

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 16 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23500859

研究課題名(和文) 長寿関連ミトコンドリア遺伝子情報を用いた行動変容プログラムの開発

研究課題名(英文) Behavior modification program using longevity-associated mitochondrial DNA polymorphism data

研究代表者

小風 暁 (Kokaze, Akatsuki)

昭和大学・医学部・教授

研究者番号：70271583

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,500,000円、(間接経費) 450,000円

研究成果の概要(和文)：長寿関連ミトコンドリアDNA 5178 C/A多型は、飲酒習慣が高LDLコレステロール血症リスクへ及ぼす影響、喫煙習慣が脂質異常症リスクへ及ぼす影響、飲酒習慣および喫煙習慣が血清non-HDLコレステロール濃度へ及ぼす影響、緑茶飲用が高血圧症リスクへ及ぼす影響、飲酒習慣および緑茶飲用が推算糸球体濾過量へ及ぼす影響、飲酒習慣およびコーヒー飲用が心血管疾患の危険因子の重積へ及ぼす影響を修飾する。これらの知見は生活習慣病予防のためのオーダーメイドの行動変容プログラムの開発に役立つと思われる。

研究成果の概要(英文)：Longevity-associated mitochondrial DNA 5178 C/A polymorphism modifies the effects of alcohol consumption on hyper-LDL cholesterolemia, the effects of cigarette smoking on the risk of dyslipidemia, the effects of alcohol consumption or cigarette smoking on serum non-HDL cholesterol levels, the effects of green tea consumption on the risk of hypertension, the effects of alcohol consumption or green tea consumption on the estimated glomerular filtration rate, and the effects of alcohol consumption or coffee consumption on the clustering of cardiovascular risk factors. It is hoped that these findings will contribute to the establishment of personalized behavior modification programs for the prevention of lifestyle-related diseases.

研究分野：予防医学、分子疫学

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学 応用健康科学

キーワード：遺伝子多型 ミトコンドリアDNA 遺伝的リスク 生活習慣 行動変容

1. 研究開始当初の背景

これまでに長寿に関係すると考えられるミトコンドリア遺伝子多型についての報告がいくつかある (Tanaka et al., *Lancet* 351: 185-186, 1998; Ivanova et al. *Gerontology* 44: 349, 1998; De Benedictis et al., *FASEB J.* 13: 1532-1536, 1999; Ross et al., *Exp. Gerontol.* 36: 1161-1178, 2001; Niemi et al., *Eur. J. Hum. Genet.* 13: 166-170, 2005). このうち Tanaka et al. (*Lancet* 351: 185-186, 1998) は日本人における長寿関連ミトコンドリア遺伝子多型を報告している。その多型とはミトコンドリア DNA の 5178 番目の塩基のシトシンとアデニンの多型 (Mt5178 C/A polymorphism) である。なお、この多型は NADH dehydrogenase subunit 2 の 237 番目のアミノ酸において、ロイシンからメチオニンへのアミノ酸の置換をもたらす (ND2-237 Leu/Met polymorphism)。彼らは百寿者における Mt5178A 型の遺伝子頻度が一般人口における Mt5178A 型の遺伝子頻度より統計学的に有意に高いことを報告した。Cann et al. (*Nature* 325, 31-36, 1987) や Ross et al. (*Exp. Gerontol.* 36: 1161-1178, 2001) の報告によると世界的規模では Mt5178C 型の頻度が圧倒的に高いと推定されているが、日本人では Mt5178A 型の頻度が約 40% と比較的高い (Shimokata et al. *J. Epidemiol.* 10: S46-S55, 2000)。これらのことから長寿に関連する Mt5178A 型の頻度が比較的高いことが、日本人が世界で最も長寿を実現している一つの要因であるという仮説が提唱された。その後、臨床系の研究室から Mt5178 C/A 多型と主に生活習慣に起因する成人発症型疾患、とくに動脈硬化性疾患との関係についての報告が相次いだ。すなわち、Mt5178C 型の人とは長寿型の Mt5178A 型の人に比較して心筋梗塞 (Mukae et al. *Circ. J.* 67: 16-20, 2003; Takagi et al. *Atherosclerosis* 175: 281-286, 2004)、脳血管疾患 (Ohkubo et al., *J. Neurol. Sci.*, 2002)、2 型糖尿病 (Wang et al. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 109: 361-364, 2001) を発症しやすいことが報告されている。さらに 2 型糖尿病患者において頸動脈エコー検査の結果より Mt5178C 型の人とは Mt5178A 型の人に比較して動脈硬化が進行しやすいことも報告されている (Matsunaga et al., *Diabetes Care* 24: 500-5003, 2001)。また小児期に発症することが多い 1 型糖尿病においても Mt5178C 型が Mt5178A 型に比べて発症しやすいことが報告されている (Uchigata et al., *Diabetes Care* 25: 2106, 2002)。この他、Mt5178 C/A 多型と食習慣との関連 (Aoyama et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 309: 261-265, 2003) や気分障害との関連 (Kato et al., *Am. J. Med. Genet.* 96: 182-186, 2000) も報告されている。しかし、Mt5178 C/A 多型と悪性腫瘍との関連性は検討されてはいるが、とくに認められていない (Iwao et al., *Asian Paci. J. Cancer Prev.* 4: 331-336, 2003)。

私 (Kokaze) も主に健常者を対象として Mt5178 C/A 多型と血清脂質濃度との関係 (Kokaze et al., *Hum. Genet.* 109: 521-525, 2001) 及び Mt5178 C/A 多型と血清蛋白分画濃度との関係 (Kokaze et al., *Exp. Gerontol.* 37: 931-936, 2002) についての論文を発表した。その後、科学研究費補助金 (基盤研究(C) 2002-2004 (No.14570355)) を得て、Mt5178 C/A 多型と喫煙習慣との血清蛋白分画濃度への交互作用 (Kokaze et al., *Mech. Ageing Dev.* 124: 765-770, 2003) 及び Mt5178 C/A 多型と喫煙習慣および飲酒習慣との血清トリグリセリド濃度への交互作用 (Kokaze et al., *Exp. Gerontol.* 38: 1071-1076, 2003) 及び Mt5178 C/A 多型と血圧との関連 (Kokaze et al., *J. Hum. Hypertens.* 18: 41-45, 2004) 及び Mt5178 C/A 多型と眼圧との関連 (Kokaze et al., *Clin. Experiment. Ophthalmol.* 32: 131-136, 2004) 及び Mt5178 C/A 多型と喫煙習慣との血球計数への交互作用 (Kokaze et al., *Arch. Gerontol. Geriatr.* 40: 113-122, 2005) 及び Mt5178 C/A 多型と血清電解質濃度との関連 (Kokaze et al., *Mech. Ageing Dev.* 126: 705-709, 2005) 及び Mt5178 C/A 多型と空腹時血糖および耐糖能との関連 (Kokaze et al., *Mitochondrion* 5: 418-425, 2005) について論文を発表した。その後、再び科学研究費補助金 (基盤研究(C) 2006-2008 (No.18590572)) を得て、Mt5178 C/A 多型と飲酒習慣との高尿酸血症リスクへの影響 (Kokaze et al. *J. Hum. Genet.* 51: 765-771, 2006) 及び Mt5178 C/A 多型と飲酒習慣との高血圧症リスクへの影響 (Kokaze et al. *Hypertens. Res.* 30: 213-218, 2007) 及び Mt5178 C/A 多型と呼吸機能の関係、および Mt5178 C/A 多型と喫煙習慣との呼吸機能への交互作用 (Kokaze et al. *J. Hum. Genet.* 52: 680-685, 2007)、Mt5178C/A 多型とコーヒー飲用との高血圧症リスクへの影響 (Kokaze et al. *J. Epidemiol.* 19: 231-236, 2009) 及び Mt5178C/A 多型とコーヒー飲用との耐糖能異常リスクへの影響 (Kokaze et al. *Handbook on Longevity: Genetics, Diet and Disease.* Nova Science, New York, p.139-160, 2009) 及び Mt5178C/A 多型とコーヒー飲用との高 LDL コレステロール血症リスクへの影響 (Kokaze et al. *J. Hum. Genet.* 55: 577-581, 2010) について論文を発表した。

私は、自らがこれまでに報告した Mt5178 C/A 多型と環境要因 (生活習慣) の交互作用 (gene-environment interaction) に基づいて、高血圧症、脂質異常症、糖尿病、高尿酸血症、慢性閉塞性肺疾患などの生活習慣病の一次予防のためのオーダーメイドの行動変容プログラム (例 Mt5178C 型の男性は週に 1 日以上以上の休肝日を設け (Kokaze et al. *Hypertens. Res.* 30: 213-218, 2007) 及び コーヒーを 1 日 3-4 杯飲む (Kokaze et al. *J. Epidemiol.* 19: 231-236, 2009) と高血圧症のリスクを低減できる可能性がある; 例 Mt5178A 型の男性は高 LDL コレステロール血症のリスクが低い遺伝的長所を失わないために、コ

ーヒーは 1 日 1 杯未満にすべきである (Kokaze et al. *J. Hum. Genet.* 55: 577-581, 2010); 例 Mt5178C 型の男性は、Mt5178A 型の男性に比較して喫煙による 1 秒率の低下が著しいので、慢性閉塞性肺疾患の予防のためにも禁煙が特に望まれる (Kokaze et al. *J. Hum. Genet.* 52: 680-685, 2007)) を開発し、介入研究を行い、そのプログラムの評価を行うことを計画している。

Mt5178 C/A 多型に関する遺伝情報を用いて生活習慣病の一次予防のためのオーダーメイドの行動変容プログラムの開発には、そのツールとなり得る Mt5178 C/A 多型と生活習慣の交互作用 (gene-environment interaction) を新たに探索することが必要である。

Ito et al. (*Prev. Med.* 42: 102-108, 2006) や Hishida et al. (*Cancer Epidemiol.* 34: 96-100, 2010) の報告によると、喫煙によって食道がんや肺がんのリスクが高くなる遺伝子型 (L-myc SS 型、L-myc LS 型) であることを本人に告知しても、それが禁煙という行動変容に結びつく割合は他の遺伝子型 (L-myc LL 型) に比較して必ずしも高くない。

上記の点を考慮すると、「あなたの遺伝子型は、その生活習慣を改善しないと、この生活習慣病のリスクが倍高くなります」という遺伝情報を用いた行動変容プログラムを開発する場合、疾患罹患のリスクが遺伝的に何倍高いと告知されれば行動変容を考えるか (行動変容を企図する遺伝的リスク値) を事前に調査し、検討する必要があると思われる。しかし、行動変容を企図する遺伝的リスク値に関する報告は、本研究が開始された時点ではなかった。

2. 研究の目的

I. これまでに構築した**既存データを解析**することで、Mt5178 C/A 多型と生活習慣との健康状態への新たな交互作用を探索する。

II. 質問票調査によって、**行動変容を企図する遺伝的リスク値**を疾患別、生活習慣別に明らかにする。

3. 研究の方法

I. 既存データの解析

茨城県水戸市 M 病院の人間ドック受診者で当研究の趣旨・内容を十分に説明し、同意を得られた男女計 602 名を対象とした。なお、上記を対象とした本研究は研究代表者の前任校である杏林大学医学部「医の倫理委員会」の承認の下で実施されている。食後 12 時間以上経過した対象者から採血後、末梢白血球より DNA を抽出し、制限酵素 *AluI* を用いた polymerase chain reaction-restriction

fragment length polymorphism (PCR-RFLP) 法により遺伝子型の判別を行った。血圧、血清脂質濃度、血清クレアチニン濃度は人間ドックのデータを用いた。統計解析には Windows SAS を用いた。

II. 行動変容を企図する遺伝的リスク値に関する研究

東京都、神奈川県、埼玉県にある一般企業 (IT 企業、小売企業、外食企業、介護企業など) の従業員約 2,000 名を対象として、質問票調査を実施した。なお、本研究は昭和大学医学部「医の倫理委員会」の承認の下で実施されている。

4. 研究成果

・既存データの解析

Mt5178C/A 多型における飲酒習慣と高 LDL コレステロール血症との関係について検討した。女性、糖尿病の既往、データに欠損がある人を除く男性 394 名 (53.9 ± 7.9 歳) を解析の対象とした。本研究では高 LDL コレステロール血症は血清 LDL コレステロール値 140mg/dl 以上とした。飲酒習慣については、毎日飲む、ときどき飲むが毎日飲まない、飲まないの 3 群に分けて検討した。

ロジスティック回帰分析を行ったところ、Mt5178C 型において飲酒頻度が増えるに従って高 LDL コレステロール血症のリスクが低下する傾向を認めた (P for trend = 0.015)。年齢、BMI、喫煙習慣、コーヒー飲用、降圧薬服用の有無で調整したところ、Mt5178C 型においてお酒を毎日飲む人はお酒を飲まない人に比較して高 LDL コレステロール血症のリスクの有意な低下を認めた (adjusted OR = 0.360, 95% CI: 0.153-0.847, P = 0.019)。さらに Mt5178C 型においては飲酒頻度が増えるに従って血清 LDL コレステロール濃度が低下する傾向を認めた (P for trend = 0.007)。

長寿型である Mt5178A 型の男性においては飲酒頻度と高 LDL コレステロール血症および血清 LDL コレステロール濃度との関連は認められなかった。

以上の結果を電子ジャーナル (Kawamoto et al. *Lipids Health Dis.* 10: 105, 2011) および学会 (第 58 回昭和医学会総会。(品川区。)) にて報告した。

Mt5178C/A 多型における喫煙習慣と脂質異常症リスクとの関係について検討した。女性、データ欠損がある人を除く男性 394 名 (53.9 ± 7.9 歳) を解析の対象とした。脂質異常症については、「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」の診断基準を用いた。喫煙習慣については、吸わないまたは以前吸っていた、1 日 1~20 本、1 日 21 本以上の 3 群に分けた。

年齢、BMI、飲酒習慣、コーヒー飲用、降圧剤服用の有無で調整したところ、

Mt5178C 型においては喫煙本数が多いほど血清 HDL コレステロール濃度は低下し (P for trend = 0.037)、低 HDL コレステロール血症リスクの上昇が認められた (P for trend = 0.002)。

一方、長寿型である Mt5178A 型においては喫煙本数が多いほど血清トリグリセリド濃度および高トリグリセリド血症リスクの上昇が認められ (ともに P for trend < 0.001)、高 LDL コレステロール血症リスクの上昇も認められた (P for trend = 0.035)。

以上の結果を電子ジャーナル ([Kokaze et al. *Lipids Health Dis.* 11: 97, 2012](#)) および学会 (第 82 回日本衛生学会学術総会。(京都市)) にて報告した。

Mt5178C/A 多型における緑茶飲用と高血圧症との関係について検討した。女性、データに欠損がある人を除く男性 394 名 (53.9 ± 7.9 歳) を解析の対象とした。本研究では収縮期血圧 140mmHg 以上、拡張期血圧 90mmHg 以上、降圧剤服用中のいずれかに該当する場合を高血圧症とした。緑茶飲用に関しては 1 日何杯飲むかを基礎データとして用いた。緑茶飲用について 1 日 1 杯以下、2-5 杯、6 杯以上の 3 群に分けて検討した。

年齢、BMI、飲酒習慣、喫煙習慣、コーヒー飲用で調整したところ、Mt5178C 型において緑茶飲用の杯数が多いほど高血圧症リスクの低下が認められた (P for trend = 0.045)。対象を 50 歳以上として解析したところ、Mt5178C 型において緑茶飲用が 1 日 6 杯以上の人は 1 杯以下の人に比較して高血圧症リスクの有意な低下を認めた (adjusted OR = 0.240, 95% CI: 0.060-0.960, P = 0.044)。

長寿型である Mt5178A 型においては緑茶飲用と高血圧症リスクとの関連は認められなかった。

以上の結果を学術雑誌 ([Kokaze et al. *Hum. Biol.* 84: 307-318, 2012](#)) にて報告した。

Mt5178C/A 多型における飲酒習慣と推算糸球体濾過量 (eGFR) との関係について検討した。女性、データに欠損がある人を除く 394 名の男性 (53.9 ± 7.9 歳) を解析の対象とした。飲酒習慣については、全く飲まない、ときどき飲む、毎日飲むの 3 群に分けた。本研究においては、eGFR < 90ml/min/1.73m² を腎機能低下とした。

百寿者に多いとされる Mt5178A 型においては飲酒頻度が増えるほど eGFR は上昇し (P for trend = 0.003)、腎機能低下のリスクは低下した (P for trend = 0.003)。毎日飲酒する Mt5178A 型は全く飲まない Mt5178A 型に比較して腎機能低下のリスクの有意な低下を認めた (OR = 0.092, 95% CI: 0.012-0.727, P = 0.024)。

Mt5178C 型の男性においては飲酒習慣と腎機能低下リスクとの関連は認められなかった。

以上の結果を電子ジャーナル ([Kokaze et al. *BMC Nephrol.* 14: 35, 2013](#)) および学会 (第 83 回日本衛生学会学術総会。(金沢市)) にて報告した。

Mt5178C/A (ND2-237Leu/Met) 多型における緑茶飲用と推算糸球体濾過量 (eGFR) との関係について検討した。女性、データに欠損がある人を除く 394 名の男性 (53.9 ± 7.9 歳) を解析の対象とした。緑茶飲用について 1 日 1 杯以下、2-3 杯、4-5 杯、6 杯以上の 3 群に分けて検討した。本研究においては、の研究と同様に eGFR < 90ml/min/1.73m² を腎機能低下とした。

Mt5178C (ND2-237Leu) 型において緑茶飲用が増えるほど腎機能低下のリスクは上昇した (P for trend = 0.007)。Mt5178C 型において緑茶飲用が 1 日 6 杯以上の人は 1 杯以下の人に比較して腎機能低下のリスクの有意な上昇を認めた (adjusted OR = 4.598, 95% CI: 1.445-14.63, P = 0.010)。

長寿型である Mt5178A (ND2-237Met) 型の男性においては緑茶飲用と腎機能低下リスクとの関連は認められなかった。

以上の結果を電子ジャーナル ([Kokaze et al. *J. Negat. Results Biomed.* 12: 17, 2013](#)) および学会 (第 24 回日本疫学会学術総会 (仙台市)) にて報告した。

Mt5178C/A 多型における飲酒習慣および喫煙習慣と血清 non-HDL コレステロールとの関係について検討した。女性、データ欠損がある人を除く 394 名の男性 (53.9 ± 7.9 歳) を解析の対象とした。

Mt5178A 型においては喫煙本数が増えるほど non-HDL コレステロール濃度は上昇した (P for trend < 0.001)。血清 non-HDL コレステロール 160mg/dl 以上を non-HDL コレステロール高値としたところ、喫煙本数が増えるほどそのリスクは上昇した (P for trend < 0.001)。血清 non-HDL コレステロール 190mg/dl 以上を non-HDL コレステロール高値とした場合も同様であった (P for trend = 0.004)。

Mt5178C 型においては飲酒頻度が増えるほど non-HDL コレステロール濃度が減少した (P for trend = 0.043)。血清 non-HDL コレステロール 160mg/dl 以上を non-HDL コレステロール高値としたところ、喫煙本数が増えるほどそのリスクは減少した (P for trend = 0.012)。しかし、血清 non-HDL コレステロール 190mg/dl 以上を non-HDL コレステロール高値とした場合では関連を認めなかった (P for trend = 0.181)。

Mt5178C/A 多型は飲酒習慣および喫煙習慣の non-HDL コレステロール濃度への影響を修飾する可能性が示唆された。

以上の結果を電子ジャーナル ([Kokaze et al. *J. Physiol. Anthropol.* 33: 1, 2014](#)) および学会 (第 59 回昭和医学会総会。(品川区)) に

て報告した。

Mt5178C/A 多型におけるコーヒー飲用および飲酒習慣と心血管疾患の危険因子の重積との関係について検討した。女性、データに欠損がある人を除く 332 名の男性 (52.8 ± 7.8 歳) を解析の対象とした。コーヒー飲用については、1 日 1 杯未満、1-3 杯、4 杯以上の 3 群に、飲酒習慣については、全く飲まない、ときどき飲む、毎日飲むの 3 群に分けた。心血管疾患の危険因子は、高血圧 (収縮期血圧 140mmHg 以上、拡張期血圧 90mmHg 以上、降圧剤服用中のいずれか)、耐糖能異常 (空腹時血糖 110mg/dl 以上、75 g 糖負荷試験 2 時間値 140mg/dl 以上、糖尿病治療中のいずれか)、高 LDL コレステロール血症 (血清 LDL コレステロール 140mg/dl 以上)、低 HDL コレステロール血症 (または HDL コレステロール 40mg/dl 未満)、高トリグリセリド血症 (血清トリグリセリド 150mg/dl 以上)、高尿酸血症 (尿酸値 7.0mg/dl 以上) の 6 つとした。

Mt5178C/A 遺伝子型間では危険因子の合計数に差は認めなかった。年齢、BMI、飲酒習慣、喫煙習慣で調整したところ、Mt5178C 型においてコーヒー飲用の杯数が多いほど心血管疾患の危険因子が 2 つ以上重積するリスクの低下が認められた (P for trend = 0.014)。コーヒー飲用が 1 日 1 杯未満の人に比べて、1 日 1-3 杯、4 杯以上の人では心血管疾患の危険因子が 2 つ以上重積するリスクの有意な低下が認められた (順に adjusted OR = 0.496, 95% CI: 0.249-0.989, P = 0.047; adjusted OR = 0.259, 95% CI: 0.074-0.901, P = 0.034)。なお、3 つ以上重積するリスクについても同様の傾向が認められ (P for trend = 0.069)。コーヒー飲用が 1 日 1 杯未満の人に比べて、1 日 1-3 杯の人では心血管疾患の危険因子が 3 つ以上重積するリスクの有意な低下が認められた (adjusted OR = 0.369, 95% CI: 0.165-0.826, P = 0.015)。一方、年齢、BMI、飲酒習慣、喫煙習慣で調整したところ、Mt5178A 型においてはコーヒー飲用の杯数が多いほど心血管疾患の危険因子が 2 つ以上重積するリスクが上昇する傾向を認めた (P for trend = 0.068)。

次に、年齢、BMI、喫煙習慣、コーヒー飲用で調整したところ、Mt5178C 型においては毎日飲酒する人はときどき飲酒する人に比べて、心血管疾患の危険因子を 2 つ以上重積するリスクの有意な上昇、および 3 つ以上重積するリスクの有意な上昇を認めた (順に adjusted OR = 2.737, 95% CI: 1.361-5.502, P = 0.005; adjusted OR = 3.024, 95% CI: 1.269-7.210, P = 0.013)。しかし、Mt5178A 型においては飲酒習慣と心血管疾患の危険因子を 2 つ以上ないし 3 つ以上重積するリスクとの関連は認められなかった。

以上の結果を電子ジャーナル (Ito et al. *J. Diabetes Metab. Disord.* 13: 4 2014) にて報告した。

II. 行動変容を企図する遺伝的リスク値に関する研究

約 2,000 人を対象として質問票調査を実施し、現在、質問票の回収およびデータの解析中である。

結果は今後、学術雑誌および学会にて報告する予定である。

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 7 件)

(1) Ito T, Kokaze A*, Ishikawa M, Matsunaga N, Karita K, Yoshida M, Ohtsu T, Ochiai H, Shirasawa T, Nanri H, Hoshino H, Takashima Y. Joint effects of mitochondrial DNA 5178 C/A polymorphism and coffee consumption or alcohol consumption on clustering of cardiovascular risk factors in middle-aged Japanese men: a cross-sectional study. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders* 13: 4, 2014. (査読あり)

(2) Kokaze A*, Ishikawa M, Matsunaga N, Karita K, Yoshida M, Ohtsu T, Ochiai H, Shirasawa T, Nanri H, Hoshino H, Takashima Y. Difference in effects of cigarette smoking or alcohol consumption on serum non-high-density lipoprotein cholesterol levels is related to mitochondrial DNA 5178 C/A polymorphism in middle-aged Japanese men: a cross-sectional study. *Journal of Physiological Anthropology* 33: 1, 2014. (査読あり)

(3) Kokaze A*, Ishikawa M, Matsunaga N, Karita K, Yoshida M, Ohtsu T, Shirasawa T, Ochiai H, Hoshino H, Takashima Y. Unexpected combined effects of NADH dehydrogenase subunit-2 237 Leu/Met polymorphism and green tea consumption on renal function in male Japanese health check-up examinees: a cross-sectional study. *Journal of Negative Results in BioMedicine* 12: 17, 2013. (査読あり)

(4) Kokaze A*, Ishikawa M, Matsunaga N, Karita K, Yoshida M, Shimada N, Ohtsu T, Shirasawa T, Ochiai H, Hoshino H, Takashima Y. Combined effect of mitochondrial DNA 5178 C/A polymorphism and alcohol consumption on estimated glomerular filtration rate in male Japanese health check-up examinees: a cross-sectional study. *BMC Nephrology* 14: 35, 2013. (査読あり)

(5) Kokaze A*, Ishikawa M, Matsunaga N, Karita K, Yoshida M, Shimada N, Ohtsu T, Shirasawa T, Ochiai H, Satoh M, Hashimoto M, Hoshino H, Takashima Y. Mitochondrial DNA

5178 C/A polymorphism influences the effects of habitual smoking on the risk of dyslipidemia in middle-aged Japanese men. *Lipids in Health and Disease* 11: 97, 2012. (査読あり)

(6) **Kokaze A***, Ishikawa M, Matsunaga N, Karita K, Yoshida M, Ohtsu T, Ochiai H, Shirasawa T, Saga N, Hoshino H, Takashima Y. Combined effect of longevity-associated mitochondrial DNA 5178 C/A polymorphism and green tea consumption on risk of hypertension in middle-aged Japanese men. *Human Biology* 84: 307-318, 2012. (査読あり)

(7) Kawamoto T, **Kokaze A***, Ishikawa M, Matsunaga N, Karita K, Yoshida M, Shimada N, Ohtsu T, Shirasawa T, Ochiai H, Ito T, Hoshino H, Takashima Y. Joint effect of longevity-associated mitochondrial DNA 5178 C/A polymorphism and alcohol consumption on risk of hyper-LDL cholesterolemia in middle-aged Japanese men. *Lipids in Health and Disease* 10: 105, 2011. (査読あり)

*Corresponding Author

〔学会発表〕(計 5 件)

(1) **小風 暁**, 石川 守, 苅田香苗, 吉田正雄, 大津忠弘, 落合裕隆, 白澤貴子, 南里妃名子, 星野祐美, 高島 豊. 長寿関連ミトコンドリア DNA 多型における緑茶飲用と推算系球体濾過量との関係解析. **第 24 回日本疫学会学術総会**. 平成 26 年 1 月 25 日(仙台市)

(2) **小風 暁**, 石川 守, 苅田香苗, 吉田正雄, 大津忠弘, 落合裕隆, 白澤貴子, 星野祐美, 高島 豊. 長寿関連ミトコンドリア DNA 多型における飲酒習慣と推算系球体濾過量との関係解析. **第 83 回日本衛生学会学術総会**. 平成 25 年 3 月 26 日(金沢市)

(3) **小風 暁**, 大津忠弘, 落合裕隆, 白澤貴子. 長寿関連ミトコンドリア DNA 多型における飲酒習慣, 喫煙習慣と non-HDL コレステロール濃度との関係解析. **第 59 回昭和医学会総会**. 平成 24 年 12 月 1 日(品川区)

(4) **小風 暁**, 石川 守, 苅田香苗, 吉田正雄, 島田直樹, 大津忠弘, 白澤貴子, 落合裕隆, 星野祐美, 高島 豊. 長寿関連ミトコンドリア DNA 多型における喫煙習慣と脂質異常症リスクとの関係解析. **第 82 回日本衛生学会学術総会**. 平成 24 年 3 月 25 日(京都市)

(5) 河本輝敬, **小風 暁**, 島田直樹, 大津忠弘, 白澤貴子, 落合裕隆. 長寿関連ミトコンドリア DNA 多型と飲酒習慣との高 LDL コ

レステロール血症リスクへの影響. **第 58 回昭和医学会総会**. 平成 23 年 11 月 26 日(品川区).

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)
取得状況(計 0 件)

〔その他〕
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小風 暁 (Kokaze Akatsuki)
昭和大学・医学部・教授
研究者番号: 70271583

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし