重要性は理解されていても、未だ様々な疾患や危険因子の分野においてエビデンスが希薄なのが実情である。本プログラムにより算出される栄養素データにより今後はより詳細な分析検討を行うことが可能となり、日本の栄養疫学ならびに高血圧予防にかかわるエビデンスの構築に貢献するものと考えられる。本研究は「食育」が叫ばれている昨今、予防医学、厚生労働行政の観点からも重要なテーマであり、今後の発展が大いに期待される。

受入研究者 今井 潤

平成19年度分

I 外国人研究者招へい事業

研究実績報告書

1. 招へいされた外国人研究者

国名：アメリカ合衆国

所属・職名：バージニア大学医学部 公衆衛生学科 生物統計疫学部門・教授
University of Virginia, School of Medicine, Division of Biostatistics
and Epidemiology, Department of Public Health Sciences,
Professor

氏名：ロバート ダグラス アボット
Robert Douglas Abbott

2. 主任研究者

所属・職名：滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学部門・教授

氏名：上島 弘嗣

受入研究者

所属・職名：滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学部門・教授

氏名：上島 弘嗣

3. 招へい期間

平成 19 年 11 月 12 日 ～ 平成 19 年 11 月 26 日 (15日間)

4. 共同研究課題

日本人とハワイ在住日系米人の潜在性動脈硬化症の比較疫学研究

5. 研究活動の概要

Dr. Abbott は今回の滞日中、共同研究課題を達成するため精力的に活動した。受入施設である滋賀医科大学においては、共同研究課題のためのデータ解析以外に、研究者のための教育やFaculty Development にも積極的に協力した。また、その活動範囲は受入施設に限定されず、学外研究者との共同研究の基盤づくりや関連分野の成果発表、情報収集にまで及び、より有意義な滞在とするために規定の招へい期間を延長し、12月17日の帰国までの間に以下のような活動を行った。

- 1) 申請共同研究課題のためのデータ解析(滞在期間全般)
- 2) 動脈硬化進展度国際比較共同研究のPI Summit への参加(平成19年12月4～6日)
- 3) 学内研究者のための生物統計学セミナー講師(平成19年11月26日および12月

3日)

4) 学内Faculty Development セミナー講師(平成19年11月20日)

5) 学外での共同研究の基盤づくりのための活動

各項目の詳細については「共同研究課題の成果」として次項に記す。

6. 共同研究課題の成果

Dr. Abbott の滞日中の研究活動は学内外で幅広く行われたが、これらは最終的には申請共同研究課題の達成に関連するもので、その一つ一つの活動で以下の示すような大きな成果が得られた。

1) 申請共同研究課題のためのデータ解析

受入研究者である上島弘嗣は、循環器疾患基礎調査の追跡調査であるNIPPON DATAを主任研究者として推進している。この研究の中で、Dr. Abbott は高度な専門的統計解析を担当しており、わが国の動脈硬化に関する新しい知見を得るのに貢献してきた。今般の滞日中、次項目以降に示す学外活動を行っている日以外は受入施設である滋賀医大でデータの解析および他の研究者との検討会を滞在期間全般に渡って積極的に行い、成果発表のための準備が大幅に進展した。その結果、以下の2つの論文を近いうちに投稿する見込みである。

1. Abbott RD, Ueshima H, Hozawa A, Kadowaki T, Okamura, T, Nakamura Y, Rodriguez BL, Curb JD. Total Mortality in Japanese Men Aged 61 to 81 Years in Hawaii and Japan.

従来、NIPPON DATA はわが国の代表集団のコホートであり、国際共同研究としての扱いはされてこなかった。今般の滞日中の大きな成果として、NIPPON DATA とハワイの日系米人のコホートとの比較を行い、わが国の動脈硬化性疾患の特性を明らかにした。その結果、日系米人男性は日本人男性の2倍の糖尿病有病率、4倍の冠動脈疾患有病率であり、総コレステロールは平均で28mg/dl 高く、BMI は1.7 kg/m² 大きいことが分かった。逆に日本人男性では平均収縮期血圧が11mmHg 高く、喫煙率も高く、そのために年齢調整死亡率は日系米人よりも1.4倍大きかった。即ち、喫煙および血圧のコントロールによってわが国の冠動脈疾患死亡は予防可能であることが明らかになった。

2. Ueshima H, Hozawa A, Kadowaki T, Okamura, T, Nakamura Y, Abbott RD. Effects of risk factor change over time on 10-year stroke incidence in the NIPPON DATA80 and NIPPON DATA90 cohorts.

NIPPON DATA80 および NIPPON DATA90 は各々1980年および1990年の循環器疾患基礎調査の追跡調査であり、異なるコホートであった。この2つを比較することにより、10年間の危険因子およびその影響の変化を検討することが可能となる。おりしも食生活の急速な欧米化の時期に当たっており、わが国伝統の食習慣と欧米化された食習慣との違いによる影響の検討が可能である。結果として、10年間で高血圧治療が進歩し、血圧高値の有病率が大幅に減少し、飲酒者・喫煙者も減少していた。ところが糖尿病および高脂血症の有病率は男女とも増加しており、男性のBMIも増大していた。これらの危険因子を調整後、脳卒中死亡の危険度は1990年のコホートの方が小さくなっており、血圧・飲酒・喫煙の影響が改めて確認され、今後、肥満や高脂血症・糖尿病などに注意が必要であることが示唆された。

2) 動脈硬化進展度国際比較共同研究のPI Summit への参加

現在、日本、米国白人、米国黒人、日系米人、韓国人を対象として、動脈硬化の進展度を心臓冠動脈石灰化や頸動脈内膜中膜肥厚などの厳密な指標を用いて比較する国際共同研究を行っている。平成19年12月4～6日、東京および群馬において、動脈硬化進展度国際比較共同研究の PI Summit へ参加した。今般のSummit にはこの国際共同研究の主任研究者である Dr. David Curb (ホノルル)、Dr. Akira Sekikawa (ピッツバーグ)、Dr. Chol Shin (ソウル)、今回の受入研究者である上島弘嗣およびこの共同研究の日本側実務担当者である滋賀医大の門脇崇、このプロジェクトで高度な統計解析を担当しているDr. Abbott が一堂に会し、ワークショップを行った。その結果、現在のプロジェクトの進捗、データ解析の詳細、今後の追跡調査の方針、研究費獲得の方策などについての方針を策定することができた。

3) 学内研究者のための生物統計学セミナー講師

わが国では生物統計に関する教育が米国ほど発達しておらず、これが臨床研究や疫学の成果が立ち遅れている原因のひとつも考えられている。そこで、滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学部門の主催で「臨床研究に役立つ生物統計学に関するオープンセミナー」を実施した。11月26日(午後1時から3時)にノンパラメトリック法、12月3日(午後3時から5時)に生存時間解析の講義を行い、延べ参加人数80人を数え、本学の若手研究者や大学院生などと活発な討論がなされた。滋賀医科大学において、英米流のわかりやすい生物統計学の講義がされたことによって、研究者・大学院生などの生物統計への理解が深まり、今後の研究推進の基礎となることが期待される。

4) 学内Faculty Development セミナー講師

米国の優れた大学院教育の仕組みを理解し、学ぶべき点については取り入れることにより、わが国でも研究者の育成過程を改善できることが見込まれる。特に医学系においては系統だった研究者育成プログラムに乏しく、米国の大学院システムに学ぶべき点は多い。そこで、学内でFaculty Development セミナーを開催し、米国の大学院教育システムについての講演を行った。今般の申請研究課題と直接的な関係は薄いですが、研究者養成の実効性を高めることにより本学での研究レベルの向上に大きな貢献をもたらしたと考える。

5) 学外での共同研究の基盤づくりのための活動

今般の申請研究課題は共同研究であり、学外でヒューマンネットワークを確立し、今後の共同研究の地盤をつくることは非常に重要であった。今回の滞日中、以下のような学術集会に参加し、申請課題に関連した成果発表を行うと共に、新たなヒューマンネットワークを築いた。このことは本学ばかりではなく、わが国の関係分野の研究レベルの向上に役立つ可能性があり、将来の成果が期待される。

1. Physical Activity and the Incidence of Chronic Disease in the Elderly: Findings from the Honolulu Heart Program and the Honolulu-Asia Aging Study. Presented at the 3rd International Symposium on Geriatrics and Gerontology, Obu, Japan, November 15, 2007.
2. Diet, Body Composition, Physical Activity, and the Future Risk of Parkinson's Disease: Findings from the Honolulu-Asia Aging Study. Presented at the International Conference on Food Factors for Health Promotion, Kyoto, Japan, November 29, 2007.

7. 成果の評価

Abbott 教授は、短い滞在期間中に、米国の生物統計学者の役割と教育システムの講演、コホート研究解析方法の講義、日本の研究主題と関連する研究グループとの交流など、極めて積極的に活動した。また、滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学教室において、研究者、大学院生と集積された疫学データの分析から論文作成にわたるまで、積極的にかかわった。日本の生活にもなじみ、人柄もよく、再来日を期待され、惜しまれて帰国した。

以上の経過の中で、1. 申請共同研究課題の成果発表、準備が大幅に進展した。2. 投稿準備論文が2編完成した。3. 国際疫学共同研究班会議に参加し、今後の班研究のあり方に関する議論から、方針が固まった。4. 統計学セミナーを通じて、多くの研究者に生物統計、疫学手法を学ぶ機会を得た、等の具体的な成果を得た。

主任研究者 上島 弘嗣

8. 外国人研究者のレポートは、別添のとおりです。

FINAL REPORT FROM ROBERT D. ABBOTT TO THE JAPAN CARDIOVASCULAR RESEARCH FOUNDATION (JCVRF)

Introduction

Dr. Abbott's original proposed staying period through the generous support of the JCVRF was for two weeks (12, November to 26, November, 2007). Through additional support from the Department of Health Science at Shiga University of Medical Science (SUMS), Dr. Abbott's fellowship was extended to cover more than a five week period (9, November to 17, December, 2007). Dr. Abbott's tenure during this time was thought to be highly successful. Based on the following report, it is hopeful that the JCVRF will agree.

The Environment at SUMS

The research environment in the Department of Health Science at SUMS is unsurpassed. Hirotugu Ueshima, MD, PhD is professor and department chairman. He is known throughout Japan, the US, and elsewhere in the world for his leadership in the discovery of many issues affecting the epidemiology of cardiovascular disease. He leads a staff of distinguished scholars that is seldom seen at the very best universities. These factors combine to make an extraordinary work environment for visiting faculty. Dr. Abbott was a beneficiary of this environment. He has openly expressed his pleasure in the receipt of opportunities that allowed him to complete a most productive and rewarding experience in Japan.

Proposed Research Subject in Dr. Abbott's JCVRF Fellowship Application

Dr. Abbott's proposed research subject, "To investigate differences in subclinical atherosclerosis between Japanese men in the US and Japan", was meant to provide direction for the planning of new initiatives in the study of environmental and behavioral contributions to geographic variation in subclinical atherosclerosis. More precisely, in meetings with principle investigators from Japan, the US, and Korea, new and ongoing initiatives were proposed to examine the prevalence and characteristics of coronary artery calcification (CAC - a marker of subclinical atherosclerosis) in Japanese men in Japan and Japanese men in the U.S. Additional cohorts following the exact same research protocol have been recruited from Korea and in Caucasian men in the US. Emphasis is on the use of data from the study of "EBCT and Risk Factor Assessment among Japanese and U.S. Men in the Post World War II Birth Cohort" (**ERA-JUMP**). Funding for this project is from the U.S. National Institutes of Health, the Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology, the Korean National Institute of Health, and the American Heart Association.

In a workshop that was organized by Dr. Ueshima in Gunma, Japan (4, December to 7, December, 2007), discussions were held between four of the principal investigators (PI) involved with the **ERA-JUMP**. They included Dr. Ueshima (PI from Japan), Dr. David Curb (PI from Hawaii), Dr. Akira Sekikawa (PI from Pittsburgh, Pennsylvania), and Dr. Chol Shin (PI from Korea). In addition to Dr. Abbott (PI on a related study of CAC in elderly Japanese men in Hawaii), Dr. Takashi Kadowaki (Co-PI from Japan) was also in attendance.

Most of our workshop focused on a proposed continuation of the **ERA-JUMP** and strategies on how it should best be implemented. A key funding source for the **ERA-JUMP** is from the US National Institutes of Health. Last February, 2007, investigators submitted a renewal to the US NIH for a continuation of the **ERA-JUMP**. Funding is requested for 5 years with total direct costs of nearly 3 million U.S. dollars. The purpose of this proposal is to re-examine the

participants of the **ERA-JUMP** for progression of subclinical atherosclerosis (CAC and carotid intima media thickness). It is of special interest to determine if progression is different between Japanese men in Japan and in the U.S. and to identify physical and environmental attributes that might promote progression differently. This grant received an initial favorable review and has an excellent chance of being funded. As a consequence, we are optimistic that Dr. Abbott's work with his colleagues at SUMS will continue.

Other topics of discussion focused on specific manuscripts that are in preparation or that were being proposed. They included effects involving marine derived n-3 fatty acids, associations with fish and soy intake, the metabolic syndrome and its components, NMR lipoprotein analysis, diabetes and insulin resistance, and other factors. All were focused on effects that might have associations with subclinical atherosclerosis within a geographic region or effects that might explain differences in the prevalence of subclinical atherosclerosis between regions, most notably between Japanese men in Japan and the US. Much of Dr. Abbott's time in Japan was spent on formulating strategies on how these topics should be best approached.

Other Projects

While in Japan, Dr. Abbott also began preparing two manuscripts. Both have carefully acknowledged the support from the JCVRF. They include the following.

1. Abbott RD, Ueshima H, Hozawa A, Kadowaki T, Okamura, T, Nakamura Y, Rodriguez BL, Curb JD. Total Mortality in Japanese Men Aged 61 to 81 Years in Hawaii and Japan.

The above paper presents a direct comparison between identically aged Japanese men in Japan and Hawaii who were followed for 19 years from 1980 to 1999. Compared to men in Japan, men in Hawaii had a 2-fold excess of diabetes (13.0 vs. 6.5%, $p < 0.001$) and a 4-fold excess in the prevalence of coronary heart disease (11.4 vs. 2.6%, $p < 0.001$). Total cholesterol in Hawaii was higher by 28 mg/dl ($p < 0.001$), and body mass index was higher by 1.7 kg/m² ($p < 0.001$). In contrast, men in Japan were more than twice as likely to smoke cigarettes (55.8 vs. 19.1%, $p < 0.001$). Average systolic blood pressure in Japan was also higher by 11 mm Hg ($p < 0.001$). Largely due to the excess frequency of smoking and high blood pressure in Japan, the age-adjusted risk of death was 1.4-fold higher than in Hawaii (49.4 vs. 36.2/1,000 person-years, $p < 0.001$). After risk factor adjustment, the risk of death in Japan and Hawaii were nearly identical (40.9 vs. 41.8/1,000 person years, respectively, $p = 0.760$). The latter is important since it suggests that the excess risk of death in Japan versus Hawaii can be largely explained by the noteworthy difference in the use of cigarettes and to high blood pressure. While attention to all adverse risk factors is important in both cohorts, greater emphasis on smoking and hypertension in Japan may be warranted. Given that genetic variation in this comparison may be minimal, findings further suggest that the Japanese in Japan have the same susceptibility to developing diabetes, obesity, and adverse lipid profiles as Japanese in Hawaii. The age groups studied (aged 61 to 81 years) also represent an age group in Japan that is rapidly expanding in numbers and a group that is expected to consume the largest proportion of social and health care resources.

2. Ueshima H, Hozawa A, Kadowaki T, Okamura, T, Nakamura Y, Abbott RD. Effects of risk factor change over time on 10-year stroke incidence in the **NIPPON DATA80** and **NIPPON DATA90** cohorts.

This project provides a comparison of two birth cohorts separated by 10 years but compared when they were the same age. Data are from the 1980 and 1990 baseline follow-up of representative samples of men and women in Japan enrolled in the **National Integrated Project**

for **Prospective Observation of Non-Communicable Disease And its Trends in the Aged (NIPPON DATA80 and NIPPON DATA90)**. Findings suggest that over a 10-year period, the frequency of hypertension has declined in both men and women, largely due to an increase in its treatment. In both men and women, the use of alcohol has also declined, and in men cigarette use has declined. While this represents a favorable trend in stroke risk factors, the frequency of diabetes and hypercholesterolemia has increased in both sexes, while body mass index has increased in men. After adjusting for these risk factor differences, the risk of stroke in men declined from 19.4 to 13.0/10,000 person-years in the 1980 to 1990 cohorts. For women, the corresponding risk of stroke declined from 16.8 to 9.4/10,000 person-years. While these data provide encouraging support for ongoing efforts to reduce the risk of stroke, hypertension continues to be an important stroke risk factor. In contrast, diabetes, which in the 1980 cohort was unrelated to stroke risk, now appears to have become a potent stroke risk factor that may exceed the adverse consequences of hypertension. Findings suggest that intervention strategies that attempt to reduce the risk of cardiovascular disease through control of diabetes, obesity, and adverse lipid profiles may warrant greater emphasis than they did in the past.

Invited Presentations

While in Japan under JCVRF support, Dr. Abbott was invited to deliver 3 oral presentations. They included the following.

1. Physical Activity and the Incidence of Chronic Disease in the Elderly: Findings from the Honolulu Heart Program and the Honolulu-Asia Aging Study. Presented at the 3rd International Symposium on Geriatrics and Gerontology, Obu, Japan, November 15, 2007.

At the above symposium, Dr Abbott chaired a session on "Epidemiological Studies on Aging at the National Institute in the USA and Japan".

2. Ph.D. Programs in the Medical Sciences in the US. Presented at the Faculty Development Seminar, Shiga University of Medical Science, Otsu, Japan, November 20, 2007.
3. Diet, Body Composition, Physical Activity, and the Future Risk of Parkinson's Disease: Findings from the Honolulu-Asia Aging Study. Presented at the International Conference on Food Factors for Health Promotion, Kyoto, Japan, November 29, 2007.

At the above conference, Dr Abbott chaired a session on "Prevention of Age-Relating Neurodegenerative Disorders".

Lecture Series

While in Japan, Dr. Abbott delivered a four hour lecture series to students at SUMS. The series included a set of two hours of lectures on nonparametric statistical methods and another set of two hour lectures on an introduction to survival analysis.

平成19年度分

Ⅱ 外国への日本人研究者派遣事業

研究実績報告書

1. 派遣研究者

所属・職名 : 京都大学 保健管理センター 助教
氏 名 : 石見 拓

2. 派遣先および研究指導者

国 名 : 米国
所 在 地 : ワシントン州シアトル市
名 称 : ワシントン大学／ハーバービュー病院前救急救護センター
職 名 : 教授
氏 名 : グラハム ニコール (Graham Nichol)

3. 主任研究者

所属・職名 : 国立循環器病センター 心臓血管内科 部長
氏 名 : 野々木 宏

4. 派遣期間

平成19年11月07日 ～ 平成20年02月02日 (88日間)

5. 研究課題

心原性院外心停止症例の転帰に影響を与える因子に関する検討

6. 研究活動の概要

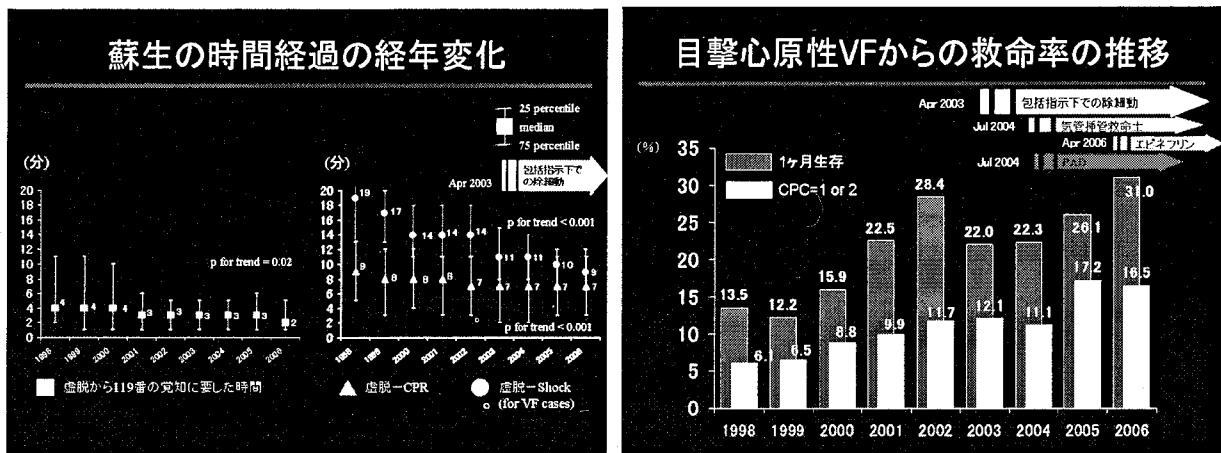
急性心筋梗塞症をはじめとした心疾患による死亡の多くは病院外での突然死であり、急性心筋梗塞症の超急性期診療体制を構築するためには、病院外心停止例の実態と転帰を改善する因子を把握する必要がある。本研究では、心肺蘇生領域の臨床研究の世界的権威である Graham Nichol 教授の指導の下、世界で最も進んだ病院外救急システムを有するシアトル市の救急医療の現状、臨床研究の進め方を視察するとともに、我々が大阪府で展開している病院外心停止例に関する大規模コホート研究に対する助言を受け、病院外心停止例の救命率を向上させるために必要な要因を検討するための臨床研究を行った。

ワシントン大学・ハーバービューメディカルセンター病院前救急救護センター滞在中の、主な研究・活動は以下の通りである。

1. 我々が大阪府で展開中の病院外心停止例の大規模コホート研究であるウツタイン大阪プロジェクトで得られたデータをもとに、Graham Nichol 教授の指導を受けながら、病院外心停止例に対する救命処置を検証するとともに、救命率向上

に寄与している要因を明らかにすること。

Graham Nichol 教授に直接指導を受けながら、大阪において 1998 年 5 月 1 日から 2006 年 12 月 31 日までの間に発生した 4 万例を越える病院外心停止症例の蘇生に関する記録を解析し、大阪における病院外救急システムの経年的な改善と、それに伴う救命率の向上を明らかにした。心停止から 119 番通報の覚知までに要した時間は、中央値で 4 分から 2 分まで (p for trend = 0.02)、救急隊員もしくは Bystander によって心肺蘇生が開始されるまでの時間は 9 分から 7 分まで (p for trend < 0.001)、除細動までに要する時間は、19 分から 9 分まで著明に短縮していた (p for trend < 0.001)。成人心原性院外心停止例の 1 ヶ月生存は 5% (30/591) から 12% (146/1198) へ、脳機能良好な状態での 1 ヶ月生存は 2% (13/598) から 6% (71/1197) へ改善していた (p for trend < 0.001)。初期心電図心室細動例の 1 ヶ月生存は 14% (13/96) から 31% (92/297) へ、脳機能良好な状態での 1 ヶ月生存は 6% (6/98) から 17% (49/297) へ改善していた (p for trend < 0.001、図)。また、救命率向上に、心停止から心肺蘇生、電気ショック、気管挿管までの時間が寄与していることも明らかにした。本研究の遂行にあたっては、統計学的な処理の方法から、英語論文の論理展開、英文添削まで指導を受けて英語論文を作成し、現在、他の共著者の意見を確認しながら、投稿準備を進めているところである。



このほかにも、同プロジェクトで得られたデータの解析に助言を受け、病院外心停止例に対する救急救命士によるエピネフリン投与の効果の検討、病院外心停止例の心停止前の活動状況が心停止およびその転帰に与える影響の検討を行い、いずれもヨーロッパ蘇生協議会 (ERC, European resuscitation council) が主催する国際学会に抄録を提出し、採択された。

- Graham Nichol 教授らが中心となって、米国、カナダを中心に展開されている病院内心停止例の大規模コホート研究である NRCPR (National registry of cardiopulmonary resuscitation) プロジェクトで得られたデータを用いて、蘇生後の脳低温療法の効果を検討すること。

Graham Nichol 教授は NRCPR プロジェクトの中心人物であり、同プロジェクトで蓄積された 10 万例を超える病院内心停止例の蘇生記録を解析し、脳低温療法の効果を検討することとした。本研究では、蘇生後脳症の患者に対する脳低温療法の導入実態を明らかにするとともに、その効果を検討することを目的としている。同教授の指導の下、研究プロトコルを作成し、NRCPR データセンターにデータの利用申請を提出し、承認された。本研究は帰国後も、同教授と連絡をとりながら継続しており、

現在、データの解析を進めているところである。

3. Graham Nichol 教授をはじめ、シアトル市近郊で蘇生科学の臨床研究を行っている研究者から助言をもらいながら、大阪あるいは日本における蘇生科学研究の今後の展開を検討すること。

ウツタイン大阪プロジェクトは、1998年5月より、大阪府全域(対象人口880万人)で発生する病院外心停止例の蘇生に関するデータを集計し、解析を行っている世界的にも貴重なプロジェクトである。シアトル市およびその近郊のキングカウンティ郡では、およそ30年前から病院外心停止例に関する臨床研究を数多く行っており、その中心であるGraham Nichol 教授、Cobb 教授、Coppass 教授、Eisenberg 教授など、世界の蘇生科学研究のリーダー達に助言をもらいながら、大阪における今後の蘇生科学研究の方向性を検討した。

ハーバービューメディカルセンターの記録検証システムなどを参考に、病院外心停止例の病院到着後の蘇生処置に関するレポートフォームの確立を図り、薬剤投与、脳低体温療法などの二次救命処置の効果の検証を行うことのできる体制を整備する取り組みを開始した。

また、シアトル市の院外救急システムを統括するとともに、臨床研究を遂行しているCobb 教授をリーダーとした臨床研究グループ、キングカウンティ郡を統括し、同じく蘇生領域の臨床研究を統括しているEisenberg 教授のグループのリサーチミーティングがそれぞれ週に1回開催されており、滞在期間中は毎週これらに参加し、臨床研究がどのように企画、遂行され、現場にフィードバックされていくかを視察するとともに、日本における臨床研究の進め方に対する意見交換を行った。

4. 世界で最も院外救急システム及びその検証体制が進んでいるシアトル市の現状を参考に、今後のわが国における院外循環器救急診療体制の構築に向けた知見を得ること。

シアトル市およびキングカウンティ郡が世界に誇る病院前救急システムであるMedic One システムを視察した。Medic One はシアトル市消防をはじめとしたこの地区の消防によって運営されており、Engine、Aid car、Medic の3種類の救急隊からなる。Engine、Aid car は通常の消防隊員からなり、Medic は消防隊員の中から救急救命処置のスペシャリストとして選抜されたパラメディックからなる。救急通報(911)を覚知すると、まずはEngine、Aid car が出動し、高度な救急救命処置が必要と判断されるとMedic に応援要請が出る2層性の救急システムを採用している。心停止や虚血性心疾患などの重症疾患が想定される場合は、司令室の判断により、3隊同時出動となり、救急現場に8名の救急隊員がそろふことになる。

Medic に2日間同乗し、実際の救急活動を視察するとともに、この地域の基幹病院であるハーバービューメディカルセンターの救急室、司令室などの活動を視察した。Medic One では、少数精鋭のパラメディックを徹底的に鍛え上げるという方法で、世界に誇る質の高い、病院前救急医療を実現しているが、パラメディック以外の消防隊員のすべてが、基本的な心肺蘇生法のほか、初期対応に必要な病歴聴取や全身観察のトレーニングを受けていることが印象的であった。パラメディックの活動プロトコールについても情報収集を行ったが、固定されたプロトコールは最小限(心停止と多発外傷のみ)とし、十分な判断能力を持つまでトレーニングを積んだパラメディックが、医師とオンライン(電話)で意見交換をしながら処置を決めるという方法をとっており、徹底したトレーニングを積んで、プロトコールによらない判断能力を育てるとい

う理念に感銘を受けた。



Medic の活動



シアトル市のグループでは、病院前救急医療の質を維持するためには、Quality assurance が最も重要であるとの考えのもと、心停止症例に対する救命処置の徹底的な検証とフィードバックに力を入れており、その効果を臨床研究によって評価し、情報を発信する体制が整っていた。キングカウnty郡は、より広い地域を統括しているため、ウェブシステムを活用した救急隊員のトレーニングや情報提供を取り入れるなど、より体系的に救急システムのコントロールを行っていた。両地域とも、臨床研究チームには、医師だけでなく、パラメディック、統計の専門家、データマネージャーらが加わっており、チームで臨床研究を進める体制が整っていた。両グループとも、日常の救急医療の中で生じる問題点を抽出し、それを解決するための方策を考えて実行するとともに、その効果を常に検証するという活動を 30 年以上にわたって継続しており、こうした活動の継続が、現在の高い救命率を誇る救急システムにつながっていることを実感させられた。



キングカウnty リサーチミーティングのメンバー

7. 派遣事業の成果

蘇生、病院外救急領域の臨床研究の世界的権威であるGraham Nichol教授をはじめ、この領域の先駆者たちの指導を直接受けることで、ウツタイン大阪プロジェクトで得られたわが国の病院外心停止に関する貴重なデータを生かし、質の高い疫学情報を得ることが可能となった。わが国における病院外心停止例の実態と転帰改善に寄与する因子について、質の高い研究を行うことで、急性心筋梗塞症に対する超急性期診療体制の構築にあたって重要な情報を得るとともに、世界に向けて貴重な情報を発信することができるようになった。

院内心停止例の大規模コホート研究のデータ解析に加わることで、他施設共同研究で得られたデータをどのように取り扱い、活用していくのか、経験することができた。こうした経験を踏まえ、ウツタイン大阪プロジェクトをはじめとした日本における臨床研究の進め方、データの共有、活用方法の検討をはじめている。

また、今回の派遣を通じて、シアトル市近郊で蘇生科学領域の臨床研究を行っている多くの医師らと交流を深めることができた。今後、日本における蘇生科学の臨床研究を進める際には、このネットワークが生きると考えている。

8. 成果の評価（主任研究者が上記の成果を採択研究課題にどのように反映させたか具体的に記載し、記名すること）

今回の石見医師の海外派遣の成果は、当該研究のテーマである急性心筋梗塞症と脳卒中の超急性期医療体制の構築に合致した内容である。疾病救急のうち院外死停止を生じるのは、わが国においても循環器疾患が8割を占めるため、その対策は急務であり、世界最高を誇るシアトル救急体制（Medic-one）はわが国の目指す方向性を示唆しており、今後の当該研究の推進に大きく関与すると思われる。また、蘇生後の臓器保護として、低体温療法は本研究のテーマであり、方法や適応基準、低体温の開始時期、期間当の標準化が求められている。その意味で、今回の派遣による情報収集あるいは共同研究は、今後のわが国における低体温療法の進歩に大きく貢献するものと考えられる。したがって、本派遣は短期間ではあったが、大きな成果をもたらし、更に当該研究の推進に大きく貢献するものと確信する。

主任研究者 野々木 宏

平成19年度分

Ⅲ 若手研究者育成活用事業
(リサーチ・レジデント)

研究実績報告書

1. リサーチ・レジデント氏名 村上 晴香

2. リサーチ・レジデント期間

平成19年 4月 1日 ～ 平成20年 3月31日

3. 受入機関

名 称 : 独立行政法人 国立健康・栄養研究所

所 在 地 : 東京都新宿区戸山1-23-1

4. 研究指導者

所 属 : 健康増進プログラム 運動ガイドラインプロジェクト

職 名 : プロジェクトリーダー

氏 名 : 宮地 元彦

5. 研究課題

生活習慣病一次予防に必要な身体活動量・体力基準値策定を目的とした大規模介入研究

6. 研究活動

①概要

平成19年4月1日より上記4の研究指導者の下において「生活習慣病一次予防に必要な身体活動量・体力基準値策定を目的とした大規模介入研究」に関する研究課題に対し、特に「個人の行動因子と身体活動量、栄養摂取状況、生活習慣病危険因子との関連」に関する研究を開始した。

②内容

1) 研究背景および目的

生活習慣病は、食習慣、運動習慣、休養、喫煙、飲酒等の生活習慣が、その発症・進行に関与する疾患群である。この生活習慣病を予防するためには、日常の身体活動量の増大を図り、適切なエネルギー量や栄養素の摂取を行うことなどが重要となる。「生活習慣病一次予防に必要な身体活動量・体力基準値策定を目的とした大規模介入研究」では、平成18年に改訂された「健康づくりのための運動基準2006」および「エクササイズガイド2006」で示された健康増進、特に生活習慣病予防に有効な身体活動量の基準値や目標の妥当性を検討することを目的としている。その

中で、身体活動量の基準値の達成に影響を及ぼす行動要因を明らかにすることは、個人の生活習慣の改善を目的とした保健指導を行う際の有益な情報となり得る。そこで、本研究では、現在の身体活動量に影響を及ぼす行動要因を探ることを目的に行った。また生活習慣病予防のためには、適切なエネルギー量や栄養素摂取も重要であることから、それらに影響を及ぼす行動要因を探ることも目的に行った。さらにそれら行動要因と生活習慣病の危険因子との関連についても検討した。

2) 方法

2-1) 対象者

「生活習慣病一次予防に必要な身体活動量・体力基準値策定を目的とした大規模介入研究」のデータベースには、延べ 1749 名のデータが蓄積されている。またこのうち、386 名の割り付けが終了している。本研究は、割り付けが終了した 30-65 歳の男女 93 名（男性 9 名、女性 84 名）を対象として行った。

2-2) 測定項目

- a. 身体活動量（歩数、METs・時）…3次元加速度計による
- b. 摂取エネルギー・栄養素…BDHQによる
- c. 身体活動・運動行動…運動歴の有無、身体活動に対する好き嫌いを質問紙にて
- d. 摂食行動…質問紙（Three-factor Eating Questionnaire R18）による
- e. 生活習慣病危険因子（体重、BMI、体脂肪率、腹囲、血糖、HbA1c、HDL-C、TG など）
- f. 体力（最大酸素摂取量、垂直跳び、握力、脚伸展パワー、柔軟性）

2-3) 統計解析

すべての測定値は、平均値±標準偏差で表した。身体活動量は、運動基準（歩数は 10000 歩、METs・時は 3.3）に従い活動群、非活動群に分類し、身体活動量、運動歴の有無、身体活動に対する好き嫌い、生活習慣病危険因子の有無との関連については、クロス集計表を用いた χ^2 検定により行った。またそれぞれの要因の関連性については、Pearson の相関係数を用いて行った。それぞれの群における各変数の平均値の検定には、対応のない t-test を用いた。すべての統計の有意水準は危険率 5%とした。

3) 結果および考察

3-1) 被験者特性

被験者特性を表 1 に示した。対象者の身体活動量は、平均では男女ともに運動基準を満たしていたものの、男性では 3 名（33%）、女性では 29 名（41%）が 10000 歩を満たしておらず、METs・時においては、男性 5 名（56%）、女性 26 名（37%）が基準の 3.3METs・時を満たしていなかった。

3-2) 身体活動・運動行動と身体活動量、生活習慣病危険因子との関連

身体活動・運動量に影響する要因として年齢や職種、教育歴、運動に対する認識、ソーシャルサポートといったものがあげられる。本研究では特に、過去におけ

表1 被験者特性

Characteristic	male (n=9)	female (n=84)	total (n=93)
Age (y)	46.9 ± 11.9 (33-64y)	50.9 ± 8.7 (35-65y)	50.6 ± 9.1 (33-65y)
Hight (cm)	172.2 ± 5.1	156.5 ± 5.4	158.0 ± 7.1
Weight (kg)	68.1 ± 5.5	58.3 ± 10.1	59.3 ± 10.2
BMI (kg/m ²)	23.0 ± 1.7	23.8 ± 4.1	23.8 ± 3.9
Waist circumference (cm)	82.7 ± 7.1	82.9 ± 11.6	82.9 ± 11.2
Hip circumference (cm)	92.8 ± 3.8	93.1 ± 7.3	93.0 ± 6.8
Body fat (%)	19.5 ± 4.2	32.5 ± 7.1	31.2 ± 7.9
Fasting glucose (mg/dl)	92.0 ± 6.9	91.8 ± 20.0	91.8 ± 18.8
Fasting insulin (uU/ml)	4.2 ± 0.8	4.6 ± 2.6	4.6 ± 2.5
HbA1c (%)	4.8 ± 0.2	6.2 ± 8.5	6.0 ± 7.9
Triglyceride (mg/dl)	107.6 ± 85.0	88.8 ± 47.9	91.3 ± 53.7
Total cholesterol (mg/dl)	200.0 ± 22.9	214.8 ± 38.0	212.9 ± 36.6
HDL cholesterol (mg/dl)	52.4 ± 6.1	69.4 ± 17.4	67.2 ± 17.3
Step	11806.9 ± 4445.9	11361.4 ± 5034.6	11411.54 ± 4947.9
METs·h	4.46 ± 3.55	4.38 ± 2.85	4.39 ± 2.91
Energy (kcal)	2002.6 ± 533.7	1799.0 ± 574.7	1818.7 ± 571.3
Protein (g)	70.7 ± 18.4	66.6 ± 22.3	67.0 ± 21.9
% protein (%)	14.4 ± 2.7	14.9 ± 2.7	14.9 ± 2.7
Fat (g)	60.8 ± 16.1	57.7 ± 19.0	58.0 ± 18.6
% fat (%)	27.7 ± 4.9	29.2 ± 5.4	29.0 ± 5.3
Carbohydrate (g)	270.5 ± 88.8	232.5 ± 87.4	236.1 ± 87.7
% carbohydrate (%)	53.7 ± 6.3	51.5 ± 7.0	51.8 ± 6.9

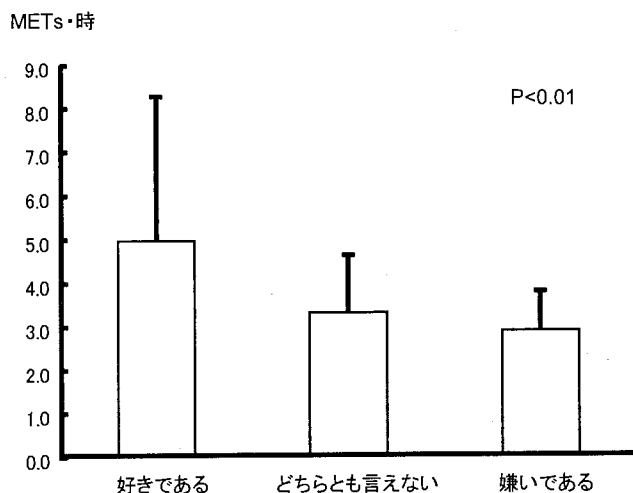


図1 身体活動や運動の好き嫌いにおけるMETs・時の比較

定期的な身体活動・運動の有無、身体活動・運動に対する好き嫌いについて調査した。過去における身体活動・運動歴について、「ある」と答えた人は58名、「ない」と答えた人は35名であった。身体活動・運動に対する好き嫌いは、「好きである」と答えた人は60名、「どちらとも言えない」と答えた人は25名、「嫌いである」と答えた人は8名であった。これらが、歩数やMETs・時と関連しているかを検討するため、歩数が10000歩を満たす人、満たさない人に分け、またMETs・時が3.3を満たす人、満たさない人に分け、上記の質問項目に対する回答に差があるかを見たところ、差は認められなかった。また、上記質問に対する回答別に歩数やMETs・時、生活習慣病危険因子、体力に差があるかを見たところ、過去の身体活動・運動

歴は、歩数や METs・時、生活習慣病危険因子には差は認められないものの、座位体前屈を除く全ての体力に差が認められた。過去に身体活動・運動歴がある人は、最大酸素摂取量、垂直跳び、握力、脚伸展パワーにおいて有意に高い値を示した ($p<0.01$)。また、身体活動・運動の好き嫌いについては、METs・時において有意な差が認められた ($p<0.01$)。身体活動・運動が「好きである」と答えた人は 5.0 ± 3.3 METs・時、「どちらとも言えない」と答えた人は 3.3 ± 1.3 METs・時、「嫌いである」と答えた人は 2.9 ± 0.9 METs・時であった (図 1)。つまり、過去の身体活動・運動歴は、現在の身体活動量に影響は及ぼさないものの、身体活動・運動の好き嫌いは、METs・時に影響を及ぼしていることが明らかとなった。

3-3) 摂食行動と摂取エネルギー・栄養素、生活習慣病危険因子との関連

摂食行動については、Three-Factor Eating Questionnaire R18 (TFEQ) を用いて調査した。TFEQ は、18 項目からなる質問紙で、空腹への感受性、認知性自制、脱抑制の尺度を評価することが可能である。それぞれの平均スコアは、空腹への感受性が 44.5 ± 12.0 、認知性自制が 60.1 ± 12.6 、脱抑制が 46.3 ± 21.2 であった。空腹への感受性は、値が高ければ空腹への感受性が強く、認知性自制は、値が低ければ自制が弱く、脱抑制は、値が高ければ食べることにより他のストレスを解消することを示す。これらの指標が、エネルギー摂取や栄養素摂取と関連しているかを検討したところ、有意な相関は認められなかった。しかしながら、空腹への感受性は、BMI ($r=0.308$, $p<0.01$) や体脂肪率 ($r=0.286$, $p<0.01$)、腹囲 ($r=0.207$, $p<0.01$) と有意な相関が認められ、脱抑制は、BMI ($r=0.287$, $p<0.01$) と体脂肪率 ($r=0.295$, $p<0.01$) と有意な相関が認められた。つまり、空腹への感受性や脱抑制を制御することにより、生活習慣病危険因子を改善することが可能であることが示された。

③成果

本研究では、身体活動・運動行動や摂食行動が、身体活動量やエネルギー・栄養素摂取状況、さらには生活習慣病危険因子に及ぼす影響について検討した。その結果、身体活動・運動の好き嫌いが、METs・時に影響を及ぼしている可能性が示唆された。これは、身体活動量を増大させるために、身体を動かすことの楽しさを教える重要性を示しており、身体活動における保健指導を行う際には、楽しさからのアプローチが必要であることを示唆している。また摂食行動については、空腹への感受性や脱抑制が、生活習慣病危険因子との強い相関が認められたことから、食生活の保健指導を行う際には、空腹感を訴える人や、食べることで何かしらの欲求を満たそうとする人には特に指導が必要であることが示された。これらの結果は、今後の特定健診・保健指導の制度の中で、多数の対象者に対し保健指導を行っていく上で、より効果的・効率的な保健指導を可能にするものである。

④主任研究者 (又は受入研究者) の評価

本リサーチ・レジデントは、「生活習慣病一次予防に必要な身体活動量・体力基準値策定を目的とした大規模介入研究」において、被験者との調整を周到に行い、さらに介入における運動指導案の精密な作成、運動指導等を行った。これにより、

本研究において円滑な介入が進行しており、十分な評価に値する。また、これまでのベースラインのデータを用い、生活習慣病危険因子（腹囲、血圧、血糖、血中脂質等）に対する様々な環境因子（身体活動量、栄養摂取状況、喫煙状況等）や行動因子（身体活動・運動行動、摂食行動）の影響についての解析を行っている。これらについては、今後の特定健診・保健指導の現場において非常に有用な情報となり得る。そういった点からも非常に評価できる。

主任研究者（又は受入研究者） 宮地 元彦

研究実績報告書

1. リサーチ・レジデント氏名

大河原一憲

2. リサーチ・レジデント期間

平成 19 年 4 月 1 日 ～ 平成 20 年 3 月 31 日

3. 受入機関

名 称 : 国立健康・栄養研究所
所在地 : 東京都新宿区戸山 1-23-1

4. 研究指導者

所 属 : 健康増進プログラム エネルギー代謝プロジェクト
職 名 : エネルギー代謝プロジェクトリーダー
氏 名 : 田中茂穂

5. 研究課題

日常生活における身体活動量およびエネルギー消費量の推定法に関する実験的検討

6. 研究活動

① 概要

平成 19 年 4 月 1 日より上記 4 の研究指導者の下において「日常生活における身体活動量およびエネルギー消費量の推定法に関する実験的検討」に関する研究課題に関し、特に「日常生活でみられる様々な身体活動動作における活動強度の推定」について研究を開始した。

② 研究内容（中心的に実施した研究）

1) 目的

現在までに、さまざまな肥満関連因子が、遺伝的要因と環境的要因の側面から報告されている。身体活動もその一つにあげられており、いくつかの先行研究においては肥満の発症と最も関連の深い因子として、その重要性が唱えられている。Weinsier et al. (2002)によると、減量後 1 年経過時に体重維持者と体重増加者を比較した結果、両者の睡眠時代謝量などには差がなかったが、身体活動量のみ差が認められた。また近年、肥満発症の抑制には、運動だけでなく、家事などの非運動性身体活動も重要であることが示唆されており (Levine et al. 2005)、それらを簡便かつ客観的に評価することは、身体活動の有用性をより明確に示し、肥満を管理するために重要である。

身体活動量の評価にはさまざまな方法があるが、加速度計は日常生活環境下でも簡便かつ客観的に評価できる方法として広く利用されている。国内においては、1 軸の加速度を利用した 1 次元加速度計が最も普及しており、その妥当性もいくつか報告されている。しかしながら、歩行系活動を比較的正確に評価できる 1 次元加速度計の場合は、歩行以外の活動それぞれや (田中ら, 2007)、一日当たりの身体活動レベルおよび総エネルギー消費量を過小評価する傾向がみられる (田中, 2006, 田中, 2007)。その問題点を解決する方法として、上下、左

右、前後の合成加速度を利用した 3 次元加速度計が注目されている。理論的には、上下方向の加速度情報に、左右と前後の加速度情報を加えることで、水平加速度が比較的多くなる家事などの活動も高い精度で評価できると考えられるためである。ただし、実際にはさまざまな身体活動から得られた 3 次元合成加速度とエネルギー消費量との関係を、従来のように 1 つの 1 次直線式として推定しても問題を解決することができていない。なぜならば、歩行活動と日常生活活動では、3 次元合成加速度とエネルギー消費量との関係性が異なるからである (Tanaka et al., 2007, Midorikawa et al., 2007, Crouter et al., 2006)。このことは、歩行活動から得られた推定式を日常生活活動の推定に用いると過小評価され、日常生活活動から得られた推定式を歩行活動の推定に用いると過大評価された報告 (Bassett et al., 2000) によっても理解できる。そのため、日常生活活動と歩行活動を判別し、別々の式で推定する必要がある。

先行研究において、日常生活活動と歩行活動を判別するために、上下方向の加速度と水平方向の加速度の比を用いる方法や、変動係数を利用する方法が報告されている (Tanaka et al., 2007, Midorikawa et al., 2007, Crouter et al., 2006)。しかしながら、これらの方法では十分な判別ができていない。仮に、活動の特徴ごとに区別して複数の異なる式から推定する場合、判別を誤り、間違った式で推定した時の誤差は、すべての活動を 1 つの式で推定したときよりも大きくなる可能性がある。すなわち、さまざまな活動をこれまで以上により正確に評価するには、日常生活活動と歩行活動を高い精度で判別するアルゴリズムが必要である。

そこで本研究では、日常生活活動と歩行活動を高い精度で判別するアルゴリズムを開発し、各活動を正確に推定するための式を作成することを目的とする。

2) 方法

1. 対象者

対象者は、健康な成人男性 31 名 (年齢 42.1 ± 14.6 歳、身長 170.2 ± 6.5 cm、体重 68.3 ± 14.3 kg) および女性 35 名 (年齢 42.6 ± 12.7 歳、身長 158.5 ± 5.5 cm、体重 55.3 ± 9.2 kg) の合計 66 名であった (Table 1)。これらの対象者を、年齢、身長、体重に群間差がないよう考慮しつつ、推定式を作成するための群 (44 名) と交差妥当性を確認する群 (22 名) に無作為割り付けした。

Table 1 対象者の身体的特徴

	Validation group			Cross-validation group			Total		
	Men (n=21)	Women (n=23)	All (n=44)	Men (n=10)	Women (n=12)	All (n=22)	Men (n=31)	Women (n=35)	All (n=66)
Age (yr)	42.2 ± 14.4	43.0 ± 13.1	42.6 ± 13.7	41.9 ± 14.3	42.0 ± 11.4	42.0 ± 12.8	42.1 ± 14.6	42.6 ± 12.7	42.4 ± 13.5
Height (cm)	170.2 ± 5.8	159.3 ± 5.4	164.5 ± 7.8	170.2 ± 7.5	156.9 ± 5.2	162.9 ± 9.2	170.2 ± 6.5	158.5 ± 5.5	164.0 ± 8.4
Weight (kg)	68.3 ± 15.1	55.6 ± 9.8	61.6 ± 14.1	68.2 ± 11.9	54.9 ± 7.6	61.0 ± 11.8	68.3 ± 14.3	55.3 ± 9.2	61.4 ± 13.4
Body mass index (kg/m ²)	23.4 ± 4.2	21.9 ± 3.7	22.6 ± 4.0	23.4 ± 3.2	22.3 ± 2.9	22.8 ± 3.1	23.4 ± 4.0	22.0 ± 3.5	22.7 ± 3.7

2. 測定プロトコル

前日は、午後 9 時までに夕食を終え、その後の飲食を禁止した。当日の朝は、水以外の飲食を控え、午前 8 時頃に実験室に来室するように依頼した。その際、できる限り静かにゆっくりとした歩行で来室するように指示した。実験室に到着後、本実験の主旨を説明し、実験への協力に関する同意を得た上で実験を開始した。対象者は身体計測を行なったあと、1 次元 (鉛直方向) 加速度計と 3 次元 (前後、上下、左右) 加速度計を腰部に装着し、各活動時の加速度を測定した。また、各活動時の呼気はマスクから蛇管を通してダグラスバッグに収集し、質量分析計およびガスメータを用いて分析した。本研究で実施した活動は以下の 14 種類である。

(1) 安静活動

仰臥位安静 (基礎代謝量)、座位安静 (安静時代謝量)、パソコン作業

(2) 日常生活活動

掃除機かけ、洗濯物干し、皿洗い、物運び

(3) 歩行活動

階段降り、階段昇り、ゆっくり歩行(55m/min)、普通歩行(70m/min)、速歩(100m/min)、かばん(3kg)を持って歩行(70m/min)、ジョギング(原則として140m/min)

まず初めに、基礎代謝量を測定するため、仰臥位安静を30分間保つよう指示し、その後10分間の呼気を2回採取した。基礎代謝量の測定に続き、座位安静(安静時代謝量)およびその他の活動を、一定の休息をはさみつつ実施し、加速度の測定および呼気の採取を行なった。各活動時の呼気は、定常状態で採取された。

3. 加速度計

3次元加速度の測定には、MEMS (Micro Electro Mechanical Systems) に基づく加速度センサー (LIS3LV02DQ; ST-Microelectronics, Geneva, Switzerland) を用いた。加速度センサーは、クリップのついたプラスチックケースに入れ(合計60g)、そのケースをクリップで腰部に装着した。

4. 間接カロリメトリー

各活動時の呼気はダグラスバッグを用いて採取した。採取した呼気の酸素濃度および二酸化炭素濃度は質量分析計 (ARCO-1000, Arco System Inc., Chiba, Japan) により測定した。また、呼気量は乾式ガスメータ (DC-5, SHINAGAWA Co., Ltd., Tokyo, Japan) により測定した。各活動時のエネルギー消費量は、得られたそれぞれの酸素消費量と二酸化炭素消費量を Weir (1949) の式に代入して算出した。また、活動強度指標の一つである METs (metabolic equivalents) は、各活動時のエネルギー消費量を安静時代謝量で除すことで求めた。

3) 結果

得られた3軸の加速度をそのまま用いて算出した合成加速度と、重力加速度の影響を取り除くためのフィルタリングをした後の値から算出した合成加速度との比を比べると、歩行活動と日常生活活動では明らかな差が認められた(Figure 1)。そこで、フィルタリング前後の合成加速度の比を用いて、歩行活動と日常生活活動を判別するアルゴリズムを開発した。その結果、判別率は、交差妥当性群においても、階段降り、ゆっくり歩行、普通歩行が95.5%であったことを除くと100%の正答率であった。

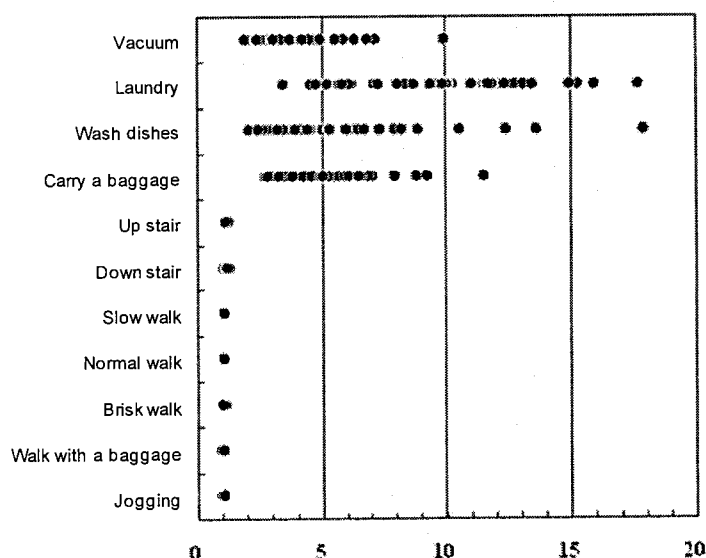


Figure 1 各活動時のフィルタリング前後の合成加速度による比率 (n=44)

さらに、安静活動とそれ以外の活動(歩行活動および日常生活活動)では、フィルタリング後の合成加速度の値に明らかな差が認められた。すなわち、安静活動はその他2種類の活

動に比べて、非常に小さな合成加速度を示した。そこで、安静時活動、歩行活動、日常生活活動の判別方法を Figure 2 のように作成した。

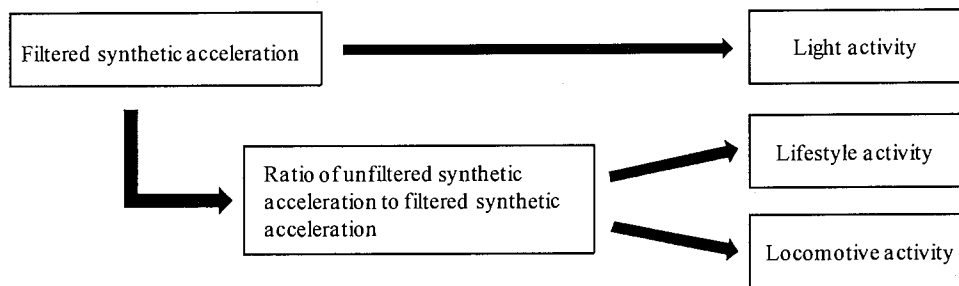


Figure 2 新しいアルゴリズムを用いた安静活動、日常生活、歩行活動の判別方法

実測した METs とフィルタリング後の合成加速度との関係を Figure 3 に示した。すべての活動を含めて求めた回帰式と比べて、日常生活活動のみまたは歩行活動のみによる回帰式は、相関係数および標準推定誤差に改善がみられた。ただし、階段昇降はその他の歩行活動と異なる関係性を示したため、今回は階段昇降による値をはずして歩行活動を推定するための回帰式を求めた。

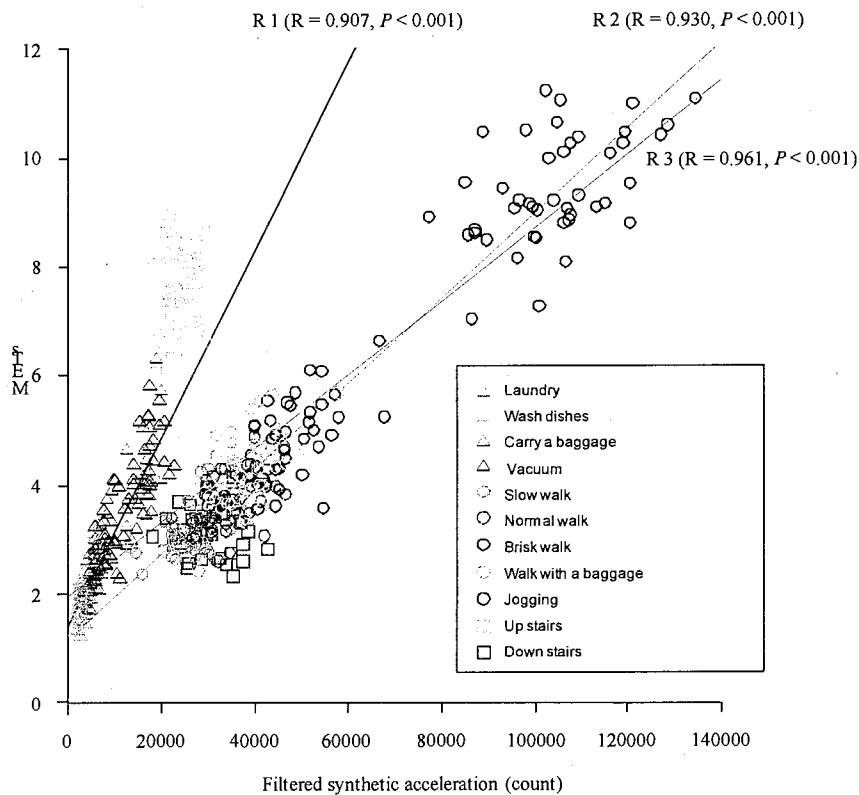


Figure 3 日常生活活動および歩行活動における METs とフィルター後合成加速度と関係 (n=44)
 回帰式 : R1 日常生活活動のみ、R2 日常生活活動+歩行活動、R3 歩行活動
 ただし、階段昇降は各回帰式からはずしている

新たに開発したアルゴリズムと新たに作成した日常生活活動と歩行活動の推定式における実測値との誤差を検討するため、交差妥当性群を対象に、実測値との誤差率 (%) を求めた。その結果、階段昇降を除くすべての活動の強度を、非常に小さい誤差で推定できることが確認された (Figure 4、Figure 5)。

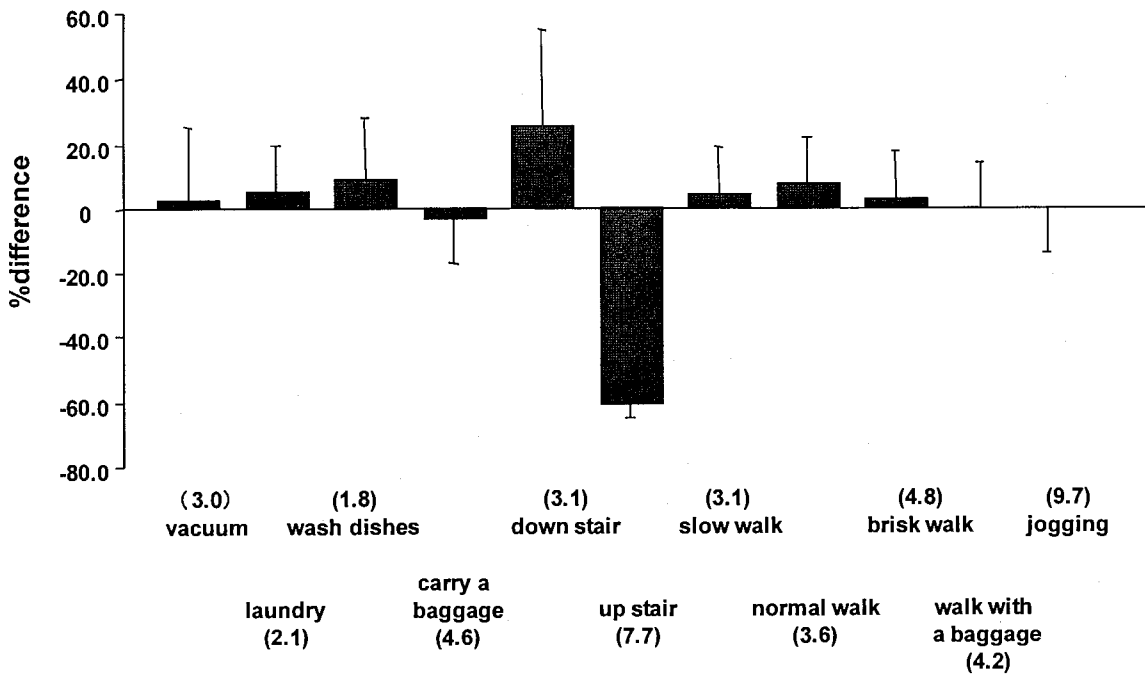


Figure 4 日常生活活動および歩行活動における実測値 (METs) と新たに作成した式による推定値 (METs) との差異 (n=22)

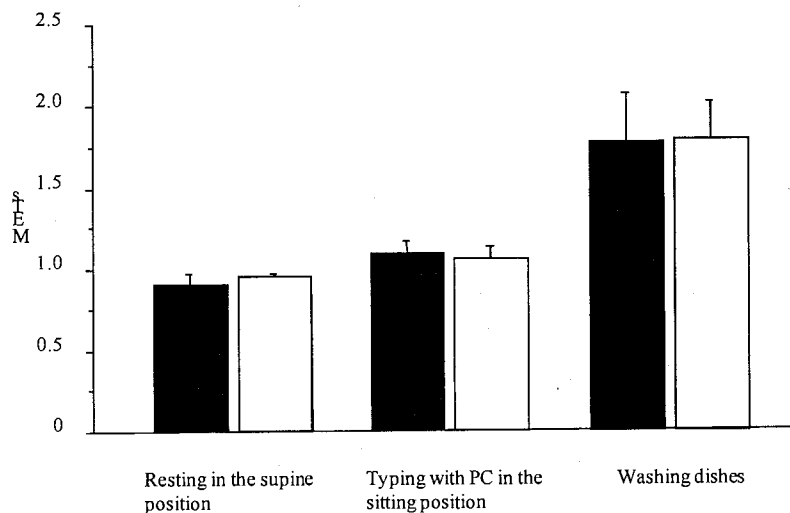


Figure 5 安静時活動における実測値 (■) と新たに作成した式による推定値 (□) との差異 (n=22)

4) 考察

本研究では、加速度情報を用いて、日常生活活動と歩行活動を判別し、それぞれの推定式から身体活動強度を評価するアルゴリズムの開発を目的とした。本研究の結果、重力加速度の影響を取り除くフィルタリング前後の3次元合成加速度の比を用いることで、日常生活活動と歩行活動を非常に高い確率(本研究ではほぼ100%の正答率)で判別することができた。さらに、それぞれの活動ごとに異なる推定式を用いることで、従来の方法に比べて高い精度で身体活動強度を評価することが可能となった。

先行研究で報告されているように、3軸(上下、左右、前後)の加速度による合成加速度と活動強度指標であるMETsとの関係をみると、歩行活動と日常生活活動の間には異なる関係性が確認された。そこで、歩行活動と日常生活活動のそれぞれに対する推定式を作成することで、先行研究で問題視されていた日常生活活動を過小評価する点を解決できると考えられた。ただし、複数の推定式を用いるには、それぞれの活動をカテゴリーにあった推定式へ代入するための判別方法が必要である。先行研究においては、歩行活動と日常生活活動の判

別に、上下加速度と水平加速度の比を用いる方法と、変動係数を用いる方法が報告されている。本研究においても、同様の方法を用いて判別を試みたが、すべての活動を正しく判別することができなかった。そこで、得られた合成加速度から重力加速度の成分を取り除き、重力加速度を取り除く前後の合成加速度の比を判別に用いた。その結果、本研究の対象においては、交差妥当性群に対してもほぼ 100%の正答率が得られた。その理由として、歩行活動は身体を上下に傾ける動作が少ないのに対して、家事などの日常生活活動は身体を上下に傾ける動作が加わるため、歩行活動に比べて日常生活活動では得られる合成加速度に重力加速度の要素が強く影響することになる。すなわち、重力加速度の影響を取り除く前と後の合成加速度の比を求めると、歩行活動ではほぼ影響がなく比が1であるのに対し、日常生活活動では比が1以上になる。このことを利用することで、日常生活活動と歩行活動を判別する新たなアルゴリズムの開発に成功した。

推定法でより正確に評価するには、高い精度を有した測定法による実測値での検討が重要である。そこで本研究では、エネルギー代謝を最も高い精度で測定する方法の一つであるダグラスバッグ法を用いた。ダグラスバッグ法による実測値に基づいて合成加速度による推定式を作成することで、簡易式エネルギー代謝測定法を用いた従来の報告よりも、より高精度で評価することが可能である。

高い判別率を有する判別方法があれば、活動の特徴にあわせて細分化した推定式を用いたほうが、より正確に評価することができる。本研究において、安静時活動の合成加速度は、それ以外の活動（日常生活活動および歩行活動）の合成加速度に比べて非常に小さい値を示した。そこで、安静時活動とそれ以外の活動を合成加速度の値で判別し、歩行活動と日常生活活動はフィルタリング前後の比で判別することで、3種類の活動に分け、それぞれの推定式を作成することとした（Figure 2）。その結果、先行研究で過小評価していた日常生活活動も含めて、様々な先行研究と比べて非常に小さい誤差で身体活動強度を推定することができた（Figure 4, Figure 5）。ただし、階段昇降に関しては改善することができなかったため、今後の課題として残された。

本研究では日常生活状況におけるすべての活動を検討することができなかったため、今後は自由生活下での妥当性について、二重標識水法などを用いながら検討していく必要がある。

5) 結論

重力加速度の影響を取り除くフィルタリング前後の3次元合成加速度の比を用いることで、日常生活活動と歩行活動を非常に高い確率（本研究ではほぼ100%の正答率）で判別する方法を開発した。また、日常生活活動と歩行活動における合成加速度とMETsとの関係が異なることに基づいて、それぞれの活動強度を別々に推定する2本の式を作成した。その結果、この判別方法と推定式を用いることで、様々な身体活動を従来よりも高い精度で推定することが可能となった。この新たな3次元加速度計は、肥満を予防するためのツールとして活用できるだけでなく、新しい視点から肥満や疾病に対する身体活動の有効性を解明するための評価法としても貢献することが期待される。

③ その他の研究および活動

②で報告した内容は、申請時の研究計画1・2のうちの1に該当する。研究計画2についても検討しており、それらの成果を学会等で発表した。また、一昨年度から実施していた「身体活動後の代謝亢進が1日の総エネルギー消費量に与える影響」については、その内容をまとめ、論文として報告した。その他、厚生労働省から発表された健康づくりのための運動指針2006に示されている「メタボリックシンドローム解消のための身体活動量」に関して、そのエビデンスとなる研究および普及に関する活動を行なった。

④ 研究発表

1) 論文

1. Ohkawara K, Tanaka S, Ishikawa-Takata K, Tabata I. 24 hour analysis of elevated post-physical activity energy expenditure in a metabolic chamber. Impact on models of daily total energy expenditure. American Journal of Clinical Nutrition. (in press)
2. Nakata Y, Ohkawara K, Lee DJ, Okura T, Tanaka K. Effects of additional resistance training during

- diet-induced weight loss on bone mineral density in overweight premenopausal women. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 26, 172-177, 2008.
3. Tanaka S, Ohkawara K, Ishikawa-Takata K, Morita A, Watanabe S. Accuracy of predictive equations for basal metabolic rate and the contribution of abdominal fat distribution to basal metabolic rate in obese Japanese people. *Anti-Aging Medicine*. 5(1), 17-21, 2008.
 4. 加藤祐介, 清野諭, 大河原一憲, 沼尾成晴, 新村由恵, 山吹啓介, 田中喜代次. 中高年男性における総合的体力および体力因子とメタボリックシンドロームとの関係. *肥満研究*, 13(3), 283-289, 2007.
 5. Ohkawara K, Tanaka S, Miyachi M, Ishikawa-Takata K, Tabata I. A dose-response relation between aerobic exercise and visceral fat reduction: systematic review of clinical trials. *International Journal of Obesity*, 31, 1786-97, 2007.
 6. Numao S, Hayashi Y, Katayama Y, Matsuo T, Tomita T, Ohkawara K, Nakata Y, Okura T, Tanaka K. Plasma fat concentration increases in visceral fat obese men during high-intensity endurance exercise. *Obesity Research & Clinical Practice*. 1(4), 273-279, 2007.
 7. Okura T, Nakata Y, Ohkawara K, Numao S, Katayama Y, Ono Y, Matsuo T, Sone H, Tanaka K. Effect of weight reduction on concentration of plasma total homocysteine in obese Japanese men. *Obesity Research & Clinical Practice*, 1(3), 213-221, 2007.
 8. Okura T, Nakata Y, Ohkawara K, Numao S, Katayama Y, Matsuo T, Tanaka K. Effect of aerobic exercise on metabolic syndrome improvement in response to weight reduction. *Obesity*, 15(10), 2478-2484, 2007.
 9. Murakami T, Horigome H, Tanaka K, Nakata Y, Ohkawara K, Katayama Y, Matsui A. Impact of weight reduction on production of platelet-derived microparticles and fibrinolytic parameters in obesity. *Thrombosis research*, 119, 45-53, 2007.
- 2) 学会
1. 大河原一憲, 田中茂穂, 引原有輝, 高田和子, 大島秀武, 川口加織, 土井龍介, 田畑泉. 1次元および3次元合成加速度を用いた歩行と日常生活活動強度の推定. 第62回日本体力医学会大会, 秋田, 2007.9.16.
 2. 大河原一憲, 田中茂穂, 高田和子, 三宅理江子, 田栗恵美子, 田畑泉. 日常生活時における身体活動後の代謝亢進が1日当たりのエネルギー消費量に及ぼす影響. 第28回日本肥満学会, 東京, 2007.10.19.
 3. Ohkawara K, Tanaka S, Hikiyama Y, Ishikawa-Takata K, Oshima Y, Kawaguchi K, Doi R, Tabata I. Validity of triaxial accelerometry for assessing the intensity of various physical activities in aduring daily living. The Obesity Society Scientific Meeting 2007: 2007.10.22: New Orleans, LA, USA
 4. 大河原一憲. 講演: システマティックレビューから運動の有用性に関する知見を得る. 第74回日本体育学会東京支部大会, 東京, 2007.11.5.
 5. 大河原一憲. 講演: 肥満の予防・改善に対する国内外の運動指針とそのエビデンスについて. 第6回愛宕スポーツ医科学研究会, 東京, 2007.12.15.
 6. Ohkawara K, Tanaka S, Ishikawa-Takata K, Tabata I. Impact of elevated post-physical activity energy expenditure on 24-hour daily-living modeling in metabolic chamber. *Recent Advances and Controversies in the Measurement of Energy Metabolism 2008*, 2008.2.6. Denver, CO, USA
 7. Nakata Y, Ohkawara K, Numao S, Katayama Y, Tanaka K. Changes in metabolic-syndrome components after 3-month weight-loss intervention in overweight Japanese men: a 2-year follow-up study. The 12th annual congress of the European College of Sport Science, Jyväskylä (Finland), 2007.7.11-14.
 8. 中田由夫, 大河原一憲, 片山靖富, 松尾知明, 沼尾成晴, 大藏倫博, 田中喜代次. 食事制限に運動実践を加えることによる効果は肥満度によって異なる: The SMART Study. 第26回臨床運動療法研究会, 兵庫, 2007.7.28.
 9. 大島秀武, 川口加織, 土井龍介, 大河原一憲, 引原有輝, 高田和子, 田中茂穂, 田畑泉. 1次元加速度および3次元加速度を用いた歩行動作と日常活動動作の判別. 第62回日本体力医学会大会, 秋田, 2007.9.16.
 10. 田中茂穂, 大河原一憲, 宮地元彦, 高田和子, 田畑泉. シンポジウム: 地域での健康増進をバックアップ — 特定健診・保健指導に焦点をあてて— 「メタボリックシンドローム改善に必要な運動量」. 第62回日本体力医学会大会, 秋田, 2007.9.16.
 11. 引原有輝, 田中茂穂, 大河原一憲, 高田和子, 三宅理江子, 田栗恵美子, 田畑泉. 加速度計を用いた身体活動強度の評価の妥当性. 第62回日本体力医学会大会, 秋田, 2007.9.16.
 12. 田栗恵美子, 田中茂穂, 大河原一憲, 高田和子, 引原有輝, 三宅理江子, 田畑泉. 活動強度を表す指標における体格補正の妥当性. 第62回日本体力医学会大会, 秋田, 2007.9.16.
 13. 三宅理江子, 田中茂穂, 大河原一憲, 高田和子, 引原有輝, 田栗恵美子, 栢下淳, 田畑泉. 基礎代謝量の推定式の妥当性. 第62回日本体力医学会大会, 秋田, 2007.9.16.
 14. 中田由夫, 大河原一憲, 片山靖富, 松尾知明, 沼尾成晴, 大藏倫博, 田中喜代次. 食事制限に運動実践を加えることによってもたらされる効果: The SMART Study. 第62回日本体力医学会, 秋田, 2007.9.14-16.
 15. 大藏倫博, 中田由夫, 大河原一憲, 沼尾成晴, 片山靖富, 松尾知明, 田中喜代次. 食事療法を併用した有酸素性運動の実践がメタボリックシンドロームの改善に与える影響: The SMART Study. 第28回日本肥満学会, 東京, 2007.10.19-20.
 16. 中田由夫, 片山靖富, 松尾知明, 大河原一憲, 沼尾成晴, 大藏倫博, 田中喜代次. 肥満者におけるメタボリックシンドローム罹患率と減量に伴う改善率の男女差: The SMART Study. 第28回日本肥満学会, 東京, 2007.10.19-20.
 17. 田中茂穂, 大河原一憲. シンポジウム: 新しい科学的根拠に基づく肥満症, メタボリックシンドロームの運動

支援「肥満対策における運動の効果に関するシステマティックレビュー」．第28回日本肥満学会，東京，2007.10.19.

18. 川口加織，大島秀武，井龍介，大河原一憲，引原有輝，高田和子，田中茂穂，田畑泉．加速度計法および歩数計法に基づく歩行活動と日常生活活動強度の推定．第28回日本肥満学会，東京，2007.10.19.
19. 田中茂穂，大河原一憲．公開シンポジウム：肥満の予防・改善とトレーニング「肥満の予防および改善に必要な身体活動量」．第20回日本トレーニング科学会，東京，2007.11.17.
20. Oshima Y, Kawaguchi K, Doi R, Ohkawara K, Hikiyama Y, Ishikawa-Takata K, Tanaka S, Tabata I. Classification of lifestyle and locomotive activities using triaxial accelerometer. The Obesity Society Scientific Meeting 2007: 2007.10.22: New Orleans, LA, USA
21. Hikiyama Y, Tanaka S, Ishikawa-Takata K, Ohkawara K, Ebine N, Aoki K, Misumi J, Tabata I. Comparison of three accelerometers for assessment of total energy expenditure against doubly labeled water method under free-living condition. Recent Advances and Controversies in the Measurement of Energy Metabolism 2008, 2008.2.6. Denver, CO, USA
22. Oshima Y, Kawaguchi K, Doi R, Ohkawara K, Hikiyama Y, Ishikawa-Takata K, Tanaka S, Ebine N, Aoki K, Misumi J, Tabata I. Contribution of sedentary, locomotive and lifestyle activity in daily life assessed by a triaxial accelerometer. Recent Advances and Controversies in the Measurement of Energy Metabolism 2008, 2008.2.6. Denver, CO, USA

3) その他

1. 大河原一憲，田中茂穂．肥満の予防および改善に必要な身体活動量 [In] トレーニング科学最新エビデンス (編) 安部孝．講談社サイエンティク，東京，2008，4.
2. 大河原一憲，田中茂穂．運動プログラム作成 [In] メタボリックシンドローム解消ハンドブック (編) 田畑泉．杏林堂，東京，58-86，2008，1.
3. 大河原一憲，中塘二三生．体脂肪の測定と評価骨量の測定と評価．[In] 健康づくりのための体力測定評価法．田中喜代次，木塚朝博，大藏倫博 (編)．金芳堂，京都，79-91，2007.11.
4. 大河原一憲，田中茂穂．運動と健康 [In] 病気の予防百科 (監) 渡邊昌，和田攻．日本医療企画，東京，426-431，2007，10.
5. 田中喜代次，笹井浩行，大河原一憲．内臓脂肪蓄積予防と運動療法．アディポサイエンス，4(3)，291-297，2007.

⑤ 主任研究者 (又は受入研究者) の評価

今年度の主たる課題である「加速度計による身体活動強度の評価法」については、開発した革新的な方法の妥当性が高いという結果が得られている。これは、エネルギー必要量のより正確な推定に使えるばかりでなく、今後、「健康づくりのための運動指針 (エクササイズガイド)」の目玉である“運動以外の身体活動 (=生活活動)”の評価法を確立していくにあたって、基準となる方法とすべきことを示している。

その他、1)「身体活動後の代謝亢進が1日の総エネルギー消費量に与える影響」と、2)「健康づくりのための運動指針 2006 (エクササイズガイド 2006)」の中でも扱った「メタボリックシンドローム解消のための身体活動量」について、今年度、論文にまとめ、いずれも、それぞれの分野で特に評価の高い国際学術誌に掲載された (Am J Clin Nutr, in press; Int J Obes, 2007)。前者は、新たに始まる特定健診・保健指導における運動指導の根拠となっている。後者は、2005年に発表された米国の食事摂取基準で国際的に初めて採用された補正法に問題があることを示した点で、日本の食事摂取基準にとっても非常に価値が大きい。

以上のように、「日本人の食事摂取基準」における“エネルギー必要量”や「健康づくりのための運動指針」における身体活動量の評価法に関して、貢献度は非常に高く、質・量ともに高く評価されるべき業績を残している。

主任研究者 (又は受入研究者) 田中 茂穂

研究実績報告書

1. リサーチ・レジデント氏名 : 岡田 浩美

2. リサーチ・レジデント期間

平成 19 年 4 月 1 日 ~ 平成 20 年 1 月 31 日

3. 受入機関

名 称 : 国立循環器病センター研究所

所在地 : 大阪府吹田市藤白台5-7-1

4. 研究指導者

所 属 : 病因部

職 名 : 部長

氏 名 : 宮田 敏行

5. 研究課題

抗凝固薬・抗血小板薬の標的およびこれら薬剤を修飾するタンパク質・遺伝子の解析を通じた最適投与量の評価方法の標準化に関する研究

6. 研究活動

①概要

19年4月1日より上記4の研究指導者の下において抗凝固薬・抗血小板薬の標的およびこれら薬剤を修飾するタンパク質・遺伝子の解析を通じた最適投与量の評価方法の標準化に関する研究課題に関し、特にずり応力下血小板血栓形成能を用いた評価法の検討の分野に関する研究を開始した。

②内容

研究に着手後、アスピリン服薬にもかかわらず血小板凝集能が効果的に抑制されない患者（アスピリンレジスタンス）の実態を解明し、最適の評価方法とリスク因子の解明化を目的とした、多施設共同前向き観察研究に参加し、研究活動を行った。本研究では、心血管系疾患の2次予防としてアスピリンを服用する患者（登録予定600名）を対象とし、登録後2年間の心血管イベントを追跡している。最適な評価方法を検討するため、対象者のアラキドン酸とコラーゲンによる血小板凝集能検査、ずり応力下血小板血栓形成能検査、トロンボキサンA2代謝産物である血清トロンボキサンB2量ならびに尿中11-デヒドロトロンボキサンB2量の測定を行っている。また、ア

スピリン服薬のコンプライアンス確認のため、アスピリン分解産物であるサリチル酸を測定している。これら検査項目の中で、研究目的でしか使用されない検査である「ずり応力下血栓形成能」を用いた評価法の検討に携わり、データの集積・管理を行った。

従来、血小板粘着・凝集、および血液凝固の分子メカニズムの解明は、個別に、かつ主として、静止系の実験系で行われてきた。しかし、一連の血栓形成過程は、生体内では血流状況下に成立しており、正確な分子メカニズムの解明、さらには抗血小板薬の効果を評価する上では血流環境を考慮することが極めて重要である。実際、狭心症などの血管狭窄部位では、血小板凝集を惹起し得る高ずり応力が発生することが知られている。従って、心血管疾患発症後の2次予防を目的とした、抗血小板薬アスピリンの効果を評価する上で、ずり応力下血小板血栓形成能の評価方法を検討することは重要な意義をもつことが推察される。

生理的血流状況、特に血管内に発生するずり応力の血小板機能に及ぼす影響を再現する実験系において、本研究で用いた平行板型フローチャンバーシステム

(図1)の測定法では、種々のずり応力下の固相化粘着蛋白上の血小板血栓形成過程をリアルタイムに観察することが可能である。また同時に家庭用ビデオテープに録画し、記録したビデオ画像をもとにコンピュータで詳細な解析ができる。本研究では、動脈壁に多く存在し、血小板血栓形成への重要性が示唆されているタイプIコラーゲンを固相化したガラスプレートを用いて検討を行った。方法としては、カバーガラス上に酢酸バッファーにてホモジナイズしたタイプIコラーゲン溶液を固相化(室温、1時間)し、PBSで余分な蛋白を洗い流した後、フローチャンバーを組み立てた。心血管系疾患の2次予防としてアスピリンを服用する患者を対象に、抗凝固剤のアルガトロバンを用いて採血を行い、血小板標識用蛍光色素であるメパクリンを加えて灌流した。同時に家庭用ビデオテープへ録画し、測定開始後2.5、5、7.5、10分後のプレート上の視野を観察し、5段階で評価を行った(図2)。

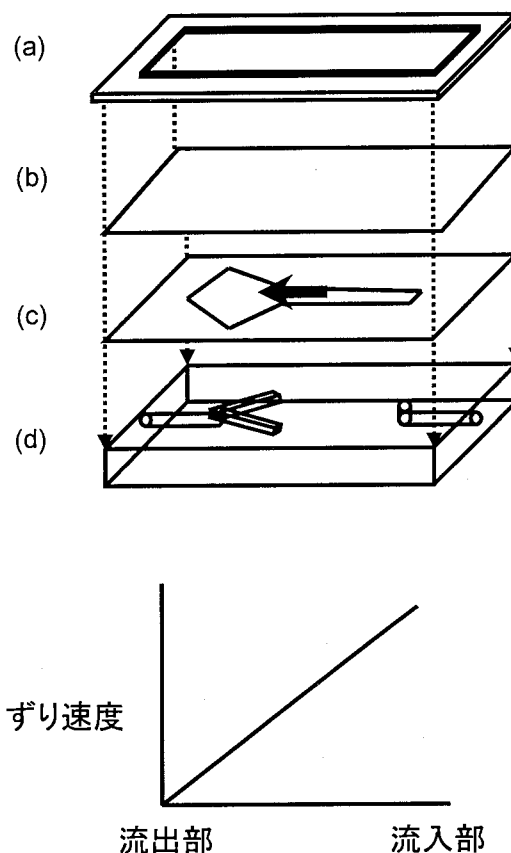


図1. 平行板型フローチャンバー
a: カバープレート、b: カバーガラス、
c: ガasket、d: ベースプレート
(「関西血栓フォーラム:血小板血栓形成の分子機構」より改変)

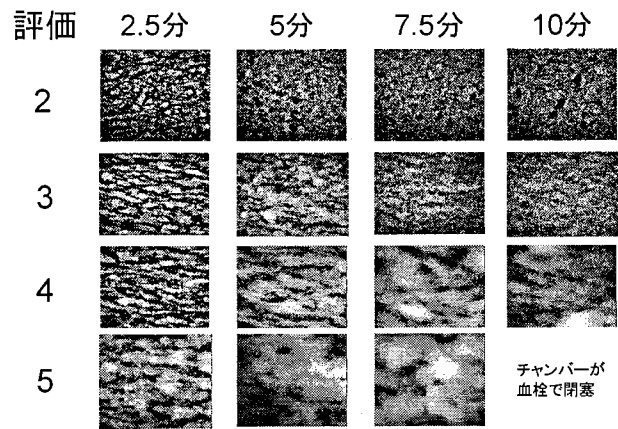


図2. ずり応力下血小板血栓形成能を用いた評価

③成果

抗血小板薬のアスピリンは心血管疾患の2次予防として、国内だけでなく海外でも多く使用されている。一方で、アスピリン効果には個人差があり、アスピリンを服用しているのにも関わらず血小板凝集が効果的に抑制されない患者群（アスピリンレジスタンス）が数%から20%存在し、これらの患者群で血栓塞栓症の再発リスクが高いことが報告されている。しかし、血小板機能評価法や遺伝的要因などの問題により、アスピリンレジスタンスの明確な実態は不明である。従って、国内のアスピリンレジスタンスとされる患者群の割合、ならびにそのリスク因子を明確化し、適切な評価方法に基づいた診断法を確立することは、患者個人にとってより有効かつ安全な抗血小板療法の提供に貢献できると考えられる。本研究では、アスピリンレジスタンスの実態解明に向けて、ずり応力下血小板血栓形成能を用いた評価法の検討を行った。

アスピリンを服用していない健常人から採血した全血では、灌流後すぐプレート上に血小板が粘着し、さらにいくつかの視野において、小さな血小板凝集が認められた。その後、時間の経過とともに血小板血栓が大きくなり、コラーゲン上を血栓が覆う様子が観察された。また一部の巨大化した血栓が剥がれ、チャンバー内が閉塞する様子も見られた。一方、アスピリンを服用した場合では、プレート上のコラーゲンに血小板は粘着するが、大きな血栓形成は認められず、血小板血栓形成が抑えられていることが示された。また灌流中、血小板が粘着・剥離しながらプレート上を転がる様子（peel-off現象）が認められ、ずり応力下血小板血栓形成能検査において、アスピリンの効果を示す結果が得られた。国立循環器病センターに登録されている心血管疾患の2次予防としてアスピリンを服用している患者270名を対象に、ずり応力下血栓形成能検査を行った結果、アスピリン服用者の多くは2～3の評価であったが、30名（11%）が4以上の評価になり、アスピリンを服用しているのにも関わらず、血小板血栓形成能の抑制が非常に弱い患者の存在が示された（図3）。その中には、灌流中に巨大血栓が剥がれチャンバーが閉塞する（評価5）患者も検出された。

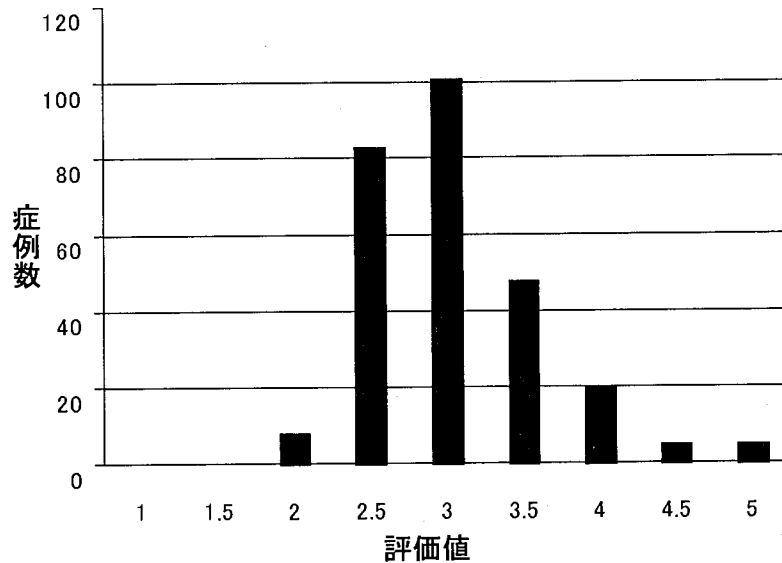


図3. ずり応力下血小板血栓形成能

高ずり応力下におけるコラーゲン表面上での血小板血栓形成メカニズムは、始めに血漿中の von Willebrand factor (vWF)が固相コラーゲンに結合し、構造変化を起こす。血液中を速いスピードで流れている血小板は膜糖蛋白(glycoprotein : GP)の GPIIb-V-IX を介して、付着した vWF に可逆的に接着し停滞するようになる。vWF-GPIIb 結合反応により活性化された GPIIb/IIIa が固相上の vWF と結合し、強固な血小板粘着層が完成する。この血小板粘着層を足場として、各種粘着蛋白や血小板凝集に関係する因子が放出され、血小板凝集を引き起こし、血小板血栓が形成される。一方、抗血小板薬であるアスピリンを服用した場合には、アスピリンにより血小板のシクロオキシゲナーゼが阻害され、強力な血小板凝集作用を有するトロンボキサン A2 の合成を抑制し、血小板凝集が抑えられる。しかし、本研究にて検討を行った、ずり応力下血小板血栓形成能検査の評価方法では、アスピリンによって血小板血栓形成が抑制されている患者群と、血小板凝集抑制能が弱く血小板血栓形成が抑えられていない患者群を検出することができた。血小板血栓形成が抑えられていない患者群では、アスピリンの効果が低いと考えられ、アスピリンレジスタンスである可能性が示唆された。

本研究は、進行中の多施設共同前向き観察研究の一環であり、登録後の心血管疾患イベント再発については追跡中である。さらに、同時に数種類の評価系を検討中のため、現時点においては、今回得られた結果とイベント発症、ならびに他の評価系との関連については不明である。また、アスピリン服薬のコンプライアンスを確認するために実施している、アスピリン分解産物であるサリチル酸の定量結果も合わせて解析する必要がある。しかし、今回検討を行ったずり応力下血小板血栓形成能の評価は、

国立循環器病センターのみで実施している検査であり、集積された270名の測定結果は、アスピリンレジスタンス実態解明に向けて重要な意義をもつと思われる。

④主任研究者の評価

岡田浩美研究員はアスピリンレジスタンスの実態ならびにその遺伝子背景に関する多施設共同プロスペクティブコホート研究に参加し、登録患者のずり応力下の血小板血栓能の評価を行った。本測定は、患者全血を用いて、生理的に近い条件で、血小板の血栓能を評価する手法である。彼女はそれを正確に行うとともに、デジタル化された血栓像を血栓の大小で段階的に分類した。これを成し遂げた岡田研究員を高く評価するものである。今後、患者を追跡しイベントを収集するので、ずり応力下の血小板血栓能とイベントの関連が明らかになると考える。

主任研究者 宮田 敏行

平成 18・19 年度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推進事業
研究報告集

発 行 平成 20 年 3 月
発行所 大阪府吹田市藤白台 5 丁目 7 番 1 号
国立循環器病センター内
財団法人 循環器病研究振興財団
TEL 06-6872-0010
FAX 06-6873-0009