

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 1 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008 ～ 2012

課題番号：20390185

研究課題名（和文） 抗加齢ドック受診者を対象とした循環器疾患の発症に関する
長期縦断疫学研究

研究課題名（英文） Longitudinal genetic epidemiological study for cardiovascular
diseases based on Japanese general population participated in
medical check-up process of Ehime University Anti-aging doc.

研究代表者

田原 康玄（TABARA YASUHARU）

京都大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：00268749

研究成果の概要（和文）：動脈硬化性疾患とその関連因子の関係を包括的に理解する目的で、人間ドック受診者を対象としたコホート研究を行った。内臓脂肪蓄積、インスリン抵抗性、動脈硬化、サルコペニア、無症候性脳血管障害、認知機能ならびに遺伝子多型について、研究成果に示したような相関関係を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：In order to clarify possible associations between atherosclerotic diseases and relating risk factors, we conducted a cohort study based on general community-residents. As shown in the results section, we found several inter-relationships among visceral obesity, insulin resistance, atherosclerosis, sarcopenia, asymptomatic cerebral diseases, cognitive function, and genetic variations.

交付決定額

（金額単位：円）

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|----------|------------|-----------|------------|
| 平成 20 年度 | 3,700,000 | 1,110,000 | 4,810,000 |
| 平成 21 年度 | 2,800,000 | 840,000 | 3,640,000 |
| 平成 22 年度 | 2,300,000 | 690,000 | 2,990,000 |
| 平成 23 年度 | 2,300,000 | 690,000 | 2,990,000 |
| 平成 24 年度 | 2,400,000 | 720,000 | 3,120,000 |
| 総計 | 13,500,000 | 4,050,000 | 17,550,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学・健康科学

キーワード：動脈硬化、長期縦断疫学研究、ゲノム、動脈硬化性疾患

1. 研究開始当初の背景

従来的一般地域住民や職域を対象とした疫学研究から、脳卒中や心筋梗塞など、日本人で高頻度にみられる動脈硬化性疾患に関して、発症率やリスク因子との相関に係る多くのエビデンスが蓄積されてきた。しかし、これら研究は、市町村や職域を単位として行われることが多く、対象者数も数千人～1万人程度と大規模のものが多い反面、健康診断をベースとしているために臨床情報の蓄積に

は限界があった。

その一方で、健康診断では評価されない新しい動脈硬化性マーカーが報告されるようになった。学術的・臨床的に興味深いものの、疫学的に十分な知見が集積されていない動脈硬化性指標が複数あり、指標間の相乗作用や既知の指標との相関も含め、早急なエビデンスの構築が求められている。しかしながら、このような多岐にわたる項目を長期縦断的に評価する疫学コホートはこれまでにない。

2. 研究の目的

愛媛大学医学部附属病院に申請者が開設した“抗加齢ドック”受診者を対象に、脳卒中・虚血性心疾患・転倒・骨折・死亡に関する長期縦断疫学研究を行い、当該疾患や予後に影響する因子を横断的/縦断的解析から明確化する。抗加齢ドックは、一般地域住民を対象とした動脈硬化と動脈硬化性疾患に特化したドックであり、関連する多くの臨床情報を把握していることから、リスク因子とアウトカムとの相関について多角的かつ詳細な評価・意義付けが可能となる特徴を持つ。

3. 研究の方法

対象は、愛媛大学医学部附属病院抗加齢ドックを利用した一般地域住民とし、脳卒中・心筋梗塞・骨折・転倒・総死亡に関する前向きコホート研究を行う。ベースライン調査時に頭部MRI・腹部CTを含む多項目にわたる臨床検査を行い、健診ベースのコホート研究では検討できないパラメーターについても評価する。追跡調査を年1回のアンケート配布ならびに電話調査で実施し、イベントの発症を把握する。発症例については、当該医療機関におけるカルテの採録を行い発症を確認するとともに病型の把握を行う。

4. 研究成果

縦断的な検討には症例の蓄積が不十分であったため、主に横断面で動脈硬化性疾患（無症候性脳梗塞や脳出血・頸動脈肥厚・脳萎縮等）と各種リスク因子（血液マーカー・血圧調節障害、サルコペニア等）、および認知機能との相関を検討した。

認知機能に関しては、動脈硬化（文献3）やその上流にあるアディポサイトカインの異常（文献17）が関連することを示した。また、認知機能の低下が、立位動揺性の増加（文献22）や血圧日内変動の増加（文献29）と関連することも明示した。血液中のアルカデイン濃度が認知機能のマーカーになる可能性も報告した（文献8）。

無症候性脳血管障害に関しては、上腕血圧よりも中心血圧が強く関連することを示した（文献27）。T2*強調画像で描出可能となった微小出血には、血圧が最も強いリスクとなることを示した（文献30）。また、特定の遺伝子多型が白質病変に関連することも明示した（文献4）。

動脈硬化に関しては、高齢者のサルコペニアが独立したリスクとなることを明らかにした（文献9、21）。食後の血圧上昇が動脈硬化のマーカーとなることを示した（文献5）。また、見た目の年齢が実年齢とは独立して動脈硬化と関連することを見いだした（文献10）。

インスリン抵抗性には肝酵素とアディポ

サイトカインの増加が相乗的に関連することを示した。また、血球成分の増加もインスリン抵抗性と関連することを示した（文献1）。

サルコペニアは高齢者の立位動揺性増加のリスクであった（文献24）。サルコペニアと内臓脂肪の蓄積とは関連があり、脂肪蓄積によるレプチンの産生増加が一つの要因であることを示した（文献11）。

上腕血圧より強く臓器障害と関連する大動脈起始部の血圧は、インスリン抵抗性（文献16）や降圧薬、特にベータ遮断薬の影響を受ける（文献28）を示した。

遺伝子解析研究では、高血圧（文献12、13、14、18）、2型糖尿病（文献15、20）、インスリン抵抗性のリスク因子であるレジスチン濃度（文献23、25）、内臓脂肪蓄積（文献2）、心電図上のQT時間（文献6）、尿酸値（文献19）の感受性遺伝子の同定や臨床的意義付けを行った。

本コホート研究は研究期間終了後も継続し、あらたな動脈硬化指標や高齢者フレイルティに関する研究を行うとともに、イベント発症数の蓄積をまわって長期縦断研究へと展開していく計画である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計48件）

1. [Tabara Y](#), Igase M, Saito I, Nishida W, [Kohara K](#), Sakurai S, Kawamura R, Okada Y, Hitsumoto S, Onuma H, Nagai T, Takata Y, Uetani E, Takita R, Kido T, Ochi N, [Osawa H](#), Tanigawa T, [Miki T](#). Association of hematological parameters with insulin resistance, insulin sensitivity, and asymptomatic cerebrovascular damage: The J-SHIP Toon Health Study. Clin Hemorheol Microcirc. 2012 in press. 10.3233/CH-2012-1634
2. Nakayama K, Ogawa A, Miyashita H, [Tabara Y](#), Igase M, [Kohara K](#), [Miki T](#), Kagawa Y, Yanagisawa Y, Katashima M, Onda T, Okada K, Fukushima S, Iwamoto S. Positive natural selection of TRIB2, a novel gene that influences visceral fat accumulation, in East Asia. Hum Genet. 2013 Feb;132:201-217. 10.1007/s00439-012-1240-9.
3. [Kohara K](#), Igase M, [Tabara Y](#), [Miki T](#). Atherosclerotic indices for the prediction of cognitive impairment in a middle-aged to elderly general population: shimanami health promoting program study. J Am Geriatr Soc. 2012;60:1996-1997. 10.1111/j.1532-5415.2012.04184.x.
4. [Tabara Y](#), Igase M, Okada Y, Nagai T,

- Uetani E, Kido T, Ochi N, Takita R, Yamamoto M, Kohara K, Miki T. Association of Chr17q25 with cerebral white matter hyperintensities and cognitive impairment: the J-SHIP study. *Eur J Neurol*. 2013;20:860-882. 10.1111/j.1468-1331.2012.03879.x.
5. Uetani E, Tabara Y, Igase M, Guo H, Kido T, Ochi N, Takita R, Kohara K, Miki T. Postprandial hypertension, an overlooked risk marker for arteriosclerosis. *Atherosclerosis*. 2012;224:500-505. 10.1016/j.atherosclerosis.2012.07.015.
 6. Kim JW, Hong KW, Go MJ, Kim SS, Tabara Y, Kita Y, Tanigawa T, Cho YS, Han BG, Oh B. A common variant in SLC8A1 is associated with the duration of the electrocardiographic QT interval. *Am J Hum Genet*. 2012;91:180-184. 10.1016/j.ajhg.2012.05.019.
 7. Uetani E, Tabara Y, Igase M, Kido T, Ochi N, Takita R, Kohara K, Miki T. Liver enzyme and adipocytokine profiles are synergistically associated with insulin resistance: the J-SHIP study. *J Atheroscler Thromb*. 2012;19:577-584. 10.5551/jat.11924
 8. Kamogawa K, Kohara K, Tabara Y, Takita R, Miki T, Konno T, Hata S, Suzuki T. Potential utility of soluble p3-alcadein α plasma levels as a biomarker for sporadic Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2012;31:421-8. 10.3233/JAD-2012-120601.
 9. Kohara K, Ochi M, Tabara Y, Nagai T, Igase M, Miki T. Arterial stiffness in sarcopenic visceral obesity in the elderly: J-SHIP study. *Int J Cardiol*. 2012;158:146-148. 10.1016/j.ijcard.2012.04.033.
 10. Kido M, Kohara K, Miyawaki S, Tabara Y, Igase M, Miki T. Perceived age of facial features is a significant diagnosis criterion for age-related carotid atherosclerosis in Japanese subjects: J-SHIP study. *Geriatr Gerontol Int*. 2012;12:733-740. 10.1111/j.1447-0594.2011.00824.x.
 11. Kohara K, Ochi M, Tabara Y, Nagai T, Igase M, Miki T. Leptin in sarcopenic visceral obesity: possible link between adipocytes and myocytes. *PLoS One*. 2011;6:e24633. 10.1371/journal.pone.0024633.
 12. Yamazaki D, Tabara Y, Kita S, Hanada H, Komazaki S, Naitou D, Mishima A, Nishi M, Yamamura H, Yamamoto S, Kakizawa S, Miyachi H, Yamamoto S, Miyata T, Kawano Y, Kamide K, Ogihara T, Hata A, Umemura S, Soma M, Takahashi N, Imaizumi Y, Miki T, Iwamoto T, Takeshima H. TRIC-A channels in vascular smooth muscle contribute to blood pressure maintenance. *Cell Metab*. 2011;14:231-241. 10.1016/j.cmet.2011.05.011.
 13. International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature*. 2011;478:103-109. 10.1038/nature10405.
 14. Kato N, Takeuchi F, Tabara Y, Kelly TN, Go MJ, Sim X, Tay WT, Chen CH, Zhang Y, Yamamoto K, Katsuya T, Yokota M, Kim YJ, Ong RT, Nabika T, Gu D, Chang LC, Kokubo Y, Huang W, Ohnaka K, Yamori Y, Nakashima E, Jaquish CE, Lee JY, Seielstad M, Isono M, Hixson JE, Chen YT, Miki T, Zhou X, Sugiyama T, Jeon JP, Liu JJ, Takayanagi R, Kim SS, Aung T, Sung YJ, Zhang X, Wong TY, Han BG, Kobayashi S, Ogihara T, Zhu D, Iwai N, Wu JY, Teo YY, Tai ES, Cho YS, He J. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies common variants associated with blood pressure variation in east Asians. *Nat Genet*. 2011;43:531-538. 10.1038/ng.834.
 15. Tabara Y, Osawa H, Kawamoto R, Onuma H, Shimizu I, Makino H, Kohara K, Miki T. Genotype risk score of common susceptible variants for prediction of type 2 diabetes mellitus in Japanese: the Shimanami Health Promoting Program (J-SHIP study). Development of type 2 diabetes mellitus and genotype risk score. *Metabolism*. 2011 Nov;60(11):1634-40. 10.1016/j.metabol.2011.03.014.
 16. Tabara Y, Saito I, Nishida W, Kohara K, Sakurai S, Kawamura R, Onuma H, Takata Y, Osawa H, Miki T, Tanigawa T. Relatively lower central aortic pressure in patients with impaired insulin sensitivity and resistance: the Toon Health Study. *J Hypertens*. 2011;29:1948-54.

- 10.1097/HJH.0b013e32834abd06.
17. Kamogawa K, Kohara K, Tabara Y, Uetani E, Nagai T, Yamamoto M, Igase M, Miki T. Abdominal fat, adipose-derived hormones and mild cognitive impairment: the J-SHIP study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;30:432-9. 10.1159/000321985.
 18. Tabara Y, Kohara K, Kita Y, Hirawa N, Katsuya T, Ohkubo T, Hiura Y, Tajima A, Morisaki T, Miyata T, Nakayama T, Takashima N, Nakura J, Kawamoto R, Takahashi N, Hata A, Soma M, Imai Y, Kokubo Y, Okamura T, Tomoike H, Iwai N, Ogiwara T, Inoue I, Tokunaga K, Johnson T, Caulfield M, Munroe P; Global Blood Pressure Genetics Consortium, Umemura S, Ueshima H, Miki T. Common variants in the ATP2B1 gene are associated with susceptibility to hypertension: the Japanese Millennium Genome Project. *Hypertension*. 2010;56:973-980. 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.153429.
 19. Tabara Y, Kohara K, Kawamoto R, Hiura Y, Nishimura K, Morisaki T, Kokubo Y, Okamura T, Tomoike H, Iwai N, Miki T. Association of four genetic loci with uric acid levels and reduced renal function: the J-SHIP Suita study. *Am J Nephrol*. 2010;32:279-286. 10.1159/000318943.
 20. Onuma H, Tabara Y, Kawamoto R, Shimizu I, Kawamura R, Takata Y, Nishida W, Ohashi J, Miki T, Kohara K, Makino H, Osawa H. The GCKR rs780094 polymorphism is associated with susceptibility of type 2 diabetes, reduced fasting plasma glucose levels, increased triglycerides levels and lower HOMA-IR in Japanese population. *J Hum Genet*. 2010;55:600-604. 10.1038/jhg.2010.75.
 21. Ochi M, Kohara K, Tabara Y, Kido T, Uetani E, Ochi N, Igase M, Miki T. Arterial stiffness is associated with low thigh muscle mass in middle-aged to elderly men. *Atherosclerosis*. 2010;212:327-332. 10.1016/j.atherosclerosis.2010.05.026.
 22. Kido T, Tabara Y, Igase M, Ochi N, Uetani E, Nagai T, Yamamoto M, Taguchi K, Miki T, Kohara K. Postural instability is associated with brain atrophy and cognitive impairment in the elderly: the J-SHIP study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;29:379-387. 10.1159/000255106.
 23. Onuma H, Tabara Y, Kawamura R, Tanaka T, Ohashi J, Nishida W, Takata Y, Ochi M, Yamada K, Kawamoto R, Kohara K, Miki T, Makino H, Osawa H. A at single nucleotide polymorphism-358 is required for G at -420 to confer the highest plasma resistin in the general Japanese population. *PLoS One*. 2010;5:e9718. 10.1371/journal.pone.0009718.
 24. Ochi M, Tabara Y, Kido T, Uetani E, Ochi N, Igase M, Miki T, Kohara K. Quadriceps sarcopenia and visceral obesity are risk factors for postural instability in the middle-aged to elderly population. *Geriatr Gerontol Int*. 2010;10:233-243. 10.1111/j.1447-0594.2010.00610.x.
 25. Osawa H, Tabara Y, Ohashi J, Kawamura R, Onuma H, Makino H. Is rs34861192 or rs1862513 a more promising variant for determining plasma resistin in an aged Japanese population? *Diabetologia*. 2010;53:795-797. 10.1007/s00125-010-1665-4.
 26. Kido T, Tabara Y, Igase M, Uetani E, Ochi N, Miki T, Kohara K. Associations between short one-leg standing time and speed of sound of calcaneal bone in a general population: the Shimanami Health Promoting Program (J-SHIP) study. *Geriatr Gerontol Int*. 2010;10:138-144. 10.1111/j.1447-0594.2009.00565.x.
 27. Ochi N, Kohara K, Tabara Y, Nagai T, Kido T, Uetani E, Ochi M, Igase M, Miki T. Association of central systolic blood pressure with intracerebral small vessel disease in Japanese. *Am J Hypertens*. 2010;23:889-894. 10.1038/ajh.2010.60.
 28. Miyashita H, Aizawa A, Hashimoto J, Hirooka Y, Imai Y, Kawano Y, Kohara K, Sunagawa K, Suzuki H, Tabara Y, Takazawa K, Takenaka T, Yasuda H, Shimada K. Cross-sectional characterization of all classes of antihypertensives in terms of central blood pressure in Japanese hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2010;23:260-268. 10.1038/ajh.2009.255
 29. Guo H, Tabara Y, Igase M, Yamamoto M, Ochi N, Kido T, Uetani E, Taguchi K, Miki T, Kohara K. Abnormal nocturnal

- blood pressure profile is associated with mild cognitive impairment in the elderly: the J-SHIPP study. *Hypertens Res.* 2010;33:32-36.
10.1038/hr.2009.172.
30. Ochi N, Tabara Y, Igase M, Nagai T, Kido T, Miki T, Kohara K. Silent cerebral microbleeds associated with arterial stiffness in an apparently healthy subject. *Hypertens Res.* 2009;32:255-260.
10.1038/hr.2009.13.
Igase M, Tabara Y, Igase K, Nagai T, Ochi N, Kido T, Nakura J, Sadamoto K, Kohara K, Miki T. Asymptomatic cerebral microbleeds seen in healthy subjects have a strong association with asymptomatic lacunar infarction. *Circ J.* 2009 Mar;73(3):530-3.
 31. Tabara Y, Kawamoto R, Osawa H, Nakura J, Makino H, Miki T, Kohara K. No association between INSIG2 Gene rs7566605 polymorphism and being overweight in Japanese population. *Obesity.* 2008;16:211-215.
10.1038/oby.2007.25.
 32. Tabara Y, Igase M, Osawa H, Makino H, Miki T, Kohara K. Resistin, glomerular filtration rate, and insulin resistance. *Hypertension.* 2008;51:e11
10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.102046
 33. Tomita H, Kawamoto R, Tabara Y, Miki T, Kohara K. Blood pressure is the main determinant of the reflection wave in patients with type 2 diabetes. *Hypertens Res.* 2008;31:493-499.
10.1291/hypres.31.493.
 34. Tabara Y, Osawa H, Kawamoto R, Tachibana-Iimori R, Yamamoto M, Nakura J, Miki T, Makino H, Kohara K. Reduced high-molecular-weight adiponectin and elevated high-sensitivity C-reactive protein are synergistic risk factors for metabolic syndrome in a large-scale middle-aged to elderly population: the Shimanami Health Promoting Program Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:715-722.
10.1210/jc.2007-0397
- [学会発表] (計 76 件)
1. Tabara Y, Igase M, Uetani E, Kido T, Ochi N, Kohara K, Miki T. Reduced lower extremity muscle mass is an independent risk factor for incidence of falls. International Conference on Sarcopenia Research. 2011. June 16-19, Toulouse.
 2. Uetani E, Tabara Y, Igase M, Ochi N, Kido T, Miki T, Kohara K. Postprandial hypertension; an overlooked risk factor for arterial stiffness. Council for High Blood Pressure Research. 2011. Sep 20-24, Orlando.
 3. Tabara Y, Saito I, Nishida W, Kohara K, Sakurai S, Kawamura R, Onuma H, Takata Y, Osawa H, Miki T, Tanigawa T. Relatively lower central aortic pressure in subjects with impaired insulin sensitivity and resistance: The Toon Health Study. Council for High Blood Pressure Research. 2011. Sep 20-24, Orlando.
 4. Uetani E, Tabara Y, Igase M, Kido T, Ochi N, Yamamoto M, Kohara K, Miki T. Postprandial hypotension as a risk factor for cognitive decline in community-dwelling elderly persons. 23rd Scientific Meeting, The International Society of Hypertension. 2010. Sep 26-30, Vancouver.
 5. Uetani E, Tabara Y, Igase M, Ochi N, Kido T, Kohara K, Miki T. Class effects of BP-lowering drugs on central blood pressure measurement. 23rd Scientific Meeting, The International Society of Hypertension. 2010. Sep 26-30, Vancouver.
 6. Tabara Y, Igase M, Nagai T, Kido T, Ochi N, Uetani E, Miki T, Kohara K. Postprandial hypotension is associated with asymptomatic cerebrovascular damage in community-dwelling elderly. XIXth IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics. 2009. July 5-9, Paris.
 7. Kido T, Tabara Y, Igase M, Ochi N, Uetani E, Nagai T, Yamamoto M, Taguchi K, Miki T, Kohara K. Postural instability is associated with brain atrophy and cognitive impairment in elderly: the J-SHIPP study. XIXth IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics. 2009. July 5-9, Paris.
 8. Tabara Y, Kawamoto R, Tachibana-Iimori R, Yamamoto M, Miki T, Kohara K. Urate anion exchanger gene, SLC22A12, polymorphism is associated with plasma uric acid levels but not inflammation and insulin resistance. 22nd Scientific Meeting, the International Society of

- Hypertension. 2008. June 14-19. Berlin.
9. Tabara Y, Igase M, Tomoko K, Namiko O, Tetsuro M, Kohara K. Plasma leptin levels and orthostatic hypertension in the elderly. 22nd Scientific Meeting, the International Society of Hypertension. 2008. June 14-19. Berlin.
 10. Tabara Y, Igase M, Kido T, Ochi N, Miki T, Kohara K. Composition of the lower extremity in relation to a high ankle-brachial index: The J-SHIPP study. 22nd Scientific Meeting, the International Society of Hypertension. 2008. June 14-19. Berlin.
 11. Tabara Y, Igase M, Nagai T, Kido T, Ochi N, Tetsuro M, Kohara K. Orthostatic decline in augmentation index and late systolic blood pressure is a risk factor for silent lacunar infarction. 22nd Scientific Meeting, the International Society of Hypertension. 2008. June 14-19. Berlin.
 12. Tabara Y, Igase M, Yamamoto M, Nakura J, Ochi N, Kido T, Miki T, Kohara K. Nocturnal blood pressure and mild cognitive impairment in elderly. 62nd Council for High Blood Pressure Research. 2008. Sep 17-20. Atlanta.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田原 康玄 (TABARA YASUHARU)
京都大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号：00268749

(2) 研究分担者

三木 哲郎 (MIKI TETSURO)
愛媛大学・プロテオ医学研究センター・教授
研究者番号：00174003

小原 克彦 (KOHARA KATSUHIKO)
愛媛大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：30260384

大澤 春彦 (OSAWA HARUHIKO)
愛媛大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：90294800