

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 13 日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2010～2013

課題番号：22390133

研究課題名(和文) 職域コホート長期追跡による生活習慣病発症要因の解明

研究課題名(英文) Worksite-based cohort study on risk factors for non-communicable disease in Japan

研究代表者

八谷 寛 (Yatsuya, Hiroshi)

藤田保健衛生大学・医学部・教授

研究者番号：30324437

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,300,000円、(間接経費) 4,290,000円

研究成果の概要(和文)：都市部勤労者世代からなるコホートを長期間追跡し、特有の危険因子や新規マーカーを明らかにすることを目的に、某職域従業者男女6,648名の追跡調査を実施し、冠動脈疾患59例、脳卒中47例、糖尿病430例、高血圧1,599例の発症を観察した。統計解析の結果、BMIが25 kg/m<sup>2</sup>以上の肥満(ハザード比：1.9)、I度高血圧(2.1)、II・III度高血圧(4.1)、喫煙(2.5)は統計学的有意にCVD発症リスクの上昇と関連した。また、アディポネクチン低値、CRP高値、喫煙あり、朝食欠食、家族歴ありが糖尿病発症率の増加と関連していることを示した。また、生活習慣等の再調査を6,046名に実施した。

研究成果の概要(英文)：We carried out a worksite-based cohort study in an attempt to identify risk factors and novel markers of cardiovascular disease in recent Japanese population. Civil servants of a local government located in central Japan (n=6,648) were followed, and 59 incident coronary heart diseases, 47 strokes, 430 diabetes, and 1,599 hypertension were ascertained during the entire observation period (approximately 10 years). Overweight, hypertension, and current smoking were significantly positively associated with higher incidence of cardiovascular disease. Low adiponectin and high CRP blood levels, current smoking, breakfast skipping, and positive family history were associated with higher diabetes incidence. Novel biomarkers were obtained by AlphaLISA. We also performed questionnaire survey and collected additional blood and urine sample for the remaining and new cohort participants (n=6,046).

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：生活習慣病 コホート研究 心血管疾患 糖尿病 職域 バイオマーカー

### 1. 研究開始当初の背景

冠動脈疾患に比し、脳卒中、特に脳出血とラクナ脳梗塞が多いことが我が国の心血管疾患の疫学的特徴とされてきたが、生活習慣の欧米化・不活発化等によって、そうした疾病構造が変化しつつある可能性が指摘されてきている。心血管疾患全体また各病型の発症率の変化に寄与する危険因子を明らかにし、予防活動を展開していくためには、地域在住者を対象とした多くの既存コホートに加え、都市部の勤労者世代を対象とするコホートを長期間追跡するとともに、発症予測に有用な新規マーカーの探索が必要である。

### 2. 研究の目的

本研究は、大都市圏居住日本人の、心血管疾患発症に関係する生活習慣や健診成績、さらに動脈硬化関連指標(バイオマーカー)の解明を目的とする。

### 3. 研究の方法

研究目的の達成のため、標的疾患発症の系統的把握、5年ごとの繰り返し調査による曝露情報の測定(包括調査)、新規バイオマーカーの測定、統計解析を実施する。

心血管疾患の新規発症は、職域の健康管理部門で把握される情報の提供を受ける他、発症疑い者を自己申告アンケートによってスクリーニングする。また退職者(その代理者を含む)に対しても郵送による自己申告調査を実施する。自己申告アンケートによって把握された発症疑い例のうち、同意のある者については、カルテ採録調査(主治医への問い合わせ調査)を実施して診断を確定する。

対象者を新たに追加し、質問紙および血液保存からなる包括調査を実施する。さらに、既に保存された血液検体を用いて、新たな動脈硬化マーカーの探索を実施する。

### 4. 研究成果

愛知県内某自治体に勤務する男女6,648名からなるコホートの追跡調査を実施し、冠動脈疾患59例、脳卒中47例(計104例、重複あり)、糖尿病430例、高血圧1,599例の発症を観察した。

追跡期間中に発症し、解析に必要な変数の揃った57例の心血管疾患(CVD:冠動脈疾患33例、脳卒中24例)とベースラインの肥満度: BMIが25 kg/m<sup>2</sup>以上、血圧: 正常高値(130-139/85-89 mmHg)、I度高血圧(140-159/90-99)、II・III度高血圧(160-/100-)、喫煙状況: 禁煙、現喫煙の3つの危険因子について年齢と性を補正したハザード比(95%信頼区間)を求めた。その結果、BMIが25 kg/m<sup>2</sup>以上、I度高血圧、II・III度高血圧、現喫煙は統計学的有意にCVD発症リスクの上昇と関連した(ハザード比と95%信頼区間は順に1.9(1.1-3.2)、2.1(1.1-4.2)、4.1(1.8-9.0)、2.5(1.4-4.7))。

アディポネクチン、C-reactive タンパク

(CRP)、喫煙、朝食摂取頻度、家族歴等と糖尿病発症の関連性について検討した。例えば、全身性低炎症状態のバイオマーカーであるC-reactive タンパク(CRP)濃度に関しては、糖尿病歴がなく、解析に必要なデータが揃った3,040名(男性:2,346名、女性:694名)のCRP四分位と糖尿病発症リスクとの関連を調べた。解析対象者(平均年齢:47.7歳)のCRPの平均値は0.36 mg/Lであった。CRP濃度が高いほど、年齢、肥満度、喫煙者の割合が高かった。CRP濃度が高くなるにつれて糖尿病発症率が高くなる傾向があり、第4四分位において最も高くなった。また、CRP濃度と糖尿病発症率との関連は喫煙習慣、肥満がない群でのみ認められた。

さらに、動脈硬化のバイオマーカーとして、AlphaLISAで複数のタンパク質、ペプチド抗原を測定し、心血管疾患ならびに糖尿病発症との関連を検討した。

また、追跡中コホートの生活習慣等に関する再調査を、新規対象者を追加して実施した。対象職域に所属する10,748名に対して、生活習慣アンケート、病歴アンケート、健診成績の提供、遺伝子解析を含む血液及び尿の寄付、バイオバンク提供の各項目について協力の可否を尋ねる同意書を配布し、9,251名(配布数の86.1%)から回収した。それぞれの同意者数は、生活習慣アンケート:6,046名(回収数の65%)、病歴アンケート:5,622名(同61%)、健診成績提供:5,555名(同60%)、血液及び尿の寄付:4,546名(同49%)、バイオバンクへの提供:4,188名(同45%)であった。生活習慣アンケートに同意するとした6,046名に、後日アンケートを配布し、5,630名(配布数の93%)から回収した。アンケート記載内容のチェック後、入力を完了した。そして、対象者への情報還元として、栄養計算結果およびがん・循環器疾患リスク推定結果を返送した。また、血液検体は、3,379名(同意者のうち実際に健診を受診した3,516名の96%)から提供を受けた。

### 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10件)

- 1) Toyoshima H, Otsuka R, Hashimoto S, Tamakoshi K, Yatsuya H. Body Mass Index-Modified Relationship of Chronic Mental Stress With Resting Blood Pressure During 5 Years in Japanese Middle-Aged Male Workers. *Circ J*. 2014;78:1379-86. 査読有 doi: 10.1253/circj.CJ-13-1086
- 2) 上村真由、八谷寛、玉腰浩司、李媛英、王超辰、江啓発、大塚礼、豊嶋英明、佐々木敏、青山温子. アメリカ心臓協会の食事・栄養摂取指標5項目と健診成績との横断的関連 - 日本人勤労者での検討. *日本循環器病予防学会誌*. 2014;49: 1-11.

査読有

- 3) Yatsuya H, Nihashi T, Li Y, Hotta Y, Matsushita K, Muramatsu T, Otsuka R, Matsunaga M, Yamashita K, Wang C, Uemura M, Harada A, Fukatsu H, Toyoshima H, Aoyama A, Tamakoshi K. Independent association of liver fat accumulation with insulin resistance. *Obes Res Clin Pract* 2013. 査読有 doi: 10.1016/j.orcp.2013.08.002.
- 4) Wang C, Yatsuya H, Tamakoshi K, Uemura M, Li Y, Wada K, Yamashita K, Kawaguchi L, Toyoshima H, Aoyama A. Positive association between high sensitivity C-reactive protein and incidence of type-2 diabetes mellitus in Japanese workers: 6-year follow-up. *Diabetes Metab Res Rev* 2013;29:398-405. 査読有 doi: 10.1002/dmrr.2406.
- 5) Tanaka E, Yatsuya H, Uemura M, Murata C, Otsuka R, Toyoshima H, Tamakoshi K, Sasaki S, Kawaguchi L, Aoyama A. Associations of protein, fat, and carbohydrate intakes with insomnia symptoms among middle-aged Japanese workers. *J Epidemiol* 2013;23:132-8. 査読有 doi.org/10.2188/jea.JE20120101
- 6) Yamashita K, Yatsuya H, Muramatsu T, Toyoshima H, Murohara T, Tamakoshi K. Association of coffee consumption with serum adiponectin, leptin, inflammation and metabolic markers in Japanese workers: a cross-sectional study. *Nutr Diabetes* 2012;2:e33. 査読有 doi: 10.1038/nutd.2012.6.
- 7) Li Y, Yatsuya H, Iso H, Toyoshima H, Tamakoshi K. Inverse relationship of serum adiponectin concentration with type 2 diabetes mellitus incidence in middle-aged Japanese workers: six-year follow-up. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28:349-56. 査読有 doi: 10.1002/dmrr.2277.
- 8) 山下健太郎, 八谷寛. 循環器疾患予防のための栄養のエビデンス-肥満と心血管疾患. *循環器内科* 2011;70:575-82. 査読無
- 9) 八谷寛, 山岸良匡, 松下邦洋. 米国の政策的疫学研究である ARIC 研究. *現代医学*. 2011;59:145-15. 査読無
- 10) Yatsuya H, Yamagishi K, Iso H. Adiposity and risk of cardiovascular diseases in Japan: secular trend, individual level associations and causal pathway - implications for the prevention of cardiovascular diseases in societies with rapid economic development. *EPMA J*. 2011;2:65-73. 査読有 doi: 10.1007/s13167-011-0071-4.

〔学会発表〕(計26件)

- 1) Wang C, Yatsuya H, Tamakoshi K, Toyoshima H, Wada K, Li Y, Hilawe EH, Uemura M, Chiang C, Yan Z, Aoyama A. Parental histories and the incidence of diabetes, findings from a Japanese worksite-based cohort. 第24回日本疫学会学術総会. 2014年01月25日. 仙台
- 2) Hilawe EH, Yatsuya H, Li Y, Uemura M, Wang C, Chiang C, Toyoshima H, Tamakoshi K, Yan Z, Aoyama A. Smoking and diabetes; Is the association mediated by adiponectin, leptin or C-reactive protein? 第24回日本疫学会学術総会. 2014年01月24日. 仙台
- 3) 八谷寛, 李媛英, 玉腰浩司, 上村真由, 王超辰, Esayas Haregot Hilawe, 江啓発, 張燕, 豊嶋英明, 青山温子. 糖尿病発症に関連する健診および生活習慣要因に関するコホート研究. 第24回日本疫学会学術総会. 2014年01月24日. 仙台
- 4) 上村真由, 八谷寛, 李媛英, 江啓発, 王超辰, Hilawe EH, 大塚礼, 豊嶋英明, 玉腰浩司, 張燕, 青山温子. 中高年齢者の朝食欠食とその後9年間の2型糖尿病発症との関連. 第24回日本疫学会学術総会. 2014年01月24日. 仙台
- 5) 八谷寛. 日本および米国における心血管疾患疫学研究. 第45回日本動脈硬化学会総会. 2013年07月19日. 東京
- 6) 上村真由, 八谷寛, 李媛英, 王超辰, 江啓発, 大塚礼, 佐々木敏, 豊嶋英明, 玉腰浩司, 青山温子. 朝食の摂取頻度と9年間の2型糖尿病発症との関連. 第49回日本循環器病予防学会. 2013年06月15日. 金沢
- 7) 八谷寛. 肥満(異所性脂肪含む) エネルギー摂取(3大栄養素割合)と循環器疾患予防. 第49回日本循環器病予防学会. 2013年06月15日. 金沢
- 8) 八谷寛. 職域における勤労者世代の生活習慣病研究の実際. 第86回日本産業衛生学会. 2013年05月16日. 松山
- 9) 上村真由, 八谷寛, 玉腰浩司, 王超辰, 豊嶋英明, 川口レオ, 江啓発, 李媛英, 青山温子. 日本人勤労者における高感度CRPと10年間の高血圧発症との関連. 第23回日本疫学会学術総会. 2013年01月26日. 大阪
- 10) 上村真由, 八谷寛, 川口レオ, 樋口倫代, 王超辰, 江啓発, 李媛英, 大塚礼, 和田恵子, 豊嶋英明, 玉腰浩司, 青山温子. 肥満度およびメタボリックシンドローム構成要素数と9年間の2型糖尿病発症の関連. 第71回日本公衆衛生学会総会. 2012年10月25日. 山口
- 11) 八谷寛. 成人における肥満とその後各種疾患発症・死亡に関するコホート研究: 肥満症対策への展望. 第33回日本肥満学会. 2012年10月12日. 京都

- 12) 八谷寛、豊嶋英明、玉腰浩司. 都市部勤労者コホートにおける心血管疾患発症と肥満、高血圧、喫煙の関連及び人口寄与危険度割合. 第33回日本肥満学会. 2012年10月11日. 京都
- 13) 上村真由、八谷寛、川口レオ、樋口倫代、王超辰、江啓発、李媛英、大塚礼、和田恵子、豊嶋英明、玉腰浩司、佐々木敏、青山温子. 前糖尿病患者における加糖清涼飲料水の摂取は2型糖尿病発症リスクを有意に高める. 第58回東海公衆衛生学会. 2012年07月21日. 津
- 14) Wang C, Yatsuya H, Tamakoshi K, Toyoshima H, Li Y, Yamashita K, Uemura M, Aoyama A. Association between high sensitive C-reactive protein and Incidence of Type-2 Diabetes in a Japanese worksite-based Cohort. 第22回日本疫学会学術総会. 2012年1月28日. 東京
- 15) 上村真由、八谷寛、玉腰浩司、豊嶋英明、大塚礼、李媛英、佐々木敏、青山温子. 米国内臓協会が提唱する食事・栄養摂取指標と6年間の糖尿病発症との関連. 第22回日本疫学会学術総会. 2012年1月28日. 東京
- 16) 上村真由、八谷寛、玉腰浩司、豊嶋英明、大塚礼、青山温子. 米国内臓協会提唱理想的栄養摂取指標と健診成績との関連性. 第70回日本公衆衛生学会総会. 2011年10月20日. 秋田
- 17) Yatsuya H、Yamagishi K, Iso H. Public-health activities to prevent obesity-related CVDs - Main stakeholders and structure of effective measures. World Congress of European Preventive Medicine Association. 2011年9月17日. Bonn, Germany
- 18) 上村真由、八谷寛、玉腰浩司、豊嶋英明、大塚礼、青山温子. アメリカ心臓協会の理想的な栄養摂取指標を用いた我が国中年男女の食生活の現状分析. 第57回東海公衆衛生学会学術大会. 2011年7月23日. 愛知県東浦町
- 19) 上村真由、八谷寛、玉腰浩司、豊嶋英明、大塚礼、青山温子. アメリカ心臓協会2010年提唱の理想的な栄養摂取指標の翻訳と日本人集団への適用および現状分析. 第1回日本栄養改善学会東海支部会学術総会. 2011年6月26日. 名古屋
- 20) Yatsuya H, Wang C, Nihashi T, Muramatsu T, Tamakoshi K, Li Y, Matsushita K, Hotta Y, Otsuka R, Fukatsu H, Toyoshima H. Association of Intrahepatic Fat Quantified by 1H-magnetic Resonance Spectroscopy with Insulin Resistance in Middle-aged Japanese. The Ninth International Symposium on In Vivo Body Composition Studies. 2011年5月23日. Hangzhou, China
- 21) Li Y, Yatsuya H, Iso H, Toyoshima H, Tamakoshi K. Plasma Adiponectin Concentration Has a U-shaped Relationship with the Incident of Type 2 Diabetes Mellitus in Middle-aged Japanese Workers: 6-year Follow-up. The Ninth International Symposium on In Vivo Body Composition Studies. 2011年5月22日. Hangzhou, China
- 22) Wang C, Yatsuya H, Nihashi T, Muramatsu T, Tamakoshi K, Li Y, Matsushita K, Hotta Y, Fukatsu H, Toyoshima H. Positive Association between blood C3 Level and Liver Fat Content Quantified by 1H Magnetic Resonance Spectroscopy in Japanese Men. The Ninth International Symposium on In Vivo Body Composition Studies. 2011年5月22日. Hangzhou, China
- 23) Yatsuya H, Nihashi N, Li Y, Otsuka E, Wang C, Matsushita K, Tamakoshi K. Current Smoking Is Associated With High Liver Fat Content Quantified By Magnetic Resonance Spectroscopy In Middle-aged Japanese Men, The Joint Conference - 51th Cardiovascular Disease Epidemiology and Prevention and Nutrition, Physical Activity and Metabolism. 2011年3月23日. Atlanta USA
- 24) 八谷寛、二橋尚志、王超辰、玉腰浩司、李媛英、大塚礼、堀田洋、松下邦洋. 1H Magnetic Resonance Spectroscopy で測定した肝内脂質量とインスリン抵抗性の関連. 第21回日本疫学会学術総会. 2011年1月22日. 札幌
- 25) Wang C, Yatsuya H, Nihashi T, Tamakoshi K, Li Y, Otsuka R, Matsushita K, Sasaki S. Associations of dietary n-3 fatty acids with liver fat content and polyunsaturated composition quantified by 1H magnetic resonance spectroscopy. 第21回日本疫学会学術総会. 2011年1月21日. 札幌
- 26) 八谷寛. 肥満度と心筋梗塞、脳卒中発症の関連 JALS 研究. 第58回日本心臓病学会学術集会. 2010年9月19日. 東京

〔図書〕(計1件)

- 1) 八谷寛. 日本における肥満の疫学. In: 小林身哉、八谷寛、小林邦彦監訳. 名古屋大学出版会. 肥満の疫学. 2010; 445-456.

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://koei-nagoya.blogspot.jp/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

八谷 寛 (YATSUYA HIROSHI)

藤田保健衛生大学・医学部・教授

研究者番号：30324437

### (2) 研究分担者

青山 温子 (AOYAMA ATSUKO)

名古屋大学・医学系研究科・教授

研究者番号：40184056

玉腰 浩司 (TAMAKOSHI KOJI)

名古屋大学・医学系研究科・教授

研究者番号：30262900

李 媛英 (LI YUANYING)

名古屋大学・医学系研究科・助教

研究者番号：20701288

### (3) 連携研究者

なし

### (4) 研究協力者

豊嶋 英明 (TOYOSHIMA HIDEAKI)

名古屋大学・医学系研究科・名誉教授

研究者番号：10023657

日和佐 隆樹 (HIWASA TAKAKI)

千葉大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：30260251

江 啓発 (CHIANG CHIFA)

名古屋大学・医学系研究科・助教

研究者番号：20713887

上村 真由 (UEMURA MAYU)

名古屋大学・医学系研究科・医学博士課程大学院生

Esayas H. Hilawe (HILAWESAYAS)

名古屋大学・医学系研究科・医学博士課程大学院生

王 超辰 (WANG CHAOCHEN)

名古屋大学・医学系研究科・医学博士課程大学院生

Aaron R. Folsom (FOLSOM AARON)

University of Minnesota・Professor