

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 15 日現在

機関番号：17201

研究種目：基盤研究（A）

研究期間：2008～2012

課題番号：20249038

研究課題名（和文）生活習慣病の予防と遺伝子環境交互作用の解明を目指した大規模コーホート研究

研究課題名（英文）A large-scale cohort study for preventing lifestyle-related diseases and clarifying gene-environment interactions on the development of such diseases

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

研究成果の概要（和文）：本研究は、佐賀市民約 12000 名を 20 年間にわたって追跡し、がんなどの生活習慣病の罹患・死亡に関わる生活習慣と遺伝要因および遺伝子環境交互作用を明らかにする事を目的とした。追跡調査（死亡者 183 名、がん新規罹患患者 267 名を把握）、生活習慣調査票の再現性調査（434 名に実施）、横断研究（食事・身体活動・ストレス・遺伝子多型と炎症・血糖の関連など）、5 年後の第二次調査（8454 名に実施）を実施した。今後さらに追跡を継続し、縦断研究を実施する。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to clarify environmental and genetic factors and their interactions on the development of lifestyle-related diseases such as cancer, based on a 20-year follow-up of about 12000 residents in Saga city. We conducted a follow-up survey (183 deaths and 267 cancer cases identified), a reproducibility study of a lifestyle questionnaire (434 subjects included), cross-sectional studies (e.g., diet, physical activity, stress, and genetic polymorphisms in association with inflammation and blood sugar), and a secondary survey 5 years after the baseline survey (8454 subjects included). We will continue a follow-up and perform longitudinal studies in the future.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	7,900,000	2,370,000	10,270,000
2009 年度	7,200,000	2,160,000	9,360,000
2010 年度	7,700,000	2,310,000	10,010,000
2011 年度	8,100,000	2,430,000	10,530,000
2012 年度	7,300,000	2,190,000	9,490,000
総計	38,200,000	11,460,000	49,660,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：生活習慣病、がん、危険因子、遺伝子環境交互作用、コーホート研究

## 1. 研究開始当初の背景

近年の genome-wide association study (GWAS) により、糖尿病・がんなどの生活習慣病に関与する遺伝子多型が新たに発見され、その成果が蓄積されてきた。この結果、発見された遺伝子多型の多くは、統計学的には有意であってもその影響が必ずしも大きくなく（相対危険が 2 を下回る場合がほとん

ど）、今後は環境要因も含めた遺伝子環境交互作用について明らかにする必要がある。この作用についても検討が開始されてきているが、まだ十分な成果が得られていないのが実状である。遺伝子環境交互作用は、症例対照研究（あるいは association study）で検討されているのがほとんどだが、遺伝子解析単独の場合とは異なり、生活習慣要因などの環境

要因の評価にバイアス（リコールバイアス・症例群の疾病罹患の影響など）や誤分類（記憶に基づく不正確さなど）が混入し、遺伝子環境交互作用を検出できない可能性がある。この問題を克服するためには、遺伝要因と環境要因の両者を十分に考慮した大規模な分子疫学コホート研究により検討する必要がある。

海外では、1993年に開始された EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) はヨーロッパ9ヶ国から48万人の参加者のデータと39万人の血液を保管している。英国では50万人を対象とした Biobank が進行中である。米国では、CPS-II (Cancer Prevention Study II)、Nurses' Health Study などいくつかのコホート研究が血液サンプルを保有し、遺伝子環境交互作用の検討が可能となっている。しかし、わが国では大規模な分子疫学コホート研究はまだ開始されただけである。

遺伝子環境交互作用は人種や民族によって異なるものと考えられ、海外でのデータをわが国にあてはめるのは困難であり、わが国独自のデータが必要である。生活習慣病の予防につながる日本人独自の生活習慣や日本人の個々の遺伝的素因に応じた生活習慣病の予防を考える上で、わが国独自のコホート研究を確立する必要がある。

## 2. 研究の目的

本研究では、2005～2007年にベースライン調査に参加した佐賀市民12078名を20年間にわたって追跡し、がんなどの生活習慣病の罹患・死亡に関わる生活習慣と遺伝要因（遺伝子多型）および遺伝子環境交互作用を明らかにするのを主目的とした。本研究は、日本多施設共同コホート研究 (Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study, J-MICC Study ジェイミックスタディ; 主任研究者：愛知県がんセンター疫学・予防部 田中英夫 部長) の佐賀市におけるコホートに基づくものである。J-MICC Study は、2005年に開始された分子疫学コホート研究（全国10地域において実施）であり、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いる。今回の研究期間には、以下の検討を行う事を目的とした。

(1)がんなどの生活習慣病の罹患・死亡状況に関する追跡調査を実施する。

(2)生活習慣調査票の信頼性を検討するために、ベースライン調査者のサンプル（500名前後）について1年後に同一の調査票を用いた再現性調査を行う。

(3)ベースライン調査に基づく、横断研究を行う。メタボリックシンドローム、(腹部)肥満、血液検査値（HbA1c、血清脂質、尿酸、

肝機能、高感度CRP、アディポネクチンなど）などを結果指標として、種々の生活習慣要因、身体計測値、身体活動量、候補遺伝子多型との関連および遺伝子環境交互作用を検討する。

(4)生活習慣の変化や血液成分の変化を考慮するために、ベースライン調査から約5年後にベースライン調査とほぼ同様な内容の第二次調査を実施する。

(5)ベースライン調査と第二次調査に基づいた縦断研究を実施する。両調査で共通に測定する血液検査結果（ヘモグロビンA1c、高感度CRPなど）の変化などを結果指標とする。

## 3. 研究の方法

(1)追跡調査：2008年から2012年にかけて、毎年ベースライン調査参加者のリストと佐賀市の住民基本台帳を照合し、照合できなかった者については住民票照会を行い、佐賀市からの転出者および死亡者の把握を行った。転出者には調査票を郵送して転出時までのがん・脳卒中・心筋梗塞・糖尿病・高血圧症の罹患状況を把握し、死亡者は保健所にて死亡票を閲覧してその死因を調べた。また、第二次調査時（後述）にも同様の罹患状況の調査を行い、第二次調査に参加頂けなかった方には、郵送および電話により同様の罹患状況調査を行った。把握したがん・脳卒中・心筋梗塞・糖尿病については、その詳細について医療機関への問い合わせあるいはカルテ調査を実施した。

(2)再現性調査：2007年4月から2007年12月までの期間にベースライン調査に参加した5132名の中から540名をランダムに抽出して協力を依頼した。調査は、ベースライン調査からほぼ1年後にあたる2008年4月から2008年12月にかけて郵送により実施し、不備のある項目については電話により確認を行った。

(3)横断研究：ベースライン調査における調査内容は、生活習慣などに関する質問票調査、血液検査と遺伝子解析のための採血、血圧測定、身長・体重・体脂肪率・腹囲・臀囲の測定、加速度計（ライフコーダ）による身体活動量の測定である。今回は、このデータを用いて、統計解析パッケージ SAS により解析を行った。

(4)第二次調査：ベースライン調査実施時（2005年11月～2007年12月）からおおよそ5年後にあたる2010年11月から2012年11月にかけて実施した。ベースライン調査参加者12078名の内、第二次調査開始時まで死亡、転出、同意撤回のなかった11623人に参加依頼を行った。調査内容は、上記のベースライン調査と同様の内容に加えて、インピーダンス法による筋肉量測定、握力測定、検尿および尿試料の保存を追加した。対象者に対して

は、まず郵送により参加依頼を行い、調査会場（公民館など）で書面による同意を得た上で調査を実施した。

(5)縦断研究:今回の研究期間の終了時点で、第二次調査のデータ入力を完了しておらず、今回は検討できなかった。

#### 4. 研究成果

(1)追跡調査:2012年8月までに転出者451名、死亡者183名、同意撤回者9名(2013年にさらに1名同意撤回)を確認した。2011年までの死亡者(164名)については、死亡票閲覧により死因を特定した(がん98名、心筋梗塞12名、脳卒中10名)。疾病罹患状況調査については、2011年度までの調査完了者について医療機関への問い合わせを終了しており、新規罹患患者として、がん267名、心筋梗塞27名、脳卒中65名、糖尿病128名を把握した。2012年度以降の調査完了者については、医療機関への問い合わせを継続している。

(2)再現性調査:調査を依頼した540名の内、434名(協力率80%、男性224名・女性210名)の参加が得られた。身体活動については、重労働時間(weighted kappa( $\kappa$ ):0.45-0.55)と余暇活動時間( $\kappa$ :0.42-0.58)については中程度の再現性であったが、歩行時間( $\kappa$ :0.14-0.24)と起立時間( $\kappa$ : $\square$ 0.18-0.31)については再現性が低かった。睡眠時間( $\kappa$ : $\square$ 0.68-0.73)、飲酒( $\kappa$ : $\square$ 0.73-0.74)、喫煙( $\kappa$ : $\square$ 0.90-0.94)については、ほぼ満足すべき再現性が得られた。栄養素摂取量については、級内相関係数が男性で0.39-0.69、女性で0.37-0.74であり、従来の報告とほぼ同等の数値であった(学会発表⑮)。

(3)横断研究:ベースライン調査に基づく横断的検討を行い、以下の知見を得た。(a)心血管疾患危険因子を複数保持する者を検出するための腹囲のカットオフ値を検討した結果、最適値は男性88cm、女性82cmであり、現行のメタボリックシンドロームの腹囲基準(男性85cm、女性90cm)では特に女性において見逃しが多い事(雑誌論文④、学会発表⑲)、(b)食事パターンとして健康食パターン(野菜・果物摂取が多い)が高感度CRPの低下と関連している事(発表論文③、学会発表⑩・⑳)、(c)加速度計(ライフコーダ)による身体活動量が高い者において高感度CRPが低い傾向にある事(学会発表⑭)、(d)低強度の身体活動量が高い者において総アディポネクチン・高分子量アディポネクチンが高い傾向にある事(学会発表⑰)、(e)食事パターンとしてシーフードパターンが肝機能検査値の上昇、パン食パターンが肝機能検査値の低下と関連している事(学会発表⑯)、(f)コー

ヒー飲用が肝炎ウイルス感染とは独立して肝機能検査値の低下と関連している事(学会発表⑱)、(g)男性において能動喫煙あるいは受動喫煙の増加に伴い高感度CRPが上昇する傾向にある事(学会発表⑪)、(h)食事パターンとしてパン食パターンがHbA1cの低下と関連しているが、ADR $\beta$ 2・ADR $\beta$ 3遺伝子多型との交互作用は明らかでない事(学会発表⑫)、(i)女性においてPPARG2遺伝子のAlaアリル保有者がHbA1cの低下傾向を示し、BMIとの交互作用が認められる事(発表論文①、学会発表⑨・⑬)、(j)低強度身体活動(3メッツ未満)がIL-15とTNF- $\alpha$ の低下と関連し、中強度身体活動(3-6メッツ)がTNF- $\alpha$ の低下と関連しており、炎症に抑制的に作用する可能性がある事(学会発表⑥)、(k)高強度身体活動(6.1メッツ以上)が男性において尿中8ヒドロキシデオキシグアノシン濃度(DNA酸化損傷の指標)の低下と関連しており、内因性の抗酸化能力を高めて遺伝子損傷を抑える可能性がある事、(l)食事パターンとしてパン食パターンが中性脂肪の低下と関連しており、この関連はADR $\beta$ 3 Argアリル保持者においては観察されるが、Trp/Trp型の者においては観察されず、遺伝子環境交互作用を示す事(学会発表⑧)、(m)自覚ストレスが男性において高感度CRPの低下と関連しており、特に年齢が高い男性においてその傾向が顕著である事(学会発表⑦)、(n)IL-2遺伝子T-330G多型、TNF- $\alpha$ 遺伝子C-857T多型およびhOGG1遺伝子Ser326Cys多型が血糖調節に関与する可能性がある事(学会発表①・②)、(o)男性における食事パターンとして健康食パターン(野菜・果物などが主)とデザートパターン(菓子類・果物などが主)が血圧低下と関連している事(学会発表③)、(p)短時間睡眠(7時間未満)および長時間睡眠(8時間以上)が血糖上昇としている事(学会発表④)、(q)男性におけるストレス対処行動として「肯定的解釈」と「積極的問題解決」が高く、「なりゆきまかせ」が低い事が過体重(BMI25以上)と関連している事(学会発表⑤)など。

(4)第二次調査:2010年度には佐賀市北部在住の約1400名、2011年度には佐賀市東部・南部在住の約3500名、2012年度には佐賀市中央部・西部在住の約3500名の調査を完了し、全体として8454名の参加者を得た(参加率73%)。この内、血液を保存できたのは8443名、尿を保存できたのは8403名であった。

今後はさらに追跡調査を継続すると共に、第二次調査のデータチェックおよび入力を完了し、ベースライン調査と第二次調査の両方のデータを用いた縦断研究を進めていく予定である。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

- ① Hara, M., Higaki, Y., Taguchi, N., Shinchi, K., Morita, E., Naito, M., Hamajima, N., Takashima, N., Suzuki, S., Nakamura, A., Ohnaka, K., Uemura, H., Nishida, H., Hosono, S., Mikami, H., Kubo, M., Tanaka, H. Effect of the PPARG2 Pro12Ala polymorphism and clinical risk factors for diabetes mellitus on HbA1c in the Japanese general population. *J. Epidemiol.*, 22: 523-531, 2012 査読有.  
DOI: 10.2188/jea.JE20120078.
- ② Wakai, K., Hamajima, N., Okada, R., Naito, M., Morita, E., Hishida, A., Kawai, S., Nishio, K., Yin, G., Asai, Y., Matsuo, K., Hosono, S., Ito, H., Watanabe, M., Kawase, T., Suzuki, T., Tajima, K., Tanaka, K., Higaki, Y., Hara, M., Imaizumi, T., Taguchi, N., Nakamura, K., Nanri, H., Sakamoto, T., Horita, M., Shinchi, K., et al (49 others). Profile of participants and genotype distributions of 108 polymorphisms in a cross-sectional study of associations of genotypes with lifestyle and clinical factors: a project in the Japan Multi-institutional Collaborative Cohort (J-MICC) Study. *J. Epidemiol.*, 21: 223-235, 2011 査読有.  
DOI: 10.2188/jea.JE20100139
- ③ Nanri, H., Nakamura, K., Hara, M., Higaki, Y., Imaizumi, T., Taguchi, N., Sakamoto, T., Horita, M., Shinchi, K., Tanaka, K. Association between dietary pattern and serum C-reactive protein in Japanese men and women. *J. Epidemiol.*, 21: 122-131, 2011 査読有.  
DOI: 10.2188/jea.JE20100110
- ④ Nakamura, K., Nanri, H., Hara, M., Higaki, Y., Imaizumi, T., Taguchi, N., Sakamoto, T., Horita, M., Shinchi, K., Tanaka, K. Optimal cutoff values of waist circumference and the discriminatory performance of other anthropometric indices to detect the clustering of cardiovascular risk factors for metabolic syndrome in Japanese men and women. *Environ. Health Prev. Med.*, 16: 52-60, 2011 査読有.  
DOI: 10.1007/s12199-010-0165-y
- ⑤ 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 査読有.  
DOI: 10.2188/jea.JE20090062

[学会発表] (計 20 件)

- ① 西田裕一郎、他. 炎症性サイトカインの遺伝子多型とHbA1cとの関連. 第23回日本疫学会学術総会, 2013年1月24日~2013年1月26日, 大阪.
- ② 原めぐみ、他. hOGG1 遺伝子の Ser326Cys 多型と空腹時血糖の関連. 第23回日本疫学会学術総会, 2013年1月24日~2013年1月26日, 大阪.
- ③ 南里妃名子、他. 日本人中高年者の食事パターンと高血圧症との関連. 第23回日本疫学会学術総会, 2013年1月24日~2013年1月26日, 大阪.
- ④ 大塚康子、他. 睡眠時間と HbA1c の関連: J-MICC Study (佐賀地区). 第23回日本疫学会学術総会, 2013年1月24日~2013年1月26日, 大阪.
- ⑤ 島ノ江千里、他. ストレス対処行動とBMIとの関連: J-MICC Study (佐賀地区). 第23回日本疫学会学術総会, 2013年1月24日~2013年1月26日, 大阪.
- ⑥ 西田裕一郎、他. 身体活動が血中IL-6, IL-8, IL-15, TNF- $\alpha$ に及ぼす影響. 第22回日本疫学会学術総会, 2012年1月26-28日, 東京.
- ⑦ 島ノ江千里、他. 自覚ストレスとhs-CRP値との関連—J-MICC Study (佐賀地区)—. 第22回日本疫学会学術総会, 2012年1月26-28日, 東京.
- ⑧ 南里妃名子、他. 食事パターンとADRB2およびADRB3遺伝子多型が血中トリグリセリドに与える影響. 第22回日本疫学会学術総会, 2012年1月26-28日, 東京.
- ⑨ Hara, M., et al. Association between the PPARG2 Pro12Ala gene variant and HbA1c in a middle-aged Japanese population. 19th IEA World Congress of Epidemiology, 2011年8月7-11日, Edinburgh, England.
- ⑩ Nanri, H., et al. Association between dietary pattern and serum C-reactive protein in Japanese men and women. 19th IEA World Congress of Epidemiology, 2011年8月7-11日, Edinburgh, England.
- ⑪ 中村和代、他. 喫煙状況および受動喫煙状況と高感度CRPの関連: J-MICC Study-佐賀地区-. 第21回日本疫学会学術総会, 2011年1月21-22日, 北海道札幌市.
- ⑫ 南里妃名子、他. 食事パターンとADRB2およびADRB3遺伝子多型がHbA1cに与える影響. 第21回日本疫学会学術総会, 2011年1月21-22日, 北海道札幌市.
- ⑬ 原めぐみ、他. PPARG 遺伝子の Pro12Ala 多型とHbA1cとの関連. 第21回日本疫学会学術総会, 2011年1月21-22日, 北海道札幌市.
- ⑭ Higaki, Y., et al. Association between physical activity and high-sensitivity C-reactive protein

in a healthy Japanese population. 第20回日本疫学会学術総会, 2010年1月9-10日, 埼玉県越谷市.

- ⑮ Nakamura, K., et al. Reproducibility of a lifestyle questionnaire used for the J-MICC Study in Saga region. 第20回日本疫学会学術総会, 2010年1月9-10日, 埼玉県越谷市.
- ⑯ Nanri, H., et al. Dietary patterns and serum liver enzyme levels in Japanese men and women: the J-MICC Study in Saga region. 第20回日本疫学会学術総会, 2010年1月9-10日, 埼玉県越谷市.
- ⑰ Nishida, Y., et al. Greater light-intensity physical activity is associated with higher levels of total and high-molecular-weight adiponectin. 第20回日本疫学会学術総会, 2010年1月9-10日, 埼玉県越谷市.
- ⑱ Hara, M., et al. Coffee drinking and decreased serum liver enzyme levels in a middle-aged Japanese population. 第20回日本疫学会学術総会, 2010年1月9-10日, 埼玉県越谷市.
- ⑲ 中村和代、他. メタボリックシンドロームの腹囲診断基準の検討: J-MICC Study-佐賀地区-. 第19回日本疫学会学術総会, 2009年1月23日, 金沢.
- ⑳ 南里妃名子、他. 日本人中高年者の食事パターンと高感度CRPとの関連. 第19回日本疫学会学術総会, 2009年1月23日, 金沢.

[図書] (計0件)

[産業財産権] 出願・取得とも無し

[その他]

ホームページ等

<http://www.prevent.med.saga-u.ac.jp/jmiccsaga.html>

## 6. 研究組織

### (1) 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

### (2) 研究分担者

新地 浩一 (SHINCHI KOICHI)

佐賀大学・医学部・教授

研究者番号: 30404164

檜垣 靖樹 (HIGAKI YASUKI)

福岡大学・スポーツ科学部・教授

研究者番号: 10228702

原 めぐみ (HARA MEGUMI)

佐賀大学・医学部・講師

研究者番号: 90336115

西田 裕一郎 (NISHIDA YUICHIRO)

佐賀大学・医学部・助教

研究者番号: 50530185

(3) 連携研究者  
無し