

離島へき地に生きる医師の姿

## 「地域から発信する医学研究」 in 奄美 (シンポジウム)

2009年11月28日(土)

於: トロピカルホテル (奄美市名瀬塩浜町)

医学・医療の進歩は目覚ましく、多岐にわたっており、その全貌は誰もつかめないほどの広さと深さをもっています。医療現場においてもその進歩を常に反映させなければならず、自ずと医療技術に関して受け身になってしまっているはいないでしょうか?しかし、本来医療現場で活用できる技術や手技は、最前線の医師が大きくかわる問題であり、それは地方であれ、都市部であれ変わるものではありません。日常診療そのものが常に臨床研究の題材であるはずで

このシンポジウムは、地域で診療を行っている医療従事者を対象に、医師として、医療従事者としての探究心を再燃させ、常に前進する楽しさを再び思い出していただき、地域医療の魅力を再考していただく機会を提供する場として企画し主催しました。

### -プログラム-

日 時:平成21年11月28日(土曜日) 19:00~22:30

場 所:トロピカルホテル

講演1:「奄美諸島での長寿に関する調査研究の一端」

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 国際島嶼医療学講座 新村 英士 講師

司 会:鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 離島へき地医療人育成センター センター長 嶽崎 俊郎 教授

講演2:「医師としての探究心を忘れるな! -第一線での臨床研究の重要性-」

帝京大学医学部 地域医療学 井上 和男 教授

司 会:鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 離島へき地医療人育成センター 大脇 哲洋 特任教授

主 催:鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 離島へき地医療人育成センター

協 力:鹿児島県大島郡医師会、鹿児島県医師会



トロピカルホテル会場

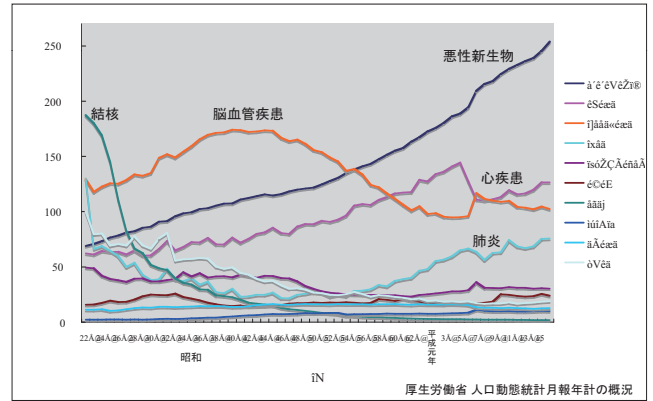
# あまみの生活習慣病予防と長寿に関する研究

日本多施設共同コホート研究  
(J-MICC Study)

新村英士

鹿児島大学大学院医学総合研究科  
国際島嶼医療学講座

## 主な死因別にみた死亡率の年次推移



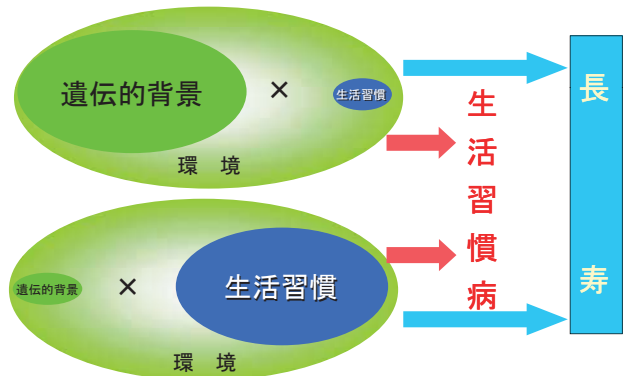
生活習慣の変化に伴って  
がんの発生頻度が異なってくる

がんは生活習慣病

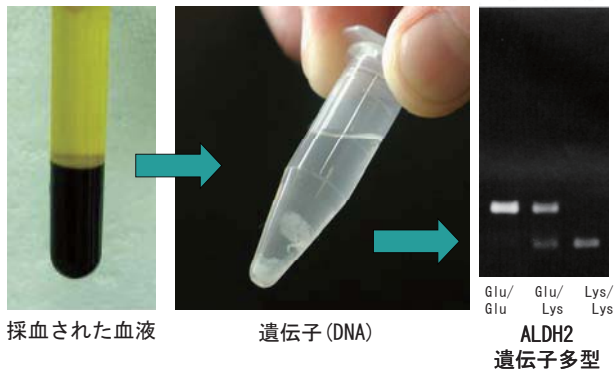
どんな生活習慣が良い？

がんになりやすい人はいる？

## 生活習慣病や長寿に関わる宿主要因と環境要因



## 血液から得られた遺伝子 (DNA) を用いた体質 (遺伝子多型) の検査



## アルコール摂取後のアセトアルデヒド濃度は

Glu/Glu型の人を1とすると  
Glu/Lys型の人では

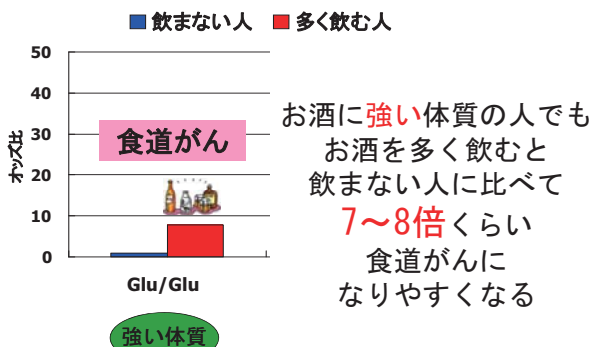


ALDH2 遺伝子多型

血中で20倍  
唾液中で2~3倍

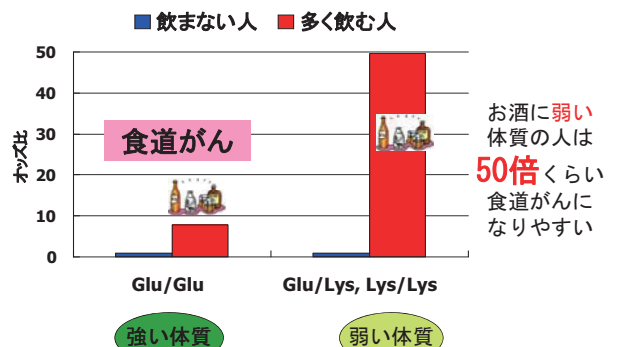
## お酒に強い体質の人とお酒に弱い体質の人が同じように多く飲むと...

(Matsuo et al. Carcinogenesis 2001; 22: 913-916)



## お酒に強い体質の人とお酒に弱い体質の人が同じように多く飲むと...

(Matsuo et al. Carcinogenesis 2001; 22: 913-916)



# 日本多施設共同コホート研究

Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study (J-MICC Study)

## 目的

- 本研究はがんを含む生活習慣病の予防対策に必要な基礎資料を提供する。
- 環境要因は遺伝的背景と密接に関連しながら生体に変化を引き起こし、疾病リスクに影響を与える。生活習慣、遺伝子型、生体指標と疾病リスクとの関連を測定し、疾病発生に関与する組み合わせを探索確認する。
- 生活習慣の改善により予防が有効な対象者を特定することにより、疾病予防対策の根拠を提供することができる。

# 共同研究機関

## 主任研究者・中央事務局

名古屋大学大学院医学系研究科 浜島信之

## 共同研究機関

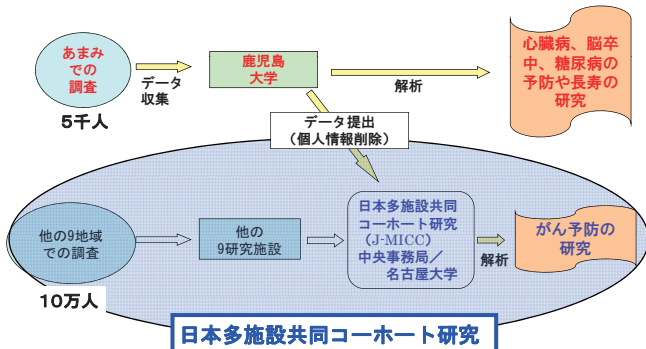
- 千葉県がんセンター研究局
- 愛知県がんセンター研究所
- 名古屋市立大学大学院医学研究科
- 名古屋大学大学院医学系研究科
- 滋賀医科大学
- 京都府立医科大学大学院医学研究科
- 徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部
- 九州大学大学院医学研究院
- 佐賀大学医学部
- 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科

## 研究協力機関

- 理化学研究所遺伝子多型研究センター
- 名古屋大学大学院医学系研究科附属神経疾患・腫瘍分子医学研究センター
- 東京大学医学部研究所ヒトゲノム解析センター



## 「あまみにおける生活習慣病予防と長寿に関する研究」と「日本多施設共同コホート研究 (J-MICC Study)」との共同の研究



## 調査対象者と疾患

- 対象者**  
市町村の基本健康診査を受診する一般住民  
同健診で同時に行う職場健診の受診者
- 年齢**  
35～69歳（平成17年度は40～69歳）
- 解析対象疾患**  
がん  
生活習慣病（虚血性心疾患、脳血管疾患、大動脈瘤）
- 追加検査**  
動脈硬化測定（CAVI）

## 解析対象項目

- 生活習慣
  - ・ 飲酒、喫煙、栄養、運動、ストレス、既往、家族歴など
- 遺伝子多型
  - ・ 各種代謝酵素、炎症関連、血圧調整、神経伝達、血液凝固など
- 血液成分
  - ・ 腫瘍マーカー、炎症マーカー、ホルモン、肥満糖尿関連、など
- 健診検査項目
  - ・ 鹿児島厚生連、奄美市医師会
- 動脈硬化指標（CAVI）
- 死亡
  - ・ 全死亡、悪性新生物、循環器、
- 罹患
  - ・ 悪性新生物、循環器疾患（心疾患、脳血管疾患）
- プロテオミクス

## 健診で得られた血液を用いたの遺伝子解析



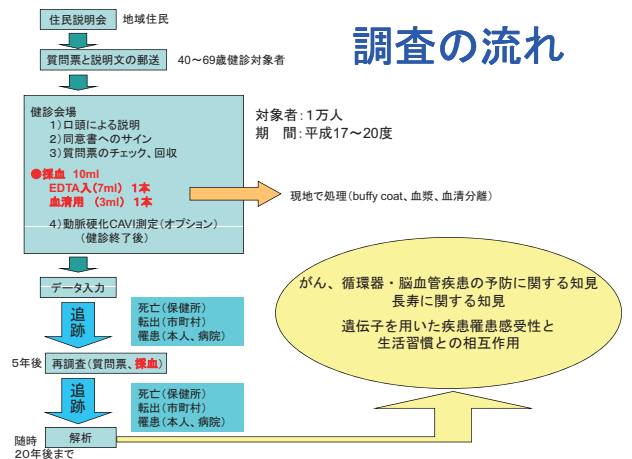
毎日新聞  
2000/2/3

「健康診断に新しい項目を加える際、いちいち受診者に説明したり、病院の倫理委員会で検討したりはしない。遺伝子だから多少は気にして、同意を得ようとしたが……」

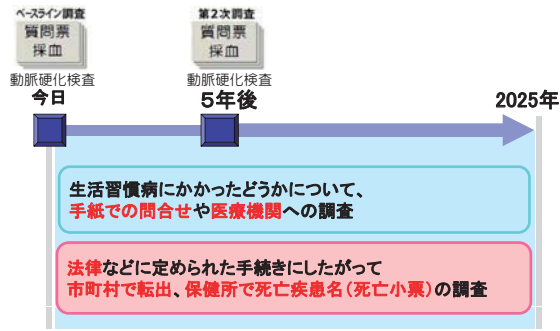
## 倫理問題への対処

- ① プロトコル作成の段階で倫理問題ワーキンググループで検討
- ② 倫理審査（名古屋大学および鹿児島大学大学院医歯学総合研究科にて申請）
- ③ 説明用のポスター、パンフレット、冊子、ビデオの活用
- ④ 文書による承諾書
- ⑤ 連結可能匿名化とデータ管理者の設定
- ⑥ 2次元バーコードを用いた検体管理

## 調査の流れ



## 調査は今回と5年後の2回のみで、 病気の調査は約20年続きます



## 説明と同意

### 説明

- 事前情報提供
  - ・ 町内ケーブルテレビ
  - ・ 健診事前説明会
  - ・ がん検診での追加説明
  - ・ ポスターとパンフレット
- 研究の説明文(短縮版)の事前配布
  - ・ 申込者への健診資料の個別配付時
- 健診会場での全体説明
  - ・ 研究者がPowerPointを用いて
- 個別説明
  - ・ 研究協力者が説明文書を用いて

### 同意

- 研究協力者が個別に対応



## データ収集と検体採取

### 調査票

- 事前配布
  - ・ 健診資料の個別配布時
- 健診会場で記入
  - ・ 健診待ち時間の活用
- 内容チェック
  - ・ 健診終了後、個別チェックし回収



### 血液検体

- 健診の採血と同時に採血
- 採血管整理と時間記録



### 動脈硬化度(CAVI)測定

- 調査票チェック後

## 検体処理

### 会場

採血後、冷蔵庫に保存  
ラックへのチューブ位置シート作成

### 処理室

和泊町保健センター(沖永良部)  
慈愛会徳之島病院(徳之島)  
鹿大与論活性化センター(与論)  
県立大島病院(奄美大島)  
喜界町国保診療所(喜界島)

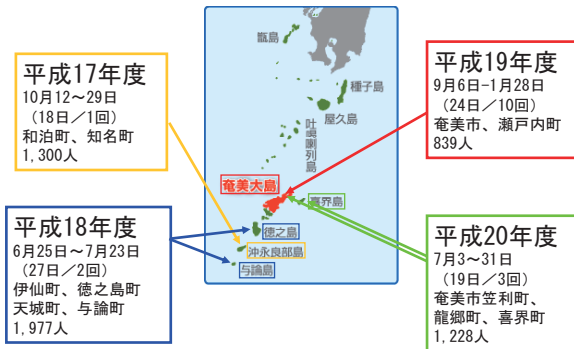
### 保存

-80℃冷凍庫(MYBIO)  
2台で3~4日分  
2~3日おきにドライアイスを入れて大学へ輸送  
20kgドライアイス入り箱×2



## 年度ごとの調査地域と同意者数

5島、1市9町



## 対象者数と同意率

	数 (%)				合計
	ベースライン調査年度				
	H17	H18	H19	H20	
対象年齢者 (35/40-69歳)	2,118	2,959	1,015	1,600	7,692
何らかの同意あり	1,300 (61.4)	1,976 (66.8)	839 (82.7)	1,225 (76.6)	5,340 (69.4)
同意撤回	3 (0.23)	1 (0.05)	4 (0.48)	8 (0.65)	16 (0.30)
転出	26 (1.23)	23 (0.78)	28 (2.76)	6 (0.38)	83 (1.08)
死亡	8 (0.38)	10 (0.34)	1 (0.10)	0 (0.00)	19 (0.25)

## 追跡罹患調査の方法

- ・ 郵送調査
  - 年に1回、郵送で問い合わせ(全島)
- ・ 出張採録
  - 郵便での問い合わせ結果について、医療機関を訪問し、情報収集(全島)
- ・ レセプト調査
  - レセプトを使ったスクリーニング(与論)
- ・ 医療機関受動調査
  - 医療機関に対象者リストを配布し、報告してもらう(全島)
- ・ 救急搬送調査
  - 消防組合にて救急搬送データを収集(心筋梗塞と脳血管疾患)(沖永良部和泊町、徳之島3町)

## 追跡調査(がん)

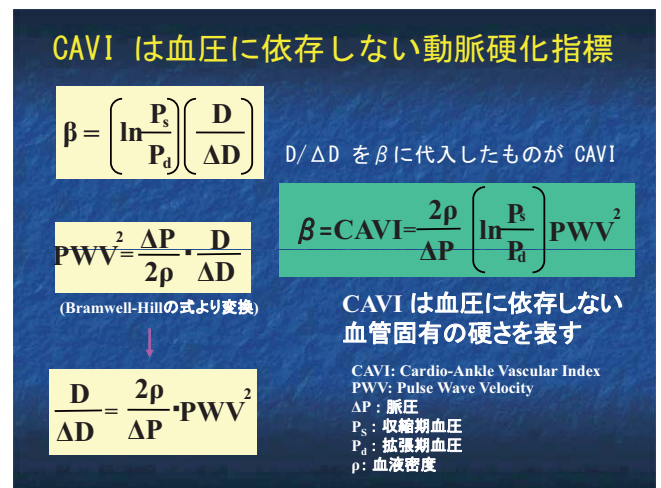
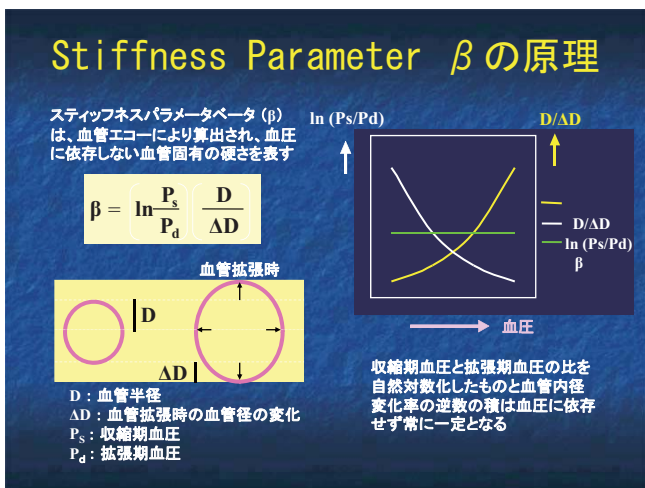
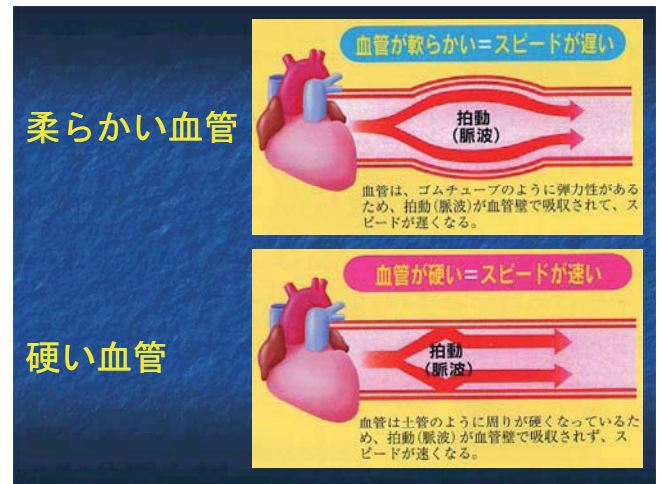
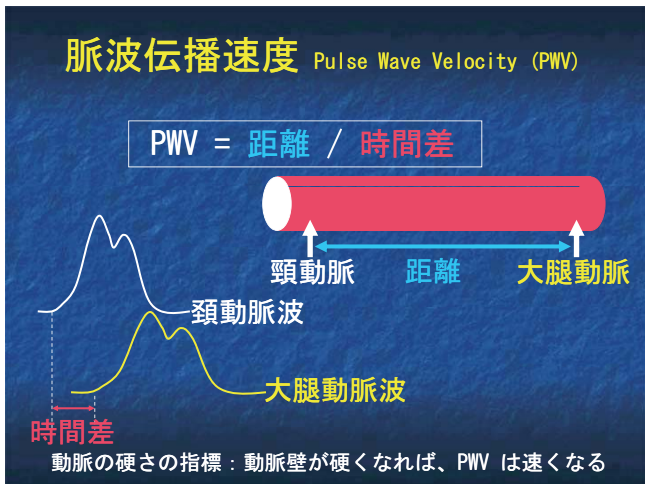
	数 (%)				合計
	ベースライン調査年度				
	H17	H18	H19	H20	
追跡の同意あり	1,300	1,976	839	1,225	5,340
郵送調査	14 (1.08)	14 (0.71)	3 (0.36)	1 (0.08)	32 (0.60)

## 独自研究-1

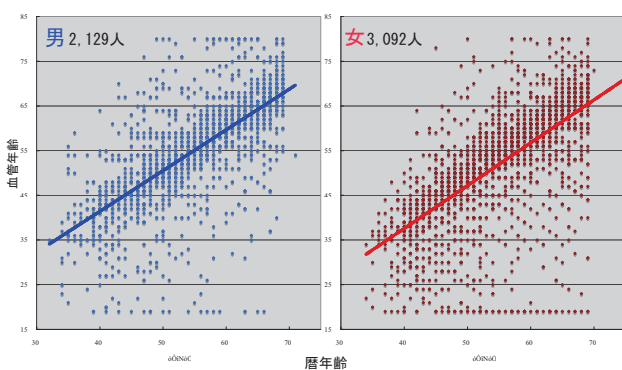
- ・ 動脈硬化に関わる環境要因に関する研究  
脈波 (CAVI) を指標とする動脈硬化に関する研究、長寿者の地理的分布および鹿児島県本土との比較も合わせて検討
- ・ 長寿に関わる宿主要因に関する研究  
すでに収集済みの遺伝子検体 (90歳以上) と、J-MICC Studyで収集し、遺伝子検査に同意ありで中央事務局への提出条件に合致せず提出できない検体を利用し、h OGG1遺伝子多型の年齢群別分布と80H-dGの年齢分布等を合わせて解析

## 独自研究-2

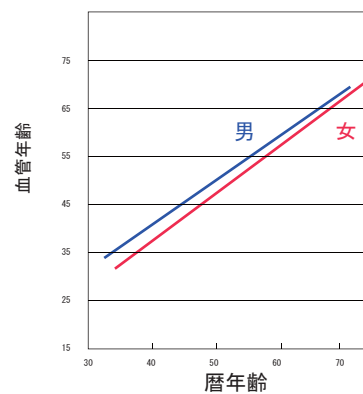
- ・ J-MICC Study簡易型食物摂取頻度調査票の妥当性に関する研究
  - ・ 対象者：J-MICC Study協力者本人を含む夫婦60組
  - ・ 地区：奄美市名瀬
  - ・ 時期：H21年7月、10月、H22年1月、4月、7月
  - ・ 方法：国民栄養調査に準じた記録法を用いる。平日2日、休日 (金、土、日) 1日の食事内容を記録する。在宅の栄養士を雇い、トレーニングコースを実施管理栄養士がスーパーバイザー
  - ・ 共同研究：鹿児島県「長寿・健康の島」継承・発展事業、国立健康・栄養研究所



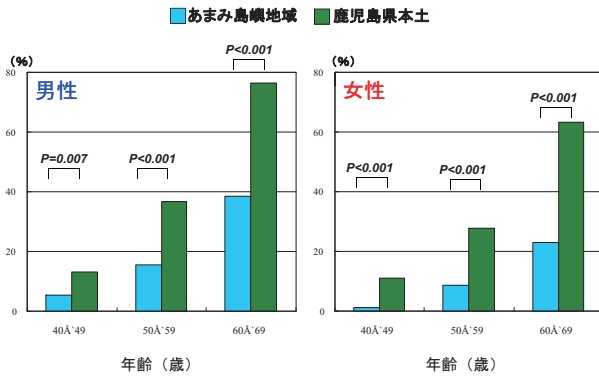
## 男女別の暦年齢と血管年齢



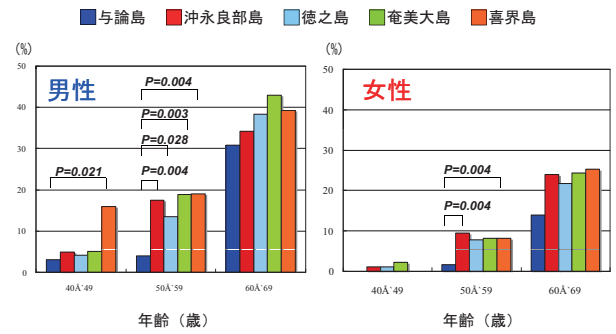
## 男女別の暦年齢と血管年齢



## CAVI $\geq$ 9.0割合の比較 あまみ島嶼地域 v. s. 鹿児島県本土



## 各島ごとのCAVI $\geq$ 9.0の割合



## 長寿者におけるDNA酸化産物と生活習慣 およびDNA修復遺伝子多型に関する研究

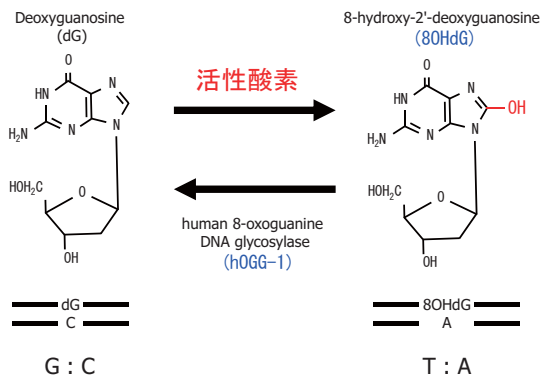
新村英士<sup>1</sup>、中村昭彦<sup>1</sup>、立棒雅也<sup>1</sup>、平佐田和代<sup>1</sup>、  
常松典子<sup>1</sup>、小川 信<sup>1</sup>、竹内 亨<sup>2</sup>、嶽崎俊郎<sup>1</sup>

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 国際島嶼医療学講座<sup>1</sup>  
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 人間環境学講座<sup>2</sup>

## 目的

活性酸素によるDNAの損傷は遺伝子の突然変異を引き起こし老化・発癌に関与すると考えられている。本研究は長寿者の割合が比較的高いとされる鹿児島県奄美島嶼地域においてDNA酸化産物と生活習慣の関連を明らかにし、さらに発癌との関連性が指摘されているhOGG-1のSer326Cys 遺伝子多型と長寿との関連を分子生態学的に明らかにすることを目的とする。

## 8OHdG は G から T への突然変異を起こす



## 対象者

- 鹿児島県奄美島嶼地域において鹿児島大学と鹿児島県が共同で行った「あまみにおける長寿要因の研究」の参加者：115名
- 鹿児島大学が独自で行った長寿者調査に参加した：18名
- 「あまみの生活習慣病予防と長寿に関する研究」に参加した：172名

上記①②③の合計305名を対象とし、倫理審査委員会の承認を受け、書面による同意を得た。

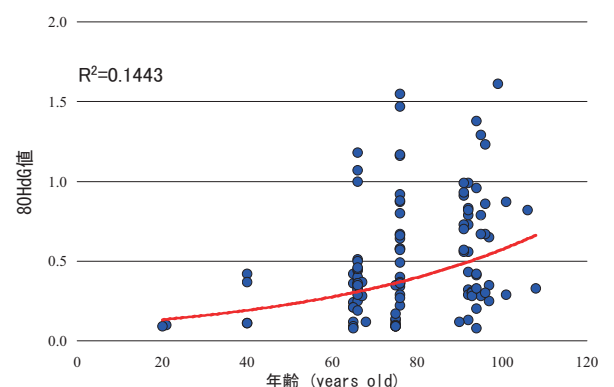
## 方法

①②の対象者においては末梢血リンパ球を採取し、DNA酸化ストレスの指標である8OHdGの測定とDNAの抽出を行った。③の対象者についてはDNAの抽出のみを行った。

生活習慣に関する情報は①は聞き取りで、③は自記式調査票で得た。

hOGG-1のSer326Cys遺伝子多型はPCR-RFLPにて遺伝子型の決定を行った。

## 8OHdG値は加齢とともに上昇



## 80HdG と生活習慣 (重回帰分析)

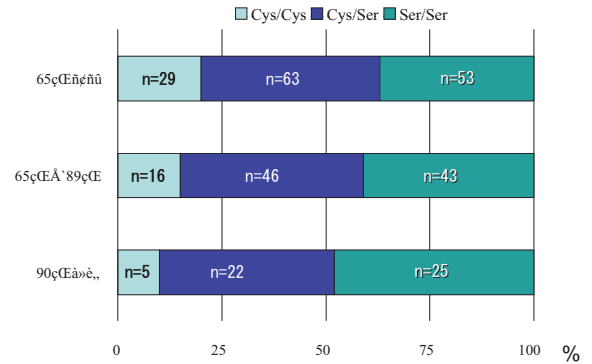
90歳未満群では「喫煙習慣あり」で**正の相関**、  
「食酢摂取」で**負の相関**を認め  
た。

90歳以上群では生活習慣との関連は認められなかった。

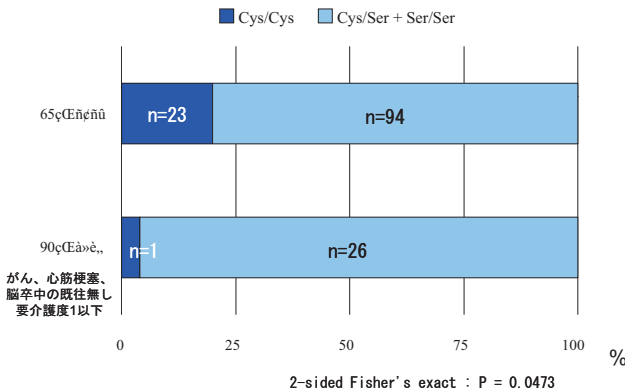
	<90歳 (n=70)			≥90歳 (n=45)			合計 (n=115)		
	偏回帰係数	標準誤差	P値	偏回帰係数	標準誤差	P値	偏回帰係数	標準誤差	P値
喫煙習慣あり	0.640	0.201	0.003	0.415	0.754	0.587	0.535	0.233	0.024
飲酒習慣あり	-0.022	0.035	0.531	0.110	0.117	0.357	0.003	0.039	0.947
食酢摂取	-0.163	0.036	0.000	-0.043	0.073	0.565	-0.115	0.035	0.002
介助あり	-0.051	0.130	0.699	-0.061	0.135	0.654	-0.057	0.083	0.492
年齢	0.009	0.005	0.085	-0.008	0.060	0.892	0.015	0.004	0.001
性別 (女)	0.060	0.146	0.684	0.377	0.319	0.248	0.083	0.146	0.570
調査年	1.189	0.141	0.000	0.291	0.344	0.406	0.909	0.144	0.000

\*80HdG測定値はln変換。

## 年齢群ごとのhOGG-1 (Ser326Cys) 多型の分布



## 非高齢者と健康長寿者における hOGG-1 (Ser326Cys) 多型の分布



## 結果

hOGG-1多型の分布を年齢群ごとに比較すると90歳以上で**がん、心筋梗塞、脳卒中の既往歴がなくかつ要介護度が1以下の健康長寿者群**と65歳以下の一般集団における hOGG-1 Cys/Cys 分布に明らかな差を認めた。

(3.7% vs. 19.7%, P=0.0473)

## 考察

加齢とともに80HdG値は上昇するが、90歳未満群に比し、90歳以上群では生活習慣との関連が見られなかった。このことから長寿者においては酸化ストレスに関し、生活習慣などの**環境要因**より**宿主要因**の方が長寿との関連が大きい可能性が考えられる。

## 考察

DNAの酸化ストレスに対する修復機構の一つである hOGG-1 の Ser326Cys遺伝子多型においてDNA修復活性が弱いCys/Cys alleleを持つものはDNAの酸化ストレスによる発癌等の抑制がCys/Ser + Ser/Serと比較して弱く、90歳前に死亡する者が多いため、90歳以上の健康長寿者集団における分布が小さくなっている可能性が示唆される。

## 結論

- DNA酸化ストレスの指標である 80HdG は**加齢とともに上昇**する。
- 80HdG 値は若年者では**喫煙、食酢摂取**などの生活習慣で修飾されるが、90歳以上の長寿者では生活習慣との関連はなかった。
- 健康長寿者**と hOGG-1 の Ser326Cys 遺伝子多型が関与している可能性が示された。

## 謝辞

JA鹿兒島厚生連保健管理センター  
大島郡医師会  
名瀬保健所、徳之島保健所  
奄美市、龍郷町、瀬戸内町、  
喜界町、  
伊仙町、徳之島町、天城町、  
和泊町、知名町  
与論町、

中村昭彦  
立棒雅也  
平佐田和代  
常松典子  
小川 信  
竹内 亨  
根路銘安仁  
大脇哲洋

鬼丸早苗  
小野原美絵  
新川佳美  
藤原由紀子  
鳥丸智子  
幾留直子  
嶺崎俊郎

大浜海岸の夕日

# まず、研究とは？

## 質問

「必要な要素は？」

# Research (「研究」の原語)

中フランス語 *recherche*  
(re-強意 + *cerche* 探す)

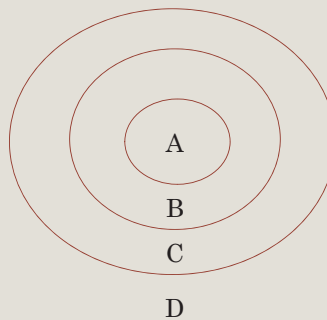
そうか、探し出すのか！  
何を？(これまでに見つからないもの)

## Researchの普遍性 (re-強意 + *cerche* 探す)

- ◆ 学習
  - ◆ わかっていて自分が知らないこと
- ◆ 研究
  - ◆ これまでにわかってないこと
  - ◆ 皆が知らないこと
- ◆ 強く探す
  - ◆ 仕事→就活
  - ◆ 結婚相手→婚活
  - ◆ 恋愛相手→恋活

**Feedback**  
ここは笑いをとるところ  
うまくいったか？  
教員？ 学生？ 他？

## 知の円状構造：学習と学究の連続性



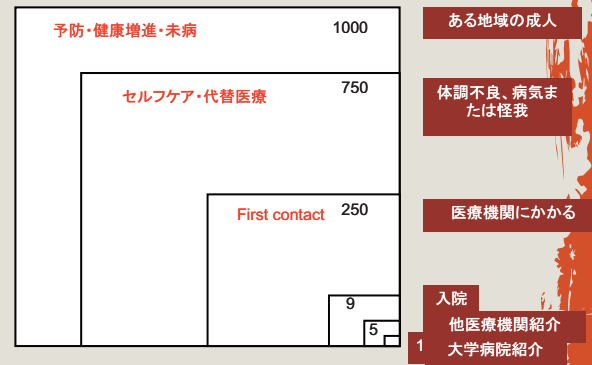
- A: 良く知られていること
- B: 自分が知らないこと
- C: 課題と認識されてまだわからないこと
- D: まだ未認識

## Practice based research

- ◆ 地域(職域・プライマリ・ケア)の現場)
- ◆ 疑問・問題が発生
- ◆ 仮説を形成
- ◆ 現場で解明する

\*仮説・疑問を形成後、必要であれば多施設研究や公的資料の利用もありうる

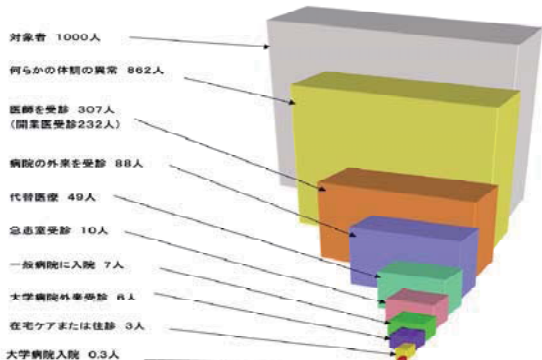
Number of persons experiencing illness or injury per month



(White et al. NEJM 1961)

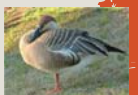
【16】わが国の一般住民における健康問題の発生頻度と対応行動<sup>12)</sup>

Fukui, T et al. JMAJ 2005; 48: 163-167 (調査期間: 2003年10月1日-31日)



## Practice based research

- ◆ 日常の業務の中で発生した疑問や問題を診療の場で解明しようとする研究
- ◆ 日々の中にも研究テーマはある
- ◆ もしそれで研究できたら、、、
- ◆ 業務と研究が一致
  - ◆ 実際、主要雑誌の多くでの研究が Practice? Based Research
- ◆ 日々の業務の中で学位論文が書ける





## 研究領域-疫学的・臨床的

- ◆ 診療 共通問題・疾病・地域格差
- ◆ 疾患 発生状況・自然史・予防・早期診断・管理指導
- ◆ 臨床的意思決定・判断分析
- ◆ 老人問題
- ◆ 環境保健・職業保健

## 診療・疾患

- ◆ Clinical findings (臨床所見):臨床所見の解釈? どの程度所見を取る
- ◆ Etiology (原因):病気などの原因?
- ◆ Differential diagnosis (鑑別診断):患者の鑑別診断?、頻度、重症度、治療可能?
- ◆ Diagnostic tests (検査):検査の解釈?
- ◆ Prognosis (予後):患者の予後?
- ◆ Therapy (治療):良い治療?
- ◆ Prevention (予防):病気の予防?スクリーニングで早期発見?
- ◆ Self-improvement (研鑽):診療能力の向上?

## 研究領域-保健サービス

- ◆ 消費者 保健医療行動・需要・健康教育・患者教育・コンプライアンス
- ◆ 供給者 効率・需要状況・医療のパフォーマンス・記録の保存・医師供給/偏在
- ◆ インターフェイス 地域保健サービス・費用効果比・施設利用

## Last Message

- 日常診療の中に研究のテーマはある
  - 診療や疾患に対する研究以外にも例えば臨床判断、患者教育、医師患者関係、費用対効果、医療資源の分布や偏在などが研究テーマになる
  - そうした研究は臨床の現場でなしうる
  - 大学など研究機関でなくてもできる
- ↓
- 臨床の現場でしたかったら、一緒にやろう!