

令和 2 年 5 月 22 日現在

機関番号：17201

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H01554

研究課題名(和文) 強度別身体活動と末梢血DNAメチル化および結腸癌・乳癌リスクに関するコホート研究

研究課題名(英文) A cohort-study on the association of intensity-specific physical activity with DNA methylation in peripheral blood and risk of colon and breast cancers

研究代表者

田中 恵太郎 (Tanaka, Keitaro)

佐賀大学・医学部・教授

研究者番号：50217022

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 32,900,000円

研究成果の概要(和文)：佐賀市民約1万2千人のコホート研究に基づいて、加速度計で計測した身体活動と関連する末梢血DNAメチル化(約44万ヶ所)を網羅的に探索した。また、身体活動と結腸癌・乳癌の関連を検討し、その関連にDNAメチル化が介在しているかを検討した。網羅的探索でcg07030336(VT11A・ZDHHC6遺伝子)が身体活動と有意な正の関連を示し、このメチル化は血中CRP・サイトカインと多彩な相関を示した。身体活動と結腸癌の関連は見られなかったが、高強度身体活動(6メッツ以上)と乳癌の有意な負の関連が示された。しかし、cg07030336は結腸癌・乳癌と有意な関連を示さず、上記の介在的役割は示されなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の学術的意義としては、加速度計で客観的に測定された身体活動と関連する末梢血DNAメチル化としてcg07030336(VT11A;ZDHHC6遺伝子)を初めて同定した点である。このメチル化は血中炎症マーカーと多彩な相関を示し(CRP、IL-4、IL-5などと負の相関、IL-6、IL-8、IL-15などと正の相関)、今回結腸癌・乳癌との関連は同定できなかったが、他の炎症性疾患との関連に介在する可能性がある。社会的意義としては、高強度身体活動(6メッツ以上)と乳癌の間に予防的関連が観察された事が挙げられ、現在わが国で女性にもっとも多い乳癌の予防の観点から重要な知見が得られた。

研究成果の概要(英文)：We conducted an epigenome-wide association study (EWAS) on accelerometer-determined physical activity (PA) and DNA methylation in peripheral blood (about 440 thousand CpG sites), based on a cohort study of around 12 thousand residents in Saga city. We also evaluated the association between PA and colon/breast cancers and if DNA methylation mediates this possible association. In EWAS, we found a significant positive association of PA with cg07030336 (VT11A/ZDHHC6 gene), which showed a variety of correlations with serum CRP and cytokines. We identified no significant association between PA and colon cancer but a significant inverse association between breast cancer and high-intensity PA (6 METs or more). However, cg07030336 was not associated with either cancer, suggesting the absence of mediation by this methylation in causation of either cancer.

研究分野：疫学、予防医学、公衆衛生学

キーワード：DNAメチル化 身体活動 結腸癌 乳癌 コホート研究

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) わが国で大腸癌は最も罹患率が高く、また乳癌は女性において最も罹患率が高く、その予防が今後特に重要である。これら二つの癌に共通する防御因子として身体活動が挙げられ、世界がん研究基金 (World Cancer Research Fund) は身体活動が及ぼす予防的効果について、結腸癌は確実 (convincing)、閉経後乳癌はほぼ確実 (probable) と判定している (引用文献)。しかしながら、どの程度の強度の身体活動をどのくらいの時間続けたら効果があるのかについてのエビデンスは少なく、従来の質問紙法に基づく評価では身体活動強度と持続時間の影響を評価するには限界がある。近年、身体活動量を比較的正確に、強度別に測定できる方法としてライフコーダなどの加速度計が利用可能となったが、比較的新しい方法であるため、まだコホート研究などの大規模な研究による癌への影響のデータは報告されていない。

(2) 身体活動が結腸癌・乳癌に影響を及ぼすメカニズムとしていくつかの仮説(体脂肪減少によるインスリン抵抗性改善、内因性ステロイドホルモン代謝の変化、腸内通過時間の減少、血中エストロゲン減少など)があるが、我々は身体活動による全身性炎症(高感度 CRP で測定できる低レベルの炎症)の改善が介在する可能性を考えている。我々は、日本多施設共同コホート研究の一環として、2005 年から佐賀市民約 12,000 名のコホート研究を開始した(引用文献)。そのベースラインデータを用いて、加速度計(ライフコーダ)に基づく身体活動量と血中炎症マーカー濃度との関連を横断研究で検討した結果、身体活動量の増加が高感度 CRP・炎症性サイトカイン(tumor necrosis factor [TNF]- α 、interleukin[IL]-6、IL-15)の低下と関連している事を見出した(引用文献)。これらの関連は、歩行レベル以下の低強度の身体活動についても観察され、肥満とは独立していた。したがって、身体活動による体脂肪減少以外の機序が推測された。

(3) 上記の様に身体活動が炎症を低下させる機序の一つとして、末梢血 DNA メチル化の変化が関与する可能性がある。Nakajima ら(引用文献)によれば、40 歳以上の中高年者において身体活動量の増加が白血球中 ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain) 遺伝子のメチル化上昇と関連していた。ASC 遺伝子は白血球で発現し、TNF- α や IL-1 β などの炎症性サイトカインの放出を促す働きがあり、この遺伝子の高メチル化はその発現の低下により、炎症の低下と関連する可能性がある。我々はベースライン調査と 5 年後調査両方の参加者約 2200 名の横断研究および縦断研究を行った結果、ASC メチル化と血中 TNF- α 、IL-6、IL-15 などの炎症性サイトカイン濃度間に統計学的に有意な負の関連を見出すと共に、5 年間の身体活動量の変化と ASC メチル化の変化が有意な正の相関を示す事を発見した(引用文献)。しかし身体活動と関連する末梢血 DNA メチル化の報告は現在でも少なく、アレイを用いた網羅的解析により、身体活動と関連する新たな候補遺伝子メチル化を同定する必要がある。

2. 研究の目的

(1) 佐賀市民約 12,000 人の 10 年間の追跡によるコホート研究に基づいて、加速度計(ライフコーダ)で計測した強度別身体活動と結腸癌・乳癌の関連を検討し、その関連に末梢血 DNA メチル化が介在しているかどうかを明らかにする。具体的には以下の検討を行う。

(2) まずベースライン調査のランダムサンプルに基づく横断研究(epigenome-wide association study [EWAS])により、身体活動量と関連する末梢血 DNA メチル化を網羅的に探索する。また同定された DNA メチル化が血中炎症マーカー(高感度 CRP など)と関連しているかどうかを検討する。

(3) 次に症例コホート研究により、強度別の身体活動量と結腸癌・乳癌リスクの関連を検討する。さらに上記(2)で同定された DNA メチル化と結腸癌・乳癌の関連を検討する。これにより、同定された DNA メチル化が身体活動量と結腸癌・乳癌の関連に介在しているかどうかを検討する。

3. 研究の方法

(1) このコホート研究は、日本多施設共同コホート研究(J-MICC Study ジェイミックスタディ)の一環として実施されている。J-MICC Study は、全国で約 10 万人の対象者を 20 年間にわたって追跡し、生活習慣と遺伝要因ががんなどの生活習慣病の発生に与える影響と遺伝子環境相互作用を検討する事を主目的としている。J-MICC Study は、各研究が独立しながら、全体としての統合性も備えた共同研究として計画されており、10 以上の研究グループが参加している。我々は、2005 年 11 月より佐賀市においてベースライン調査を開始し、2007 年 12 月に調査を完了した。40~69 歳の佐賀市在住の調査対象者約 62,000 人の内、12,068 人の参加(協力率約 20%)を得た(引用文献)。この参加者数は、J-MICC Study の各コホートの中で最も大規模なものである。

(2) 追跡調査は 2008 年から開始した。毎年、全対象者を住民基本台帳と照合して対象者の異動状況を確認し、異動者については住民票照会により転居・転出・死亡を確認し、死亡者については死亡票を閲覧して死因を把握した。結腸癌・乳癌などのがんの罹患状況については、5 年後の

第二次調査と5年毎の郵送・電話調査により把握し、受診病院のカルテ調査により診断を確認した。これによりベースライン開始時から約10年の追跡期間中の新規の結腸癌・乳癌の罹患を把握した。

(3) 今回の研究計画に関連したベースライン調査の調査項目は、生活習慣に関する質問票調査、身体計測(身長、体重など) 血中炎症マーカー(高感度CRP[全員について測定]、サイトカイン[IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-15, interferon[IFN]- γ , TNF- α , TNF- β を初期のベースライン調査参加者約2300名について測定])、血液試料の保存(血清、血漿、DNA抽出のためのパフイーコート) 身体活動量計測(スズケン製ライフコーダを10日間装着)である。特にライフコーダによる身体活動量測定は、佐賀市のコホートの独自測定項目であり、J-MICC Studyの他のコホートでは実施されていない。

(4) 末梢白血球のDNAメチル化は、上記(1)のベースライン調査参加者約12,000名からのランダムサンプル512名について、Illumina Infinium Methylation EPIC BeadChip(以下EPIC、約84万ヶ所CpG sites)を用いて測定を行った。また、過去に行った脳梗塞症例対照研究391例のDNAメチル化解析データ(Infinium HumanMethylation450 BeadChip [HM450])を用いた約47万ヶ所のCpG sites)も合わせて検討した。両者を合わせた約900名の全ゲノムにわたる末梢血DNAメチル化のデータを用いて、身体活動量と関連するDNAメチルの探索を行った。また、約10年間追跡調査中に結腸癌・乳癌に新たに罹患した者(結腸癌105名、乳癌129名)については、ベースライン調査時のDNAメチル化をEPICで測定し、症例コホート研究による検討のために用いた。

4. 研究成果

(1) ベースライン調査参加者からのランダムサンプル512例のDNAメチル化解析データ(EPICによる約84万ヶ所のCpG sites)および過去に行った脳梗塞症例対照研究391例のDNAメチル化解析データ(HM450による約47万ヶ所のCpG sites)を用いて、加速度計で計測した身体活動量と関連するCpG sitesを探索するEWASを行った。それぞれのデータ単独では、統計学的に有意に関連するDNAメチル化を検出できなかったため、両方のデータで共通して測定されている約44万ヶ所のCpG sitesについてメタ解析を行った。この結果、身体活動量と示唆的な関連($P < 1e-5$)を示す9ヶ所のシグナルを得た(右表)。この内、Nos. 5, 6, 8は近傍の遺伝子多型の影響を受けていたため除外し、残りの6ヶ所(Nos. 1, 2, 3, 4, 7, 9)をさらなる検討の対象とした。

No.	IlmnID	P	beta	Chr	Position	Gene
1	cg10413342	6.17E-07	0.00041	11	68671697	MRPL21; IGHMBP2
2	cg12173604	1.74E-06	-0.00092	19	13941396	ZSWIM4
3	cg14014369	2.20E-06	0.00364	3	48932687	SLC25A20
4	cg12825804	2.51E-06	0.00115	14	77227570	VASH1
5	cg14859874	2.52E-06	-0.02216	1	154238265	UBAP2L
6	cg07672814	4.52E-06	0.00645	9	140356830	PNPLA7
7	cg05997793	5.34E-06	-0.00227	3	37901338	AC093415.2
8	cg13857646	6.22E-06	0.00837	9	140356757	PNPLA7
9	cg07030336	9.02E-06	0.00032	10	114206784	VT11A; ZDHHC6

(2) 上記(1)の検討で候補となった6ヶ所のCpG sitesについて、追加の解析としてベースライン調査参加者約2,300例の追加解析(パイロシークエンス法)を行い、身体活動量との関連の再現性を確認した。No. 3についてはパイロシークエンス法のためのプライマーを設定できなかったため、残り5ヶ所(Nos. 1, 2, 4, 7, 9)を解析の対象とした。この結果、1ヶ所(No. 9, cg07030336, VT11A;ZDHHC6)との間に統計学的に有意な正の関連の再現性を確認した($P = 0.006 < 0.05/5$, $\beta = 0.00024$)。cg07030336は、血中CRP(スピアマン順位相関係数 $\rho = -0.06$, $P = 0.006$)、IL-4($\rho = -0.16$, $P < 0.0001$)、IL-5($\rho = -0.09$, $P < 0.0001$)、TNF- β ($\rho = -0.21$, $P < 0.0001$)と有意な負の相関を示し、IL-6($\rho = 0.09$, $P < 0.0001$)、IL-8($\rho = 0.12$, $P < 0.0001$)、IL-15($\rho = 0.07$, $P = 0.001$)、IFN- γ ($\rho = 0.13$, $P < 0.0001$)、TNF- α ($\rho = 0.04$, $P = 0.05$)と有意な正の相関を示した。

(3) 約10年間の追跡期間中に結腸癌105例(男女)と乳癌129例(女性のみ)の新規罹患を把握した。これらの症例を上記(1)のランダムサンプル512例と比較する症例コホート研究の手法により、強度別身体活動と結腸癌・乳癌罹患の関連を検討した。これらの癌罹患者がランダムサンプルに含まれている場合を除外して、結腸癌の対照群は496例(男女)、乳癌の対照群は292例(女性のみ)となった。ロジスティック回帰分析で性(結腸癌のみ)、年齢、BMI、飲酒、喫煙を補正して検討した結果、総身体活動量はいずれの癌とも有意な関連を示さなかった。しかし、強度別身体活動量(低強度[3メッツ未満]、中強度[3メッツ以上、6メッツ未満]、高強度[6メッツ以上])との関連を検討した結果、結腸癌との関連は見られないが、高強度身体活動量と乳癌罹患の間に統計的に有意な負の関連を見出した(1メッツ・時/日増加あたりのオッズ比0.2[95%信頼区間0.06-0.78], $P = 0.02$)。

(4) 最後に、身体活動量と有意な関連を示した cg07030336 と結腸癌・乳癌の関連を、上記(3)に対応する症例コホート研究の手法で検討した。cg07030336 のベースライン調査時のメチル化率は、EPIC による測定結果から抽出した。ロジスティック回帰分析で性(結腸癌のみ)および年齢を補正して検討した結果、cg07030336 のメチル化率が 1%上昇するあたりのオッズ比は結腸癌 0.92 (95%信頼区間 0.57-1.50, P=0.74)、乳癌 0.80 (95%信頼区間 0.50-1.29, P=0.36)であり、どちらの癌とも有意な関連は示されなかった。

(5) 結論として、今回の検討で身体活動量と関連する新たな末梢血 DNA メチル化 (cg07030336) を同定し、また cg07030336 は血中炎症マーカーおよびサイトカインと多彩な相関を示す事を発見した。さらに高強度身体活動が乳癌リスクを低下させる可能性を見出した。しかし、身体活動と結腸癌・乳癌罹患の関連に末梢血 DNA メチル化が介在する知見は得られなかった。

< 引用文献 >

World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. *Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective*. Continuous Update Project Expert Report 2018.

Hara, M., Higaki, Y., Imaizumi, T., Taguchi, N., Nakamura, K., Nanri, H., Sakamoto, T., Horita, M., Shinchi, K., Tanaka, K. Factors influencing participation rate in a baseline survey of a genetic cohort in Japan. *J. Epidemiol.*, 20: 40-45, 2010.

Nishida, Y., Higaki, Y., Taguchi, N., Hara, M., Nakamura, K., Nanri, H., Imaizumi, T., Sakamoto, T., Horita, M., Shinchi, K., Tanaka, K. Objectively measured physical activity and inflammatory cytokine levels in middle-aged Japanese people. *Prev. Med.*, 64: 81-87, 2014.

Nakajima, K., Takeoka, M., Mori, M., Hashimoto, S., Sakurai, A., Nose, H., Higuchi, K., Itano, N., Shiohara, M., Oh, T., Taniguchi, S. Exercise effects on methylation of ASC gene. *Int. J. Sports Med.*, 31: 671-675, 2010.

Nishida, Y., Hara, M., Higaki, Y., Taguchi, N., Nakamura, K., Nanri, H., Horita, M., Shimano, C., Yasukata, J., Miyoshi, N., Yamada, Y., Higashimoto, K., Soejima, H., Tanaka, K. Habitual light-intensity physical activity and ASC methylation in a middle-aged population. *Int. J. Sports Med.*, 40: 670-677, 2019.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Abe SK, Saito E, Sawada N, Tsugane S, Ito H, Lin Y, Tamakoshi A, Sado J, Kitamura Y, Sugawara Y, Tsuji I, Nagata C, Sadakane A, Shimazu T, Mizoue T, Matsuo K, Naito M, Tanaka K, Inoue M	4. 巻 123
2. 論文標題 Coffee consumption and mortality in Japanese men and women: A pooled analysis of eight population-based cohort studies in Japan (Japan Cohort Consortium)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Preventive Medicine	6. 最初と最後の頁 270～277
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jpmed.2019.04.002	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 -

1. 著者名 Abe SK, Saito E, Sawada N, Tsugane S, Ito H, Lin Y, Tamakoshi A, Sado J, Kitamura Y, Sugawara Y, Tsuji I, Nagata C, Sadakane A, Shimazu T, Mizoue T, Matsuo K, Naito M, Tanaka K, Inoue M	4. 巻 34
2. 論文標題 Green tea consumption and mortality in Japanese men and women: a pooled analysis of eight population-based cohort studies in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Epidemiology	6. 最初と最後の頁 917～926
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10654-019-00545-y	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 -

1. 著者名 Fujii R, Hishida A, Nakatochi M, Furusyo N, Murata M, Tanaka K, Shimanoe C, Suzuki S, Watanabe M, Kuriyama N, Koyama T, Takezaki T, Shimoshikiryo I, Arisawa K, Katsuura-Kamano S, Takashima N, Turin TC, Kuriki K, Endoh K, Mikami H, Nakamura Y, Oze I, Ito H, Kubo M, Momozawa Y, Kondo T, Naito M, Wakai K	4. 巻 24
2. 論文標題 Association of genetic risk score and chronic kidney disease in a Japanese population	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nephrology	6. 最初と最後の頁 670～673
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/nep.13479	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 -

1. 著者名 Iwasaki Y, Arisawa K, Katsuura-Kamano S, Uemura H, Tsukamoto M, Kadomatsu Y, Okada R, Hishida A, Tanaka K, Hara M, Takezaki T, Shimatani K, Ozaki E, Koyama T, Suzuki S, Nakagawa-Senda H, Kuriki K, Miyagawa N, Kadota A, Ikezaki H, Furusyo N, Oze I, Ito H, Mikami H, Nakamura Y, Wakai K	4. 巻 11
2. 論文標題 Associations of Nutrient Patterns with the Prevalence of Metabolic Syndrome: Results from the Baseline Data of the Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 990 ~ 990
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu11050990	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 -
1. 著者名 Kawamura Y, Nakaoka H, Nakayama A, Okada Y, Yamamoto K, Higashino T, et al	4. 巻 78
2. 論文標題 Genome-wide association study revealed novel loci which aggravate asymptomatic hyperuricaemia into gout	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Annals of the Rheumatic Diseases	6. 最初と最後の頁 1430 ~ 1437
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/annrheumdis-2019-215521	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 -
1. 著者名 Koyanagi YN, Ito H, Matsuo K, Sugawara Y, Hidaka A, Sawada N, Wada K, Nagata C, Tamakoshi A, Lin Y, Takeuchi T, Kitamura Y, Utada M, Sadakane A, Mizoue T, Naito M, Tanaka K, Shimazu T, Tsugane S, Inoue M	4. 巻 28
2. 論文標題 Smoking and Pancreatic Cancer Incidence: A Pooled Analysis of 10 Population-Based Cohort Studies in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention	6. 最初と最後の頁 1370 ~ 1378
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1055-9965.EPI-18-1327	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 -
1. 著者名 Nishida Y, Hara M, Higaki Y, Taguchi N, Nakamura K, Nanri H, Horita M, Shimanoe C, Yasukata J, Miyoshi N, Yamada Y, Higashimoto K, Soejima H, Tanaka K	4. 巻 40
2. 論文標題 Habitual Light-intensity Physical Activity and ASC Methylation in a Middle-aged Population	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Sports Medicine	6. 最初と最後の頁 670 ~ 677
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-0965-1374	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 -

1. 著者名 Oze I, Charvat H, Matsuo K, Ito H, Tamakoshi A, Nagata C, Wada K, Sugawara Y, Sawada N, Yamaji T, Naito M, Tanaka K, Shimazu T, Mizoue T, Tsugane S, Inoue M	4. 巻 8
2. 論文標題 Revisit of an unanswered question by pooled analysis of eight cohort studies in Japan: Does cigarette smoking and alcohol drinking have interaction for the risk of esophageal cancer?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 6414 ~ 6425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.2514	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 -

1. 著者名 Tanaka K, Tamakoshi A, Sugawara Y, Mizoue T, Inoue M, Sawada N, Matsuo K, Ito H, Naito M, Nagata C, Kitamura Y, Sadakane A, Tsugane S, Shimazu T	4. 巻 49
2. 論文標題 Coffee, green tea and liver cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 972 ~ 984
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyz097	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 -

1. 著者名 Yamagishi K, Iso H, Shimazu T, Tamakoshi A, Sawada N, Matsuo K, Ito H, Wakai K, Nakayama T, Kitamura Y, Sado J, Tsuji I, Sugawara Y, Mizoue T, Inoue M, Nagata C, Sadakane A, Tanaka K, Tsugane S, Sasazuki S	4. 巻 38
2. 論文標題 Fish intake and risk of mortality due to aortic dissection and aneurysm: A pooled analysis of the Japan cohort consortium	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Nutrition	6. 最初と最後の頁 1678 ~ 1683
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clnu.2018.08.007	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 -

1. 著者名 Nishida Y, Hachiya T, Hara M, Shimanoe C, Tanaka K, Sutoh Y, et al	4. 巻 61
2. 論文標題 The interaction between ABCA1 polymorphism and physical activity on the HDL-cholesterol levels in a Japanese population	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Lipid Research	6. 最初と最後の頁 86 ~ 94
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1194/jlr.P091546	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 -

1. 著者名 Okada R, Kadomatsu Y, Tsukamoto M, Sasakabe T, Kawai S, Tamura T, Hishida A, Ikezaki H, Furusyo N, Tanaka K, Hara M, Suzuki S, Watanabe M, Takezaki T, Nishimoto D, Matsui D, Watanabe I, Kuriki K, Takashima N, Nakamura Y, Katsuura-Kamano S, Arisawa K, Mikami H, Nakamura Y, Oze I, Koyanagi YN, Naito M, Wakai K	4. 巻 34
2. 論文標題 Combined effect of weight gain within normal weight range and parental hypertension on the prevalence of hypertension; from the J-MICC Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Human Hypertension	6. 最初と最後の頁 125 ~ 131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41371-019-0230-y	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 -

1. 著者名 Iwase M, Matsuo K, Nakatochi M, Oze I, Ito H, Koyanagi Y, et al	4. 巻 -
2. 論文標題 Differential effect of polymorphisms on body mass index across the life course of Japanese: the Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Epidemiology	6. 最初と最後の頁 (in press)
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2188/jea.JE20190296	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 -

1. 著者名 Hara M, Hachiya T, Sutoh Y, et al	4. 巻 50
2. 論文標題 Genome-wide Association Study of Leisure-Time Exercise Behavior in Japanese Adults	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Medicine & Science in Sports & Exercise	6. 最初と最後の頁 2433 ~ 2441
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1249/MSS.0000000000001712	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 -

1. 著者名 Tamura T, Kadomatsu Y, Tsukamoto M, Okada R, Sasakabe T, Kawai S, Hishida A, Hara M, Tanaka K, Shimoshikiryo I, Takezaki T, Watanabe I, Matsui D, Nishiyama T, Suzuki S, Endoh K, Kuriki K, Kita Y, Katsuura-Kamano S, Arisawa K, Ikezaki H, Furusyo N, Koyanagi YN, Oze I, Nakamura Y, Mikami H, Naito M, Wakai K	4. 巻 97
2. 論文標題 Association of exposure level to passive smoking with hypertension among lifetime nonsmokers in Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e13241
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000013241	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 -

1. 著者名 Shimanoë C, Hachiya T, Hara M, et al	4. 巻 18
2. 論文標題 A genome-wide association study of coping behaviors suggests FBX045 is associated with emotional expression	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Genes, Brain and Behavior	6. 最初と最後の頁 e12481
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gbb.12481	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 -

1. 著者名 Nishida Y, Higaki Y, Taguchi N, Hara M, Nakamura K, Nanri H, Imaizumi T, Sakamoto T, Shimanoë C, Horita M, Shinchi K, Tanaka K	4. 巻 3
2. 論文標題 Intensity-Specific and Modified Effects of Physical Activity on Serum Adiponectin in a Middle-Aged Population	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of the Endocrine Society	6. 最初と最後の頁 13~26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/js.2018-00255	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 -

1. 著者名 Matsumoto A, Shimanoë C, Tanaka K, Ichiba M, Hara M	4. 巻 1057
2. 論文標題 Development of suitable method for large-scale urinary glucocorticoid analysis by liquid chromatography-mass spectrometry	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J. Chromatography B	6. 最初と最後の頁 62-69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jchromb.2017.04.031	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 -

1. 著者名 Shimanoë C, Hara M, Nishida Y, Nanri, H, Horita M, Yamada Y, Li YS, Kasai H, Kawai K, Higaki Y, Tanaka K	4. 巻 80
2. 論文標題 Perceived stress, depressive symptoms, and oxidative DNA damage	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Psychosomatic Medicine	6. 最初と最後の頁 28-33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PSY.0000000000000513	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 -

1. 著者名 Shimanoë C, Hara M, Nishida Y, Nanri H, Otsuka Y, Horita M, Yasukata J, Miyoshi N, Yamada Y, Higaki Y, Tanaka K	4. 巻 21
2. 論文標題 Coping strategy and social support modify the association between perceived stress and C-reactive protein: a longitudinal study of healthy men and women	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Stress	6. 最初と最後の頁 237-246
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10253890.2018.1435638	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 -

〔学会発表〕 計20件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Abe S, Saito E, Sawada N, Tsugane S, Ito H, Lin Y, Tamakoshi A, Kitamura Y, Nagata C, Shimazu T, Matsuo K, Tanaka K, Inoue M
2. 発表標題 Coffee consumption and mortality: a pooled analysis of eight population-based cohort studies (Japan Cohort Consortium).
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西田裕一郎, 浅香真知子, 野出孝一, 原めぐみ, 田中恵太郎
2. 発表標題 一過性のステップ運動が高齢者の血中SPARC濃度に及ぼす影響.
3. 学会等名 第7回日本介護予防・健康づくり学会大会 (福岡)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 島ノ江千里, 松本明子, 赤穂千穂, 原めぐみ, 西田裕一郎, 南里妃名子, 堀田美加子, 山田陽介, 檜垣靖樹, 田中恵太郎
2. 発表標題 尿中cortisol/cortisone比と精神健康との影響: J-MICC Study SAGA.
3. 学会等名 第30回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西田裕一郎, 原めぐみ, 檜垣靖樹, 田口尚人, 島ノ江千里, 堀田美加子, 新地浩一, 田中恵太郎
2. 発表標題 加速度計により測定された強度別身体活動と血清SPARC濃度の関連
3. 学会等名 第30回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 古賀佳代子, 原めぐみ, 島ノ江千里, 西田裕一郎, 古川拓馬, 田中恵太郎
2. 発表標題 慢性腎臓病と自覚ストレスの関連：J-MICC横断研究.
3. 学会等名 第30回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 古川拓馬, 西田裕一郎, 原めぐみ, 島ノ江千里, 古賀佳代子, 田中恵太郎
2. 発表標題 HbA1cに対する身体活動と栄養素摂取の交互作用：J-MICC横断研究
3. 学会等名 第30回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 島ノ江千里, 八谷剛史, 原めぐみ, 須藤洋一, 西田裕一郎, 清水厚志, 田中恵太郎
2. 発表標題 日本人のストレス対処行動に関するGWAS 解析：J-MICC Study
3. 学会等名 第29回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西田裕一郎, 原めぐみ, 桧垣 靖樹, 田口尚人, 中村和代, 南里妃名子, 今泉猛, 坂本龍彦, 島ノ江千里, 堀田美加子, 新地浩一, 田中恵太郎
2. 発表標題 日常生活活動とコーヒー摂取が血清肝逸脱酵素に及ぼす影響
3. 学会等名 第29回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原めぐみ, 島ノ江千里, 西田裕一郎, 堀田美加子, 田中恵太郎
2. 発表標題 郵送法による10年後のコーホート追跡調査への回答と関連する要因 : J-MICC Study 佐賀地区
3. 学会等名 第29回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hara M, Nishida Y, Fuku N, Shimanoe C, Nanri H, Taguchi N, Kawai K, Li YS, Kasai H, Higaki Y, Tanaka K.
2. 発表標題 Mitochondrial haplogroups modify the effect of physical activity on urinary levels of 8-hydroxydeoxyguanosine in middle-aged Japanese subjects
3. 学会等名 The 21st International Epidemiology Association (IEA) ,World Congress of Epidemiology (WCE2017). (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 原めぐみ、八谷剛史、西田裕一郎、島ノ江千里、清水厚志、田中恵太郎
2. 発表標題 日本人成人の余暇時間の運動に関するGWAS研究 : J-MICC Study
3. 学会等名 第28回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名	Yuichiro Nishida, Yasuki Higaki, Naoto Taguchi, Megumi Hara, Kazuyo Nakamura, Hinako Nanri, Takeshi Imaizumi, Tatsuhiko Sakamoto, Mikako Horita, Koichi Shinchi, Chisato Shimano, Ken Higashimoto, Hidenobu Soejima, Keitaro Tanaka
2. 発表標題	Association between objectively measured physical activity and methylation of PYCARD gene in the Japanese general population
3. 学会等名	The 21st International Epidemiological Association (IEA) World Congress of Epidemiology (国際学会)
4. 発表年	2017年

1. 発表者名	西田裕一郎、原めぐみ、桧垣靖樹、田口尚人、島ノ江千里、南里妃名子、中村和代、今泉猛、坂本龍彦、安方惇、三好伸幸、山田陽介、堀田美加子、東元健、副島英伸、新地浩一、田中恵太郎
2. 発表標題	日常生活活動とPYCARD遺伝子メチル化の縦断的関連
3. 学会等名	第28回日本疫学会学術総会
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	島ノ江 千里、原 めぐみ、西田 裕一郎、南里 妃名子、安方 惇、山田陽介、桧垣靖樹、田中 恵太郎
2. 発表標題	精神ストレスと睡眠の質の関連における情緒的支援の影響は、就業状況によって異なる
3. 学会等名	第23回日本行動医学会学術総会
4. 発表年	2017年

1. 発表者名	Shimano C, Hara M, Nishida Y, Nanri H, Horita M, Yamada Y, Li Y S, Kasai H, Kawai K, Higaki Y, Tanaka K
2. 発表標題	Perceived stress, depressive state, and oxidative DNA damage in a general Japanese population.
3. 学会等名	The 21st International Epidemiology Association (IEA) ,World Congress of Epidemiology (WCE2017). (国際学会)
4. 発表年	2017年

1. 発表者名 島ノ江 千里
2. 発表標題 心理社会的因子と生活習慣病に介在するバイオマーカーの疫学的検討 日本多施設共同コホート研究 (J-MICC-study) SAGA -
3. 学会等名 日本心理学会第81回大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 島ノ江 千里、原 めぐみ、西田 裕一郎、南里 妃名子、安方 惇、山田陽介、桧垣靖樹、田中 恵太郎
2. 発表標題 教育歴と精神ストレスおよび抑うつとの関連について : J-MICC study SAGA
3. 学会等名 第28回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 島ノ江 千里、原 めぐみ、西田 裕一郎、南里 妃名子、安方 惇、三好信行、山田陽介、桧垣靖樹、田中 恵太郎
2. 発表標題 5年間の精神ストレスとCRPの関連は、対処行動や社会的支援の変化により異なる
3. 学会等名 第88回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Zempo H, Fuku N, Kumagai H, Nishida Y, Higaki Y, Naito H, Hara M, Tanaka K
2. 発表標題 Amino acid replacement (K14Q) of mitochondria-derived MOTS-c affects type 2 diabetes in men with lower physical activity
3. 学会等名 The 3rd Congress, International Academy of Sportology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 膳法浩史、福典之、熊谷仁、西田裕一郎、桧垣靖樹、内藤久士、原めぐみ、田中恵太郎
2. 発表標題 ミトコンドリアDNA由来ペプチドMOTS-cのアミノ酸置換(K14Q)は身体活動量の低い男性における2型糖尿病に関連する
3. 学会等名 第72回日本体力医学会大会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野ホームページ http://www.prevent.med.saga-u.ac.jp/index.html
--

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	原 めぐみ (Hara Megumi) (90336115)	佐賀大学・医学部・准教授 (17201)	
研究分担者	西田 裕一郎 (Nishida Yuichiro) (50530185)	佐賀大学・医学部・講師 (17201)	
研究分担者	島ノ江 千里 (Shimanoë Chisato) (10734064)	佐賀大学・医学部・特任准教授 (17201)	

6. 研究組織（つづき）

	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	大桃 秀樹 (Ohmomo Hideki) (90453406)	岩手医科大学・いわて東北メディカル・メガバンク機構・特 命講師 (31201)	