

# 職域における血管内皮細胞由来一酸化窒素合成酵素T-786C 遺伝子多型を考慮した動脈硬化症予防プログラムに関する研究

鳥取大学医学部社会医学講座環境予防医学分野（主任教授 岸本拓治）

田原 文，岸本拓治，永井マリア，芦村寿生，尾崎米厚，岡本幹三

## Preventive program of atherosclerosis involving eNOS T-786C polymorphism in occupational health

Aya TAHARA, Takuji KISHIMOTO, Mariya NAGAI, Hisao ASHIMURA,  
Yoneatsu OSAKI, Mikizoh OKAMOTO

*Division of Environmental and Preventive Medicine, Department of Social Medicine,  
Faculty of Medicine, Tottori University, Nishimachi 86, Yonago 683-8503 Japan*

### ABSTRACT

Nitric oxide (NO), synthesized by endothelial nitric oxide synthase (eNOS), plays an important role in preventing atherosclerosis. eNOS (T-786C) polymorphism is reportedly associated with the occurrence of myocardial infarction and coronary spasm. Various intervention programs have been implemented to prevent and improve atherosclerosis; however, the effects differ among individuals. Our hypothesis is that different effects may depend on eNOS (T-786C) polymorphism and they were examined using an intervention program to prevent atherosclerosis, mainly walking exercise for 3 months, between -786C allele non-carriers and -786C allele carriers. Fifty-four workers (34-56 years old) residing in Tottori Prefecture, Japan, participated to examine the effects of the intervention program by brachial ankle pulse wave velocity (baPWV). Comparing baPWVs between pre- and post-intervention in each -786C allele non-carrier and -786C allele carrier, the baPWV of -786C allele non-carriers significantly improved, whereas -786C allele carriers did not, suggesting that interventional effects in -786C allele carriers may be weaker than in -786C allele non-carriers, and it is important to include eNOS (T-786C) polymorphism in an intervention program.

(Accepted on April 1, 2008)

**Key words :** endothelial nitric oxide synthesis, atherosclerosis, genetics, intervention

はじめに  
血管内皮細胞に負荷される様々なストレスのバ

ランスが崩れ、血管内皮細胞が傷害されることにより、プラーク（粥腫）形成、血管拡張機能低下といった血管の変化がおり、動脈硬化が進展す

る。この動脈硬化の進展には、血管内皮細胞以外に、一酸化窒素 (nitric oxide ; NO), 低比重リポ蛋白-コレステロール (low-density lipoprotein cholesterol; LDL-C), 白血球, 血小板, 血管平滑筋など様々な因子が関連している。

その中でも, NOは, 動脈硬化進展への各段階の促進阻止作用となる, 血管拡張作用, 血小板凝集抑制作用, 血栓形成抑制作用, 血管平滑筋増殖抑制作用, 血管平滑筋遊走抑制作用, 内皮細胞傷害抑制作用, superoxide anion発生抑制作用, 脂質酸化抑制作用, 血管内皮細胞への白血球接着・遊走抑制作用を持つ<sup>1)</sup>。以上の作用により, NOは血管機能調整, 血管再構築抑制を担い, 抗動脈硬化因子として, 重要な役割を果たしている。

NOは, 血管内皮細胞において, L-arginineを基質として産生される<sup>2)</sup>。その過程でL-arginineをL-citrullineに変換する際に触媒として作用する酵素が一酸化窒素合成酵素 (nitric oxide synthase ; NOS) である<sup>3)</sup>。NOSには, 脳神経型NOS, 誘導型NOS, 内皮型NOS (endothelial nitric oxide synthase ; eNOS) といった3種類のアイソフォームがあり, このうちeNOSは, 血管内皮細胞が血流から受けるshear stressの刺激により, 定常状態で発現している<sup>4, 5)</sup>。

eNOSには様々な遺伝子多型が同定されている。そのひとつであるeNOS (T-786C) 遺伝子多型は, eNOS遺伝子転写開始点より786塩基上流のプロモーター領域に存在する遺伝子多型である。この786塩基上流にあるチミンからシトシンへと変化した-786C allele carrierでは, eNOS遺伝子の転写活性が低下, 血清NOレベルも減少することが報告されている<sup>6, 8)</sup>。さらに, いくつかの研究では, -786C allele carrierは, 心筋梗塞, 冠動脈攣縮と関連があると報告されている<sup>6, 9)</sup>。

以上より, eNOS (T-786C) 遺伝子多型の-786C allele carrierは, NO活性が低いため, 本来NOが持つ抗動脈硬化作用が減弱しており, 運動指導, 食事指導といった介入による動脈硬化改善効果が低い可能性が考えられた。一方, eNOS (T-786C) 遺伝子多型と運動・食事介入効果についての報告はない。そこで, 本研究ではeNOS (T-786C) 遺伝子多型を考慮した動脈硬化症予防プログラムを開発することを目的として, 職域集団を対象とした介入研究を実施したので報告する。

## 対象および方法

### 1. 対象

本研究は鳥取大学医学部倫理審査委員会の倫理審査の承認を受けて実施された。某事業所従事者に対して, 動脈硬化症予防を目的とした3ヶ月間の介入プログラムの参加者を募集し, 上腕足首脈波伝播速度 (brachial ankle pulse wave velocity ; baPWV) 正常範囲, 高血圧・高脂血症・糖尿病治療中を除外した, 54名を本研究の対象者とした。対象者の平均年齢は46.8歳, うち男性45名, 女性9名であった。なおbaPWV正常範囲とは, 介入開始時baPWVが男女別年代別の(平均値+1.0 SD)を超えない者とした<sup>10)</sup>。対象者に対して, 個人面接をおこない, 研究目的や方法, 参加による利益不利益, 個人情報の保護等について説明し, 研究協力について, 全員から, 参加者本人の署名による同意を得た。

### 2. 検査項目と測定方法

介入効果の指標として, 介入期の前後に, 体重, Body Mass Index {BMI : 体重 (kg) / 身長 (m)<sup>2</sup>}, 腹囲, 収縮期血圧値 (systolic blood pressure; SBP), 拡張期血圧値 (diastolic blood pressure; DBP), baPWV, 総コレステロール値 (total cholesterol; T.Chol), 高比重リポ蛋白-コレステロール (high-density lipoprotein cholesterol; HDL-C) 値, 中性脂肪値 (triglyceride; TG), 低比重リポ蛋白-コレステロール (low-density lipoprotein cholesterol; LDL-C) 値, 空腹時血糖値 (fasting blood sugar; FBS), ヘモグロビンA1c (hemoglobin A1c; HbA1c) 値, 空腹時インスリン値, インスリン抵抗性指数 {insulin resistance by homeostasis model assessment; HOMA-R: 空腹時血糖値 (mg/dl) × 空腹時インスリン値 (μU/ml) / 405} を測定した。baPWV測定には, 血圧脈波検査装置としてForm PWV/ABI (日本コーリン, 東京) を用い, baPWVの総合判定には左右で高いほうの値を採用した。血圧値は, baPWV測定時の右上腕血圧を採用した。また, 介入前に, 禁煙状況 (吸わない, やめた, 吸う), 飲酒状況 (毎日飲む, 時々飲む, 飲まない) を調査した。

### 3. 介入方法

介入期間は3ヶ月とした。対象者を1グループ18名前後の計4グループに分割し, 3期に分けて

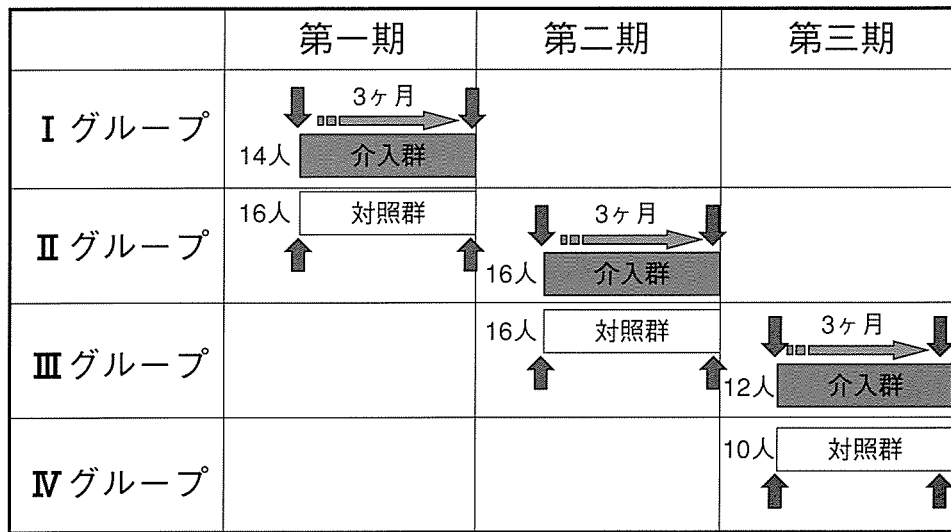


図1. 介入研究のデザイン

(介入期間の前後に、血液検査、脈波測定、身体計測を実施)

介入をおこなった。図1に研究デザインを示したが、第一期（平成18年10月～12月）は第Iグループ（14名）に介入をおこない、第IIグループ（16名）を対照群とした。第二期（平成19年3月～6月）は第IIグループ（16名）に介入をおこない、第IIIグループ（16名）を対照群とした。第三期（平成19年8月～11月）は第IIIグループ（12名）に介入をおこない、第IVグループ（10名）を対照群とした。介入群には万歩計KENZ-lifecorder EX（SUZUKEN，東京）を身につけてもらい、1日1万歩を目標としてウォーキングを勧め、1週間に1回、BMI、腹囲、血圧、baPWV、歩行歩数の測定をおこなった。また、期間中、栄養士による栄養個別指導を少なくとも1回実施し、介入開始時と6週間経過時に動脈硬化症に関する学習と現状の振り返りを目的とした健康教室を実施した。対照群には特に何もおこなわなかった。

#### 4. eNOS (T-786C) 遺伝子多型の同定方法

DNAの抽出は、プロトコールに従って、末梢血からQIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN, 東京) を用いておこなった。eNOS遺伝子多型解析は、ABI PRISM 7900HT-SDS v2.1 {Applied Biosystems (ABI), Foster City, CA, USA} を用い、TaqMan PCR法でおこなった。eNOS (T-786C) Forwardプライマー：5'-CACCAGGGCATCAAGCTCTT-3'とeNOS (T-786C) Reverseプライマー：5'-

GCAGGTCAGCAGAGAGACTAG-3'ならびに、多型解析のための、プローブ (T) VIC：5'-CCCTGGCTGGCTGA-3'とプローブ (C) FAM：5'-CCTGGCCGGCTGA-3'の4種類をAssay-by-Design Service-SNP Genotyping (ABI) に注文した。また、多型解析の際コントロールとして用いる合成オリゴマーeNOS<sub>t</sub>：5'-GGCACCGGGCATCAAGCTCTTCCCTGGCTGGCTGACCCTGCCTCAGCCCTAGTCTCTCTGCTGACCTGCGG-3' (72bp) とeNOS<sub>a</sub>：5'-CCGCAGGTCAGCAGAGAGACTAGGGCTGAGGCAGGGTCAGCCAGCCAGGGAAGAGCTTGATGCCCTGGTGCC-3' (72bp) とeNOS<sub>c</sub>：5'-GGCACCAGGGCATCAAGCTCTTCCCTGGCCGGCTGACCCTGCCTCAGCCCTAGTCTCTCTGCTGACCTGCGG-3' (72bp) とeNOS<sub>g</sub>：5'-CCGCAGGTCAGCAGCAGAGAGACTAGGGCTGAGGCAGGCAGGGTCAGCCGGCCAGGGAAGAGCTTGATGCCCTGGTGCC-3' (72bp)、4種類をGUARANTEED™ Oligo (PROLIGO) に注文し、eNOS<sub>t</sub>とeNOS<sub>a</sub>、eNOS<sub>c</sub>とeNOS<sub>g</sub>をそれぞれアニーリングさせた。

まず、TaqMan Universal PCR Master Mix (Ampli Gold DNA Polymerase, AmpErase UNG, dNTPs, Passive Reference, Optimized bufferを含む, ABI) を各2.5μlと40×Assay Mix (Forward Primer, Reverse Primer, VIC dye-labeled TaqMan Probe, FAM dye-labeled

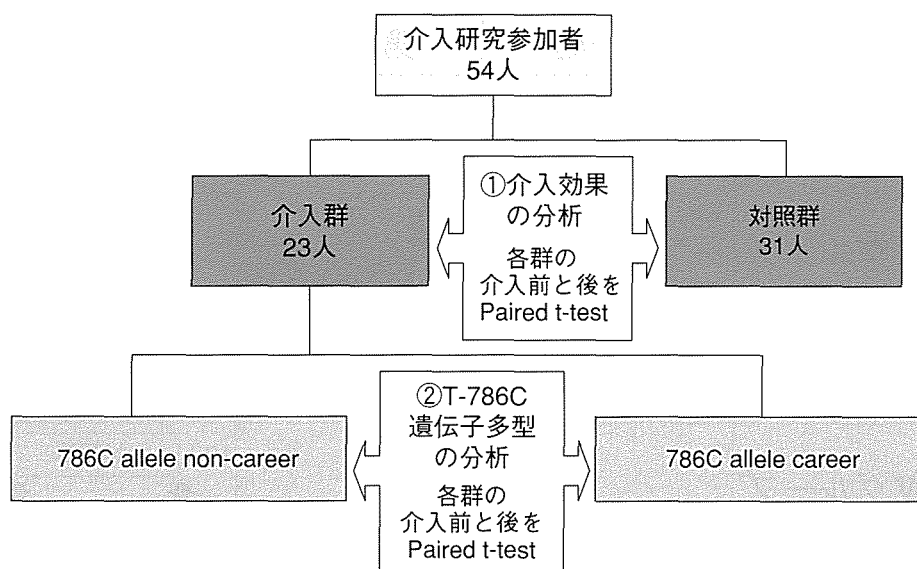


図2. 解析方法

表1 eNOS\* (T-786C) 遺伝子多型における遺伝子型の分布

遺伝子型	介入群	対照群
TT	17 (73.9%)	23 (74.2%)
TC	5 (21.7%)	7 (22.6%)
CC	1 (4.3%)	1 (3.2%)
-786C allele 頻度	15.2%	14.5%

\* : endothelial nitric oxide synthase

表中の数値：人数 (%)

TaqMan Probeを含む, ABI) を各0.125  $\mu$ l混ぜ合わせ, 混合液を作成する. 384穴プレートに混合液を各穴2.625  $\mu$ lずつ添加する. その後, 蒸留水 (Non Template Control), 合成オリゴマー (Positive Control), DNA (Sample) を指定の穴に2.375  $\mu$ lずつ添加し, 全量5  $\mu$ lの反応液を作る. 384穴プレートをABI PRISM 7900HTを用い, Absolute Quantification Assayでreal-time PCR反応にかける. 95°Cで10分間保持し, 92°Cで15秒間の熱変性と60°Cで1分間のアニーリング・進展反応を1サイクルとし, 40サイクルおこなった. PCR反応終了後, 同装置によって, Allelic Discrimination Assayを用いeNOS遺伝子多型解析をおこなった.

### 5. 統計解析方法

統計解析ソフトとして, SPSS11.0Jを用いた.  $\chi^2$ 検定を用い, 遺伝子型の頻度がHardy-Weinbergの法則を満たしているかを検討した. 図2に示したように, 統計解析は2段階でおこな

った. はじめに, ①介入効果を検討する目的で介入群と対照群を比較した. 介入群と対照群の介入期間開始時の検査項目の比較には, two sample *t*-testを用いた. 両群の介入期間前後の検査値の比較には, paired *t*-testを用いた. 次に, ②T-786C遺伝子多型による影響を検討する目的で, 介入群をT alleleホモ接合体 (-786C allele non-carrier) 群とT/C alleleヘテロ接合体+C alleleホモ接合体 (-786C allele carrier) 群に分類し, 2群を比較した. 介入前の-786C allele non-carrier群と-786C allele carrier群間の比較には, two sample *t*-testをおこなった. 各群の介入期間前後の検査値の比較には, paired *t*-testを用いた. なお, 有意水準は $p < 0.05$ とした.

### 結 果

解析対象者の特徴は, 第I期から第III期までをあわせると, 介入群は23名 (男性19名, 女性4名), 対照群は31名 (男性26名, 女性5名) であった.

表2 介入群とコントロール群の介入期間前の臨床的特徴の比較

	介入群 (n=23)	対照群 (n=31)	p value
身長	168.0±8.77	166.7±8.22	0.56
男：女	19：4	26：5	1
喫煙	喫煙なし：喫煙あり：禁煙=9：8：6	喫煙なし：喫煙あり：禁煙=13：9：9	0.902
飲酒	毎日飲酒：時々飲酒：飲まない=11：9：3	毎日飲酒：時々飲酒：飲まない=14：11：6	0.826
BMI	23.7±3.07	24.9±4.13	0.25
腹囲	86.5±10.12	87.5±11.09	0.74
体脂肪率	23.6±5.11	23.8±6.03	0.90
右上腕SBP	138±12.97	139±13.90	0.88
右上腕DBP	87±9.70	88±9.62	0.65
右baPWV	1526±129.79	1506±135.93	0.59
左baPWV	1503±111.81	1496±134.42	0.84
総baPWV	1538±125.72	1525±140.50	0.72
T.Chol	209±35.66	214±30.72	0.57
LDL-C	124±31.14	127±25.69	0.57
HDL-C	62±19.23	57±16.85	0.35
TG	144±97.88	160±103.83	0.56
FBS	101±14.39	98±10.80	0.33
インスリン	5.5±3.46	5.0±3.67	0.66
HbA1c	5.1±0.37	5.0±0.42	0.33
HOMA	1.42±1.01	1.23±0.92	0.48

BMI=body mass index, SBP=systolic blood pressure, DBP=diastolic blood pressure, baPWV=brachial ankle pulse wave velocity, T.chol=total cholesterol, LDL-C=low density lipoprotein cholesterol, HDL-C=high density lipoprotein cholesterol, TG=tryglycelide, FBS=fasting blood sugar, HbA1c=hemoglobin A1c, HOMA-R=insulin resistance by homeostasis model assessment

表1に、eNOS (T-786C) 遺伝子型の特徴を示した。介入群での-786T alleleと-786C alleleの頻度はそれぞれ84.8%と15.2%であった。介入群における遺伝子型の出現頻度は、T alleleホモ接合体が17名 (73.9%), T/C alleleヘテロ接合体が5名 (21.7%), C alleleホモ接合体が1名 (4.3%)であった。これらの遺伝子型の頻度はHardy-Weinbergの法則を満たしていた。

介入群と対照群の介入期間開始時の生活習慣と検査値を表2に示したが、介入開始時の生活習慣と検査値は、介入群と対照群間で有意差を認めなかった。各群の介入開始時と介入終了時の検査値を表3に示す。介入群では、介入により、BMI、腹囲、SBP、DBP、baPWV、T.Chol、LDL-C、FBS、HbA1c、HOMA-Rで有意に改善が認められた。対照群では、介入前後で、HbA1cに有意な改善を認めた。

表4に-786C allele non-carrierと-786C allele

carrierの介入開始時の生活習慣と検査値を示した。介入開始時の生活習慣と検査値は、-786C allele non-carrierと-786C allele carrier間で有意差を認めなかった。各群の介入開始時と介入終了時の検査値を表5に示したが、-786C allele non-carrierでは、介入により、BMI、腹囲、baPWV、LDL-C、HDL-C、HbA1cで有意な改善が認められた。-786C allele carrierでは、介入による有意な改善は認められなかった。

## 考 察

eNOS遺伝子多型のひとつであるeNOS (T-786C) 遺伝子多型で、-786C allele non-carrierと-786C allele carrierの運動を中心とした介入効果の差を検討するために、某事業所従事者54人を対象に介入研究をおこなった。

介入群23名におけるT-786C遺伝子多型の遺伝子型頻度とallele頻度は、日本人<sup>6,11)</sup>や漢民族<sup>12)</sup>と

表3 各群における介入期間前後比較

	介入群 (n=23)			対照群 (n=31)		
	介入期間前	介入期間後	p value	介入期間前	介入期間後	p value
BMI	23.7±3.07	23.1±3.00	<0.01	24.9±4.13	24.75±4.10	0.20
腹囲	86.5±10.12	83.8±10.06	<0.01	87.5±11.09	87.2±11.45	0.47
体脂肪率	23.6±5.11	21.5±4.98	<0.01	23.8±6.03	24.1±5.74	0.68
右上腕SBP	138±12.97	130±12.86	<0.01	139±13.90	135±13.01	0.05
右上腕DBP	87±9.70	82±11.26	<0.01	88±9.62	86±11.36	0.07
右baPWV	1526±129.79	1466±124.24	<0.01	1506±135.93	1481±164.07	0.22
左baPWV	1503±111.81	1455±125.57	0.03	1496±134.42	1465±157.00	0.09
総baPWV	1538±125.72	1477±127.72	0.01	1525±140.50	1492±165.60	0.11
T.Chol	209±35.66	199±33.78	0.04	214±30.72	213±32.13	0.68
LDL-C	124±31.14	114±27.81	0.01	127±25.69	128±31.46	0.92
HDL-C	62±19.23	64.70±17.70	0.16	57±16.85	62±21.94	0.12
TG	144±97.88	135±95.63	0.55	160±103.83	145±91.97	0.12
FBS	101±14.39	96±11.87	0.02	98±10.80	97±10.47	0.43
インスリン	5.5±3.46	4.0±1.79	0.07	5.0±3.67	5.3±2.56	0.73
HbA1c	5.1±0.37	4.9±0.35	<0.01	5.0±0.42	4.9±0.34	<0.01
HOMA-R	1.42±1.01	0.94±0.42	0.04	1.23±0.92	1.28±0.71	0.76

BMI=body mass index, SBP=systolic blood pressure, DBP=diastolic blood pressure, baPWV=brachial ankle pulse wave velocity, T.chol=total cholesterol, LDL-C=low density lipoprotein cholesterol, HDL-C=high density lipoprotein cholesterol, TG=tryglycelide, FBS=fasting blood sugar, HbA1c=hemoglobin A1c, HOMA-R=insulin resistance by homeostasis model assessment

は似通っていた。一方、白人における遺伝子型頻度と比較すると、白人よりもT alleleホモ接合体の頻度は高く、T/Cヘテロ接合体とC alleleホモ接合体の頻度は低かった<sup>13,14)</sup>。

本研究では、運動を中心とした介入をおこなった。平成16年国民健康・栄養調査報告によると、現在日本人の1日平均歩数は20代～50代で7500歩前後である。また、これまで特に運動をしておらず運動を開始する人の場合、低強度の運動（心拍数上昇が30%程度まで）を、1週間に1000kcalおこなうことで健康効果が得られる<sup>15)</sup>。そこで、本介入研究では、1日150kcalのウォーキング（約2500歩、20分）をおこなってもらうために、1日10000歩を目標としてウォーキングを勧めた。また、運動推奨と合わせて食事への注意喚起、禁煙指導、アルコール節制をおこなった。その結果、介入群において、体格指標（BMI、腹囲、体脂肪率）、血圧（SBP、DBP）、動脈硬化指標（baPWV）、脂質検査（T.Chol、LDL-C、HDL-C）、血糖検査（FBS）で改善が認められた。Moderate exerciseには過体重、高血圧、心疾患、

糖尿病発症のリスクを減らす効果があり<sup>15)</sup>、本研究でおこなった介入も上記にあげた指標を改善するのに十分効果的であった。

eNOS (T-786C) 遺伝子多型の-786C allele non-carrierでは介入によるbaPWV改善効果はみられたものの、-786C allele carrierでは介入によるbaPWVの改善効果はみられなかった。これまでの研究で、身体活動により、血管内皮細胞にかかるshear stressが増加し、NO産生量が増すことが報告されている<sup>16)</sup>。このことから、-786C allele carrierでは、eNOS遺伝子の転写活性が低下しているため、身体活動によりshear stressが増加しても、NO産生量が増えず、血管拡張を反映するbaPWVに改善効果がみられなかった結果になったと推測される。

また、動脈硬化指標であるbaPWV以外の体格指標、脂質指標、血糖指標についても、-786C allele non-carrierでは介入による改善がみられたが、-786C allele carrierでは介入による改善がみられず、改善効果に差が認められた。Ohtoshiら<sup>17)</sup>は、eNOS (T-786C) 遺伝子多型による血管拡張

表4 -786C allele non-carrierと-786C allele carrierの介入期間前の各種指標の比較

	786C allele non-carrier (n=17)	786C allele carrier (n=6)	p value
身長	168.4±8.95	167.1±8.97	0.78
男：女	14：3	5：1	0.96
喫煙	喫煙なし：喫煙あり：禁煙=8：4：5	喫煙なし：喫煙あり：禁煙=1：4：1	0.16
飲酒	毎日飲酒：時々飲酒：飲まない=8：7：2	毎日飲酒：時々飲酒：飲まない=3：2：1	0.92
BMI	23.9±3.03	23.1±3.4	0.60
腹囲	86.8±10.31	85.7±10.46	0.82
体脂肪率	24.2±4.98	22.2±5.68	0.44
右上腕SBP	138±13.21	140±13.40	0.79
右上腕DBP	86±10.17	89±8.61	0.51
右baPWV	1512±134.67	1565±116.79	0.41
左baPWV	1496±125.74	1524±60.97	0.61
総baPWV	1528±130.97	1566±115.82	0.54
T. Chol	209±34.48	208±42.32	0.95
LDL-C	125±33.12	121±27.19	0.78
HDL-C	59±18.38	69±21.33	0.28
TG	157±108.18	106±48.81	0.28
FBS	104±15.51	94±8.07	0.18
インスリン	5.7±3.66	4.8±3.00	0.58
HbA1c	5.1±0.40	5.0±0.30	0.52
HOMA	1.53±1.09	1.13±0.77	0.42

BMI=body mass index, SBP=systolic blood pressure, DBP=diastolic blood pressure, baPWV=brachial ankle pulse wave velocity, T.chol=total cholesterol, LDL-C=low density lipoprotein cholesterol, HDL-C=high density lipoprotein cholesterol, TG=tryglycelide, FBS=fasting blood sugar, HbA1c=hemoglobin A1c, HOMA-R=insulin resistance by homeostasis model assessment

障害がインスリン依存型グルコース取り込みの障害と関連していると報告している。eNOS (T-786C) 遺伝子多型とインスリン抵抗性との関連から、-786C allele carrierでは体格指標、脂質指標、血糖指標についても、介入による改善がみられなかった可能性が考えられた。

本研究の限界性については、第一点として、介入群で統計解析に用いた人数が少ない点である。特に、日本人においては、eNOS (T-786C) 遺伝子多型における-786C allele carrierの頻度が少ないため、より多くの人数を集めた介入をおこない、統計解析をおこなう必要がある。第二点として、2群の変化を比較する統計解析をおこなう手段である。本研究では、それぞれの群において、paired t-testをおこない、介入効果に有意差がみられたかを検定した。一方、直接増減量を2群間で直接比較したが、これには差がみられなかった。2群間を直接比較するには、限界の第一点で挙げ

たようにより多くの人数を集める必要がある。第三点として、動脈硬化指標としてbaPWVを用いた点である。baPWVは血管の中膜の機能的変化を表す。しかし、血圧に影響を受ける、外気温度に影響を受ける、測定者により影響を受ける、などにより数値の変動がある。その他、非侵襲的に動脈硬化に伴う内皮細胞の機能異常を測定する方法として血管内皮機能検査があるが、これもbaPWV同様変動が大きい。現在のところ、動脈硬化初期の機能的変化を測定する指標がなく、より正確性がある測定方法の開発が望まれる。第四点として、介入時期の季節性がある。介入時期により、身体活動のおこないやすさ、食事制限のしやすさ、基礎代謝量の変化があり調整が困難であった。

## 結 語

eNOS (T-786C) 遺伝子多型に注目し、-786C

表5 遺伝子型別の介入前後における各種指標の比較

	786C allele non-carrier (n=17)			786C allele carrier (n=6)		
	介入期間前	介入期間後	p value	介入期間前	介入期間後	p value
1日平均歩数	11733±4438.92			15700±6094.27		
BMI	23.9±3.03	23.4±2.99	0.01	23.1±3.4	22.2±3.14	0.17
腹囲	86.8±10.31	84.1±10.20	<0.01	85.7±10.46	83.0±10.54	0.18
体脂肪率	24.2±4.98	22.3±5.09	0.01	22.2±5.68	19.3±4.29	0.12
右上腕SBP	138±13.21	129±14.31	0.01	140±13.40	132±8.10	0.07
右上腕DBP	86±10.17	81±12.16	0.02	89±8.61	85±8.42	0.1
baPWV	1528±130.97	1458±134.10	0.02	1566±115.82	1530±98.14	0.36
T. Chol	209±34.48	198±34.32	0.06	208±42.32	201±35.22	0.44
LDL-C	125±33.12	115±27.87	0.04	121±27.19	114±30.27	0.23
HDL-C	59±18.38	63±17.60	0.04	69±21.33	71±18.05	0.83
TG	157±108.18	142±102.72	0.42	106±48.81	115±76.45	0.68
FBS	104±15.51	98±11.71	0.06	94±8.07	89±10.19	0.13
インスリン	5.7±3.66	4.2±1.91	0.12	4.8±3.00	3.5±1.44	0.39
HbA1c	5.1±0.40	4.9±0.39	<0.01	5.0±0.30	4.8±0.25	0.12
HOMA	1.53±1.09	1.00±0.45	0.08	1.13±0.77	0.76±0.27	0.33

BMI=body mass index, SBP=systolic blood pressure, DBP=diastolic blood pressure, baPWV=brachial ankle pulse wave velocity, T.chol=total cholesterol, LDL-C=low density lipoprotein cholesterol, HDL-C=high density lipoprotein cholesterol, TG=tryglycelide, FBS=fasting blood sugar, HbA1c=hemoglobin A1c, HOMA-R=insulin resistance by homeostasis model assessment

allele non-carrierと-786C allele carrierにおいて、運動を中心とした介入による動脈硬化改善効果の差を検討した。その結果、-786C allele carrierでは、運動を中心とした介入による動脈硬化改善効果は低かった。これらの結果は、eNOS (T-786C) 遺伝子多型を考慮した介入プログラムの必要性と、-786C allele carrierに対する予防指導の重要性を示唆していると思われる。

#### 文 献

- 1) 江頭健輔. 内皮細胞由来一酸化窒素の産生抑制による血管壁の炎症性増殖性病変の誘導とその機序. 実験医学 1998; 16: 718-724.
- 2) Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. Nature 1988; 333: 664-666.
- 3) Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. Pharmacol Rev 1991; 43: 109-142.
- 4) 森崎信尋, 山田信博, 佐藤靖史, 横出正之. 最新・分子動脈硬化学. 東京, メディカルレビュー社. 2000. p. 233-240.
- 5) 安藤譲二. ずり応力と内皮細胞の遺伝子発現調節. 細胞工学 1999; 18: 182-187.
- 6) Nakayama M, Yasue H, Yoshimura M, Shimasaki Y, Kugiyama K, Ogawa H, Motoyama T, Saito Y, Ogawa Y, Miyamoto Y, Nakao K. T<sup>-786</sup>→C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm. Circulation 1999; 99: 2864-70.
- 7) Song J, Yoon Y, Park KU, Park J, Hong YJ, Hong SH, Kim JQ. Genotype-specific influence on nitric oxide synthase gene expression, protein concentrations, and enzyme activity in cultured human endothelial cells. Clin Chem 2003; 49: 847-852.
- 8) Wang J, Dudley D, Wang XL. Haplotype-specific effects on endothelial NO synthase promoter efficiency: modifiable by cigarette smoking. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002; 22: e1-e4.



- 9) Rossi GP, Cesari M, Zanchetta M, Colonna S, Maiolino G, Pedon L, Cavallin M, Maiolino P, Pessina AC. The T-786C endothelial nitric oxide synthase genotype is a novel risk factor for coronary artery disease in Caucasian patients of the GENICA study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 930-937.
- 10) 小澤利男, 増田善昭: 脈波速度. 第1版, 東京, メジカルビュー社. 2002. p. 33-34.
- 11) Ohtoshi K, Yamasaki Y, Gorogawa S, Hayaishi-Okano R, Node K, Matsuhisa M, Kajimoto Y, Hori M. Association of -786T-C mutation of endothelial nitric oxide synthase gene with insulin resistance. *Diabetologia* 2002; 45: 1594-1601.
- 12) Zhao Q, Su SY, Chen SF, Li B, Gu DF. Association study of the endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms with essential hypertension in northern Han Chinese. *Chin Med J* 2006; 119: 1065-1071.
- 13) Nagasaki S, Metzger IF, Souza-Costa DC, Marroni AS, Uzuelli JA, Tanus-Santos JE. eNOS genotype is without effect on circulating nitrite/nitrate level in healthy male population. *Thromb Res* 2005; 115: 375-379.
- 14) Hyndman ME, Parsons HG, Verma S, PJ, Edworthy S, Jones C, Lonn E, Carbonneau F, Anderson TJ. The T-786→C mutation in endothelial nitric oxide synthase is associated with hypertension. *Hypertension* 2002; 39: 919-922.
- 15) Ignarro LJ, Balestrieri ML, Napoli C. Nutrition, physical activity, and cardiovascular disease: an update. *Cardiovasc Res* 2007; 73: 326-340.
- 16) Sessa WC, Pritchard K, Seyedi N, Wang J, Hintze TH. Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. *Circ Res* 1994; 74: 349-353.