

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 7 日現在

機関番号：17201

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293141

研究課題名(和文)身体活動と末梢血DNAメチル化、炎症マーカーおよび生活習慣病リスクのコホート研究

研究課題名(英文)A cohort study on the association of physical activity with DNA methylation and inflammatory markers in blood and risk of lifestyle-related 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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：佐賀市民約1万2千人のコホート研究に基づいて、加速度計で計測した身体活動量と末梢血ASC遺伝子メチル化の関連を検討した。また、身体活動と脳梗塞の関連を検討し、その関連にASC遺伝子メチル化が介在しているかを検討した。横断研究と縦断研究では、身体活動量とASC遺伝子メチル化の間に正の関連が見られ、特に低強度の身体活動量が強く影響していた。またASC遺伝子メチル化は血中炎症マーカーと負の関連を示した。症例コホート研究による身体活動と脳梗塞の関連は明らかでなく、ASC遺伝子メチル化の介在は観察されなかった。身体活動がASC遺伝子メチル化に影響を与え、さらに全身性炎症に影響を及ぼす可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We examined the association of accelerometer-determined physical activity (PA) with ASC gene methylation in white blood cells, based on a cohort study of about 12 thousand residents in Saga city. We also evaluated the association between PA and ischemic stroke and if it is mediated by ASC methylation. In cross-sectional and longitudinal studies, PA (particularly with low intensity) was positively associated with ASC methylation while ASC methylation was inversely associated with blood inflammatory markers. In a case-cohort study, neither an association between PA and ischemic stroke nor a mediating role of ASC methylation was evident. PA may cause higher ASC methylation, thereby leading to lower systemic inflammation.

研究分野：疫学、予防医学、公衆衛生

キーワード：身体活動 末梢血DNAメチル化 炎症マーカー 生活習慣病 脳梗塞 ASC遺伝子

## 1. 研究開始当初の背景

疫学研究により身体活動量の増加は循環器疾患（虚血性心疾患、脳梗塞など）やがん（結腸癌、乳癌、子宮内膜癌など）を含む生活習慣病の発症に予防的に働く事が報告されている。しかし、疫学研究における身体活動量の評価には質問紙法が用いられる事がほとんどであり、その評価の正確性に問題がある。近年、身体活動量を比較的正確に、強度別に測定できる方法として、ライフコーダなどの加速度計が利用可能となったが、比較的新しい方法であるため、まだコホート研究などの大規模な研究によるデータは報告されていない。

また、身体活動が様々な慢性疾患に影響を及ぼすメカニズムとして、近年、低レベルの全身性炎症の介在が注目されている。全身性炎症は、循環器疾患・がんなどの生活習慣病の発症に関与しており、多くの疫学研究でCRP、インターロイキン[IL]-6などの炎症マーカー上昇が生活習慣病の発症リスク上昇と関連している事が報告されている。一方、身体活動が炎症マーカーの低下と関連している事も幾つかの研究で報告されている。我々は、日本多施設共同コホート研究（J-MICC Study）の一環として、2005年から佐賀市民約12,000名のコホート研究を開始した（引用文献）。そのベースラインデータを用いて、加速度計（ライフコーダ）に基づく身体活動量と血中高感度CRP、インターロイキン濃度との関連を横断研究で検討した結果、身体活動量の増加がCRPと炎症性サイトカイン（tumor necrosis factor [TNF]- $\alpha$ 、IL-6、IL-15）の低下と関連している事を見出した（雑誌論文）。これらの関連は、歩行レベル以下の低強度の身体活動についても観察され、肥満とは独立していた。したがって、身体活動による体脂肪低下以外の機序が推測された。

身体活動が炎症を低下させる機序の一つとして、DNAメチル化の変化が示唆されている。40歳以上の中高年者において、身体活動量の増加が白血球中ASC（apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain）遺伝子の高メチル化と関連していたとする報告がある（引用文献）。ASC遺伝子は白血球で発現し、TNF- $\alpha$ やIL-1 $\beta$ などの炎症性サイトカインの放出を促す働きがあり、この遺伝子の高メチル化はその発現の低下により、炎症の低下と関連する可能性がある。したがって、身体活動の増加がASC遺伝子あるいは他の未知の遺伝子のメチル化を介して全身性炎症の低下につながり、その結果として生活習慣病の予防につながる可能性を検討する必要がある。

## 2. 研究の目的

佐賀市民約12,000人のコホート研究に基づいて、加速度計（ライフコーダ）で計測し

た身体活動量と末梢血DNAメチル化の関連を検討する。また、身体活動量と生活習慣病（今回は脳梗塞）罹患の関連を検討し、その介在因子として候補遺伝子メチル化がどの程度関与しているかを推定する。具体的には、以下の検討を行う。

(1) ベースライン調査に基づく横断研究により、身体活動量と末梢血DNAメチル化(ASC遺伝子などの候補遺伝子)の関連を検討する。

(2) ベースライン調査と5年後調査に基づく縦断研究により、身体活動量の5年間の変化が候補遺伝子メチル化の変化と関連しているかどうかを検討する。

(3) 症例コホート研究により身体活動量と脳梗塞罹患の関連を検討する。また、候補遺伝子メチル化と脳梗塞の関連を検討する。これにより、候補遺伝子メチル化が身体活動と脳梗塞罹患の介在因子としてどの程度寄与しているかを推定する。

## 3. 研究の方法

本研究は佐賀市民約12,000人のコホート研究のベースライン調査、5年後の第二次調査および追跡調査に基づいて行った。このコホート研究は、日本多施設共同コホート研究（J-MICC Study ジェイミックスタディ）の一環として実施されている。J-MICC Studyは、全国で約10万人の対象者を20年間にわたって追跡し、生活習慣と遺伝要因ががんなどの生活習慣病の発生に与える影響と遺伝子環境交互作用を検討する事を主目的としている。J-MICC Studyは、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おり、10以上の研究グループが参加している。我々は、2005年11月より佐賀市においてベースライン調査を開始し、2007年12月に調査を完了した。40~69歳の佐賀市在住の調査対象者約62,000人の内、12,068人の参加（協力率約20%）を得た（引用文献）。この参加者数は、J-MICC Studyの各コホートの中で最も大規模なものである。

第二次調査は、ベースライン調査開始後5年間の対象者の生活習慣および血液成分などの変化を検討するために、2010年11月から2012年11月にかけて実施し、8,454人の参加（ベースライン調査参加者の約70%）を得た（雑誌論文）。ベースライン調査と同じ調査方法・測定方法を採用して、比較性を保つ様に配慮した。

追跡調査は2008年から開始した。毎年、全対象者を住民基本台帳と照合して対象者の異動状況を確認し、異動者については住民票照会により転居・転出・死亡を確認し、死亡者については死亡票を閲覧して死因を把握した。脳卒中、心筋梗塞、がんの罹患状況については、5年後の第二次調査と5年毎の郵送・電話調査により把握し、受診病院のカルテ調査により診断を確認した。

なお、今回の研究計画に関連したベースラ

イン調査と第二次調査の共通の調査項目は、生活習慣に関する質問票調査、身体計測（身長、体重、体脂肪率、腹囲、臀囲）、血液検査（高感度 CRP、ヘモグロビン A1c、総コレステロール、HDL-コレステロール、中性脂肪、総蛋白、アルブミン、GOT、GPT、 $\gamma$ -GPT、尿酸、クレアチニン、フェリチンなど）、血液試料の保存（血清、血漿、DNA 抽出のためのパフィーコート）、身体活動量計測（スズケン製ライフコーダを 10 日間装着）である。上記の他、ベースライン調査では血中サイトカイン（IL-4, IL-6, IL-8, IL-15, TNF- $\alpha$  など）の測定も行った。特にライフコーダによる身体活動量測定は、佐賀市のコホートの独自測定項目であり、J-MICC Study の他のコホートでは実施されていない。

末梢白血球の DNA メチル化は既報（引用文献）に基づいて、ASC 遺伝子のエクソン 1 周辺の領域 7 ヶ所の CpG sites のメチル化をパイロシークエンス法により測定した。また、全ゲノムにわたるメチル化は Illumina Infinium Methylation EPIC BeadChip を用いて、約 84 万ヶ所の CpG sites について測定した。

#### 4. 研究成果

(1) 横断研究では、ベースライン調査参加者 2295 名について、ASC 遺伝子の 7 カ所のメチル化を測定し、身体活動量との検討をおこなった（欠損値のない解析対象者は 1925 名）。ASC 遺伝子メチル化率の幾何平均値は 0.69% ~ 2.17% であった。上記の検討の結果、ASC 遺伝子の 2 カ所のメチル化と身体活動量との間に統計学的に有意な正の関連を見出した。また、ASC 遺伝子メチル化と血中炎症マーカーとの関連を検討した結果、ASC 遺伝子 4 ~ 7 カ所のメチル化と IL-6, IL-8, IL-15, TNF- $\alpha$  との間に統計学的に有意な負の関連を見出した（学会発表）。このことから、身体活動が末梢血リンパ球のメチル化に影響を与えて、全身性炎症に影響を与える可能性が示唆された。

(2) 縦断研究では、上記ベースライン調査参加者の内、5 年後調査にも参加した 1631 名について、5 年後調査時の ASC 遺伝子のメチル化測定（ベースライン時と同じ 7 ヶ所の CpG sites）を行った。これにより 5 年間の身体活動量の変化と ASC 遺伝子メチル化の変化との関連を検討した（欠損値のない解析対象者は 1244 名）。この結果、総身体活動量の変化が、ASC 遺伝子の 3 カ所のメチル化の変化と有意な正の関連を示した（学会発表）。また、isotemporal substitution model を用いて、運動強度別（3 メッツ未満の低強度と 3 メッツ以上の中高強度）の身体活動量と ASC 遺伝子メチル化の関連を検討した。この結果、座位時間 1 時間を低強度身体活動の 1 時間に置き換えると、ASC 遺伝子メチル化が 1.17 倍増加する事が明らかとなった（ $P < 0.001$ ）。しかし、中高強度の身体活動量の効果は明らかでなかった（論文投稿中）。

(3) 症例コホート研究により、身体活動量および ASC メチル化と脳梗塞罹患の関連を検討した。ベースライン調査参加者約 12,000 名の中から、追跡期間中に新規に脳梗塞を発症した者 67 名と脳梗塞の発症がないランダムサンプル 2229 名を比較し、ベースライン時点の身体活動量および ASC 遺伝子メチル化と脳梗塞発症の関連を検討した。この結果、身体活動量の高い者には脳梗塞発症リスク低下傾向を認めたと（1 メッツ・時/日増加あたりのオッズ比 0.9）、統計学的に有意な関連ではなかった（ $P = 0.16$ ）。一方、ASC 遺伝子メチル化と脳梗塞発症には統計学的に有意な負の関連を見出した（メチル化 1% 増加あたりのオッズ比 0.35,  $P < 0.01$ ）。しかし、身体活動量と脳梗塞発症の関連に ASC 遺伝子メチル化が介在する結果は得られなかった。

(4) 上記の他、身体活動量と関連する新たな末梢血 DNA メチル化を探索するために、epigenome-wide association study を行った。我々が先に行った脳梗塞の症例対照研究（雑誌論文）のサンプル約 400 名についてメチル化アレイ（Illumina Infinium Methylation HM450 BeadChip、485,000 部位の CpG sites のメチル化）を用いた測定結果を解析し、候補遺伝子のメチル化の探索を行った。さらに再現性を検討するために、ベースライン調査参加者のランダムサンプル 512 名について新たなアレイ（Illumina Infinium Methylation EPIC BeadChip、約 84 万ヶ所 CpG sites）を用いた追加測定および解析を行った。この結果では、再現性を確認できるシグナルを得られなかったため、さらに両解析結果を合わせたメタ解析を実施した。ゲノムワイドの有意水準に到達するシグナルは得られなかったが、幾つかの示唆的な CpG sites（ $P = 6.17 \times 10^{-7}$  など）を見出した。今後、さらに再現性の検討を行う予定である。

#### < 引用文献 >

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.  
Nakajima K, Takeoka M, Mori M, Hashimoto S, Sakurai A, Nose H, Higuchi K, Itano N, Shiohara M, Oh T, Taniguchi S. Exercise effects on methylation of ASC gene. *Int. J. Sports Med.*, 31: 671-675, 2010.

#### 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 18 件）

Nishida Y, Iyadomi M, Tominaga H, Taniguchi H, Higaki Y, Tanaka H, Horita M, Shimano C, Hara M, Tanaka K. Influence of

- single-nucleotide polymorphisms in PPAR- $\delta$ , PPAR- $\gamma$ , and PRKAA2 on the changes in anthropometric indices and blood measurements through exercise-centered lifestyle intervention in Japanese middle-aged men. *Int. J. Mol. Sci.*, 19: pii: E703, 2018 査読有. doi: 10.3390/ijms19030703.
- Shimanoë C, Hara M, Nishida Y, Nanri H, Otsuka Y, Horita M, Yasukata J, Miyoshi N, Yamada Y, Higaki Y, Tanaka K. Coping strategy and social support modify the association between perceived stress and C-reactive protein: a longitudinal study of healthy men and women. *Stress*, 21: 237-246, 2018 査読有. doi: 10.1080/10253890.2018.1435638.
- Shimanoë C, Hara M, Nishida Y, Nanri H, Horita M, Yamada Y, Li YS, Kasai H, Kawai K, Higaki Y, Tanaka K. Perceived stress, depressive symptoms, and oxidative DNA damage. *Psychosom. Med.*, 80: 28-33, 2018 査読有. doi: 10.1097/PSY.0000000000000513.
- Hachiya T, Kamatani Y, Takahashi A, Hata J, Furukawa R, Shiwa Y, Yamaji T, Hara M, Tanno K, Ohmomo H, Ono K, Takashima N, Matsuda K, Wakai K, Sawada N, Iwasaki M, Yamagishi K, Ago T, Ninomiya T, Fukushima A, Hozawa A, Minegishi N, Satoh M, Endo R, Sasaki M, Sakata K, Kobayashi S, Ogasawara K, Nakamura M, Hitomi J, Kita Y, Tanaka K, Iso H, Kitazono T, Kubo M, Tanaka H, Tsugane S, Kiyohara Y, Yamamoto M, Sobue K, Shimizu A. Genetic predisposition to ischemic stroke: a polygenic risk score. *Stroke*, 48: 253-258, 2017 査読有. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014506.
- Koyama T, Kuriyama N, Ozaki E, Matsui D, Watanabe I, Takeshita W, Iwai K, Watanabe Y, Nakatochi M, Shimanoë C, Tanaka K, Oze I, Ito H, Uemura H, Katsuura-Kamano S, Ibusuki R, Shimoshikiryo I, Takashima N, Kadota A, Kawai S, Sasakabe T, Okada R, Hishida A, Naito M, Kuriki K, Endoh K, Furusyo N, Ikezaki H, Suzuki S, Hosono A, Mikami H, Nakamura Y, Kubo M, Wakai K. Genetic variants of RAMP2 and CLR are associated with stroke. *J. Atheroscler. Thromb.*, 24: 1267-1281, 2017 査読有. doi: 10.5551/jat.41517.
- Low SK, Takahashi A, Eban Y, Ozaki K, Christophersen IE, Ellinor PT, AFGen Consortium, Ogishima S, Yamamoto M, Satoh M, Sasaki M, Yamaji T, Iwasaki M, Tsugane S, Tanaka K, Naito M, Wakai K, Tanaka H, Furukawa T, Kubo M, Ito K, Kamatani Y, Tanaka T. Identification of six new genetic loci associated with atrial fibrillation in the Japanese population. *Nat. Genet.*, 49: 953-958, 2017 査読有. doi: 10.1038/ng.3842.
- Matsumoto A, Shimanoë C, Tanaka K, Ichiba M, Hara M. Development of suitable method for large-scale urinary glucocorticoid analysis by liquid chromatography-mass spectrometry. *J. Chromatography B*, 1057: 62-69, 2017 査読有. doi: 10.1016/j.jchromb.2017.04.031.
- Hara M, Nishida Y, Shimanoë C, Otsuka Y, Nanri H, Yasukata J, Miyoshi N, Yamada Y, Horita M, Kawai K, Li YS, Kasai J, Kasai H, Higaki Y, Tanaka K. Intensity-specific effect of physical activity on urinary levels of 8-hydroxydeoxyguanosine in middle-aged Japanese. *Cancer Sci.*, 107: 1653-1659, 2016 査読有. doi: 10.1111/cas.13070.
- Nanri H, Nishida Y, Nakamura K, Tanaka K, Naito M, Yin G, Hamajima N, Takashima N, Suzuki S, Nindita Y, Kohno M, Uemura H, Kyoyama T, Hosono S, Mikami H, Kubo M, Tanaka H. Associations between dietary patterns, ADR $\beta$ 2 Gln27Glu and ADR $\beta$ 3 Trp64Arg with regard to serum triglyceride levels: J-MICC Study. *Nutrients*, 8: 545, 2016 査読有. doi: 10.3390/nu8090545.
- Nishida Y, Hara M, Sakamoto T, Shinchi K, Kawai S, Naito M, Hamajima N, Kadota A, Suzuki S, Ibusuki R, Hirata A, Yamaguchi M, Kuriyama N, Oze I, Mikami H, Kubo M, Tanaka H. Influence of cigarette smoking and inflammatory gene polymorphisms on glycosylated hemoglobin in the Japanese general population. *Prev. Med. Rep.*, 3: 288-295, 2016 査読有. doi: 10.1016/j.pmedr.2016.03.010.
- Yin G, Naito M, Wakai K, Morita E, Kawai S, Hamajima N, Suzuki S, Kita Y, Takezaki T, Tanaka K, Morita M, Uemura H, Ozaki E, Hosono S, Mikami H, Kubo M, Tanaka H. ALDH2 polymorphism is associated with fasting blood glucose through alcohol consumption in Japanese men. *Nagoya J. Med. Sci.*, 78: 183-193, 2016 査読有. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4885818/>
- Hara M, Shimanoë C, Otsuka Y, Nishida Y, Nanri H, Horita M, Yasukata J, Miyoshi N, Yamada Y, Higaki Y, Tanaka K. Factors associated with non-participation in face-to-face survey conducted 5 years after baseline survey. *J. Epidemiol.*, 25: 117-125, 2015 査読有. doi: 10.2188/jea.JE20140116.
- Koyama T, Matsui D, Kuriyama N, Ozaki E, Tanaka K, Oze I, Hamajima N, Wakai K, Okada R, Arisawa K, Mikami H, Shimatani K, Hirata A, Takashima N, Suzuki S, Nagata C, Kubo M, Tanaka H. Genetic variants of SLC17A1 are associated with cholesterol homeostasis and hyperhomocysteinemia in Japanese men. *Sci. Rep.*, 5: 15888, 2015. doi: 10.1038/srep15888.
- Nanri H, Hara M, Nishida Y, Shimanoë C, Nakamura K, Higaki Y, Imaizumi T, Taguchi

N, Sakamoto T, Horita M, Shinchi K, Kokaze A, Tanaka K. Dietary patterns and serum gamma-glutamyl transferase in Japanese men and women. *J. Epidemiol.*, 25: 378-386, 2015 査読有. doi: 10.2188/jea.JE20140158.  
Shimano C, Hara M, Nishida Y, Nanri H, Otsuka Y, Nakamura K, Higaki Y, Imaizumi T, Taguchi N, Sakamoto T, Horita M, Shinchi K, Tanaka K. Perceived stress and coping strategies in relation to body mass index: cross-sectional study of 12,045 Japanese men and women. *PLoS One*, 10: e0118105, 2015 査読有. doi: 10.1371/journal.pone.0118105.  
Nishida Y, Higaki Y, Taguchi N, Hara M, Nakamura K, Nanri H, Imaizumi T, Sakamoto T, Horita M, Shinchi K, Tanaka K. Objectively measured physical activity and inflammatory cytokine levels in middle-aged Japanese people. *Prev. Med.*, 64: 81-87, 2014 査読有. doi: 10.1016/j.ypmed.2014.04.004.  
Nishida Y, Tokuyama K, Nagasaka S, Kiyonaga A, Higaki Y, Hara M, Tanaka K, Tanaka H. Association of IL-15 with peripheral and hepatic insulin sensitivity in healthy middle-aged men. *Open J. Endocr. Metab. Dis.*, 4: 59-67, 2014 査読有. doi: 10.4236/ojemd.2014.43007.  
Shimano C, Otsuka Y, Hara M, Nanri H, Nishida Y, Nakamura K, Higaki Y, Imaizumi T, Taguchi N, Sakamoto T, Horita M, Shinchi K, Tanaka K. Gender-specific associations of perceived stress and coping strategies with C-reactive protein in middle-aged and older men and women. *Int. J. Behav. Med.*, 21: 821-832, 2014 査読有. doi: 10.1007/s12529-013-9341-y.

[学会発表](計 31 件)

原めぐみ, 他. 日本人成人の余暇時間の運動に関する GWAS 研究: J-MICC Study. 第 28 回日本疫学会学術総会, 2018.  
西田裕一郎, 他. 日常身体活動と PYCARD 遺伝子メチル化の縦断的関連. 第 28 回日本疫学会学術総会, 2018.  
島ノ江千里, 他. 教育歴と精神ストレスおよび抑うつとの関連について: J-MICC study SAGA. 第 28 回日本疫学会学術総会, 2018.  
島ノ江千里, 他. 5 年間の精神ストレスと CRP の関連は、対処行動や社会的支援の変化により異なる. 第 88 回日本衛生学会学術総会, 2018.  
Fujii R, et al. Relationship of genetic and clinical factors and prevalence of CKD in a Japanese population: J-MICC Study. American Society of Human Genetics 67th Annual Meeting, 2017.  
Hara M, et al. Mitochondrial haplogroups modify the effect of physical activity on urinary levels of 8-hydroxydeoxyguanosine in middle-aged Japanese subjects. The 21st

International Epidemiology Association, World Congress of Epidemiology, 2017.  
原めぐみ, 他. ミトコンドリアハプログループ D が身体活動量と尿中 8OHdG 濃度の関連に及ぼす影響. 第 27 回日本疫学会学術総会, 2017.  
菱田朝陽, 他. GWAS of renal function traits in a Japanese population-based cohort - the J-MICC Study. 第 27 回日本疫学会学術総会, 2017.  
Nishida Y, et al. Association between objectively measured physical activity and methylation of PYCARD gene in the Japanese general population. The 21st International Epidemiological Association, World Congress of Epidemiology, 2017.  
西田裕一郎, 他. ミトコンドリアゲノム多型と身体活動が血中アディポネクチン濃度に及ぼす影響. 第 27 回日本疫学会学術総会, 2017.  
Shimano C, et al. Perceived stress, depressive state, and oxidative DNA damage in a general Japanese population. The 21st International Epidemiology Association, World Congress of Epidemiology, 2017.  
島ノ江千里. 心理社会的因子と生活習慣病に介在するバイオマーカーの疫学的検討 日本多施設共同コホート研究 (J-MICC-study) SAGA - . 日本心理学会第 81 回大会, 2017.  
島ノ江千里, 他. 精神ストレスと睡眠の質の関連における情緒的支援の影響は、就業状況によって異なる. 第 23 回日本行動医学会学術総会, 2017.  
島ノ江千里, 他. 精神ストレスと睡眠の関連におけるストレス防御因子(社会的支援・対処行動)の影響: J-MICC study SAGA. 第 27 回日本疫学会学術総会, 2017.  
若井建志, 他. 日本多施設共同コホート研究(J-MICC 研究): ベースライン調査参加者の基本特性. 第 27 回日本疫学会学術総会, 2017.  
Zempo H, et al. Amino acid replacement (K14Q) of mitochondria-derived MOTS-c affects type 2 diabetes in men with lower physical activity. The 3rd Congress, International Academy of Sportology, 2017.  
膳法浩史, 他. ミトコンドリア DNA 由来ペプチド MOTS-c のアミノ酸置換(K14Q)は身体活動量の低い男性における 2 型糖尿病に関連する. 第 72 回日本体力医学会大会, 2017.  
Fuku N, et al. Physical activity reduces the risk of type 2 diabetes associated with m.1382A>C polymorphism encoding 12S rRNA and mitochondria derived MOTS-c. APS Intersociety Meeting: The Integrative Biology of Exercise VII, 2016.  
原めぐみ, 他. 加齢と hOGG1 遺伝子プロモーター領域のメチル化の関連. 第 26 回日本疫学会学術総会, 2016.  
島ノ江千里, 他. 長期的な自覚ストレスと

- DNA 酸化損傷 (尿中 8OHdG)との関連は抑うつの高さによって異なる: J-MICC study SAGA. 第 26 回日本疫学会学術総会, 2016.
- ②① 島ノ江千里, 他. LC-MS/MS による尿中グルココルチコイド類の同時測定法の確立. 第 86 回日本衛生学会学術総会, 2016.
- ②② Zempo H, et al. Relation between type 2 diabetes and m.1382 A>C polymorphism which occurs amino acid replacement (K14Q) of mitochondria-derived MOTS-c. Experimental Biology 2016, 2016.
- ②③ Hara M, et al. Association between moderate/vigorous intensity of physical activity and urinary levels of 8-hydroxydeoxyguanosine in middle-aged Japanese men and women. 第 25 回日本疫学会学術総会, 2015.
- ②④ Nishida Y, et al. Association between objectively measured physical activity and serum adiponectin in the middle-aged population. 第 25 回日本疫学会学術総会, 2015.
- ②⑤ Shimano C, et al. Significant interaction between ADIPOQ gene and higher BMI on HbA1c levels in a Japanese general population. 第 25 回日本疫学会学術総会, 2015.
- ②⑥ 島ノ江千里, 他. 5 年間の自覚ストレスと DNA 損傷マーカー(8OHdG)との関連 J-MICC study SAGA. 第 22 回日本行動医学会学術総会, 2015.
- ②⑦ Nishida Y, et al. Interaction between interleukin1-β gene polymorphism and cigarette smoking on HbA1c in a Japanese general population. 20th IEA World Congress of Epidemiology, 2014.
- ②⑧ Shimano C, et al. Longitudinal relationships of perceived stress and coping strategies with C-reactive protein in middle-aged and older men and women. WPA Section on Epidemiology and Public Health Meeting, 2014.
- ②⑨ Shimano C, et al. Perceived stress and coping strategies in relation to body mass index: cross-sectional study of 12,045 Japanese men and women. 20th IEA World Congress of Epidemiology, 2014.
- ③⑩ 島ノ江千里, 他. 心理ストレスおよび対処行動と血中バイオマーカーの関連 J-MICC Study-SAGA による疫学的検討. 第 21 回日本行動医学会学術総会, 2014.
- ③⑪ 田中恵太郎. 生活習慣病の遺伝子環境交互作用の解明を目指して: 日本多施設共同コホート研究 - 佐賀地区 -. 第 17 回日本運動疫学会学術総会, 2014.

〔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

原 めぐみ (HARA, Megumi)

佐賀大学・医学部・准教授

研究者番号: 90336115

西田 裕一郎 (NISHIDA, Yuichiro)

佐賀大学・医学部・講師

研究者番号: 50530185

島ノ江 千里 (SHIMANO, Chisato)

佐賀大学・医学部・助教

研究者番号: 10734064

大桃 秀樹 (OHMOMO, Hideki)

岩手医科大学・いわて東北メディカル・メガバンク機構・特命講師

研究者番号: 90453406

### (3) 連携研究者

桧垣 靖樹 (HIGAKI, Yasuki)

福岡大学・スポーツ科学部・教授

研究者番号: 10228702