

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09113

研究課題名(和文) 脂肪酸、ゲノム情報を考慮に入れた糖尿病発症のリスクスコア作成：久山町研究

研究課題名(英文) The risk assessment of the development of diabetes mellitus using genetic variants and fatty acid

研究代表者

平川 洋一郎 (Hirakawa, Yoichiro)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：60645638

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、2002年の福岡県久山町のゲノム研究対象者1465名において、84の糖尿病感受性遺伝子を用いた遺伝的リスクスコア(genetic risk score: GRS)を算出し、10年間の糖尿病発症との関係を、Cox比例ハザードモデルを用いて検討した。GRSの上昇と共に、糖尿病発症のハザード比は有意に上昇した。既知の危険因子のみを含むモデルとGRSを加えたモデルで糖尿病発症の予測能を比較したところ、GRSを追加することで、糖尿病発症の予測能は有意に高まった。次に、2002年に脂肪酸を測定した2336名において、血中脂肪酸と糖尿病発症の関係を検討したところ、一定の見解が得られなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果から、これまでにゲノムワイド研究において報告された84個の糖尿病感受性遺伝子を用いて作成した遺伝的リスクスコアは、既知の危険因子とは独立した糖尿病発症の有意な危険因子であることが示された。また、既知の危険因子に遺伝的リスクスコアを加えることで、糖尿病発症の予測能が有意に改善した。以上のことから、既知の危険因子に加えて、遺伝的リスクスコアを用いることで、糖尿病発症の高リスク群を早期に精度高く同定し、効率的な糖尿病予防戦略を行うことができると考えられる。

研究成果の概要(英文)：The aim of the present study was to investigate the associations of genetic risk score (GRS) based on the literature-based effect size for type 2 diabetes (T2D) of 84 susceptibility loci for Japanese on the incidence of T2D among 1,465 subjects aged 40-79 years without diabetes who underwent health examination in 2002. Cox's proportional hazards model was used to estimate the association of GRS with T2DM during the 10 years of follow-up period. The risk of developing T2D increased significantly with elevating quintiles of GRS in the multivariable adjusted model. When incorporating GRS into the multivariable model comprising environmental risk factors, the predictive ability of T2D was significantly improved. These findings suggest the usefulness of GRS for identifying a high-risk population together with environmental risk factors in the Japanese population.

Then, we analyzed the associations of fatty acid on T2D among 2336 subjects in 2002, though no unified view was obtained.

研究分野：糖尿病内科学・疫学

キーワード：疫学 遺伝的リスクスコア 2型糖尿病発症 脂肪酸

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

糖尿病は、網膜症、腎症、神経障害など糖尿病特有の合併症(細小血管障害)のみならず、虚血性心疾患、脳卒中などの心血管病をも引き起こし、生命予後や生活の質(Quality of Life、QOL)を増悪させる重篤な疾患である。人口の高齢化や肥満の増加により糖尿病患者の数は急増しており、糖尿病のハイリスク者を同定し、早期介入による発症予防を行う必要がある。

糖尿病のハイリスク者の同定には、危険因子の探索研究によって得られた知見を、リスクスコアなどを用いて包括的に活用することが重要である。これまで多くの疫学研究により危険因子の探索が行われ、様々なリスクスコア(引用文献、)が構築されてきた。しかしながら、その精度をあらわすc統計量は0.60~0.85とばらつきがあり、糖尿病発症のリスクを十分に予測できているとは言いがたい。その原因として人種や民族によって生活習慣や遺伝的背景が異なり、糖尿病の病態や発症率が異なることが考えられる。日本人の現在の糖尿病リスクを正しく評価するためには生活習慣や遺伝的背景に基づいた危険因子の探索やその影響の評価を行うことが必要である。

日本人の遺伝的背景の特徴として、インスリン分泌能が低い傾向があることがあげられる(引用文献、)。この遺伝的特徴は、生活習慣などに起因するインスリン抵抗性の増大とあいまって耐糖能を増悪させ、糖尿病発症のリスクを増大させる。そこで、主に白人を対象とした研究で、将来の糖尿病発症のリスクを予測する上で遺伝的背景を考慮に入れることの有用さが検討されてきたが、生活習慣などの既知の糖尿病の危険因子に加えて遺伝的背景を考慮に入れても糖尿病発症の予測能はほとんど改善されないという結果であった(引用文献、)。しかしながら、これらの研究で検討された糖尿病関連遺伝子の数は少なく、不十分である。現在、80以上の糖尿病関連遺伝子が同定されていること(引用文献) 遺伝的背景や生活習慣の影響は人種によってことなることから(引用文献) わが国の一般住民を対象とした疫学研究によって、検討する必要がある。

また、インスリン抵抗性の増加の大きな要因として、近年のわが国における生活習慣の特徴である、ライフスタイルの欧米化に伴う脂肪摂取量の増加と、それに伴う肥満の増加があげられる。その機序として脂肪酸の影響が注目されており、遊離脂肪酸の増加は膵臓のインスリン分泌反応を低下させる(引用文献) 飽和脂肪酸はインスリン抵抗性を増大させる(引用文献) などの報告がある。また、マーガリンなどの加工油脂に多く含まれるトランス脂肪酸は、炎症を惹起しインスリン抵抗性を増加させると考えられる(引用文献)。一方、魚油に含まれるエイコサペンタエン酸などの 3多価不飽和脂肪酸は、他の脂肪酸と異なり抗炎症作用を持つことから糖尿病発症に予防的に働くと考えられる。脂肪酸は、インスリン抵抗性、インスリン分泌能と密接に関連し、糖尿病発症に影響を与えたと考えられるが、脂肪酸の種類によってその影響は異なる。食事による脂肪酸の摂取量と糖尿病の関係を種類別に検討した報告は散見されるが、脂肪酸種類別に血中濃度を測定し体内の濃度と糖尿病発症との関係を包括的に検討した研究はほとんど無い。さらに、インスリン抵抗性は、遺伝的なインスリン分泌能の影響を増強することから(引用文献) 脂肪酸と糖尿病発症の関係を検討する上で、遺伝的背景の違いを考慮に入れることが重要である。

2. 研究の目的

福岡県久山町では、精度の高い包括的な生活習慣病の疫学調査(久山町研究)が長年にわたり進行中である。久山町研究では、心血管病や糖尿病などの生活習慣病の危険因子についてコホート研究のスタイルで検討してきた。また、2002年からは遺伝子研究も開始されており、臨床所見と遺伝情報をあわせて検討することができる。このような包括的な疫学研究を行い、成果をあげているのは、多くの疫学研究の中でも久山町研究のみである。本研究では、久山町における前向き追跡研究において、地域一般住民を対象に遺伝的背景、血清脂肪酸が糖尿病発症に与える影響を検討する。

3. 研究の方法

(1) 遺伝的背景が糖尿病発症に及ぼす影響の検討

2002年の久山町の健診受診者のうちゲノム研究の同意が得られDNAが抽出されている3,230人から、遺伝上の近親性の高い1,181人、不適格者2人を除いた2,047人において、Genotype Imputationを行った。この2,047人から80歳以上の者、75gOGTT未受診者、糖尿病の既発症者、追跡期間中の糖尿病発症の情報の無い者を除いた1,465人を解析対象者として、糖尿病感受性遺伝子の集積が糖尿病発症に及ぼす影響を検討した。まず、これまでに同定された84の糖尿病感受性遺伝子について、Biobank Japanのデータを用いて同定された日本人における糖尿病に対する値を用いて遺伝的リスクスコア(Genome risk score: GRS)を作成し、この解析対象者個々においてGRSを計算した。続いて、GRSの値により対象者を5分位のレベルで5群にわけ、糖尿病発症を10年間追跡した成績を用いて、GRSと糖尿病発症の関係を検討した。統計解析にはコックス比例ハザードモデルを用い、BMI、糖尿病の家族歴、飲酒、喫煙、運動、高血圧、血清総コレステロール、血清HDLコレステロール、中性脂肪、脂質改善薬で多変量調整を行った。次に、GRSによる糖尿病発症の予測能の増加を検討するために、既知の危険因子のみを含むモデルとGRSを加えたモデルで予測能を比較した。予測能の指標として、HarrellのC統計量、integrated discrimination index(IDI)、continuous net reclassification improvement

(cNRI)を用いた(引用文献 -)。

(2) 血中脂肪酸が糖尿病発症に及ぼす影響の検討

2002年の久山町健診で経口糖負荷試験を受けた40-79歳の住民のうち、糖尿病の既発症者、追跡期間中の糖尿病発症の情報の無い者を除いた2,336名において、表1に示す血中脂肪酸を測定した。これら脂肪酸について総遊離脂肪酸における割合(%)を測定し、1SD上昇あたりの10年間の糖尿病発症のリスクを推定した。リノレン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサペンタエン酸、ドコサテトラエン酸、リノレン酸、エイコサジエン酸、ミード酸、エイコセン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、アラキジン酸、ステアリン酸は、分布のゆがみのためログ変換した。ミリストレイン酸は対象者全員で検出できなかったため検討しなかった。トランス脂肪酸であるエライジン酸については、濃度を測定しログ変換した。統計解析には、Cox比例ハザードモデルを用い、調整因子としてBMI、糖尿病の家族歴、飲酒、喫煙、運動、高血圧、血清総コレステロール、血清HDLコレステロール、中性脂肪、脂質改善薬を

表1. 久山町研究の2002年の対象集団で測定した脂肪酸

分類	種類
3多価不飽和脂肪酸	リノレン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸
6多価不飽和脂肪酸	リノール酸、リノレン酸、ジホモ リノレン酸、アラキドン酸、ドコサテトラエン酸、エイコサジエン酸
その他の不飽和脂肪酸	ミリストレイン酸、パルミトレイン酸、ミード酸、オレイン酸、エイコセン酸、エルシン(エルカ)酸、ネルボン(テトラコセン)酸
飽和脂肪酸	ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、アラキジン酸、ペヘニン(ペヘン)酸、リグノセリン(テトラコサン)酸
トランス脂肪酸	エライジン酸

用いた。

(3) 倫理面の配慮

本研究は、「疫学研究に関する倫理指針」に基づき研究計画書を作成し、九州大学医学研究院倫理委員会の承認を得て行われた。研究者は、対象者の個人情報情報の漏洩を防ぐ上で、細心の注意を払い、その管理に責任を負っている。

4. 研究成果

(1) 追跡期間中に199例の糖尿病発症を認め、各群の性年齢調整後の1000人年あたりの発症率は、第1群9.4、第2群9.3、第3群13.0、第4群15.1%、第5群22.1とレベルの上昇と共に高まった(傾向性P値<0.001)(図1)(引用文献)。これらの関係は、既知の糖尿病発症の危険因子である、BMI、糖尿病の家族歴、飲酒、喫煙、運動、高血圧、血清総コレステロール、血清HDLコレステロール、中性脂肪、脂質改善薬で調整後もかわらなかった。さらに、空腹時血糖値、糖負荷後2時間血糖値で調整すると、GRSと糖尿病発症の関係は弱まるものの有意なまま残った。これらの因子を用いた層別解析では、層間でGRSが糖尿病発症に与える影響に違いは見られなかった。

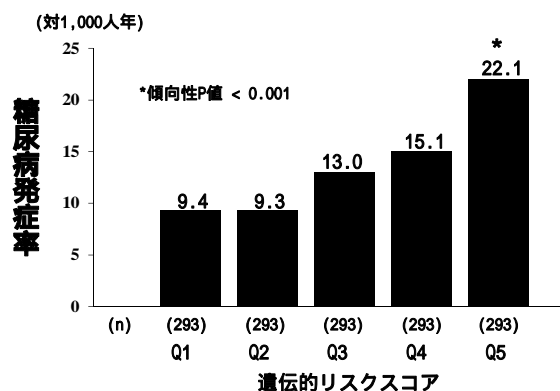


図1. 遺伝的リスクスコア5分位レベル別にみた糖尿病発症率、年齢・性調整、2002-2012

次に、GRSによる糖尿病発症の予測能の増加を検討するために、既知の危険因子のみを含む基本モデルとGRSを加えたモデルで予測能を比較したところ、GRSを追加することで、Harrellのc統計量は0.026(p=0.02)、IDIは0.0376(p<0.001)、cNRIは0.3565(p<0.001)改善した(表2)。既知の危険因子のモデルにさらに空腹時血糖、糖負荷後2時間血糖値を加えて解析を行っても、同様の結果が得られた。84個のSNPを基に作成したGRSは、糖尿病発症の有意な危険因子で、ゲノム環境因子間の交互作用なしに糖尿病発症の予測を改善した。日本人において、GRSは、糖尿病発症のハイリスク対象者の選別において有用である。

表2. 糖尿病の危険因子に遺伝的リスクスコアを加えた場合の糖尿病発症の予測能の改善、多変量調整、2002-2012

予測モデル	Harrellのc統計量 (95%信頼区間)	P値	IDI (95%信頼区間)	P値	cNRI (95%信頼区間)	P値
基本モデル	0.681 (0.645-0.717)	(基準)	(基準)		(基準)	
基本モデル+GRS	0.707 (0.672-0.742)	0.02	0.0376 (0.0284-0.0494)	<0.001	0.3565 (0.1278-0.5829)	<0.001
基本モデル+FBG +2hPG	0.818 (0.791-0.845)	(基準)	(基準)		(基準)	
基本モデル+FBG +2hPG+GRS	0.823 (0.796-0.850)	0.19	0.0182 (0.0082-0.0284)	<0.001	0.3051 (0.0815-0.5236)	0.006

FBG:空腹時血糖値、2hPG:糖負荷後2時間血糖値、IDI:integrated discrimination improvement、cNRI:continuous net reclassification improvement、GRS:genetic risk score
基本モデル:年齢、性、糖尿病家族歴、高血圧、総コレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪、脂質改善薬、BMI、喫煙、飲酒、運動習慣

(2) 追跡期間中に 318 人の糖尿病発症を認めた。対象者において、3 不飽和多価脂肪酸と糖尿病発症との関係をみると、いずれの 3 不飽和多価脂肪酸においても糖尿病発症との間に有意な関係はみられなかった。6 不飽和多価脂肪酸についてみると、リノール酸と糖尿病発症との間に有意な負の関係、ジホモ- -リノレン酸と糖尿病発症との間に有意な正の関係があった。一方、その他の不飽和脂肪酸については、パルミトレイン酸と糖尿病発症との間に有意な正の関係がみられた。飽和脂肪酸については、パルミチン酸上昇は糖尿病のリスク上昇と、リグノセリン酸は糖尿病のリスク低下と有意な関係がみられた。トランス脂肪酸については、有意な関係はみられなかった。

以上より、わが国の地域住民では、血中脂肪酸、特に多価不飽和脂肪酸と糖尿病発症の関係において、既知の報告とは異なる結果が得られた。その理由として、糖尿病症例数が十分でなく検出力が不足した点、各脂肪酸間に相関があり、複数の脂肪酸を考慮した解析が必要である点が考えられる。このことから、脂肪酸の情報を踏まえたリスクスコアの作成は時期尚早と考え、精度高い検討を行うために世界 14 カ国から 20 のコホート研究を統合して脂肪酸と疾患発症の関係を検討する Fatty Acids and Outcomes Research Consortium (FORCE) (引用文献) に参加し、脂肪酸と糖尿病発症との詳細な検討を行うこととした。現在、データの解析中である。

<引用文献>

Noble D, et al. Risk models and scores for type 2 diabetes: systematic review. BMJ. 2011;343:d7163.

Doi Y, et al. Two risk score models for predicting incident Type 2 diabetes in Japan. Diabet Med. 2012;29(1):107-14.

Kodama K, et al. Ethnic differences in the relationship between insulin sensitivity and insulin response: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Care. 2013;36(6):1789-96.

Abdullah N, et al. The architecture of risk for type 2 diabetes: understanding Asia

表3. 血中脂肪酸上昇当たりの糖尿病発症のハザード比、多変量調整、2002-2012

脂肪酸	ハザード比 (95%信頼区間)	P値
3多価不飽和脂肪酸		
リノレン酸 (1log上昇あたり)	0.92 (0.82, 1.04)	0.1962
エイコサペンタエン酸 (1log上昇あたり)	0.94 (0.84, 1.07)	0.3542
ドコサペンタエン酸 (1log上昇あたり)	0.98 (0.87, 1.11)	0.77
ドコサヘキサエン酸 (1SD上昇あたり)	0.94 (0.84, 1.06)	0.2949
6多価不飽和脂肪酸		
リノール酸 (1SD上昇あたり)	0.87 (0.76, 1.00)*	0.0452
リノレン酸 (1log上昇あたり)	1.06 (0.94, 1.19)	0.3497
ジホモ- -リノレン酸 (1SD上昇あたり)	1.18 (1.05, 1.32)*	0.0044
アラキドン酸 (1SD上昇あたり)	1.03 (0.91, 1.16)	0.6771
ドコサテトラエン酸 (1log上昇あたり)	1.06 (0.94, 1.19)	0.3482
エイコサジエン酸 (1log上昇あたり)	0.98 (0.87, 1.10)	0.7073
その他の不飽和脂肪酸		
パルミトレイン酸 (1log上昇あたり)	1.23 (1.07, 1.41)*	0.0028
ミード酸 (1log上昇あたり)	1.04 (0.93, 1.17)	0.4702
オレイン酸 (1SD上昇あたり)	1.14 (0.98, 1.33)	0.0953
エイコセン酸 (1log上昇あたり)	0.94 (0.83, 1.05)	0.2804
エルシン酸 (1SD上昇あたり)	0.98 (0.87, 1.11)	0.72
ネルボン酸 (1SD上昇あたり)	0.88 (0.75, 1.03)	0.1056
飽和脂肪酸		
ラウリン酸 (1log上昇あたり)	1.00 (0.89, 1.13)	0.9389
ミリスチン酸 (1log上昇あたり)	1.03 (0.89, 1.18)	0.7259
パルミチン酸 (1log上昇あたり)	1.15 (1.01, 1.30)*	0.0315
ステアリン酸 (1log上昇あたり)	1.06 (0.94, 1.19)	0.341
アラキジン酸 (1log上昇あたり)	0.90 (0.78, 1.03)	0.1258
ペヘニン酸 (1SD上昇あたり)	0.95 (0.80, 1.12)	0.5085
リグノセリン酸 (1SD上昇あたり)	0.84 (0.72, 0.98)*	0.0263
トランス脂肪酸		
エライジン酸 (1log上昇あたり)	0.98 (0.86, 1.11)	0.775

in the context of global findings. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:593982.

Bao W, Hu FB, Rong S, Rong Y, Bowers K, Schisterman EF, Liu L, Zhang C. Predicting risk of type 2 diabetes mellitus with genetic risk models on the basis of established genome-wide association markers: a systematic review. *Am J Epidemiol*. 2013;178(8):1197-207.

Imamura M, Takahashi A, Yamauchi T, Hara K, Yasuda K, Grarup N, Zhao W, Wang X, Huerta-Chagoya A, Hu C, Moon S, Long J, Kwak SH, Rasheed A, Saxena R, Ma RC, Okada Y, Iwata M, Hosoe J, Shojima N, Iwasaki M, Fujita H, Suzuki K, Danesh J, Jorgensen T, Jorgensen ME, Witte DR, Brandslund I, Christensen C, Hansen T, Mercader JM, Flannick J, Moreno-Macias H, Burtt NP, Zhang R, Kim YJ, Zheng W, Singh JR, Tam CH, Hirose H, Maegawa H, Ito C, Kaku K, Watada H, Tanaka Y, Tobe K, Kawamori R, Kubo M, Cho YS, Chan JC, Sanghera D, Frossard P, Park KS, Shu XO, Kim BJ, Florez JC, Tusie-Luna T, Jia W, Tai ES, Pedersen O, Saleheen D, Maeda S, Kadowaki T. Genome-wide association studies in the Japanese population identify seven novel loci for type 2 diabetes. *Nat Commun*. 2016;7:10531.

Martin AR, Gignoux CR, Walters RK, Wojcik GL, Neale BM, Gravel S, Daly MJ, Bustamante CD, Kenny EE. Human Demographic History Impacts Genetic Risk Prediction across Diverse Populations. *Am J Hum Genet*. 2017;100(4):635-49.

Ohtsubo K, et al. Pathway to diabetes through attenuation of pancreatic beta cell glycosylation and glucose transport. *Nat Med*. 2011 14;17(9):1067-75.

Sears B, et al. The role of fatty acids in insulin resistance. *Lipids Health Dis*. 2015;14:121.

Odegaard AO, et al. Trans fatty acids, insulin resistance, and type 2 diabetes. *Nutr Rev*. 2006;64(8):364-72.

Kong X, et al. Association of a type 2 diabetes genetic risk score with insulin secretion modulated by insulin sensitivity among Chinese Hans. *Clin Genet*. 2017;91(6):832-842.

Pencina MJ, et al. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med*. 2008; 27(2): 157-172; discussion 207-112.

Pencina MJ, et al. Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. *Stat Med*. 2011; 30(1):11-21.

Woodward M. *Epidemiology: Study Design and Data Analysis*. 3rd ed. Boca Raton: CRC Press; 2014.

Inaishi J, et al. Association between genetic risk and development of type 2 diabetes in a general Japanese population: The Hisayama Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(8):3213-3222.

The Fatty Acids and Outcomes Research Consortium (FORCE). Biomarkers of dietary omega-6 fatty acids and incident cardiovascular disease and mortality: an individual-level pooled analysis of 30 cohort studies. *Circulation*. 2019;139(21):2422-2436.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Iida Masahiro, Ikeda Fumie, Hata Jun, Hirakawa Yoichiro, Ohara Tomoyuki, Mukai Naoko, Yoshida Daigo, Yonemoto Koji, Esaki Motohiro, Kitazono Takanari, Kiyohara Yutaka, Ninomiya Toshiharu	4. 巻 21
2. 論文標題 Development and validation of a risk assessment tool for gastric cancer in a general Japanese population	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Gastric Cancer	6. 最初と最後の頁 383 ~ 390
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10120-017-0768-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Furuta Yoshihiko, Hata Jun, Mukai Naoko, Hirakawa Yoichiro, Ago Tetsuro, Kitazono Takanari, Kiyohara Yutaka, Ninomiya Toshiharu	4. 巻 273
2. 論文標題 Secular trends in the incidence, risk factors, and prognosis of transient ischemic attack in Japan: The Hisayama Study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Atherosclerosis	6. 最初と最後の頁 84 ~ 90
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.atherosclerosis.2018.04.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yubi Tomohiro, Hata Jun, Ohara Tomoyuki, Mukai Naoko, Hirakawa Yoichiro, Yoshida Daigo, Gotoh Seiji, Hirabayashi Naoki, Furuta Yoshihiko, Ago Tetsuro, Kitazono Takanari, Kiyohara Yutaka, Ninomiya Toshiharu	4. 巻 8
2. 論文標題 Prevalence of and risk factors for cerebral microbleeds in a general Japanese elderly community	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurology: Clinical Practice	6. 最初と最後の頁 223 ~ 231
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/CPJ.0000000000000464	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka Masashi, Honda Takanori, Yamakage Hajime, Hata Jun, Yoshida Daigo, Hirakawa Yoichiro, Shibata Mao, Inoue Takayuki, Kusakabe Toru, Satoh-Asahara Noriko, Ninomiya Toshiharu	4. 巻 146
2. 論文標題 A potential novel pathological implication of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cell 2 in insulin resistance in a general Japanese population: The Hisayama study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Diabetes Research and Clinical Practice	6. 最初と最後の頁 225 ~ 232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.diabres.2018.10.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Honda Takanori, Yoshida Daigo, Hata Jun, Hirakawa Yoichiro, Ishida Yuki, Shibata Mao, Sakata Satoko, Kitazono Takanari, Ninomiya Toshiharu	4. 巻 279
2. 論文標題 Development and validation of modified risk prediction models for cardiovascular disease and its subtypes: The Hisayama Study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Atherosclerosis	6. 最初と最後の頁 38 ~ 44
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.atherosclerosis.2018.10.014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ohara Tomoyuki, Honda Takanori, Hata Jun, Yoshida Daigo, Mukai Naoko, Hirakawa Yoichiro, Shibata Mao, Kishimoto Hiro, Kitazono Takanari, Kanba Shigenobu, Ninomiya Toshiharu	4. 巻 66
2. 論文標題 Association Between Daily Sleep Duration and Risk of Dementia and Mortality in a Japanese Community	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of the American Geriatrics Society	6. 最初と最後の頁 1911 ~ 1918
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgs.15446	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ohara Tomoyuki, Hata Jun, Tanaka Masashi, Honda Takanori, Yamakage Hajime, Yoshida Daigo, Inoue Takayuki, Hirakawa Yoichiro, Kusakabe Toru, Shibata Mao, Teraoka Tadashi, Kitazono Takanari, Kanba Shigenobu, Satoh-Asahara Noriko, Ninomiya Toshiharu	4. 巻 85
2. 論文標題 Serum Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2 as a Biomarker for Incident Dementia: The Hisayama Study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Annals of Neurology	6. 最初と最後の頁 47 ~ 58
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ana.25385	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yonemoto Koji, Honda Takanori, Kishimoto Hiro, Yoshida Daigo, Hata Jun, Mukai Naoko, Shibata Mao, Hirakawa Yoichiro, Ninomiya Toshiharu, Kumagai Shuzo	4. 巻 16
2. 論文標題 Longitudinal Changes of Physical Activity and Sedentary Time in the Middle-Aged and Older Japanese Population: The Hisayama Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Physical Activity and Health	6. 最初と最後の頁 165 ~ 171
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1123/jpah.2017-0701	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ogata H, Hirakawa Y, Matsumoto K, Hata J, Yoshida D, Fukuyama S, Inoue H, Kitazono T, Ninomiya T, Nakanishi Y	4. 巻 なし
2. 論文標題 Trends in the prevalence of airflow limitation in a general Japanese population: two serial cross-sectional surveys from the Hisayama Study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 なし
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2018-023673.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Inaishi Jun, Hirakawa Yoichiro, Horikoshi Momoko, Akiyama Masato, Higashioka Mayu, Yoshinari Masahito, Hata Jun, Mukai Naoko, Kamatani Yoichiro, Momozawa Yukihide, Kubo Michiaki, Ninomiya Toshiharu	4. 巻 未
2. 論文標題 Association between genetic risk and development of type 2 diabetes in a general Japanese population: The Hisayama Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	6. 最初と最後の頁 未
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/jc.2018-01782	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Usui T, Nagata M, Hata J, Mukai N, Hirakawa Y, Yoshida D, Kishimoto H, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T	4. 巻 24
2. 論文標題 Serum non-high-density lipoprotein cholesterol and risk of cardiovascular disease in community dwellers with chronic kidney disease: the Hisayama Study.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Atheroscler Thromb	6. 最初と最後の頁 706-715
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.37044	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mukai N, Ohara T, Hata J, Hirakawa Y, Yoshida D, Kishimoto H, Koga M, Nakamura U, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T	4. 巻 102
2. 論文標題 Alternative measures of hyperglycemia and risk of alzheimer's disease in the community: the Hisayama Study.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Clin Endocrinol Metab	6. 最初と最後の頁 3002-3010
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/jc.2017-00439	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Umehara K, Mukai N, Hata J, Hirakawa Y, Ohara T, Yoshida D, Kishimoto H, Kitazono T, Hoka S, Kiyohara Y, Ninomiya T	4. 巻 81
2. 論文標題 Association between serum vitamin D and all-cause and cause-specific death in a general Japanese population - the Hisayama Study.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Circ J	6. 最初と最後の頁 1315-1321
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-16-0954	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hata J, Fukuhara M, Sakata S, Arima H, Hirakawa Y, Yonemoto K, Mukai N, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T	4. 巻 40
2. 論文標題 White-coat and masked hypertension are associated with albuminuria in a general population: the Hisayama Study.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Hypertens Res	6. 最初と最後の頁 937-943
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/hr.2017.74	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nagata M, Hata J, Hirakawa Y, Mukai N, Yoshida D, Ohara T, Kishimoto H, Kawano H, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T	4. 巻 27
2. 論文標題 The ratio of serum eicosapentaenoic acid to arachidonic acid and risk of cancer death in a Japanese community: the Hisayama Study.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Epidemiol	6. 最初と最後の頁 578-583
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.je.2017.01.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takae K, Hata J, Ohara T, Yoshida D, Shibata M, Mukai N, Hirakawa Y, Kishimoto H, Tsuruya K, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T	4. 巻 7
2. 論文標題 Albuminuria increases the risks for both Alzheimer disease and vascular dementia in community-dwelling Japanese elderly: the Hisayama Study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Am Heart Assoc	6. 最初と最後の頁 e006693
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.117.006693	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計26件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Ogata H, Hirakawa Y, Matsumoto K, Fukuyama S, Inoue H, Kitazono T, Ninomiya T, Nakanishi Y
2. 発表標題 Changes in the prevalence of airflow limitation in community-dwelling Japanese subjects: the Hisayama Study.<English Poster Discussion>
3. 学会等名 第58回日本呼吸器学会学術講演会、大阪市、2018.4
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ogata H, Hirakawa Y, Matsumoto K, Fukuyama S, Inoue H, Kitazono T, Ninomiya T, Nakanishi Y
2. 発表標題 Changes in the prevalence of airflow limitation in community-dwelling Japanese subjects: the Hisayama Study.<poster>
3. 学会等名 ATS 2018, San Diego, CA, 2018.5 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 向井直子、秦 淳、平川洋一郎、小原知之、吉田大悟、中村宇大、北園孝成、二宮利治
2. 発表標題 地域住民における糖尿病有病率の時代的变化, 1988-2012年: 久山町研究.
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会、東京、2018.5
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 稲石 淳、税所芳史、向井直子、平川洋一郎、吉田大悟、秦 淳、渡辺雄祐、小田義直、伊藤 裕、二宮利治
2. 発表標題 久山町剖検例における糖代謝関連因子と β 細胞量との関連.
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会、東京、2018.5
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 柴田舞欧、細井昌子、安野広三、平林直樹、平川洋一郎、河田 浩、岩城理恵、澤本良子、久保千春、二宮利治、須藤信行
2. 発表標題 一般住民における幼少期の被養育体験と成人後の糖尿病の関連：久山町研究．
3. 学会等名 第59回日本心身医学会総会ならびに学術講演会、名古屋市、2018.6
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉川智子、秦 淳、平川洋一郎、坂田智子、永田拓也、廣岡良隆、筒井裕之、北園孝成、二宮利治
2. 発表標題 地域一般住民における血清高感度CRPレベルと心房細動発症との関連：久山町研究．
3. 学会等名 第54回日本循環器病予防学会学術集会、札幌市、2018.6
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 本田貴紀、吉田大悟、石田有紀、平川洋一郎、秦 淳、岸本裕歩、二宮利治
2. 発表標題 心血管病リスク予測モデルの開発 - 久山町研究 - . <ポスター>
3. 学会等名 第50回日本動脈硬化学会総会学術集会、大阪市、2018.7
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 緒方大聡、平川洋一郎、松元幸一郎、秦 淳、吉田大悟、福山 聡、井上博雅、北園孝成、二宮利治、中西洋一
2. 発表標題 地域一般住民における気流制限の有病率の時代的变化：久山町研究．
3. 学会等名 第92回閉塞性肺疾患研究会、東京、2018.7
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 秦 淳、福原正代、坂田智子、有馬久富、平川洋一郎、米本孝二、向井直子、北園孝成、清原 裕、二宮利治
2. 発表標題 地域住民における白衣高血圧、仮面高血圧とアルブミン尿症の関連：久山町研究．
3. 学会等名 第41回日本高血圧学会総会、旭川市、2018.9
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 東岡真由、坂田智子、吉田大悟、平川洋一郎、秦 淳、大澤春彦、二宮利治
2. 発表標題 日本人地域一般住民における small dense LDLコレステロールと虚血性心疾患発症の関連：久山町研究．<ポスター>
3. 学会等名 日本臨床疫学会第2回年次学術大会、京都市、2018.9
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 柴田舞欧、細井昌子、安野広三、平林直樹、平川洋一郎、河田 浩、岩城理恵、澤本良子、須藤信行、二宮利治
2. 発表標題 幼少期の被養育体験は成人後の糖尿病に関連する：久山町研究．<ポスター>
3. 学会等名 日本臨床疫学会第2回年次学術大会、京都市、2018.9
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 秦 淳、小原知之、片倉喜範、清水邦義、山下俊太郎、吉田大悟、本田貴紀、平川洋一郎、柴田舞欧、坂田智子、北園孝成、久原 哲、二宮利治
2. 発表標題 アラニン血中濃度と認知症発症の関連：久山町研究．
3. 学会等名 第25回日本未病システム学会学術総会、東京、2018.10
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 緒方大聡、平川洋一郎、松元幸一郎、秦 淳、吉田大悟、福山 聡、井上博雅、北園孝成、二宮利治、中西洋一
2. 発表標題 地域一般住民における気流制限の有病率の時代的变化：久山町研究．
3. 学会等名 第25回日本未病システム学会学術総会、東京、2018.10
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 本田貴紀、吉田大悟、秦 淳、平川洋一郎、石田有紀、柴田舞欧、坂田智子、北園孝成、二宮利治
2. 発表標題 心血管病リスク予測モデルの開発と臨床的有用性評価 - 久山町研究 - . <ポスター>
3. 学会等名 第25回日本未病システム学会学術総会、東京、2018.10
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nagata T, Ohara T, Honda T, Sakata S, Hata J, Hirakawa Y, Yoshida D, Shibata M, Ide T, Tsutsui H, Ninomiya T
2. 発表標題 Serum NT-proBNP level is a useful biomarker for future dementia in a general Japanese elderly population: the Hisayama Study.<poster>
3. 学会等名 AHA Scientific Sessions 2018, Chicago, Illinois, 2018.11 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 本田貴紀、小原知之、篠原正和、秦 淳、杜 隆嗣、吉田大悟、石田達郎、平川洋一郎、入野康宏、柴田舞欧、坂田智子、神庭重信、平田健一、二宮利治
2. 発表標題 地域高齢住民における血清エライジン酸濃度と認知症発症の関連：久山町研究．<ポスター>
3. 学会等名 第29回日本疫学会学術総会、東京、2019.1
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 木村安美、吉田大悟、平川洋一郎、秦 淳、本田貴紀、柴田舞欧、坂田智子、内田和宏、二宮利治
2. 発表標題 地域一般住民における食物繊維摂取量と糖尿病発症との関連：久山町研究．<ポスター>
3. 学会等名 第29回日本疫学会学術総会、東京、2019.1
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小西秀和、吉田大悟、秦 淳、田中昭代、平田美由紀、平川洋一郎、柴田舞欧、本田貴紀、坂田智子、二宮利治
2. 発表標題 地域住民における毛髪中水銀濃度とメタボリックシンドローム発症との関連：久山町研究．
3. 学会等名 第29回日本疫学会学術総会、東京、2019.1
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 二宮利治、平川洋一郎、吉成匡人、東岡真由、本田貴紀、柴田舞欧、坂田智子、吉田大悟、秦 淳、北園孝成
2. 発表標題 血清エチルアミン濃度と糖尿病発症の関係：久山町研究．
3. 学会等名 第29回日本疫学会学術総会、東京、2019.1
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 古田芳彦、秦 淳、平林直樹、小原知之、吉田大悟、平川洋一郎、柴田舞欧、本田貴紀、坂田智子、脇坂義信、吾郷哲郎、北園孝成、二宮利治
2. 発表標題 血糖関連指標(HbA1c, グリコアルブミン)と大脳白質病変の関連：久山町研究．
3. 学会等名 第44回日本脳卒中学会学術集会、東京、2019.3
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 由比智裕、秦 淳、古田芳彦、向井直子、平川洋一郎、吾郷哲朗、北園孝成、清原 裕、二宮利治
2. 発表標題 地域一般住民における脳卒中再発率の時代的推移：久山町研究．
3. 学会等名 第4回日本心血管脳卒中学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 向井直子、小原知之、秦 淳、平川洋一郎、吉田大悟、岸本裕歩、古賀正史、中村宇大、北園孝成、清原 裕、二宮利治
2. 発表標題 地域住民における血糖関連指標とアルツハイマー病発症との関連：久山町研究．
3. 学会等名 第60回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 梅原 薫、平川洋一郎、秦 淳、向井直子、小原知之、吉田大悟、岸本裕歩、北園孝成、外須美夫、清原 裕、二宮利治
2. 発表標題 地域住民におけるNT-proBNPの変化率と総死亡および死因別死亡との関連：久山町研究．
3. 学会等名 第53回日本循環器病予防学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 本田貴紀、岸本裕歩、向井直子、秦 淳、吉田大悟、平川洋一郎、柴田舞欧、小原知之、熊谷秋三、二宮利治
2. 発表標題 地域在住非糖尿病患者における座位時間とインスリン抵抗性の関連：久山町研究．<ポスター>
3. 学会等名 第24回日本未病システム学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 由比智裕、秦 淳、古田芳彦、向井直子、平川洋一郎、吾郷哲朗、北園孝成、二宮利治
2. 発表標題 地域高齢住民における未破裂脳動脈瘤の有病率とその危険因子：久山町研究。
3. 学会等名 第43回日本脳卒中学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 古田芳彦、秦 淳、平林直樹、由比智裕、向井直子、平川洋一郎、吾郷哲朗、北園孝成、二宮利治
2. 発表標題 地域高齢住民における大脳白質病変の危険因子の検討：久山町研究。
3. 学会等名 第43回日本脳卒中学会学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	二宮 利治 (Ninomiya Toshiharu) (30571765)	九州大学・医学研究院・教授 (17102)	