

# 鶴岡発 生活習慣病の予防法確立でコホート研究 住民1万人を対象に「鶴岡みらい健康調査」

慶應義塾大学が主導し、35～74歳の約10,000人を対象に25年間フォローするコホート研究「鶴岡みらい健康調査」が2012年4月、山形県鶴岡市でスタートした。質量分析法を応用した様々な手法で低分子の代謝産物を網羅的に解析する「メタボローム解析技術」を取り入れた世界初のコホート調査。メタボローム解析技術の新規性・独自性を生かしつつ、日本多施設共同コホート研究であるJ-MICCスタディ（愛知県、2005年スタート）や山形大学の分子疫学コホート研究（2010年スタート）などの他の研究とも連携し、より大きな成果を目指す。新規バイオマーカーの特定や疾患リスクのスクリーニングといった将来的な医療への応用に向けて、大きな一歩を踏み出した。

## ゴールは「エビデンス構築」と「地域コミュニティの活性化」

「鶴岡みらい健康調査」は、慶應義塾大学、市立荘内病院、鶴岡地区医師会、鶴岡市、庄内保健所などとの連携により、国内ガイドラインへの波及や世界へのアウトカムの発信など、医学的なエビデンス構築と、健康面でのサポートを介した活力ある地域づくりの両方をゴールに見据えてスタートした(図1)。調査では、がん、脳卒中、心臓病、糖尿病などの生活習慣病のほか、高齢社会で問題となる認知機能、運動器・感覚機能等、生活習慣や環境と遺伝子との相互作用に起因する様々な疾患や機能低下についても明らかにする。

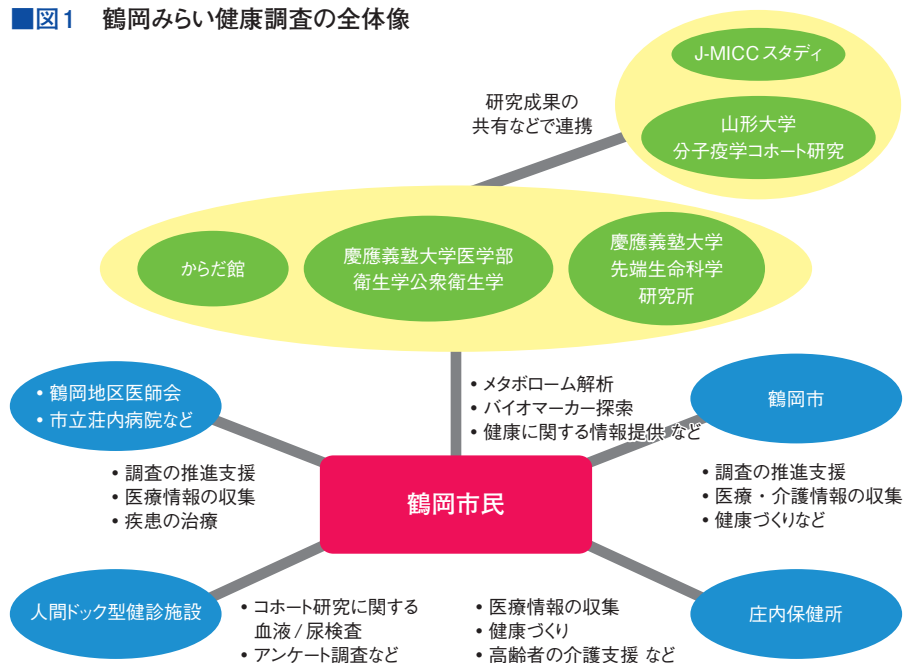
もともと2001年に設立されメタボローム解析技術を有する慶應義塾大学先端生命科学研究所(Institute for Advanced Biosciences, IAB)が地域の支援を得て大きな成果を上げていること、医療・健康に関する情報が

得られる場として2007年に同大学が開設した「からだ館」を拠点とした市民との交流があったこと、庄内地域は全国平均に比べて心疾患や脳血管疾患のリスクが高く(図2)、予防・早期発見の意義が高かったことなどが同市でコホート研究を行う背景と

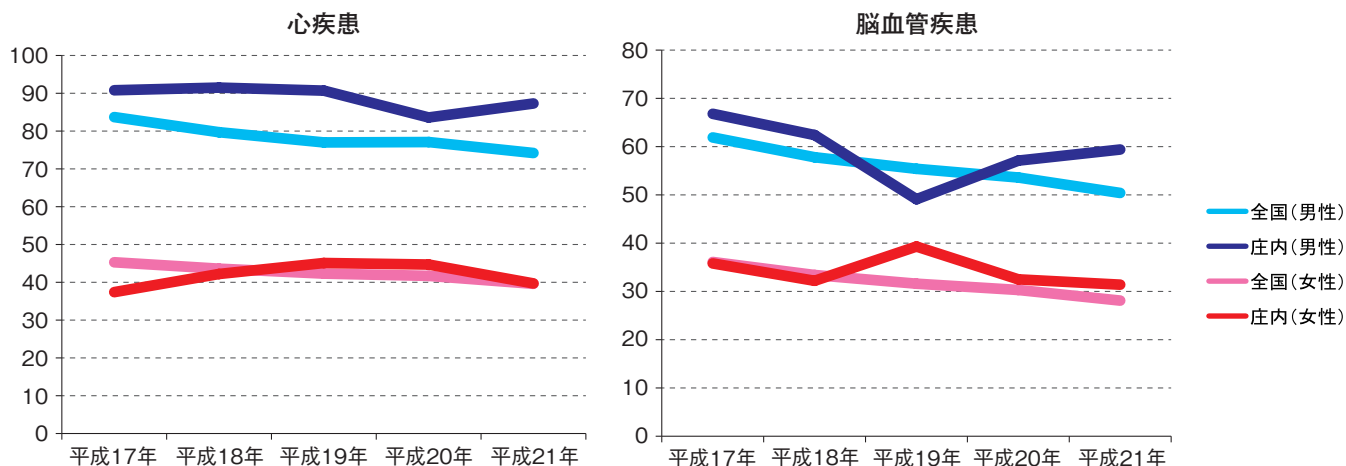
なった。研究を主導する慶應義塾大学は学内のナレッジを活かし、従来の枠に留まらず医学部・IAB・環境情報学部をはじめ多領域の力を結集してプロジェクトに挑む。

初年度の調査の対象となるのは、鶴岡地区医師会の健診施設「荘内地

■図1 鶴岡みらい健康調査の全体像



■図2 庄内地区の心血管イベントリスク（年齢調整死亡率、人口10万対）



全国「人口動態統計」、山形県及び庄内は総合支庁保健企画課調べ  
H17年の全国と山形県の数値は、厚生労働省「都道府県別に見た死亡の状況」より作成

区健康管理センター」で人間ドック健診を受診する35～74歳の鶴岡市民。趣旨に同意した市民を対象に、人間ドック時の血液と尿を少し余分に採取するほか、生活習慣に関わるアンケートへの協力を依頼する。参加者は通常のドック健診の費用のみで、疫学調査に関する費用は無料。2013年度以降は鶴岡市の他の健診施設にも拡大する予定だ。

### 高い同意取得率を維持

「鶴岡みらい健康調査」は、医学部衛生学公衆衛生学教室が2004年からスタートさせた高崎市倉渕町の「高齢者の機能評価に関するコホート研究」や、三宅島島民への「リスクアセスメント調査」の経験が活かされている。

倉渕町のコホート研究の目的は2つ。ひとつ目は「健康日本21」を、どう地域の具体的な活動として根付かせるか、地域のアクションプラン

策定と実行をサポートすること。ふたつ目は、全戸訪問調査や健診で得た情報を、たとえば「客観的指標を用いた視力／聴力低下と抑うつ、手段的日常生活動作低下、自覚的健康度低下との関係」をテーマとしたエビデンスを世界に発信し、将来的な地域住民の健康施策に役立てる、というもの。これまでに、和文1報、英文14報の論文化の実績がある。全戸訪問調査は慶應義塾大学のスタッフと民生委員の協業で行い、追跡率約100%を維持するコホート研究として現在も継続している。

三宅島の調査は、三宅島噴火後の島民帰島に関するリスク・コミュニケーション\*を目的にスタートした。帰島後の継続的な健康調査とリスクアセスメントを行い、予想されるリスクの開示と対応策について市民と情報共有する活動を続けている。これらの経験がベースとなり「鶴岡みらい健康調査」は、同意取得率9割近く、同意者数1,820人（2012年

7月時点）と順調に立ち上がった。慶應義塾大学医学部の原田成氏は、「倉渕町や三宅島におけるコホート研究の計画・実施・論文化に至るまでの実績と、地域住民との関係づくりの経験が生きている。そして何より、鶴岡の皆さんの暖かい協力ですべて素晴らしいスタートを切ることができた」と評価する。

### メタボローム解析を用いた初のコホート

調査では、体の細胞内の動きを網羅的に測定できる最先端の「メタボローム解析技術」を用いて生活習慣病予防に有効な新規バイオマーカー等を探索する。「メタボローム解析」では生体内に存在する約3,000の代謝物質を質量分析など様々な手法を用いて網羅的、かつ、一括解析することができる。生体内の低分子物質を定量的に記述・描写することで、いま体内で何が起きているか、活動

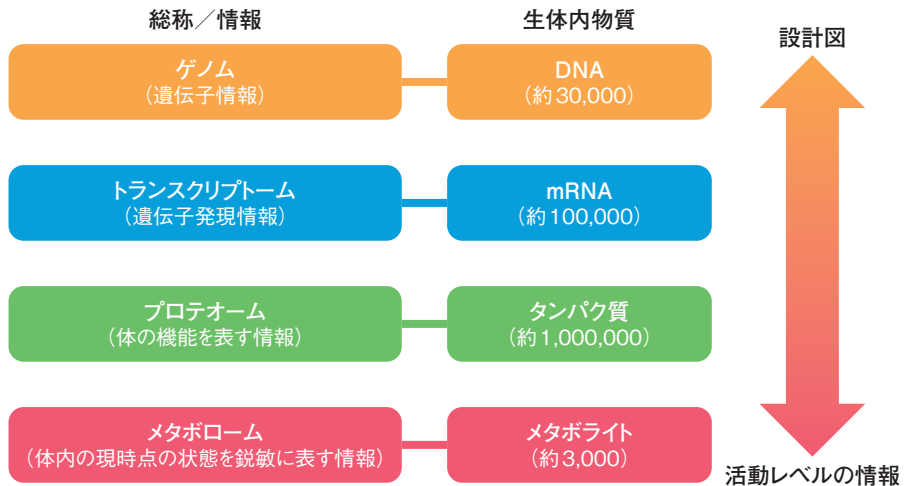
\*：企業が最終消費者や地域住民、地域行政に対して様々なリスク情報を開示、共有するための広報活動のこと。

レベルの状態を鋭敏に捉えることができるシステムバイオロジーとして注目を集めている。

メタボロームは、よりゲノムに近いトランスクリプトーム (mRNA) や、プロテオーム (タンパク質) とも関連しているが、トランスクリプトームは遺伝子発現情報、プロテオームは体の機能そのものを表すのに対し、メタボロームは遺伝要因のみならず、地理的条件や生活習慣などの環境要因との交互作用の結果である現在の体の状態が鋭敏に表現される (図3)。また、ゲノムコホートの場合には50~100万人規模のサンプルが必要になるのに対し、メタボロームコホートは1万人規模と、より現実的な研究デザインが組める点も魅力である。

これまでのメタボローム解析の疫学研究への応用としては、血圧に関する国際的な共同研究であるINTERMAP (International Study of Macro-Micro nutrients and Blood Pressure / Nature, 2008) 研究の一貫として、NMR (核磁気共鳴分光法) を用いた尿中代謝産物と血圧との関係が検討されている。一方、「鶴岡みらい健康調査」では、より感度が高く詳細な情報が得られ

■図3 メタボロームの位置づけ



るCE-MS (キャピラリー電気泳動-質量分析法) を採用し、血中および尿中の代謝物を分析する。このタイプのメタボローム解析疫学研究は未だ世界でも類を見ない。

将来的な医療への応用の可能性としては、「ひとり一人の身体の状態に合わせた予防法を提案する“テーラーメイド予防”を実現したい」(原田氏) と話す (図4)。

成果は地域の健康づくりへ

「鶴岡みらい健康調査」が目指すところは、最先端の医学研究という側面のみにとどまらない。「地域へ

の還元・貢献にも同じくらい重きを置いており、短期的・長期的視点での具体的なアクションプランを計画中」と同大学の武林亨氏は説明する。

短期的には、早ければ2012年中に市民への報告会や、調査結果に基づいた情報提供、具体的には講演や双方向のワークショップの開催、健康づくり推進事業として平成9年度から市のプロジェクトとしてスタートした「鶴岡市健康なまちづくり推進協議会」との情報交換をはじめ。

長期的には、鶴岡市と連携して、コホート研究で得られたデータを活用した健康施策の策定・実施に関与する見通しだ。

■図4 将来的な予防医療への可能性

**現状** 潜在するリスクを見つけれない。高血圧状態に移行したら介入。

診察室血圧が  
収縮期 125mmHg  
拡張期 83mmHg\*  
のAさん (50歳) の場合

Dr.

**将来** リスクを特定し、リスク回避のためのソリューションを未然に提案できる。

健診検査は正常でしたが、メタボロームパターンを見ると、近い将来疾患Aになるリスクが高いです。ももとの体質に加え、肉類の多い食生活と、不規則な睡眠時間によるものです。肉類の摂取を減らし、規則的な睡眠を心掛けることで、リスクを下げられます。一年間生活習慣の改善に取り組めば、メタボロームパターンにも反映されるので、頑張りましょう。

Dr.

\*: 日本高血圧学会「高血圧治療ガイドライン2009」では「正常血圧」に分類されます。