

令和 6 年 5 月 1 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2017～2021

課題番号：17H01553

研究課題名（和文）血液および尿のメタボローム解析と食習慣と血圧との相互関係に関する疫学研究

研究課題名（英文）Epidemiologic research on the association between dietary habits, blood pressure, and metabolomics of blood and urine.

研究代表者

上島 弘嗣 (Ueshima, Hirotugu)

滋賀医科大学・NCD疫学研究センター・特任教授

研究者番号：70144483

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 32,000,000円

研究成果の概要（和文）：1996-99年実施の栄養と血圧に関する国際共同研究INTERMAP研究（中国、日本、英国、米国の17集団、40-59歳男女4,680人）の副研究INTERLIPID研究（日本在住日本人4集団とハワイ在住日系米人1集団の計5集団、1412人）の空腹時血清検体を用いたメタボローム解析を共同研究機関の英国Imperial College Londonで実施した。COVID-19により遅れが生じたが、最終的にはNMRとLC-MSによるメタボローム測定を終えた。日米差、食・生活習慣、循環器疾患に関連するメタボロームやバイオマーカー探索を実施し、今後も若手研究者らが解析できるデータベース基盤を構築した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、英国Imperial College Londonで測定済みのINTERMAP尿中代謝物データベースに、新たに日本主導のINTERLIPID対象者の血中代謝物データベースを付加した点に学術的意義がある。また、この長年の4か国間の国際共同研究を通じて培ってきた歴史と研究者間の信頼関係に社会的意義がある。今後、メタボロームをはじめとした栄養、血圧、循環器疾患に関する新たな解析を、若手研究者らが行うためのデータベース整備および国際人材交流を通じたさらなる研究発展に繋がる基盤を構築できたと考えている。

研究成果の概要（英文）：The INTERLIPID study (1412 participants in 5 cohorts: 4 Japanese in Japan and 1 Japanese American in Hawaii) is a sub-study of the INTERMAP study (4,680 men and women aged 40-59 years in 17 cohorts from China, Japan, UK, and USA), an international collaboration on nutrition and blood pressure conducted in 1996-99. Metabolomic analysis of their fasting serum samples was conducted at the collaborating institution, Imperial College London, U.K. Although there were delays due to COVID-19, metabolomic measurements by NMR and LC-MS were eventually completed. Metabolome and biomarker searches related to Japan-US differences, diet/lifestyle, and cardiovascular disease were conducted, and a frame of database infrastructure was established that young researchers can analyze in the future.

研究分野：疫学、公衆衛生学、循環器疾患、血圧

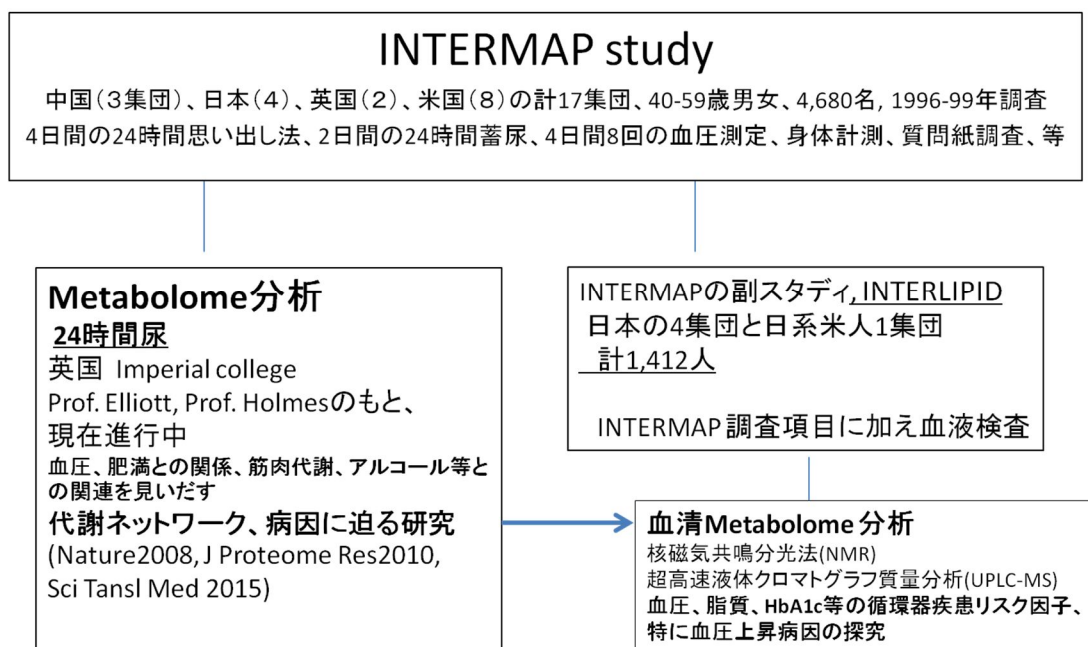
キーワード：国際共同研究 メタボローム 疫学 公衆衛生学 非感染性疾患 循環器疾患 血圧

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

高齢者の健康や自立を障害する要因の代表は高血圧から生じる動脈硬化性疾患、取り分けわが国に多い脳卒中である( Ueshima H, et al. *Circulation* 2008 )。脳卒中発症危険因子の中では、高血圧が最も人口寄与危険度が高い( Takashima N, et al. *J Hypertens* 2012 )。血圧の上昇と関連する要因として、肥満、食塩、アルコールが、低下要因としては、身体活動、カリウム(K)、カルシウム(Ca) 摂取などが知られている。栄養と血圧に関する国際共同研究、International Study of Macro/Micronutrients and Blood Pressure (INTERMAP)は、食塩、K、アルコール等の確立したもの以外の食品、栄養素と血圧との関連を総合的に明らかにする目的で、主任研究者 J Stamler, P Elliott のもと、中国、日本、英国、米国の 17 集団、40-59 歳男女 4,680 人に対して、4 日間の 24 時間思い出し法による栄養調査、2 日間の 24 時間蓄尿、4 日間の 8 回の血圧測定、詳細な生活習慣に関する質問、身体計測等が実施された( Stamler J, et al. *J Hum Hypertens* 2003 )。申請者は、日本の 4 集団( 1,145 名 )の研究代表者として参加した(下図)。INTERMAP 研究では、計画時の仮説に基づき、血圧と関連する多くの食品や栄養素との関連、24 時間尿中 Na,K,Ca,P と血圧との関連を報告してきた。さらに、24 時間蓄尿の標本を用いて、メタボローム分析を行い、尿中微量代謝産物によって 17 集団の男女の特性を分類できることを明らかにした。そして、多変量解析において、血圧と alanine とに正の関連が、hippurate と負の関連があること、これらが食事や腸内細菌環境、遺伝子と総合的に関連していることを見いだした(Holmes E, et al. *Nature* 2008)。このメタボローム解析は、ゲノムにおける Genome-Wide Association Study(GWAS)と同様に Metabolome-Wide Association Study (MWAS)が可能であり( Chadeau-Hyam M, et al. *J Proteome Res* 2010 )。これによって、高血圧の詳細な病因解明に役立つ可能性を指摘した(同 *Nature* 2008)。上記の研究に加え、INTERMAP 研究の副研究として日本の 4 集団とハワイ在住の日系米人 1 集団(計 1,412 名)に対して採血を行い、循環器疾患の危険因子に関連する血液化学検査が実施された(INTERLIPID)。その際、将来の分析のために保存された血清を用いて、血中メタボロームを分析する。

研究概要図



2. 研究の目的

申請者は、1996-99 年に実施された栄養と血圧に関する国際共同研究、INTERMAP (主任研究者 Stamler, Elliott 両教授)に、日本の 4 集団の研究代表者として参加した。INTERMAP は中国、日本、英国、米国の 17 集団、40-59 歳男女 4,680 人に高度な標準化を達成して、4 日間の 24 時間思い出し法による栄養調査、2 日間 24 時間蓄尿、4 日わたる 8 回の血圧測定、質問紙調査等を実施した。これまでに、栄養と血圧との関係、24 時間尿中のメタボロームと血圧との関係については多くの論文が公表されてきた。これに加えて、日本とハワイの 5 集団( 1,412 名 )では血液が保存されているが、これを用いて英国 Imperial College にて血液中のメタボローム分析を行い、尿中のメタボローム、栄養調査等と合わせ、血圧上昇に関わる病因を解明し、新たな高血圧の予防と治療方法を探究する。

### 3. 研究の方法

栄養と血圧に関する国際共同研究、INTERMAP の副研究であり、日本在住日本人とハワイ在住日系人の血液検査を含む研究である INTERLIPID 研究の 1,412 人の血液サンプルを用い、食生活や栄養素摂取、生活習慣を客観的な指標として把握することを目的として、血清中の metabolome を核磁気共鳴分光法 (NMR) および超高速液体クロマトグラフ質量分析 (UPLC-MS) を用いて分析する。得られたスペクトルを用いて代表的な代謝物データベースである Human Metabolome Database 等を用いて代謝物を同定し、高血圧等の循環器疾患危険因子との関連を検討する。

#### 【調査内容】

#### 1. 核磁気共鳴分光法 (1H NMR) を用いた metabolome 解析

INTERLIPID 研究の日本在住日本人とハワイ在住日系人の 1,412 人分の血清サンプルについて、Bruker Avance III HD 600 MHz spectrometer を用いて、リポタンパク質、アミノ酸 (アラニン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、イソロイシン、プロリン、バリン等)、糖質の代謝物 (グリセロール等) などの血清 metabolome を、非標的に測定する。測定方法は、MRC-NIHR National Phenome Centre にて妥当性が検証された方法を用いる。

#### 2. 超高速液体クロマトグラフ質量分析計 (UPLC-MS) を用いた metabolome の質量分析

INTERLIPID 研究の日本在住日本人とハワイ在住日系人の 1,412 人分の血清サンプルについて、親水性相互作用クロマトグラフィー (HILIC) を用いてサンプルを分離し、Waters の UPLC-QTQP Premier、TriVersa NanoMate (Advion NanoMate, Ithaca, NY) を用いて直接質量分析法 (DIMS) にて、カルニチンおよび誘導体、アミノ酸、炭水化物、ヌクレオシド誘導体、グルクロニド、胆汁などの metabolome を測定する。

#### 3. 代謝物の構造解析および同定

1H NMR および HPLC-MS データによる分析および一連の統計ツールを用いて、CVD のリスク因子に関連する代謝物を探る。分子構造とスペクトルの識別情報を抽出するために、Statistical Total Correlation Spectroscopy (STOCSY) や Subset Optimization by Reference Matching (STORM) のような統計的相関アルゴリズムのセットを適用する。検出ピークに対する代謝物の同定は、代表的なスペクトルデータベース Human Metabolome Database (HMDB), Biological Magnetic Resonance Data Bank, METLIN and Madison Metabolomics Consortium Database を用いて行う。代謝物の同定は非標的 metabolome 解析において最も時間のかかるステップである。ヒト血清から同定可能な metabolome は、下記サイトで参照可能である。Serum Metabolome Database (SMDB: [http:// www.serummetabolome.ca](http://www.serummetabolome.ca))。

### 4. 研究成果

本研究で得た成果は、主に以下である。

- ・英国 Imperial College London で測定済みの INTERMAP 尿中代謝物データベースに、新たに日本主導の INTERLIPID 対象者 (日本人および日系米人) の血清検体 1,307 人分のメタボロームを測定し (NMR: lipoproteins (BI-LISA) + small molecules (BI-QUANT-PS)、および LC-MS (HPOS): untargeted intensities + annotated intensities (PeakPanther) )、INTERMAP 尿中代謝物データベースに INTERLIPID 血中代謝物のビッグデータベースを突合した。
- ・INTERMAP/INTERLIPID 国際共同研究を通じて、疫学研究者間の信頼関係と国際疫学研究の歴史を構築した。
- ・上記を通じて、今後若手研究者らがメタボロームをはじめとした栄養、血圧、循環器疾患に関する新たな解析を行うためのデータベース整備および国際人材交流を通じたさらなる研究発展に繋がる基盤を構築できたと考えている。
- ・得られた具体的成果として、日本在住日本人 4 集団とハワイ在住日系米人 1 集団を最も差別化した血清リポたんぱく質は最小径 HDL4 (High-density lipoprotein 4) 濃度であった。HDL4 濃度は男女ともに日本人より日系米人で高く、反対に最大径 HDL1 濃度は日本人が日系米人より高かった。これらの濃度差に寄与する環境因子として魚由来オメガ 3 脂肪酸が検出され、日本人の豊富な魚摂取量が HDL 直径の大きさの要因の一つとして考えられた (Okami Y, Ueshima H, et al. *J Atheroscler Thromb.* 2023)。また、魚摂取は望ましい血中リポドームファイルを示し、これが血圧に関与することが示唆された (論文投稿中)。今後さらに詳細な解析を行っていく予定である。

#### ・当初計画との違い

計画時より、INTERLIPID の血清サンプルの metabolome 分析を 3 年にわたって行う予定であった。しかし、下記理由により、研究進捗の大幅な遅れおよび測定代謝物の不足があった。

測定予定の血液検体が保管されていたハワイ大学の担当者による必要書類作成がなかなか実施されず、測定先のロンドンへの輸送手続きおよび事務関連作業に遅れが生じた (2017-2018 年度)。

COVID-19 感染拡大およびそれに伴うロックダウンによる制限により、英国 Imperial College London でのメタボローム測定作業が一時停止となった (2019-2020 年度)。

により、LC-MSによるメタボローム測定に遅れが生じ、Imperial College Londonの共同研究者の来日や訪英が困難となり、国際学会が延期された(2019-2020年度)。測定先の英国 Imperial College Londonにて検体管理を行っていた主研究者が所属機関を退職したため、以前同機関に所属していた他の研究協力者が検体の管理を行うことになった。それに伴い、その研究者が現在所属している University of Reading への検体移送や、検体管理者の追加に係る本学倫理審査変更手続きに時間を要した。(2021-2022年度)未測定物質の再測定を依頼したが、先方の機器故障があり、本助成期間中は未測定のまま終了した(2022-2023年度) 機器は修理されたため、今後測定可能(2024年度以降)。

・本助成期間中(2017-2023年)に報告された原著論文を以下に記す。

1: Okami Y, Chan Q, Miura K, Kadota A, Elliott P, Masaki K, Okayama A, Okuda N, Yoshita K, Miyagawa N, Okamura T, Sakata K, Saitoh S, Sakurai M, Nakagawa H, Stamler Deceased J, Ueshima H. Small High-Density Lipoprotein and Omega-3 Fatty Acid Intake Differentiates Japanese and Japanese-Americans: The INTERLIPID Study. *J Atheroscler Thromb*. 2023 Aug 1;30(8):884-906. doi: 10.5551/jat.63762. Epub 2022 Nov 3. PMID: 36328528; PMCID: PMC10406687.

2: Miyagawa N, Sekikawa A, Miura K, Evans RW, Okuda N, Fujiyoshi A, Yoshita K, Chan Q, Okami Y, Kadota A, Willcox B, Masaki K, Rodriguez B, Sakata K, Nakagawa H, Saitoh S, Okayama A, Kuller LH, Elliott P, Stamler J, Ueshima H; INTERLIPID and the INTERMAP Research Groups. Circulating plasma phospholipid fatty acid levels as a biomarker of habitual dietary fat intake: The INTERMAP/INTERLIPID Study. *J Clin Lipidol*. 2023 Jan-Feb;17(1):131-141. doi: 10.1016/j.jacl.2022.11.003. Epub 2022 Nov 17. PMID: 36463085.

3: Salman E, Kadota A, Okami Y, Kondo K, Yoshita K, Okuda N, Nakagawa H, Saitoh S, Sakata K, Okayama A, Chan Q, Elliott P, Stamler J, Ueshima H, Miura K; INTERMAP Research Group. Investigation of the urinary sodium-to-potassium ratio target level based on the recommended dietary intake goals for the Japanese population: The INTERMAP Japan. *Hypertens Res*. 2022 Dec;45(12):1850-1860. doi: 10.1038/s41440-022-01007-x. Epub 2022 Nov 8. PMID: 36344663; PMCID: PMC9659487.

4: Matsumoto-Yamauchi H, Kondo K, Miura K, Tanaka-Mizuno S, Segawa H, Ohno S, Miyagawa N, Zaid M, Okami Y, Okuda N, Nakagawa H, Sakata K, Saitoh S, Okayama A, Yoshita K, Chan Q, Masaki K, Elliott P, Stamler J, Ueshima H; INTERLIPID Research Group. Relationships of Alcohol Consumption with Coronary Risk Factors and Macro- and Micro-Nutrient Intake in Japanese People: The INTERLIPID Study. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2021;67(1):28-38. doi: 10.3177/jnsv.67.28. PMID: 33642462.

5: Aljuraiban G, Chan Q, Gibson R, Stamler J, Daviglius ML, Dyer AR, Miura K, Wu Y, Ueshima H, Zhao L, Van Horn L, Elliott P, Oude Griep LM; INTERMAP Research Group. Association between plant-based diets and blood pressure in the INTERMAP study. *BMJ Nutr Prev Health*. 2020 Jul 8;3(2):133-142. doi: 10.1136/bmjnp-2020-000077. PMID: 33521522; PMCID: PMC7841826.

6: Okuda N, Okayama A, Miura K, Yoshita K, Miyagawa N, Saitoh S, Nakagawa H, Sakata K, Chan Q, Elliott P, Ueshima H, Stamler J. Food Sources of Dietary Potassium in the Adult Japanese Population: The International Study of Macro-/Micronutrients and Blood Pressure (INTERMAP). *Nutrients*. 2020 Mar 17;12(3):787. doi: 10.3390/nu12030787. PMID: 32192157; PMCID: PMC7146396.

7: Gibson R, Lau CE, Loo RL, Ebbels TMD, Chekmeneva E, Dyer AR, Miura K, Ueshima H, Zhao L, Daviglius ML, Stamler J, Van Horn L, Elliott P, Holmes E, Chan Q. The association of fish consumption and its urinary metabolites with cardiovascular risk factors: the International Study of Macro-/Micronutrients and Blood Pressure (INTERMAP). *Am J Clin Nutr*. 2020 Feb 1;111(2):280-290. doi: 10.1093/ajcn/nqz293. Erratum in: *Am J Clin Nutr*. 2020 Apr 1;111(4):919. PMID: 31782492; PMCID: PMC6997096.

8: Zhou L, Stamler J, Chan Q, Van Horn L, Daviglius ML, Dyer AR, Miura K, Okuda N, Wu Y, Ueshima H, Elliott P, Zhao L; INTERMAP Research Group. Salt intake and prevalence of overweight/obesity in Japan, China, the United Kingdom, and the United States: the INTERMAP Study. *Am J Clin Nutr*. 2019 Jul 1;110(1):34-40. doi: 10.1093/ajcn/nqz067. PMID: 31111867; PMCID: PMC6599742.

9: Wen X, Zhou L, Stamler J, Chan Q, Van Horn L, Daviglius ML, Dyer AR, Elliott P, Ueshima H, Miura K, Okuda N, Wu Y, Zhao L. Agreement between 24-h dietary recalls and 24-h urine collections for estimating sodium intake in China, Japan, UK, USA: the International Study of Macro- and Micro-nutrients and Blood Pressure. *J Hypertens*. 2019 Apr;37(4):814-819. doi: 10.1097/HJH.0000000000001941. PMID: 30817463; PMCID: PMC6690055.

10: Takashima N, Ohkubo T, Miura K, Okayama A, Okuda N, Nakagawa H, Saito S, Sakata K, Choudhury SR, Miyagawa N, Chan Q, Zhao L, Elliott P, Ueshima H, Stamler J; INTERMAP Study Group. Factors associated with intra-individual visit-to-visit variability of blood pressure in four countries: the INTERMAP study. *J Hum Hypertens*. 2019 Mar;33(3):229-236. doi: 10.1038/s41371-018-0129-z. Epub 2018 Nov 12. PMID: 30420643; PMCID: PMC6591717.

11: Okami Y, Ueshima H, Nakamura Y, Okuda N, Nakagawa H, Sakata K, Saitoh S, Okayama A, Yoshita K, R Choudhury S, Chan Q, Elliott P, Stamler J, Miura K; INTERMAP and INTERLIPID Research Groups. The Relationship of Dietary Cholesterol with Serum Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Confounding by Reverse Causality: The INTERLIPID Study. *J Atheroscler Thromb*. 2019 Feb 1;26(2):170-182. doi: 10.5551/jat.43075. Epub 2018 Jun 9. PMID: 29887537; PMCID: PMC6365148.

12: Zaid M, Miura K, Okayama A, Nakagawa H, Sakata K, Saitoh S, Okuda N, Yoshita K, Choudhury SR, Rodriguez B, Masaki K, Willcox B, Miyagawa N, Okamura T, Chan Q, Elliott P, Stamler J, Ueshima H; INTERLIPID and INTERMAP Research Groups. Associations of High-Density Lipoprotein Particle and High-Density Lipoprotein Cholesterol With Alcohol Intake, Smoking, and Body Mass Index - The INTERLIPID Study. *Circ J*. 2018 Sep 25;82(10):2557-2565. doi: 10.1253/circj.CJ-18-0341. Epub 2018 Aug 21. PMID: 30135319; PMCID: PMC6688485.

13: Stamler J, Chan Q, Daviglius ML, Dyer AR, Van Horn L, Garside DB, Miura K, Wu Y, Ueshima H, Zhao L, Elliott P; INTERMAP Research Group. Relation of Dietary Sodium (Salt) to Blood Pressure and Its Possible Modulation by Other Dietary Factors: The INTERMAP Study. *Hypertension*. 2018 Apr;71(4):631-637. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09928. PMID: 29507099; PMCID: PMC5843536.

14: Okuda N, Okayama A, Miura K, Yoshita K, Saito S, Nakagawa H, Sakata K, Miyagawa N, Chan Q, Elliott P, Ueshima H, Stamler J. Food sources of dietary sodium in the Japanese adult population: the international study of macro-/micronutrients and blood pressure (INTERMAP). *Eur J Nutr*. 2017 Apr;56(3):1269-1280. doi: 10.1007/s00394-016-1177-1. Epub 2016 Feb 22. PMID: 26903049; PMCID: PMC6697107.

15: Koyama T, Yoshita K, Okuda N, Saitoh S, Sakata K, Okayama A, Nakagawa H, Miyagawa N, Miura K, Chan Q, Elliott P, Stamler J, Ueshima H. Overall nutrient and total fat intake among Japanese people: The INTERLIPID Study Japan. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2017;26(5):837-848. doi: 10.6133/apjcn.072016.11. PMID: 28802293; PMCID: PMC6556773.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 23件／うち国際共著 23件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Gibson Rachel, Aljuraiban Ghadeer S., Oude Griep Linda M., Vu Thanh-Huyen, Steffen Lyn M., Appel Lawrence J., Rodriguez Beatriz L., Daviglius Martha L., Elliott Paul, Van Horn Linda, Chan Queenie	4. 巻 42
2. 論文標題 Relationship of calcium and magnesium intakes with the dietary approaches to stop hypertension score and blood pressure: the International Study of Macro/micronutrients and Blood Pressure	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Hypertension	6. 最初と最後の頁 789 ~ 800
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/HJH.0000000000003648	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Okami Yukiko, Chan Queenie, Miura Katsuyuki, Kadota Aya, Elliott Paul, Masaki Kamal, Okayama Akira, Okuda Nagako, Yoshita Katsushi, Miyagawa Naoko, Okamura Tomonori, Sakata Kiyomi, Saitoh Shigeyuki, Sakurai Masaru, Nakagawa Hideaki, Stamler (deceased) Jeremiah, Ueshima Hirotsugu	4. 巻 30
2. 論文標題 Small High-Density Lipoprotein and Omega-3 Fatty Acid Intake Differentiates Japanese and Japanese-Americans: The INTERLIPID Study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 884 ~ 906
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5551/jat.63762	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Yatabe Junichi, Ishida Kazuya, Yatabe Midori Sasaki	4. 巻 46
2. 論文標題 Old story, new twist: reducing salt and increasing potassium intake as a social issue according to the INTERMAP Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 526 ~ 528
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41440-022-01082-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Miyagawa Naoko, Sekikawa Akira, Ueshima Hirotsugu, et al.	4. 巻 17
2. 論文標題 Circulating plasma phospholipid fatty acid levels as a biomarker of habitual dietary fat intake: The INTERMAP/INTERLIPID Study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Lipidology	6. 最初と最後の頁 131 ~ 141
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jacl.2022.11.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Salman Ebtehal, Kadota Aya, Okami Yukiko, Kondo Keiko, Yoshita Katsushi, Okuda Nagako, Nakagawa Hideaki, Saitoh Shigeyuki, Sakata Kiyomi, Okayama Akira, Chan Queenie, Elliott Paul, Stamler Jeremiah, Ueshima Hirotsugu, Miura Katsuyuki, for the INTERMAP Research Group	4. 巻 45
2. 論文標題 Investigation of the urinary sodium-to-potassium ratio target level based on the recommended dietary intake goals for the Japanese population: The INTERMAP Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 1850 ~ 1860
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-022-01007-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Chan Queenie, Wren Gina M, Lau Chung-Ho E, Ebbels Timothy MD, Gibson Rachel, Loo Ruey Leng, Aljuraiban Ghadeer S, Posma Joram M, Dyer Alan R, Steffen Lyn M, Rodriguez Beatriz L, Appel Lawrence J, Daviglius Martha L, Elliott Paul, Stamler Jeremiah, Holmes Elaine, Van Horn Linda	4. 巻 116
2. 論文標題 Blood pressure interactions with the DASH dietary pattern, sodium, and potassium: The International Study of Macro-/Micronutrients and Blood Pressure (INTERMAP)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The American Journal of Clinical Nutrition	6. 最初と最後の頁 216 ~ 229
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ajcn/nqac067	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Tseng Tzu-Wei Joy, Carter Ellison, Yan Li, Chan Queenie, Elliott Paul, Ezzati Majid, Kelly Frank, Schauer James J., Wu Yangfeng, Yang Xudong, Zhao Liancheng, Baumgartner Jill	4. 巻 12
2. 論文標題 Household air pollution from solid fuel use as a dose-dependent risk factor for cognitive impairment in northern China	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6187
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-10074-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Vu Thanh-Huyen T, Van Horn Linda, Daviglius Martha L, Chan Queenie, Dyer Alan R, Zhong Victor W, Gibson Rachel, Elliott Paul, Stamler Jeremiah	4. 巻 24
2. 論文標題 Association between egg intake and blood pressure in the USA: the INTERNATIONAL study on MACRO/micronutrients and blood Pressure (INTERMAP)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Public Health Nutrition	6. 最初と最後の頁 6272 ~ 6280
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1017/S1368980021002949	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 MATSUMOTO-YAMAUCHI Hiromi, KONDO Keiko, UESHIMA Hirotsugu, et al.	4. 巻 67
2. 論文標題 Relationships of Alcohol Consumption with Coronary Risk Factors and Macro- and Micro-Nutrient Intake in Japanese People: The INTERLIPID Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Nutritional Science and Vitaminology	6. 最初と最後の頁 28 ~ 38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3177/jnsv.67.28	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Aljuraiban Ghadeer, Chan Queenie, Gibson Rachel, Stamler Jeremiah, Daviglus Martha L, Dyer Alan R, Miura Katsuyuki, Wu Yangfeng, Ueshima Hirotsugu, Zhao Liancheng, Van Horn Linda, Elliott Paul, Oude Griep Linda M	4. 巻 3
2. 論文標題 Association between plant-based diets and blood pressure in the INTERMAP study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMJ Nutrition, Prevention & Health	6. 最初と最後の頁 133 ~ 142
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjnph-2020-000077	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Aljuraiban Ghadeer S., Pertiwi Kamalita, Stamler Jeremiah, Chan Queenie, Geleijnse Johanna M., Van Horn Linda, Daviglus Martha L., Elliott Paul, Oude Griep Linda M.	4. 巻 39
2. 論文標題 Potato consumption, by preparation method and meal quality, with blood pressure and body mass index: The INTERMAP study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Nutrition	6. 最初と最後の頁 3042 ~ 3048
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clnu.2020.01.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Okuda Nagako, Okayama Akira, Miura Katsuyuki, Yoshita Katsushi, Miyagawa Naoko, Saitoh Shigeyuki, Nakagawa Hideaki, Sakata Kiyomi, Chan Queenie, Elliott Paul, Ueshima Hirotsugu, Stamler Jeremiah	4. 巻 12
2. 論文標題 Food Sources of Dietary Potassium in the Adult Japanese Population: The International Study of Macro-/Micronutrients and Blood Pressure (INTERMAP)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 787 ~ 787
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu12030787	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する



1. 著者名 Gibson Rachel, Lau Chung-Ho E, Loo Ruey Leng, Ebbels Timothy MD, Chekmeneva Elena, Dyer Alan R, Miura Katsuyuki, Ueshima Hirotsugu, Zhao Liancheng, Daviglius Martha L, Stamler Jeremiah, Van Horn Linda, Elliott Paul, Holmes Elaine, Chan Queenie	4. 巻 111
2. 論文標題 The association of fish consumption and its urinary metabolites with cardiovascular risk factors: the International Study of Macro-/Micronutrients and Blood Pressure (INTERMAP)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The American Journal of Clinical Nutrition	6. 最初と最後の頁 280 ~ 290
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ajcn/nqz293	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Zhou Long, Stamler Jeremiah, Chan Queenie, Van Horn Linda, Daviglius Martha L, Dyer Alan R, Miura Katsuyuki, Okuda Nagako, Wu Yangfeng, Ueshima Hirotsugu, Elliott Paul, Zhao Liancheng	4. 巻 110
2. 論文標題 Salt intake and prevalence of overweight/obesity in Japan, China, the United Kingdom, and the United States: the INTERMAP Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The American Journal of Clinical Nutrition	6. 最初と最後の頁 34 ~ 40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ajcn/nqz067	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Wen Xiaoxiao, Zhou Long, Stamler Jeremiah, Chan Queenie, Van Horn Linda, Daviglius Martha L, Dyer Alan R, Elliott Paul, Ueshima Hirotsugu, Miura Katsuyuki, Okuda Nagako, Wu Yangfeng, Zhao Liancheng	4. 巻 37
2. 論文標題 Agreement between 24-h dietary recalls and 24-h urine collections for estimating sodium intake in China, Japan, UK, USA	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Hypertension	6. 最初と最後の頁 814 ~ 819
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/HJH.0000000000001941	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Takashima Naoyuki, INTERMAP Study Group, Ohkubo Takayoshi, Miura Katsuyuki, Okayama Akira, Okuda Nagako, Nakagawa Hideaki, Saito Shigeyuki, Sakata Kiyomi, Choudhury Sohail Reza, Miyagawa Naoko, Chan Queenie, Zhao Liancheng, Elliott Paul, Ueshima Hirotsugu, Stamler Jeremiah	4. 巻 33
2. 論文標題 Factors associated with intra-individual visit-to-visit variability of blood pressure in four countries: the INTERMAP study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Human Hypertension	6. 最初と最後の頁 229 ~ 236
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41371-018-0129-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Okami Yukiko, Ueshima Hirotsugu, Nakamura Yasuyuki, Okuda Nagako, Nakagawa Hideaki, Sakata Kiyomi, Saitoh Shigeyuki, Okayama Akira, Yoshita Katsushi, R. Choudhury Sohel, Chan Queenie, Elliott Paul, Stamler Jeremiah, Miura Katsuyuki, for the INTERMAP and INTERLIPID Research Groups	4. 巻 26
2. 論文標題 The Relationship of Dietary Cholesterol with Serum Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Confounding by Reverse Causality: The INTERLIPID Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 170 ~ 182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.43075	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Aljuraiban Ghadeer S., Stamler Jeremiah, Chan Queenie, Van Horn Linda, Daviglius Martha L., Elliott Paul, Oude Griep Linda M.	4. 巻 36
2. 論文標題 Relations between dairy product intake and blood pressure	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Hypertension	6. 最初と最後の頁 2049 ~ 2058
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/HJH.0000000000001779	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Zaid Maryam, Miura Katsuyuki, Ushima Hirotsugu, et al.	4. 巻 82
2. 論文標題 Associations of High-Density Lipoprotein Particle and High-Density Lipoprotein Cholesterol With Alcohol Intake, Smoking, and Body Mass Index The INTERLIPID Study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 2557 ~ 2565
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-18-0341	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Stamler Jeremiah, Chan Queenie, Daviglius Martha L., Dyer Alan R., Van Horn Linda, Garside Daniel B., Miura Katsuyuki, Wu Yangfeng, Ueshima Hirotsugu, Zhao Liancheng, Elliott Paul	4. 巻 71
2. 論文標題 Relation of Dietary Sodium (Salt) to Blood Pressure and Its Possible Modulation by Other Dietary Factors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hypertension	6. 最初と最後の頁 631 ~ 637
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09928	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Chekmeneva Elena, dos Santos Correia Gon?alo, Chan Queenie, Wijeyesekera Anisha, Tin Adrienne, Young Jeffery Hunter, Elliott Paul, Nicholson Jeremy K., Holmes Elaine	4. 巻 16
2. 論文標題 Optimization and Application of Direct Infusion Nanoelectrospray HRMS Method for Large-Scale Urinary Metabolic Phenotyping in Molecular Epidemiology	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Proteome Research	6. 最初と最後の頁 1646 ~ 1658
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jproteome.6b01003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Garcia-Perez Isabel, Posma Joram M, Gibson Rachel, Chambers Edward S, Hansen Tue H, Vestergaard Henrik, Hansen Torben, Beckmann Manfred, Pedersen Oluf, Elliott Paul, Stamler Jeremiah, Nicholson Jeremy K, Draper John, Mathers John C, Holmes Elaine, Frost Gary	4. 巻 5
2. 論文標題 Objective assessment of dietary patterns by use of metabolic phenotyping: a randomised, controlled, crossover trial	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Lancet Diabetes & Endocrinology	6. 最初と最後の頁 184 ~ 195
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S2213-8587(16)30419-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Koyama T, Yoshita K, Okuda N, Saitoh S, Sakata K, Okayama A, Nakagawa H, Miyagawa N, Miura K, Chan Q, Elliott P, Stamler J, Ueshima H.	4. 巻 26
2. 論文標題 Overall nutrient and total fat intake among Japanese people: The INTERLIPID Study Japan	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Asia Pac J Clin Nutr	6. 最初と最後の頁 837~848
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.6133/apjcn.072016.11	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	三浦 克之  (Miura Katsuyuki)  (90257452)	滋賀医科大学・医学部・教授    (14202)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	中川 秀昭  (Nakagawa Hideaki)  (00097437)	金沢医科大学・総合医学研究所・教授   (33303)	
研究分担者	坂田 清美  (Sakata Kiyomi)  (50225794)	岩手医科大学・医学部・教授   (31201)	
研究分担者	斉藤 重幸  (Saito Shigeyuki)  (60253994)	札幌医科大学・保健医療学部・教授   (20101)	
研究分担者	奥田 奈賀子  (Okuda Nagako)  (80452233)	京都府立大学・生命環境科学研究科・教授   (24302)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
	英国	Imperial College London	University of Reading
米国	University of Hawaii	Northwestern University	