

令和元年6月7日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K08778

研究課題名(和文) 遺伝・環境要因に胎児期・出生状況を含めた生活習慣病リスク要因の探索的解明

研究課題名(英文) Screening for the risk factors of lifestyle-related diseases including fetus-infancy information in addition to the genetic and environmental factors

研究代表者

上村 浩一 (UEMURA, Hiromasa)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・准教授

研究者番号：50346590

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：日本人男女において、データマイニングの一手法を用いて、糖尿病家族歴のない人でも慢性全身性炎症が高いと糖尿病有病者が多いことや、肥満度が高く慢性炎症が高いとインスリン抵抗性が相乗的に高くなることを明らかにした。また、日本人男性において、食事からの発酵大豆食品や大豆イソフラボンの摂取が多いほど上腕-足首間の脈派伝播速度(baPWV値)が低く、血管壁の弾力性が高いことや、成人男女において、余暇の運動だけでなく日常の生活活動もメタボリック症候群や代謝異常の予防に有用であり、とくにHDLコレステロールの低下予防に対しては日常生活活動のような低強度の時間をかけた活動が有効であることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生活習慣病の発症には多くの遺伝的要因や生活習慣的要因が関わっており、大規模調査では取り扱うデータ量も膨大となる。機械学習の医療データへの適応はまだ少ないが、コホートデータにalternating decision tree アルゴリズムを用いた成果を海外学術雑誌に掲載できたこと、また、日本の伝統的な食事が見直される中、発酵大豆食品や大豆イソフラボンの摂取が血管壁の弾力性の保持に有用である可能性が示されたことは社会的に意義がある。さらに、血中HDLコレステロール低下の予防因子はあまり明らかでないが、日常生活活動を増やすことが予防につながる可能性が示されたことは実現可能性の点からも意義がある。

研究成果の概要(英文)：An alternating decision tree algorithm, a powerful classification algorithm from data mining, revealed that systemic inflammation was proportionally associated with increased prevalence of type 2 diabetes even after adjusting for body mass index, especially in subjects without a family history of diabetes. Elevated systemic inflammation is dose-dependently associated with increased insulin resistance, and concomitant obesity and elevated systemic inflammation may synergistically contribute to increased insulin resistance in a Japanese population. Greater consumption of fermented soy products and soy isoflavone was associated with reduced arterial stiffness, independent of systemic inflammation, in Japanese men. Higher daily life activity and higher moderate intensity exercise may be independently associated with a lower risk of metabolic syndrome in Japanese adults, and higher daily life activity was particularly associated with reduced prevalence for low HDL cholesterol.

研究分野：疫学

キーワード：糖尿病 インスリン抵抗性 慢性炎症 動脈スティフネス 脈派伝播速度 大豆イソフラボン メタボリック症候群 身体活動

1. 研究開始当初の背景

我が国では肥満の頻度が欧米に比べて少ない割に糖尿病有病者が多く、糖尿病はがんや心血管系疾患を併発しやすいことも報告されており、高齢化や生活習慣の欧米化に伴いそれらをはじめとする生活習慣病は今後増加すると考えられる。

生活習慣病の発症には遺伝要因や生活習慣要因が深く関わるが、胎児期環境や出生状況（早産や低体重等）の関与も報告されているが、それらの多要因を包括的に検討した研究は少ない。また、解析にあたって、仮説に基づく従来の統計解析に加えて、思いがけない関連を検出する可能性のあるデータマイニング手法の医学への適応も少ない。

2. 研究の目的

日本における多施設共同での分子疫学コホート調査である日本多施設共同コホート研究（J-MICC Study）の一部として行われている糖尿病多発地域である徳島地区や日本全国のデータを用いて、糖尿病や他の生活習慣病やその代替指標に関連する要因を詳細に検討する。J-MICC Study 全体で保有する既往歴や生活習慣、血液検査データに加えて、徳島地区調査では独自に胎児期・出生状況や血管壁の弾力性の指標である脈波伝播速度（pulse wave velocity）の測定などを行っている。糖尿病や他の生活習慣病やその代替指標に関連する要因として、遺伝要因・生活習慣要因に加えて、胎児期環境や出生状況（早産や低出生体重等）を加味し、従来の仮説に基づく統計解析に加えて、思いがけないパターンや関連を検出する可能性のあるデータマイニング手法も駆使して検討する。

3. 研究の方法

35～69歳の2つの異なる中高年集団（徳島県一般住民を対象としたコホート調査であるJ-MICC Study 徳島地区調査「生活習慣病予防に関する研究」への参加者、および、J-MICC Study 全体への参加者）において、既往歴、食習慣、飲酒・喫煙習慣などの生活習慣に関する自記式調査票から得たデータ、健診データを含む血液検査データなどの情報を得た。J-MICC Study 徳島地区調査では独自に、血管壁の弾力性を示す上腕-足首間脈派伝播速度（brachial-ankle pulse wave velocity: baPWV）を計測するとともに、胎児期環境（妊娠高血圧症候群や妊娠糖尿病の有無など）や出生状況（早産や低出生体重など）の情報も入手した。それらの情報を用いて、従来の仮説に基づく統計解析やデータマイニング手法を用いて、糖尿病やインスリン抵抗性、動脈スティフネス（脈派伝播速度）、メタボリック症候群等の関連要因について検討する。

4. 研究成果

(1) 徳島地区調査の35～69歳の男女1102人を対象に、データマイニングの一手法であるalternating decision treeを用いて、多くの生活習慣や既往歴、血液生化学値の中から糖尿病有病状況と関連するパターンを抽出し、そのパターンについて従来の統計学的手法でも確認したところ、糖尿病家族歴の有無と慢性炎症高低の糖尿病有病に対する交互作用が有意であり、とくに糖尿病家族歴のない群において慢性炎症の指標である血中高感度CRP値が高いほど糖尿病有病者が多いことが明らかとなった（表1）。この成果は海外学術雑誌（Uemura H, et al. Scientific Reports 2017 Mar 31;7:45502. doi: 10.1038/srep45502）に掲載された。

表1 糖尿病家族歴の有無および慢性炎症高低と糖尿病有病との関連

血中高感度 CRP値	糖尿病家族歴	
	なし	あり/不明
	オッズ比 (95%信頼区間)	オッズ比 (95%信頼区間)
モデル1 (年齢と性で調整)		
≤中央値	1	10.1 (2.8-64.6)
>中央値	8.2 (2.3-51.8)	15.5 (4.5-97.4)
交互作用 P	0.023	
モデル2		
≤中央値	1	9.8 (2.7-63.2)
>中央値	8.2 (2.3-51.8)	17.2 (5.0-108.5)
交互作用 P	0.035	
モデル3		
≤中央値	1	9.7 (2.6-63.0)
>中央値	6.2 (1.7-40.3)	12.5 (3.5-80.0)
交互作用 P	0.039	

モデル2：年齢、性、登録グループ、喫煙状況、現在の飲酒習慣、余暇の運動、炭水化物摂取量、エネルギー摂取量で調整

モデル3：モデル2 + body mass index で調整

(2) 35～69歳の男女 1074人の徳島地区データを対象に、インスリン抵抗性の指標として HOMA-IR 等を算出し、血中高感度 CRP 値との関連を検討したところ、多変量調整後も血中高感度 CRP 値は HOMA-IR と有意な正の量反応関係を認めた。さらに、体格（正常、過体重、肥満）と慢性炎症（血中高感度 CRP の中央値により高低）との HOMA-IR 値に対する交互作用が有意であり、日本人において、肥満度が高く慢性炎症が高いと、インスリン抵抗性が相乗的に高くなっていることが観察された（表2）。これらの成果は海外学術雑誌（Uemura H, et al. PLoS One 2017 Jun 2;12(6):e0178672. doi: 10.1371/journal.pone.0178672. eCollection 2017）に掲載された。

表2 体格および高感度 CRP 値と HOMA-IR 値との関連

	体格		
	正常 BMI<23.0 kg/m <sup>2</sup>	過体重 BMI23.0~24.9 kg/m <sup>2</sup>	肥満 BMI>25.0 kg/m <sup>2</sup>
モデル1（年齢、性で調整）			
高感度 CRP 値			
≤中央値	0.92 (0.87, 0.97)	1.16 (1.04, 1.28)	1.42 (1.27, 1.60)
>中央値	0.91 (0.84, 0.98)	1.27 (1.16, 1.39)	2.10 (1.95, 2.25)
交互作用 P	<0.001		
モデル2			
高感度 CRP 値			
≤中央値	0.93 (0.87, 0.98)	1.16 (1.05, 1.29)	1.44 (1.28, 1.63)
>中央値	0.93 (0.86, 1.00)	1.28 (1.17, 1.41)	2.13 (1.98, 2.29)
交互作用 P	<0.001		

モデル2：年齢、性、登録グループ、喫煙状況、現在の飲酒習慣、余暇の運動、エネルギー摂取量で調整

(3)徳島地区のベースライン調査時に上腕 - 足首間の脈派伝播速度(baPWV)を測定した者のうち、心血管疾患の既往のある者等を除外した男性 652 名を対象として、大豆食品や大豆イソフラボン摂取量と baPWV 値との関連を検討し、年齢、収縮期血圧、BMI を含めた多変量調整後も、とくに発酵大豆食品の摂取頻度や大豆イソフラボン摂取量と baPWV 値との間に有意な負の線形関係を認め（表3）、日本人男性において食事からの発酵大豆食品や大豆イソフラボンの摂取が多いほど血管壁の弾力性が高い可能性が示唆された。

表3 大豆イソフラボン摂取量と baPWV 値との関連

	BaPWV (cm/sec)			傾向性 P
	調整平均値(95%CI)	調整平均値(95%CI)	調整平均値(95%CI)	
大豆イソフラボン 摂取量 (g/週)	T1 (≤41.5)	T2 (>41.5～70.2)	T3 (>70.2)	
モデル1	1495 (1470, 1520)	1458 (1434, 1483)	1445 (1420, 1469)	0.002
モデル2	1525 (1479, 1573)	1493 (1448, 1539)	1478 (1433, 1525)	0.006
モデル3	1523 (1475, 1571)	1493 (1448, 1539)	1481 (1435, 1529)	0.037
モデル4	1519 (1472, 1568)	1491 (1446, 1537)	1479 (1433, 1527)	0.043

モデル1：年齢、収縮期血圧で調整

モデル2：年齢、収縮期血圧、body mass index、現在の喫煙の有無、現在の飲酒の有無、余暇の運動、高コレステロール血症・低 HDL コレステロール血症・高中性脂肪血症・糖尿病の有無、エネルギー摂取量で調整

モデル3：モデル2 + コーヒー摂取量、カルシウム摂取量、総食物繊維摂取量で調整

モデル4：モデル3 + 高感度 CRP 値で調整

(4) 徳島地区を含めた J-MICC Study 全体のベースラインデータのうち血液データのある参加者のうち心血管疾患の既往のある者等を除外した男性 12,709 名、女性 11,916 名のデータを用いて、日常の身体活動および余暇の運動とメタボリック症候群やその構成因子（肥満、血圧高値、脂質・糖代謝異常）との関連を男女別に詳細に検討し、余暇の運動だけでなく日常の生活活動もメタボリック症候群の予防に有用であり、とくに HDL コレステロールの低下予防に対しては日常生活活動のような低強度の時間をかけた活動が有効である可能性が示唆された（表 4）。また、余暇の運動の強度別の検討では、中等度の運動の実施がメタボリック症候群や代謝異常の予防に有用であることが示唆された。

表 4 男女別の日常生活活動量および余暇の運動量とメタボリック症候群、血中 HDL コレステロール低値との関連

		日常生活活動量 (メッツ・時/週)			
		Q1	Q2	Q3	Q4
男性					
メタボリック症候群					
OR (95%CI) <sup>a</sup>	1	0.90 (0.80-1.02)	0.89 (0.78-1.01)	0.74 (0.65-0.85)	
傾向性 <i>P</i>			<0.001		
低 HDL コレステロール					
OR (95%CI) <sup>a</sup>	1	0.92 (0.76-1.10)	0.74 (0.60-0.90)	0.60 (0.48-0.75)	
傾向性 <i>P</i>			<0.001		
OR (95%CI) <sup>b</sup>	1	0.94 (0.78-1.13)	0.76 (0.62-0.93)	0.66 (0.53-0.81)	
傾向性 <i>P</i>			<0.001		
女性					
メタボリック症候群					
OR (95%CI) <sup>a</sup>	1	0.85 (0.71-1.01)	0.76 (0.63-0.92)	0.71 (0.58-0.86)	
傾向性 <i>P</i>			<0.001		
低 HDL コレステロール					
OR (95%CI) <sup>a</sup>	1	0.85 (0.70-1.02)	0.76 (0.62-0.93)	0.65 (0.53-0.80)	
傾向性 <i>P</i>			<0.001		
OR (95%CI) <sup>b</sup>	1	0.85 (0.70-1.02)	0.77 (0.63-0.94)	0.64 (0.52-0.79)	
傾向性 <i>P</i>			<0.001		
		余暇の運動量 (メッツ・時/週)			
		Q1	Q2	Q3	Q4
男性					
メタボリック症候群					
OR (95%CI) <sup>a</sup>	1	0.90 (0.79-1.02)	0.83 (0.74-0.94)	0.72 (0.64-0.82)	
傾向性 <i>P</i>			<0.001		
低 HDL コレステロール					
OR (95%CI) <sup>a</sup>	1	0.98 (0.80-1.19)	0.95 (0.78-1.15)	0.82 (0.66-1.00)	
傾向性 <i>P</i>			0.070		
OR (95%CI) <sup>b</sup>	1	1.00 (0.81-1.22)	0.96 (0.79-1.17)	0.84 (0.68-1.04)	
傾向性 <i>P</i>			0.131		
女性					
メタボリック症候群					
OR (95%CI) <sup>a</sup>	1	1.02 (0.84-1.24)	1.01 (0.83-1.23)	0.83 (0.68-1.01)	
傾向性 <i>P</i>			0.064		
低 HDL コレステロール					
OR (95%CI) <sup>a</sup>	1	1.01 (0.82-1.24)	1.01 (0.82-1.25)	0.90 (0.73-1.12)	
傾向性 <i>P</i>			0.362		
OR (95%CI) <sup>b</sup>	1	1.00 (0.81-1.23)	1.03 (0.83-1.26)	0.93 (0.75-1.16)	
傾向性 <i>P</i>			0.600		

<sup>a</sup>年齢、調査地区、喫煙習慣、飲酒状況、教育水準、エネルギー摂取量、睡眠時間、閉経状況(女性)で調整

<sup>b</sup>さらに body mass index で調整

(5)本研究課題のもうひとつの目的である、胎児期環境（妊娠高血圧症候群や妊娠糖尿病の有無など）や出生状況（早産や低出生体重の有無など）と生活習慣病との関連を検討するための胎児期・出生状況データについての調査も2018年で完了した。今後、胎児期環境や出生状況と糖尿病やメタボリック症候群、インスリン抵抗性や動脈ステイフネス（脈派伝播速度）との関連について検討していく予定である。

## 5. 主な発表論文等

### 〔雑誌論文〕(計 4 件)

Hirokazu Uemura, Sakurako Katsuura-Kamano, Yuki Iwasaki, Kokichi Arisawa, Asahi Hishida, Rieko Okada, Takashi Tamura, Yoko Kubo, Hidemi Ito, Isao Oze, Chisato Shimano, Yuichiro Nishida, Yasuyuki Nakamura, Naoyuki Takashima, Sadao Suzuki, Hiroko Nakagawa-Senda, Daisaku Nishimoto, Toshiro Takezaki, Haruo Mikami, Yohko Nakamura, Norihiro Furusyo, Hiroaki Ikezaki, Etsuko Ozaki, Teruhide Koyama, Kiyonori Kuriki, Kaori Endoh, Mariko Naito, and Kenji Wakai for the Japan Multi-institutional Collaborative Cohort (J-MICC) Study Group. Independent relationships of daily life activity and leisure-time exercise with metabolic syndrome and its traits in the general Japanese population. *Endocrine*, 査読あり、2019 Apr 22. [Epub ahead of print] DOI: 10.1007/s12020-019-01926-9

Hirokazu Uemura, Sakurako Katsuura-Kamano, Mariko Nakamoto, Miwa Yamaguchi, Miho Fujioka, Yuki Iwasaki, Kokichi Arisawa. Inverse association between soy food consumption, especially fermented soy products intake and soy isoflavone, and arterial stiffness in Japanese men. *Scientific Reports*, 査読あり、2018 Jun 25;8(1):9667. DOI: 10.1038/s41598-018-28038-0.

Hirokazu Uemura, Sakurako Katsuura-Kamano, Miwa Yamaguchi, Tirani Bahari, Masashi Ishizu, Miho Fujioka, Kokichi Arisawa. Relationships of serum high-sensitivity C-reactive protein and body size with insulin resistance in a Japanese cohort. *PLoS One*, 査読あり、2017 Jun 2;12(6):e0178672. DOI: 10.1371/journal.pone.0178672. eCollection 2017.

Hirokazu Uemura, A. Ammar Ghaibeh, Sakurako Katsuura-Kamano, Miwa Yamaguchi, Tirani Bahari, Masashi Ishizu, Hiroki Moriguchi, Kokichi Arisawa. Systemic inflammation and family history in relation to the prevalence of type 2 diabetes based on an alternating decision tree. *Scientific Reports*, 査読あり、2017 Mar 31;7:45502. DOI: 10.1038/srep45502.

### 〔学会発表〕(計 9 件)

上村浩一、釜野桜子、岩崎夕貴、有澤孝吉．日常の身体活動および余暇時の運動とメタボリック症候群やその構成因子との関連の検討．第88回日本衛生学会学術総会．2019年2月1日～3日．

上村浩一、釜野桜子、岩崎夕貴、有澤孝吉．脂肪肝の簡易指標である Fatty liver index と慢性炎症や動脈ステイフネスとの関連．第29回日本疫学会学術総会、2019年1月30日～2月1日．

上村浩一、釜野桜子、有澤孝吉．Hepatic steatosis index や Fatty liver index と慢性炎症や動脈ステイフネスとの関連．第77回日本公衆衛生学会総会．2018年10月24日～26日．

上村浩一、釜野桜子、藤岡美穂、岩崎夕貴、有澤孝吉．日本人男性における大豆食品や大豆イソフラボンの摂取状況と動脈ステイフネスとの関連．第88回日本衛生学会学術総会．2018年3月22日～24日．2018.3.22～3.24．

上村浩一、釜野桜子、Bahari Tirani、藤岡美穂、岩崎夕貴、有澤孝吉．日本人男性における大豆食品摂取と動脈ステイフネスとの関連：J-MICC Study 徳島地区調査．第28回日本疫学会学術総会、2018年2月1日～2月3日．

上村浩一、釜野桜子、有澤孝吉．日本人男性における大豆食品摂取と動脈ステイフネスとの関連．第76回日本公衆衛生学会総会．2017年10月31日～11月2日．

上村浩一、釜野桜子、山口美輪、Bahari Tirani、石津 将、藤岡美穂、有澤孝吉．一般集団における慢性炎症とインスリン代謝関連指標との関係の検討．第87回日本衛生学会学術総会．2017年3月26日～28日．

上村浩一、釜野桜子、山口美輪、有澤孝吉．慢性炎症とインスリン抵抗性との関連：体格

や生活習慣との交互作用を含めて、第 75 回日本公衆衛生学会総会、2016 年 10 月 26 日～28 日。

上村浩一、釜野桜子、山口美輪、Tirani Bahari、三木啓輔、石津 将、有澤孝吉、肥満および慢性炎症とインスリン抵抗性との関連：J-MICC Study 徳島地区調査より、第 86 回日本衛生学会学術総会、2016 年 5 月 11 日～13 日。

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：有澤 孝吉

ローマ字氏名：(ARISAWA, Kokichi)

所属研究機関名：徳島大学

部局名：大学院医歯薬学研究部（医学域）

職名：教授

研究者番号（8桁）：3 0 2 0 3 3 8 4

研究分担者氏名：釜野 桜子

ローマ字氏名：(KAMANO, Sakurako)

所属研究機関名：徳島大学

部局名：大学院医歯薬学研究部（医学域）

職名：助教

研究者番号（8桁）：0 0 6 1 2 5 7 4

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。