

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1月31日現在

機関番号：11501

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2012

課題番号：20590595

研究課題名（和文）

生活習慣を考慮した、糖尿病、高血圧、等の生活習慣病の危険遺伝因子の解析

研究課題名（英文） Searching genes susceptible for life-style related diseases, such as diabetes and hypertension.

研究代表者

大門 眞 (DAIMON MAKOTO)

山形大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：20241698

研究成果の概要（和文）：生活習慣病の危険遺伝子の解析では、生活習慣病の解析にも関わらず、生活習慣を考慮しては行われていない事が多く、実臨床にあまり役立たない。そこで、生活習慣の詳細な解析データを踏まえた生活習慣病危険遺伝子の解析を行った。種々の生活習慣関連遺伝子を明らかにし、加えて、2つの遺伝子(GNB3 及び FTO)に関しては、各々、塩分摂取量に応じて糖尿病の、身体活動量に応じて肥満の危険因子となっている事を認めた。この知見は、実臨床に直接役立つものと思われた。

研究成果の概要（英文）：Most studies to find genes susceptible for life-style related diseases have been conducted without regard for life-style per se. This strategy conveys a risk that the results obtained were not useful in ordinary clinical settings. Therefore, we search genes susceptible for life-style related diseases with detailed information of life-styles such as nutritional intakes and physical activities, and found several genes susceptible for life-style related diseases. Of them, tow genes (GNB3 and FTO) were found as associated with diabetes in relation with salt intake and obesity in relation with physical activities, respectively. These findings seem to be very useful in ordinary clinical settings.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2009年度	500,000	150,000	650,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
2012年度	500,000	150,000	650,000
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

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：分子遺伝疫学

1. 研究開始当初の背景

(1)生活習慣病の危険遺伝因子検索の状況。

糖尿病、高血圧、高脂血症、等の生活習慣病は遺伝因子と活動状況、栄養状況等の環境因

子が関与して発症する疾患であり、多因子疾患と位置づけられる。これら疾患の危険遺伝因子としては、これまでの研究より、多数の遺伝子が候補遺伝子解析より報告

されているが、その結果は、関連の有無を含めて、報告により大きく異なる。一方、多数の遺伝子多型を用いてのゲノムワイド関連研究からは、ごく少数の遺伝子しか疾患との関連を指摘出来ない。例えば、本年(2007)報告された、糖尿病、関節リウマチ、躁鬱病、等の7つの疾患に対する、ゲノムワイド関連研究では、2型糖尿病との関与を指摘できた遺伝子は3個のみであった(Nature 447: 661-678)。また、本年、相次いで報告された2型糖尿病を対象としたゲノムワイド関連研究でも、同様に5-10個の遺伝子の関連を指摘出来たのみであった(Science 316: 1331-1336, 1336-1341, 1341-1345)。しかしながら、これら生活習慣病の危険遺伝因子を、大規模研究で認められた少数の遺伝子のみで説明するのは、これら遺伝子の疾患への関与の度合い(オッズ比、寄与度、等)から考えて、困難である。

(2) 環境要因を考慮した危険遺伝因子検索の必要性。

既報の研究結果の多様性は、対象群の背景である、環境因子の違いによるかもしれない。例えば、塩分摂取量が多い場合にのみ高血圧の危険因子として働く遺伝子多型(塩分摂取量の多くない対象では、検出出来ない)、あるいは、摂取エネルギー量が多い場合にのみ、肥満、糖尿病の危険因子として働く遺伝子多型(摂取エネルギー量の多くない対象では検出出来ない)、の場合は、環境因子を考慮しない解析では、認めるのは難しいかもしれない。また、例え認められたとしても、環境と遺伝因子との関連については全く不明となる。環境と遺伝因子との関連についての情報は、実際診療の場での活用性が高い。例えば、塩分摂取量が多い場合にのみ高血圧の危険因子となる遺伝因子の場合は、減塩の重要性を強調した栄養指導を行い、また、塩分摂取量が多くない例に対しては危険遺伝因子を持っていない例と同様に対応できることとなる。そこで、本研究では、環境因子を詳細に調べ、そのデータを用いて、補正、あるいは、階層化して、解析し、環境因子との関連を含めて、危険遺伝因子を検索する。

3) これまでの研究成果。

私達は、山形県高島町の40歳以上の全住民

を対象とし、2004-2006年にアデipopネクチン等の生活習慣病の血清マーカーを含めた詳細な検診をおこなった。また、2005年には、栄養食事、及び、身体活動、等の生活習慣についての詳細な調査(国立健康・栄養研究所の方法)をおこなった。2007年には、生活習慣病を中心とした各種疾患の発症についての追跡調査を始めており、これら対象群を、コホートとし、追跡する予定である。また、対象の内、同意を得られたものより、DNAを抽出済みで、遺伝子解析にも既に着手している。本研究は、これまでの、研究を更に発展させるものである。

2. 研究の目的

生活習慣病の危険遺伝子の検索は精力的に行われているが、結論からはほど遠いのが現状である。また、既報の研究の多くは、生活習慣病についての解析にも関わらず、生活習慣を考慮しては行われていない。これでは、実臨床に役立つ情報としての価値は低いと思われる。また、解析のパワー、及び、精度に問題があると思われる研究も多くあり、偽陰性と思われる報告も少なからずある。そこで、本研究では、生活習慣の詳細な解析データを踏まえて、種々の生活習慣病、及び、それと関連する大血管障害等種々の病態の危険遺伝因子を検索し、臨床に役立つ型での関連遺伝因子を検索する。

3. 研究の方法

(1) 断面研究による疾患感受性遺伝子多型の解析。

① QTL解析、及び、症例対照関連解析：糖尿病、高血圧、高脂血症、肥満、心筋梗塞、及び、脳血管疾患の疾患感受性遺伝子を、環境因子との関連の基、検索する。100遺伝子程度の候補遺伝子を対象に、その多型を調べ、その遺伝子多型と各種疾患との関連解析を、QTL解析、及び、症例対照関連解析にて行う。対象者数は、2,971名。

② 生活習慣を反映する詳細なデータを用いて、これら生活習慣の指標、例えば、摂取エネルギー量、塩分摂取量、エネルギー

消費量、等により、統計学的に補正（多重解析にこれら因子を加える）、あるいは、階層化して、上記関連解析を行う。これにて、環境・遺伝因子の関連を踏まえた、危険遺伝因子を明らかにする。

(2) コホートの追跡、及び、それを用いた解析。

コホートを対象とし、今後の検診受診時に各種検査データ、疾患の新規発症状況等、の追跡を行う。検診に受診されなかった対象者については、文書により調査する。各種疾患の発症をエンドポイントとした、危険遺伝因子の解析を行う。この場合も、生活習慣を考慮しての、解析も行う。

(3) 機能解析。

認められた危険遺伝因子と疾患の病態と関連を機能解析にて調べる。

4. 研究成果

(1) 横断的研究

糖尿病と関連する遺伝子として、PIK3C2G、GNB3 hOGG1、Clusterin を、新たに見つけた。また、肥満と関連する遺伝子としてFTO を、あるいは、脂質関連遺伝子として ALDH2、を確認した。以下に、上記の幾つかの詳細を述べる。

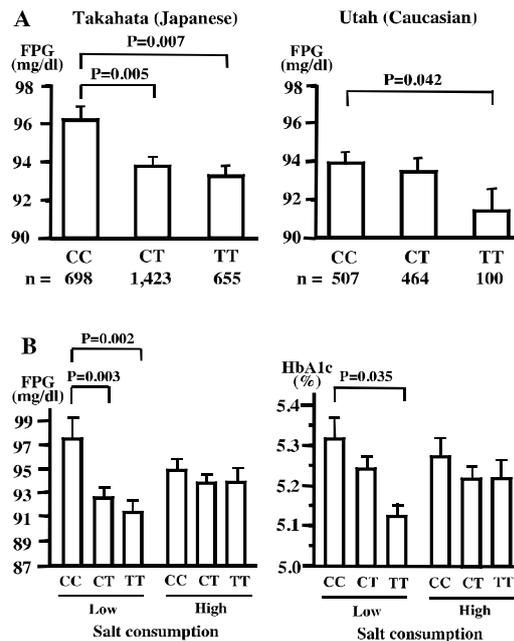
① G 蛋白 α 3 サブユニット (GNB3) 遺伝子 C285T 多型と糖尿病との関連。

GNB3 を、その機能 (sodium-proton exchanger の活性化) に着目して、塩分摂取量を考慮した上で調べた。[方法] 山形県高島町住民検診に 2004 及び 2005 年に参加し、遺伝子を含む本研究に協力の同意を得られた 2,956 人 (男/女: 1356/1621; 平均年齢: 63.0 \pm 10.2) が対象。GNB3 遺伝子 C285T 多型、及び、その周囲の 8 つの多型を TaqMan 法にて解析。遺伝子型による検査値の違い (QT 関連解析)、及び、症例対照関連解析を行った。塩分摂取量は、国立健康・栄養研究所の方法 (自記式食事歴質問表:BDHQ) を用いて推定した (n=1,635)。

[結果] QT 関連解析:空腹時血糖値、及び、HbA1c 値と本多型は (p=0.002 及び、p=0.006) 有意に関連した。症例対照関連解析 (DM Vs. NGT): 本多型の TT+TC が CC に比して有意に防御的であった (OR:0.61、

p<0.001)。次に、塩分摂取量に基づき、対象群を高値群 (14.44 gr/day) と低値群に 2 分して解析した。QT 関連解析では、空腹時血糖値、及び、HbA1c 値に対して、低値群では p 値が 0.003、及び、0.042 と有意であったが、高値群では p 値が 0.129、及び、0.093 であった。また、症例対照関連解析でも低値群では、TT+TC Vs. CC の OR は 0.45、p 値は 0.005 と有意だったが、高値群では、p 値が 0.501

GNB3 遺伝子 C285T 多型は、塩分摂取量が少ない者においてのみ空腹時血糖値と関連する



と有意ではなかった。[結語] GNB3 遺伝子 C285T 多型が糖尿病と関連していることを大規模住民検診より明らかにした。また、この関連は、塩分摂取量低値群においてのみ認められた。遺伝子多型 X 環境因子の相互関係の重要性、また、塩分制限が糖尿病の予防となり得る遺伝子型の存在を示唆するものと思われた。

② hOGG1 遺伝子多型と 2 型糖尿病 (DM) との関連。

DNA 修復酵素の 1 つ、Human 8-oxoguanin DNA glycosylase (hOGG1) 遺伝子多型と 2 型糖尿病 (DM) との関連を調べた。[方法] 山形県高島町住民検診の参加者 (2004-05 年)、及び、舟形町住民検診の参加者 (2001-05 年)、4,606 人 (男/女: 2,096/2,510; 平均年齢: 62.6 \pm 10.9)、が対象。耐糖能の評価は空腹時血糖値

(FPG)、及び、糖尿病治療歴より行い、正常血糖(NFG:n=3,942)、過血糖(IFG:280)、及び、糖尿病(DM by FPG:384)に分けた(全体解析)。舟形町参加者は糖負荷試験により耐糖能を正確に評価されている事より、この参加者のみを対象とした症例対照解析もおこなった(精密解析:NGT(n=1159),IGT(266),DM(209))。hOGG1 遺伝子 C977G (Ser326Cys)多型を解析。[結果] 1. 全体解析; HbA1c 値に対して本多型は(CC vs CG+GG:5.20 ± 0.67 vs 5.25 ± 0.72, p=0.031)有意に関連。NFG Vs. DM by FPGの症例対照関連解析では、GG+CGがCCに比して有意な危険因子であった(OR:1.34, p=0.013)。2. 精密解析; NGT Vs. DMの症例対照関連解析では、GG+GC(1.70, p=0.006)、CG(1.53, p=0.036)、及びGG(2.16, p<0.001)がCCに比して、糖尿病発症に関連すると考えられる諸因子(年齢、性別、BMI, TG)で補正しても有意な危険因子であった。[考案] hOGG1 遺伝子 C977G 多型が糖尿病と関連し、また、その程度はORで2.16と比較的に高いことを大規模住民検診より明らかにした。

③Fat mass and obesity associated (FTO) 遺伝子多型と肥満との関連。

FTO 遺伝子 rs9939609 多型と肥満の関連を大規模疫学研究で検討した。【方法】山形県高島町の住民検診参加者2,639人(男/女:1168/1470;平均年齢:63.0±10.2)を対象とした。性別、年齢、身長、体重、BMI、FPG、IRI、HbA1c、HOMA-R、血圧、脂質、アディポネクチン、糖尿病、高血圧、脂質異常症などを調査した。アンケートで食事や身体活動(PA)などの生活習慣も調査した。食事はBDHQにて、PAはJALSのPAQにて調査した。【結果】BMIは、TT 23.3±3.2, TA 23.7±3.3, AA 24.4±3.3, p<0.001とTTよりもTA, AA群で有意に高値であった。肥満(BMI ≥ 25)の人数(割合)もTT 477(28.4%), TA 271(32.4%), AA 46(37.7%), p=0.021とTTよりもTA, AA群でより多かった。肥満と関連すると思われるFasting-IRI, HOMA-R, 血圧いずれもTTよりもTA, AA群で有意に高値であったが、FPG, HbA1c, 脂質, 糖尿病・高血圧・高脂

血症の有病率に有意差はなかった。年齢と性別で補正したTTに比しての肥満のリスクは、TA (OR:1.21 (1.01-1.45), p=0.040)、AA (OR:1.53 (1.04-2.24), p=0.029)であった。年齢と性別で補正した1日のPA (METs-hour/day)はTT 36.2 ± 5.9, TA 35.8 ± 5.3, AA 35.0 ± 4.4, p=0.130と有意差はなかったが、3METs未満の軽度のPAのみで比較すると、TT 28.4±5.5, TA 29.1±5.2, AA 29.7 ± 4.5, p=0.028, trend p=0.074でありTTよりもTA, AA群で少なかった。逆に3METs以上の中等度以上のPAのみで比較するとTT 7.8±8.8, TA 6.7±7.8, AA 5.4±5.5, p=0.012であり、TTよりもTA, AA群で中等度以上のPAが多かった。3METs以上の中等度以上のPAの量で、<4.3のLowPA群(n=720), ≥4.3のHighPA群(n=715)に2群化して解析すると、本多型はLowPA群でBMIに有意に関連するが(p=0.016), HighPA群では有意ではなかった(p=0.103)。AAはLowPA群で肥満と有意に関連するが(OR:2.39(1.19-4.80), p=0.014), HighPA群では有意ではなかった(OR:1.21(0.54-2.71), p=0.650)。摂取エネルギー量は3群間で有意差は無かった。

【考察】本多型は肥満と関連し、中等度以上の運動が少ない時により強く関連すると考えられた。摂取エネルギーはAA群で少ないにもかかわらず、AA群で肥満が多かった。

④Clusterin(Clu) 遺伝子多型と糖尿病との関連。

Cluはユビキタスに発現している多機能の分子で、加齢、発癌、血管障害、等の種々の病態との関連が報告されている。糖尿病病態との関連についても、In vitroのClu過剰発現実験での膵管からのβ細胞への分化促進、STZ糖尿病ラットの膵島での発現増加、2型糖尿病(DM)での血清値の増加、等の報告がある。そこで、本遺伝子とDMとの関連をさらに詳細に検討した。【方法】SNPs(5' → 3'): rs1532278, 15322277, SNP3(Tag SNP), 2279591(SNPs 1-4)をTaqMan法にて解析。

対象：遺伝子を含む本研究に協力の同意を得られた、山形県舟形町住民検診の2001, 2002 及び 2005 年の参加者計 1631 人（男/女：747/884；平均年齢：62.0±12.1）、及び、高島町住民検診の2004 及び 2005 年の参加者、2948 人（男/女：1333/1615；平均年齢：63.0±10.2）。【結果】1. 舟形サンプル（検索）：DM との関連解析では、SNP1-4 の P 値は、0.0310, 0.0170, 0.0051, 0.940 で SNPs1-3 が有意となった。また、SNPs1-3 のオッズ比は年齢、性別で補正しても、1.95 (95% CI: 1.15-3.31), 2.19 (1.27-3.78), 2.50 (1.39-4.52) と有意であった。HbA1c 値の遺伝子型間の違いの p 値は、SNPs1-4 で 0.0209, 0.0042, 0.0014, 0.2927 で、SNPs1-3 で有意であった。脂質、血圧、BMI 等の臨床検査値で各 SNP の遺伝子型間で有意に異なるものは無かったが、インスリン値(症例数が少ない(n=565))でリスク遺伝子型に多い傾向がみられた。なお、LD block 解析では、SNPs1-3 が LD block を形成し (1%以上の頻度のハプロタイプは3個)、SNP4 (3' flank) とは同一の LD block を形成しない事が確認できた。2. 高島サンプル（検証）：上記結果を、別のサンプルで検証した。SNP 3 は DM と有意に関連(p=0.0264)も、他の SNPs の関連は有意ではなく、また、HbA1c 値の遺伝子型間の違いも有意ではなかった。インスリン値、HOMA-R は有意にリスク遺伝子型で高かった(SNP3: p= 0.036, 0.014)。

【結論】Clu 遺伝子多型が DM と関連することを認めた。病態との関連としてはインスリン抵抗性の増加が考えられた。

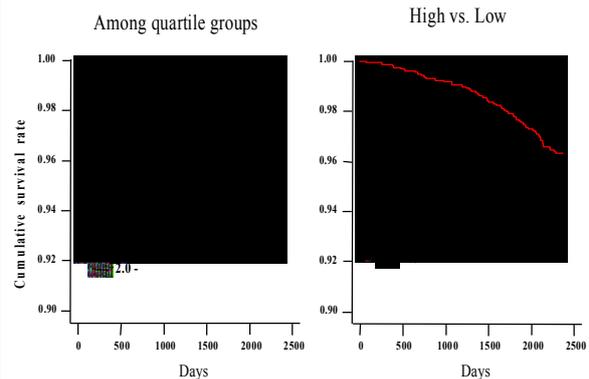
(2) 追跡研究

追跡研究を行う準備を整え、血漿レニン活性と死亡との関連を解析した。

【目的】レニン アンギオテンシン システム(RAS)は組織レベルでも働いており、血管造成、細胞増殖、炎症、活性酸素産生等に関与し、大血管障害(CVD)、癌、糖尿病、等の種々疾患と関連すると考えられる。RAS のマーカー、血漿レニンの活性(PRA)高値はCVDの危険因子と報告されているが、全死亡との関連は白人での報告(フラミンガム研究)のみである。私達は、全死亡とPRAとの関連を検討した。【方法】山形県高島町住民

検診の2004—2006年参加者の内、協力の同意を得られた3,502人(年齢：62.5±10.4)、が対象。死亡及び死因を、2010年末まで追跡調査した(追跡中央値：2,280日、143名が死亡)。PRAと死亡(全、CVD、及び、癌)との関連を、連蔵変数、及び、群別(4分位PRA；<U></U>0.4, 0.5-0.9, 1.0-1.9 及び<U>></U>2.0 ng/ml/hr)で解析。

血漿レニン活性と全死亡-生存曲線-



【結果】PRAと関連する種々の因子(年齢、性別、体重、拡張期血圧、HDL-c、尿酸、BNP、血清蛋白、高血圧治療及び糖尿病)で補正したCox's 比例ハザード法では、PRA高値は全死亡の有意な危険因子であった(log 10 × PRA (ng/ml/hr) 値1増加：ハザード比(HR) 2.12, 95% CI: 1.47-3.06)；4分位最高群(High) vs その他(Low)：1.97, 1.37-2.83)。疾患別では、High 群は Low 群に比して、CVD(1.38 vs 0.41%, p=0.002)及び癌(2.13 vs 1.18%, 0.047)の死亡率が有意に高かった。上述因子での補正ロジスティック解析では、High 群は Low 群に比して、CVD(オッズ比：4.11, p=0.003)の死亡率が有意に高かったが、癌死亡率は有意ではなかった(1.53, 0.195)。【結論】PRA高値は全死亡の独立した危険因子である。

(3) 機能解析

糖尿病関連 Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) 遺伝子多型の機能解析。

TNF- α は、前炎症性サイトカインとして、主に単球、マクロファージでウイルス感染などの刺激に反応し分泌され、多彩な生物学的プロセスに関与していることが知られている。糖尿病においては、上記の細胞に加え、脂肪細胞からアディポサイトカイ

ンとして分泌され、インスリン抵抗性を惹起することから、糖尿病発症のメカニズム解明の一つとして TNF- α 遺伝子の promoter 領域に存在する一塩基多型 (Single Nucleotide Polymorphism ; SNP) に対し、疫学のおよび機能的解析が進められてきた。最近我々の研究室において、前述した promoter 領域以外に intron1 の 123 番目に存在する多型 (IVS1+123G/A) が糖尿病発症に関連性を示すことが疫学研究によって示唆された。そこで、本研究は上述の疫学研究結果を参考に、TNF- α 遺伝子 IVS1+123G/A 多型に注目し、その疫学的及び機能的解析を行う。【方法】正常耐糖能群 716 名、2 型糖尿病群 225 名で性別、血圧、ウエスト周囲径、Body Mass Index (BMI)、中性脂肪を交絡因子として多重ロジスティック回帰分析を行った。IVS1+123G/A 多型を含む領域に転写制御因子の結合が存在するか検討するため、IVS1+123G/A 多型それぞれを含む DNA プローブを作製し、ヒト単球培養細胞 U-937 細胞株、マウス線維芽細胞 NIH3T3 細胞株を用いてゲルシフトアッセイを行った。また転写活性化に対する影響を検討するため、TNF- α 遺伝子のプロモータ調節領域を含む-594 から+138 の領域を pGL3-basic ベクターに組み込み、さらにこの上流に TNF- α 遺伝子の intron 1 領域を組み込んだレポーターベクターを作製した。解析は U-937、NIH3T3 細胞株を用いて、デュアルルシフェラーゼアッ

セイを行った。

【結果】IVS1+123G/A 多型は AA+AG アレルをリスク遺伝子型とした場合にオッズ比 1.51 (95%信頼区間:1.10-2.09, P=0.012) と糖尿病発症に有意な危険率を示した。ゲルシフトアッセイでは IVS1+123A 多型のみでシフトバンドが認められた。モチーフ検索から YY1 transcription factor (YY1) の結合を疑い、YY1 結合のコンセンサス塩基配列プローブ及びその mutant プローブで競合実験をおこなったところ、コンセンサス塩基配列プローブでのみ競合を認めた。さらに抗 YY1 抗体によりスーパーシフトバンドを認めたことから、YY1 の結合と断定した。ルシフェラーゼアッセイでは、3 種類の長さの異なる IVS1+123G/A 多型それぞれを含む intron1 領域を組み込んで検討したところ、U-937 細胞株では差を認めなかったが、NIH3T3 細胞株では、僅かであるが、IVS1+123A 多型でルシフェラーゼ活性の有意な上昇を認めた。

【結論】TNF- α 遺伝子の IVS1+123G/A 多型は、YY1 の結合を介して TNF- α の発現に軽度の影響を与え、糖尿病発症に関与することが示唆された。

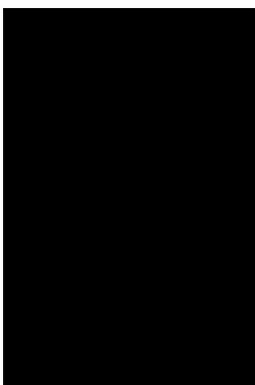
5. 主な発表論文等

(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 16 件)

- ①Kaino W, Daimon M, Sasaki S, et al. Lower physical activity is a risk factor for a clustering of metabolic risk factors in non-obese and obese Japanese subjects: The Takahata study. *Endocr J*、査読有、2013. DOI:10.1507/endocrj.EJ12-0351
- ②Li H, Kilpeläinen TO, Liu C, et al.: Association of genetic variation in FTO with risk of obesity and type 2 diabetes with data from 96,551 East and South Asians. *Diabetologia*、査読有、2012;55: 981-995. DOI: 10.1007/s00125-011-2370-7.
- ③Daimon M, Konta T, Oizumi T, et al.: Higher plasma renin activity is a risk factor for total mortality in older Japanese individuals: the Takahata study. *Metabolism*、査読有、2012; 61:

A



B



TNF- α IVS1 G123A多型の機能解析。A: ゲルシフトアッセイ。A アレルに特異的に結合する核内蛋白が存在する(レーン5, 6)。B: A アレルへの特異的結合は転写因子YY-1の特異的塩基配列(プローブ、cYY-1)にて阻害されるが(レーン3)、変異プローブでは阻害されない(レーン4)。また、YY-1抗体にてシフトバンドのスーパーシフトが認められた。

- 504-511.
DOI:10.1016/j.metabol.2011.08.004.
- ④ Wada M, Takahashi Y, Iseki C, et al.: Plasma fibrinogen, global cognitive function, and cerebral small vessel disease: results of a cross-sectional study in community-dwelling Japanese elderly. *Intern Med*, 査読有、2011; 50: 999-1007. DOI: /10.2169/internalmedicine.50.4752
- ⑤ Daimon M, Oizumi T, Karasawa S, et al.: Association of the clusterin gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 査読有、2011; 60: 815-822.
DOI:10.1016/j.metabol.2010.07.033.
- ⑥ Nishise Y, Saito T, Makino N, et al. Relationship between alcohol consumption and serum adiponectin levels: the Takahata study—a cross-sectional study of a healthy Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab*, 査読有、2010; 95: 3828-3835. DOI: 10.1210/jc.2009-1862.
- ⑦ Karasawa S, Daimon M, Sasaki S, et al.: Association of the Common Fat Mass and Obesity Associated (FTO) Gene Polymorphism with Obesity in a Japanese Population. *Endocr J*, 査読有、2010; 57: 293-301. DOI: 10.1507/endocrj.K09E-305
- ⑧ Wada M, Nagasawa H, Kawanami T, et al.: Cystatin C as an index of cerebral small vessel disease: results of a cross-sectional study in community-based Japanese elderly. *Eur J Neurol*, 査読有、2010; 17: 383-390. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2009.02809.x.
- ⑨ Saito T, Nishise Y, Makino N, et al.: Impact of metabolic syndrome on elevated serum alanine aminotransferase levels in the Japanese population. *Metabolism*, 査読有、2009; 58: 1067-1075. DOI:10.1016/j.metabol.2009.03.008.
- ⑩ Daimon M, Oizumi T, Toriyama S, et al.: Association of the Ser326Cys polymorphism in the OGG1 gene with type 2 DM. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 386: 26-29. DOI:10.1016/j.bbrc.2009.05.119.
- ⑪ Daimon M, Sato H, Oizumi T, et al.: Association of the PIK3C2G gene polymorphisms with type 2 DM in a Japanese population. *Biochem Biophys Res Commun*, 査読有、2008; 365: 466-471. DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.10.180
- ⑫ Iijima H, Emi M, Wada M, et al.: Association of an intronic haplotype of the LIPC gene with hyperalphalipoproteinemia in two independent populations. *J Hum Genet*, 査読有、2008; 53: 193-200. DOI: 10.1007/s10038-007-0236-0
- ⑬ Susa S, Daimon M, Sakabe J, et al. A functional polymorphism of the TNF-alpha gene that is associated with type 2 DM. *Biochem Biophys Res Commun*, 査読有、2008; 369: 943-947. DOI:10.1016/j.bbrc.2008.02.121.
- ⑭ Wada M, Nagasawa H, Iseki C, et al.: Cerebral small vessel disease and chronic kidney disease (CKD): results of a cross-sectional study in community-based Japanese elderly. *J Neurol Sci*, 査読有、2008; 272: 36-42. DOI:10.1016/j.jns.2008.04.029.
- ⑮ Daimon M, Sato H, Sasaki S, et al. Salt consumption-dependent association of the GNB3 gene polymorphism with type 2 DM. *Biochem Biophys Res Commun*, 査読有、2008; 374: 576-580. DOI:10.1016/j.bbrc.2008.07.065.
- ⑯ Wada M, Daimon M, Emi M, et al. : Genetic association between aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) variation and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) among non-drinkers in two large population samples in Japan. *J Atheroscler Thromb*, 査読有、2008; 15: 179-184. DOI: 10.5551/jat.E542

〔学会発表〕 (計 11 件)

- ① Kaino W, et al. Decreased physical activity is associated with a clustering of metabolic risk factors in non-obese and obese Japanese subjects. 9th International Diabetes Federation-Western Pacific Region Meeting, Kyoto, 京都国際会議館;2012, 11, 2,
- ② 大門真, 他、血漿レニン活性高値は全死亡の危険因子、第 85 回日本内分泌学会年次学術集会、名古屋国際会議場;2012 年 4 月 19 日
- ③ 海野 航、他、動脈硬化性疾患の危険因子の重積は身体活動量と関連している、第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会、パシフィコ横浜;2012 年 5 月 18 日
- ④ 大門真, 他、5 年後の糖尿病発症リスクを指標とした耐糖能の評価基準の検

- 討、第54回日本糖尿病学会年次学術集会、札幌市教育文化会館;2011年5月20日
- ⑤ 大泉俊英、他、地域住民における耐糖能障害と悪性新生物発症との関連、第54回日本糖尿病学会年次学術集会、札幌市教育文化会館;2011年5月19日
- ⑥ 柄澤繁、他、Fat mass and obesity associated (FTO) 遺伝子多型は肥満と運動量依存性に関連している。第53回日本糖尿病学会年次学術集会、ラヴィール岡山;2010年5月28日
- ⑦ 和田輝里子、他、MI 標準高値は耐糖能異常、脂質異常、高血圧の危険因子である、第53回日本糖尿病学会年次学術集会、ラヴィール岡山;2010年5月29日
- ⑧ 大門真、他、Clusterin/apolipoprotein J 遺伝子多型と2型糖尿病との関連。第53回日本糖尿病学会年次学術集会、岡山;2010年5月27日
- ⑨ 諏佐真治、他、糖尿病発症と関連性を示した Microsomal glutathione S-transferase 1 (MGST1) 遺伝子の疫学的解析。第52回日本糖尿病学会年次学術集会、大阪国際会議場;2009年5月29日
- ⑩ 大門真、他、Human 8-oxoguanin DNA glycosylase (hOGG1) 遺伝子多型は2型糖尿病と関連している。第52回日本糖尿病学会年次学術集会、大阪国際会議場;2009年5月24日
- ⑪ 大門真、他、GNB3 遺伝子 C825T 多型は食塩摂取量依存性に2型糖尿病の危険因子となっている。第51回日本糖尿病学会年次学術集会、東京国際フォーラム;2008年5月23日

[その他]

ホームページ等

<http://minfo.id.yamagata-u.ac.jp/naika3/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大門 真 (DAIMON MAKOTO)

山形大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号: 20241698