

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年3月31日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21390099

研究課題名（和文） 長期縦断大規模ゲノム疫学研究による生活習慣病発症の遺伝因子に関するエビデンス構築

研究課題名（英文） Effects of susceptible genotype on a new-onset of common diseases

研究代表者

三木 哲郎 (MIKI TETSURO)

愛媛大学・プロテオ医学研究センター・教授

研究者番号：00174003

研究成果の概要（和文）：多因子疾患の感受性遺伝子に関する長期縦断疫学研究を行った。これまでの断面的解析から同定された肥満、2型糖尿病、高尿酸血症の感受性遺伝子が、これら疾患の新規発症とも関連することを明示した。断面解析からは、ATP2B1 が高血圧感受性遺伝子であることを突き止めた。ノックアウトマウスを用いた検討から、ATP2B1 は細胞内カルシウム濃度および血管収縮性の亢進を介して血圧上昇を来していることが明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：We investigated possible associations between susceptible SNPs identified by cross-sectional investigations and new-onset of common diseases in a large Japanese general population sample. Results showed that susceptible SNPs for obesity, type 2 diabetes, and hyperuricemia identified by cross-sectional studies was also associated with future development of these common diseases. In our cross-sectional investigations, we identified ATP2B1 gene as a susceptible genotype for hypertension.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	4,800,000	1,440,000	6,240,000
2010年度	4,800,000	1,440,000	6,240,000
2011年度	4,700,000	1,410,000	6,110,000
年度			
年度			
総計	14,300,000	4,290,000	18,590,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・人類遺伝学

キーワード：遺伝疫学

## 1. 研究開始当初の背景

遺伝子解析技術の進歩により、これまで同定が困難であった生活習慣病などの多因子疾患の感受性遺伝子が、欧米を中心として解明されつつある。同定された感受性遺伝子のほとんどが、遺伝的背景や生活習慣、あるいは病態生理の異なる日本人においても（寄与率は異なるものの）疾患と関連していた。

## 2. 研究の目的

申請者らが探索・同定した高血圧感受性遺伝子を含め、最近のゲノムワイド相関解析（GWAS）から得られた生活習慣病（肥満・糖尿病・脂質代謝異常等）の感受性遺伝子は、いずれも断面的な相関解析で見いだされたものである。従ってこれら遺伝子は、“疾患の有無”と関連することは明確であるが、未病状態からの“疾患の発症”に対してどの程度の寄与率を持つかは未解決のままである。そこで本研究では、我が国最大規模のゲノム疫学コホートをを用い、相関解析で見いだされた疾患感受性遺伝子と各疾患の発症、ならびに血圧や体重、血糖値などの臨床検査値の推移との相関を、長期縦断的なゲノム疫学的検

討から明確化することを目的とした。新規感受性遺伝子の探索や、同定された遺伝子と臨床情報との関連についても併せて検討する。

## 3. 研究の方法

申請者らがすでに構築した我が国を代表する16,000人のゲノム疫学コホートを対象に、“疾患の発症”に関わる遺伝因子とその寄与率を長期縦断ゲノム疫学研究により明らかにする。平行して、生活習慣病の新しい感受性遺伝子の探索・同定を進める。感受性遺伝子と臨床情報との関連を疫学的に明らかにする。

## 4. 研究成果

我が国最大規模のゲノム疫学コホートをを用い、断面的な関連解析で見いだされた疾患感受性遺伝子と各疾患の新規発症、ならびに血圧や体重、血糖値などの臨床検査値の推移との関連を長期縦断ゲノム疫学研究から検討した。その結果、これまでの断面的な研究で肥満との関連が報告されてきたFTO遺伝子が、将来の肥満の発症と関連することを明らかにした。この検討は、愛媛県下の一般地域住民を対象に平均9.4年間体重の変化を観察した

長期縦断研究であり、追跡開始当時に非肥満であった1,718例のうち214例で肥満が発症した。肥満の新規発症には、年齢が若いこと (OR=0.968,  $p<0.001$ )、正常範囲内の体重高値 (OR=3.136,  $p<0.001$ ) が関連していたが、これらの影響を調整した上でも、FTO 遺伝子多型は肥満の新規発症の有意なリスク因子であった (OR=1.456,  $p=0.031$ )。FTO 遺伝子は断面解析でも BMI (TT 型 23.2 $\pm$ 3.2, TA 型 23.7 $\pm$ 3.2, AA 型 24.4 $\pm$ 3.2kg/m<sup>2</sup>,  $p=2.5\times 10^{-6}$ ) と相関し、肥満に対するオッズ比は 2.07,  $p=0.002$  であったことから、特に若年者において肥満のハイリスク者を識別し、早期の予防介入を実施するうえで FTO 遺伝子は有用な指標といえた。

感受性遺伝子が疾患の新規発症にも関連することは、2型糖尿病においても観察された。10個の感受性遺伝子について、各個人がリスクアレルを何個保有しているかをリスクスコアとして糖尿病新規発症との関連を見たところ、ハイリスク群では約2倍のオッズで糖尿病発症のリスクが高値であった。その背景には、インスリン分泌 (HOMA- $\beta$ ) の低下とそれによる血中グルコース濃度の増加が観察された。

尿酸値に感受性を示す遺伝子多型と、高尿酸血症の新規発症との関連も検討した。SLC22A12、SLC2A9、ABCG2 など尿酸の再吸収に関連する遺伝子多型を解析してリスクスコアを求めたところ、ハイリスク群では約8倍のオッズをもって高尿酸血症のリスクが高まることとなった。

これらの成績を勘案すると、断面解析で同定された感受性遺伝子多型は、いずれも疾患の新規発症の独立したリスク因子となることが明らかとなった。本成果は、断面解析からより多くの感受性遺伝子の同定することが、個人の疾患リスク層別化や効果的な予防介入につながることを明示している。

一方、断面解析からは、生体膜でカルシウムイオンの汲み出しに関わる ATP2B1 が高血圧感受性遺伝子であることを突き止めた。最も強い関連は、一塩基多型 rs11105378 に認められ、高血圧に対するオッズ比は 1.31 (1.21-1.42),  $p=4.1\times 10^{-11}$  であった。ATP2B1 と高血圧との関連は、共同研究先である英国 Global BPgen consortium のデータでも確認された (オッズ比 1.13,  $p=5.9\times 10^{-4}$ )。妻帯動脈由来血管平滑筋細胞を用いた検討から、ATP2B1 の mRNA の発現量が多型によって異なることが高血圧感受性の原因と考えられた。海外から報告された高血圧感受性候補遺伝子について日本人を対象に検討したところ、FGF5 rs1458038、CYP17A1 rs1004467、CSK rs1378942 で再現性が確認された。ATP2B1 を含む4つの遺伝子多型の累積は、最大で2.27倍の高血圧リスクに相当した。さらに、欧米の研究者らとコンソーシアム (International Consortium for Blood Pressure Genetics) を形成し、全世界 27 万人 (欧米人 20 万人、日本人を含む東アジア人 3 万人、南アジア人 2.4 万人、アフリカ人 2 万人) を対象とした高血圧遺伝子のメタ解析を行ったところ、遺伝子多型頻度が低く欧米人にしか認められない SNP を除けば、ATP2B1 が最も強い高血圧感受性遺伝子であることを証明した。また、東アジア人では、ATP2B1 を含む9つの遺伝子が血圧と関連することを示した。

血管平滑筋特異的に ATP2B1 遺伝子をノックアウトしたマウスでは、テレメトリー法で無拘束下に測定した血圧が24時間にわたって高値を示した。KO マウスと対照マウスの血管平滑筋培養細胞 (VSMC) を比較したところ、KO マウスでは細胞内カルシウム濃度が上昇していた。また、

フェニレフリンによる刺激を加えると、細胞内カルシウム濃度は対照マウスよりもさらに高い反応性を示した。また、KO マウスでは大脚動脈の収縮性が亢進していた。ATP2B1 は、細胞内カルシウム濃度の調節および血管収縮性の亢進を介して血圧上昇を来していることが明らかとなった。

遺伝子解析と平行して、さらなるサンプルサイズの拡大を目指した疫学研究を愛媛県東温市や滋賀県高島市などで一般地域住民を対象に行った。高島市のコホートでは疾患発症の追跡調査も行っており、4597名の研究協力者のうち、死亡118名、転出者47名、悪性新生物発症62例、脳卒中発症57例、急性心筋梗塞発症者8例が確認された。

代表的な研究成果をまとめた。詳細については発表論文を参照されたい。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計43件) すべて査読有り

1. Wen W, Cho YS, Zheng W, Dorajoo R, Kato N, Qi L, Chen CH, Delahanty RJ, Okada Y, Tabara Y, Gu D, Zhu D, Haiman CA, Mo Z, Gao YT, Saw SM, Go MJ, Takeuchi F, Chang LC, Kokubo Y, Liang J, Hao M, Le Marchand L, Zhang Y, Hu Y, Wong TY, Long J, Han BG, Kubo M, Yamamoto K, Su MH, Miki T, Henderson BE, Song H, Tan A, He J, Ng DP, Cai Q, Tsunoda T, Tsai FJ, Iwai N, Chen GK, Shi J, Xu J, Sim X, Xiang YB, Maeda S, Ong RT, Li C, Nakamura Y, Aung T, Kamatani N, Liu JJ, Lu W, Yokota M, Seielstad M, Fann CS; The Genetic Investigation of Anthropometric Traits (GIANT) Consortium, Wu JY, Lee JY, Hu FB, Tanaka T, Tai ES, Shu XO. Meta-analysis identifies common variants associated with body mass index in east Asians. *Nat Genet.* 2012;44:307-311.
2. Kobayashi Y, Hirawa N, Tabara Y, Muraoka H, Fujita M, Miyazaki N, Fujiwara A, Ichikawa Y, Yamamoto Y, Ichihara N, Saka S, Wakui H, Yoshida S, Yatsu K, Toya Y, Yasuda G, Kohara K, Kita Y, Takei K, Goshima Y, Ishikawa Y, Ueshima H, Miki T, Umehura S. Mice Lacking Hypertension Candidate Gene ATP2B1 in Vascular Smooth Muscle Cells Show Significant Blood Pressure Elevation. *Hypertension.* 2012;59:854-856.
3. Turin TC, Kita Y, Rumana N, Nakamura Y, Ueda K, Takashima N, Sugihara H, Morita Y, Ichikawa M, Hirose K, Nitta H, Okayama A, Miura K, Ueshima H. Short-term exposure to air pollution and incidence of stroke and acute myocardial infarction in a Japanese population. *Neuroepidemiology.* 2012;38:84-92.
4. Miki T et al. International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature.* 2011;478:103-109.
5. Yamazaki D, Tabara Y, Kita S, Hanada H, Komazaki S, Naitou D, Mishima A, Nishi M, Yamamura H, Yamamoto S, Kakizawa S, Miyachi H, Yamamoto S, Miyata T, Kawano Y, Kamide K, Ogihara T, Hata A, Umehura S, Soma M, Takahashi N, Imaizumi Y, Miki T, Iwamoto T, Takeshima H. TRIC-A channels in vascular smooth muscle contribute to blood pressure maintenance. *Cell Metab.* 2011;14:231-241.
6. Kato N, Takeuchi F, Tabara Y, Kelly TN, Go MJ, Sim X, Tay WT, Chen CH, Zhang Y, Yamamoto K, Katsuya T, Yokota M, Kim YJ, Ong RT, Nabika T, Gu D, Chang LC, Kokubo Y, Huang W, Ohnaka K, Yamori Y, Nakashima E,

- Jaquish CE, Lee JY, Seielstad M, Isono M, Hixson JE, Chen YT, [Miki T](#), Zhou X, Sugiyama T, Jeon JP, Liu JJ, Takayanagi R, Kim SS, Aung T, Sung YJ, Zhang X, Wong TY, Han BG, Kobayashi S, Ogihara T, Zhu D, Iwai N, Wu JY, Teo YY, Tai ES, Cho YS, He J. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies common variants associated with blood pressure variation in east Asians. *Nat Genet.* 2011;43:531-538.
7. [Tabara Y](#), Osawa H, Kawamoto R, Onuma H, Shimizu I, Makino H, [Kohara K](#), [Miki T](#). Genotype risk score of common susceptible variants for prediction of type 2 diabetes mellitus in Japanese: the Shimanami Health Promoting Program (J-SHIP study). Development of type 2 diabetes mellitus and genotype risk score. *Metabolism.* 2011;60:1634-1640
  8. Fox ER, Young JH, Li Y, Dreisbach AW, Keating BJ, Musani SK, Liu K, Morrison AC, Ganesh S, Kutlar A, Ramachandran VS, Polak JF, Fabsitz RR, Dries DL, Farlow DN, Redline S, Adeyemo A, Hirschorn JN, Sun YV, Wyatt SB, Penman AD, Palmas W, Rotter JI, Townsend RR, Doumatey AP, Tayo BO, Mosley TH Jr, Lyon HN, Kang SJ, Rotimi CN, Cooper RS, Franceschini N, Curb JD, Martin LW, Eaton CB, Kardia SL, Taylor HA, Caulfield MJ, Ehret GB, Johnson T; International Consortium for Blood Pressure Genome-wide Association Studies (ICBP-GWAS), Chakravarti A, Zhu X, Levy D, Munroe PB, Rice KM, Bochud M, Johnson AD, Chasman DI, Smith AV, Tobin MD, Verwoert GC, Hwang SJ, Pihur V, Vollenweider P, O'Reilly PF, Amin N, Bragg-Gresham JL, Teumer A, Glazer NL, Launer L, Zhao JH, Aulchenko Y, Heath S, Söber S, Parsa A, Luan J, Arora P, Dehghan A, Zhang F, Lucas G, Hicks AA, Jackson AU, Peden JF, Tanaka T, Wild SH, Rudan I, Igl W, Milaneschi Y, Parker AN, Fava C, Chambers JC, Kumari M, Go MJ, van der Harst P, Kao WH, Sjögren M, Vinay DG, Alexander M, [Tabara Y](#), Shaw-Hawkins S, Whincup PH, Liu Y, Shi G, Kuusisto J, Seielstad M, Sim X, Nguyen KD, Lehtimäki T, Matullo G, Wu Y, Gaunt TR, Onland-Moret NC, Cooper MN, Platou CG, Org E, Hardy R, Dahgam S, Palmen J, Vitart V, Braund PS, Kuznetsova T, Uitterwaal CS, Campbell H, Ludwig B, Tomaszewski M, Tzoulaki I, Palmer ND; CARDIoGRAM consortium; CKDGen consortium; KidneyGen consortium; EchoGen consortium; CHARGE-HF consortium, Aspelund T, Garcia M, Chang YP, O'Connell JR, Steinle NI, Grobbee DE, Arking DE, Hernandez D, Najjar S, McArdle WL, Hadley D, Brown MJ, Connell JM, Hingorani AD, Day IN, Lawlor DA, Beilby JP, Lawrence RW, Clarke R, Collins R, Hopewell JC, Ongen H, Bis JC, Kähönen M, Viikari J, Adair LS, Lee NR, Chen MH, Olden M, Pattaro C, Hoffman Bolton JA, Köttgen A, Bergmann S, Mooser V, Chaturvedi N, Frayling TM, Islam M, Jafar TH, Erdmann J, Kulkarni SR, Bornstein SR, Grässler J, Groop L, Voight BF, Kettunen J, Howard P, Taylor A, Guarrera S, Ricceri F, Emilsson V, Plump A, Barroso I, Khaw KT, Weder AB, Hunt SC, Bergman RN, Collins FS, Bonnycastle LL, Scott LJ, Stringham HM, Peltonen L, Perola M, Vartiainen E, Brand SM, Staessen JA, Wang TJ, Burton PR, Soler Artigas M, Dong Y, Snieder H, Wang X, Zhu H, Lohman KK, Rudock ME, Heckbert SR, Smith NL, Wiggins KL, Shriner D, Veldre G, Viigimaa M, Kinra S, Prabhakaran D, Tripathy V, Langefeld CD, Rosengren A, Thelle DS, Corsi AM, Singleton A, Forrester T, Hilton G, McKenzie CA, Salako T, Iwai N, Kita Y, Ogihara T, Ohkubo T, Okamura T, [Ueshima H](#), [Umemura S](#), Eyheramendy S, Meitinger T, Wichmann HE, Cho YS, Kim HL, Lee JY, Scott J, Sehmi JS, Zhang W, Hedblad B, Nilsson P, Smith GD, Wong A, Narisu N, Stancáková A, Raffel LJ, Yao J, Kathiresan S, O'Donnell C, Schwartz SM, Ikram MA, Longstreth WT Jr, Seshadri S, Shrine NR, Wain LV, Morken MA, Swift AJ, Laitinen J, Prokopenko I, Zitting P, Cooper JA, Humphries SE, Danesh J, Rasheed A, Goel A, Hamsten A, Watkins H, Bakker SJ, van Gilst WH, Janipalli C, Mani KR, Yajnik CS, Hofman A, Mattace-Raso FU, Oostra BA, Demirkan A, Isaacs A, Rivadeneira F, Lakatta EG, Orru M, Scuteri A, Ala-Korpela M, Kangas AJ, Lyytikäinen LP, Soininen P, Tukiainen T, Würz P, Ong RT, Dörr M, Kroemer HK, Völker U, Völzke H, Galan P, Hercberg S, Lathrop M, Zelenika D, Deloukas P, Mangino M, Spector TD, Zhai G, Meschia JF, Nalls MA, Sharma P, Terzic J, Kumar MJ, Denniff M, Zukowska-Szzechowska E, Wagenknecht LE, Fowkes FG, Charchar FJ, Schwarz PE, Hayward C, Guo X, Bots ML, Brand E, Samani N, Polasek O, Talmud PJ, Nyberg F, Kuh D, Laan M, Hveem K, Palmer LJ, van der Schouw YT, Casas JP, Mohlke KL, Vineis P, Raitakari O, Wong TY, Tai ES, Laakso M, Rao DC, Harris TB, Morris RW, Dominiczak AF, Kivimäki M, Marmot MG, [Miki T](#), Saleheen D, Chandak GR, Coresh J, Navis G, Salomaa V, Han BG, Kooner JS, Melander O, Ridker PM, Bandinelli S, Gyllenstein UB, Wright AF, Wilson JF, Ferrucci L, Farrall M, Tuomilehto J, Pramstaller PP, Elosua R, Soranzo N, Sijbrands EJ, Altshuler D, Loos RJ, Shuldiner AR, Gieger C, Meneton P, Uitterlinden AG, Wareham NJ, Gudnason V, Rettig R, Uda M, Strachan DP, Witteman JC, Hartikainen AL, Beckmann JS, Boerwinkle E, Boehnke M, Larson MG, Järvelin MR, Psaty BM, Abecasis GR, Elliott P, van Duijn CM, Newton-Cheh C. Association of genetic variation with systolic and diastolic blood pressure among African Americans: the Candidate Gene Association Resource study. *Hum Mol Genet.* 2011;20:2273-2284.
  9. [Tabara Y](#), Saito I, Nishida W, [Kohara K](#), Sakurai S, Kawamura R, Onuma H, Takata Y, Osawa H, [Miki T](#), Tanigawa T. Relatively lower central aortic pressure in patients with impaired insulin sensitivity and resistance: the Toon Health Study. *J Hypertens.* 2011;29:1948-1954.
  10. [Kohara K](#), Ochi M, [Tabara Y](#), Nagai T, Igase M, [Miki T](#). Leptin in sarcopenic visceral obesity: possible link between adipocytes and myocytes. *PLoS One.* 2011;6:e24633.
  11. Kawamoto R, [Tabara Y](#), [Kohara K](#), [Miki T](#), Kusunoki T, Takayama S, Abe M. Hemoglobin is associated with serum high molecular weight adiponectin in Japanese community-dwelling persons. *J Atheroscler Thromb.* 2011;18:182-189.
  12. 大橋靖雄、島本和明、佐藤眞一、磯博康、喜多義邦、北村明彦、斉藤功、清原裕、河野宏明、中川秀昭、豊嶋英明、安藤高志、田栗正隆、原田亜紀子、[上島弘嗣](#)、肥満を含む循環器リスクファクターの重積と脳卒中発症リスクの検討～日本動脈硬化縦断研究（JALS）0次統合研究。日本公衆衛生雑誌、2011;58:1007-1015
  13. Kawamoto R, [Tabara Y](#), [Kohara K](#), [Miki T](#), Kusunoki T, Takayama S, Abe M, Katoh T, Ohtsuka N. High-sensitivity C-reactive protein and gamma-glutamyl transferase levels are synergistically associated with metabolic syndrome in

- community-dwelling persons. *Cardiovasc Diabetol*. 2010;9:87.
14. Kawamoto R, [Tabara Y](#), [Kohara K](#), [Miki T](#), Kusunoki T, Takayama S, Abe M, Katoh T, Ohtsuka N. Low-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio is the best surrogate marker for insulin resistance in non-obese Japanese adults. *Lipids Health Dis*. 2010;9:138.
  15. Kamogawa K, [Kohara K](#), [Tabara Y](#), Uetani E, Nagai T, Yamamoto M, Igase M, [Miki T](#). Abdominal fat, adipose-derived hormones and mild cognitive impairment: the J-SHIP study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;30:432-439.
  16. [Tabara Y](#), [Kohara K](#), Kita Y, Hirawa N, Katsuya T, Ohkubo T, Hiura Y, Tajima A, Morisaki T, Miyata T, Nakayama T, Takashima N, Nakura J, Kawamoto R, Takahashi N, Hata A, Soma M, Imai Y, Kokubo Y, Okamura T, Tomoike H, Iwai N, Ogihara T, Inoue I, Tokunaga K, Johnson T, Caulfield M, Munroe P; Global Blood Pressure Genetics Consortium, [Umemura S](#), [Ueshima H](#), [Miki T](#). Common variants in the ATP2B1 gene are associated with susceptibility to hypertension: the Japanese Millennium Genome Project. *Hypertension*. 2010;56:973-980.
  17. Kawamoto R, [Tabara Y](#), [Kohara K](#), [Miki T](#), Ohtsuka N, Kusunoki T, Abe M. Alcohol drinking status is associated with serum high molecular weight adiponectin in community-dwelling Japanese men. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17:953-962.
  18. Kawamoto R, [Tabara Y](#), [Kohara K](#), [Miki T](#), Abe M, Kusunoki T, Katoh T, Ohtsuka N. Serum high molecular weight adiponectin is associated with mild renal dysfunction in Japanese adults. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17:1141-1148.
  19. [Tabara Y](#), [Kohara K](#), Kawamoto R, Hiura Y, Nishimura K, Morisaki T, Kokubo Y, Okamura T, Tomoike H, Iwai N, [Miki T](#). Association of four genetic loci with uric acid levels and reduced renal function: the J-SHIP Suita study. *Am J Nephrol*. 2010;32:279-286.
  20. Onuma H, [Tabara Y](#), Kawamoto R, Shimizu I, Kawamura R, Takata Y, Nishida W, Ohashi J, [Miki T](#), [Kohara K](#), Makino H, Osawa H. The GCKR rs780094 polymorphism is associated with susceptibility of type 2 diabetes, reduced fasting plasma glucose levels, increased triglycerides levels and lower HOMA-IR in Japanese population. *J Hum Genet*. 2010;55:600-604.
  21. Ochi M, [Kohara K](#), [Tabara Y](#), Kido T, Uetani E, Ochi N, Igase M, [Miki T](#). Arterial stiffness is associated with low thigh muscle mass in middle-aged to elderly men. *Atherosclerosis*. 2010;212:327-332.
  22. Kido T, [Tabara Y](#), Igase M, Ochi N, Uetani E, Nagai T, Yamamoto M, Taguchi K, [Miki T](#), [Kohara K](#). Postural instability is associated with brain atrophy and cognitive impairment in the elderly: the J-SHIP study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;29:379-387.
  23. Onuma H, [Tabara Y](#), Kawamura R, Tanaka T, Ohashi J, Nishida W, Takata Y, Ochi M, Yamada K, Kawamoto R, [Kohara K](#), [Miki T](#), Makino H, Osawa H. A at single nucleotide polymorphism-358 is required for G at -420 to confer the highest plasma resistin in the general Japanese population. *PLoS One*. 2010;5:e9718.
  24. Osawa H, [Tabara Y](#), Ohashi J, Kawamura R, Onuma H, Makino H. Is rs34861192 or rs1862513 a more promising variant for determining plasma resistin in an aged Japanese population? *Diabetologia*. 2010;53:795-757.
  25. Yatsuya H, Toyoshima H, Yamagishi K, Tamakoshi K, Taguri M, Harada A, Ohashi Y, Kita Y, Naito Y, Yamada M, Tanabe N, Iso H, [Ueshima H](#); Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study (JALS) group. Body mass index and risk of stroke and myocardial infarction in a relatively lean population: meta-analysis of 16 Japanese cohorts using individual data. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3:498-505.
  26. Turin TC, Kita Y, [Ueshima H](#). Ischemic stroke subtypes and risk factors: the probable bias arisen from the classification style across studies. *Stroke*. 2011;42:e11-2.
  27. Turin TC, Kita Y, Rumana N, Nakamura Y, Takashima N, Sugihara H, Morita Y, Matsui K, Okayama A, Miura K, [Ueshima H](#). Time lag to hospitalisation and the associated determinants in patients with acute myocardial infarction: the Takashima AMI Registry, Japan. *Emerg Med J*. 2011;28:239-241.
  28. Turin TC, Kita Y, Rumana N, Nakamura Y, Takashima N, Ichikawa M, Sugihara H, Morita Y, Hirose K, Okayama A, Miura K, [Ueshima H](#). Ischemic stroke subtypes in a Japanese population: Takashima Stroke Registry, 1988-2004. *Stroke*. 2010;41:1871-1876.
  29. Turin TC, Kita Y, Rumana N, Takashima N, Kadota A, Matsui K, Sugihara H, Morita Y, Nakamura Y, Miura K, [Ueshima H](#). Brachial-ankle pulse wave velocity predicts all-cause mortality in the general population: findings from the Takashima study, Japan. *Hypertens Res*. 2010;33:922-925.
  30. Turin TC, Rumana N, Kita Y, Nakamura Y, [Ueshima H](#). Circannual periodicity of stroke: the interrelation between the stroke risk factors and stroke triggering factors. *Int J Stroke*. 2010;5:133-134.
  31. Turin TC, Kita Y, Rumana N, Takashima N, Ichikawa M, Sugihara H, Morita Y, Hirose K, Miura K, Okayama A, Nakamura Y, [Ueshima H](#). Circaseptan variation in case-fatality rate for patients with acute subarachnoid hemorrhage (Takashima Stroke Registry 1988-2003). *J Clin Neurosci*. 2010;17:869-873.
  32. Hiura Y, [Tabara Y](#), Kokubo Y, Okamura T, Goto Y, Nonogi H, [Miki T](#), Tomoike H, Iwai N. Association of the functional variant in the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase gene with low-density lipoprotein-cholesterol in Japanese. *Circ J*. 2010;74:518-522.
  33. Masuki S, Mori M, [Tabara Y](#), [Miki T](#), Sakurai A, Morikawa M, Miyagawa K, Higuchi K, Nose H; Shinshu University Genetic Research Consortium. Vasopressin V1a receptor polymorphism and interval walking training effects in middle-aged and older people. *Hypertension*. 2010;55:747-754.
  34. Osawa H, [Tabara Y](#), Kawamoto R, Ohashi J, Ochi M, Onuma H, Nishida W, Yamada K, Nakura J, [Miki T](#), Makino H, [Kohara K](#). PPARgamma Pro12A1a Pro/Pro and resistin SNP-420 G/G genotypes are synergistically associated with plasma resistin in the Japanese general population. *Clin Endocrinol*. 2009;71:341-345.
  35. Watanabe Y, Metoki H, Ohkubo T, Katsuya T, [Tabara Y](#),

- Kikuya M, Hirose T, Sugimoto K, Asayama K, Inoue R, Hara A, Obara T, Nakura J, Kohara K, Totsune K, Ogihara T, Rakugi H, Miki T, Imai Y. Accumulation of common polymorphisms is associated with development of hypertension: a 12-year follow-up from the Ohasama study. *Hypertens Res.* 2010;33:129-134.
36. Makino H, Shimizu I, Murao S, Kondo S, Tabara Y, Fujiyama M, Fujii Y, Takada Y, Nakai K, Izumi K, Ohashi J, Kawamura R, Yamauchi J, Takata Y, Nishida W, Hashiramoto M, Onuma H, Osawa H. A pilot study suggests that the G/G genotype of resistin single nucleotide polymorphism at -420 may be an independent predictor of a reduction in fasting plasma glucose and insulin resistance by pioglitazone in type 2 diabetes. *Endocr J.* 2009;56:1049-1058.
37. Tabara Y, Osawa H, Guo H, Kawamoto R, Onuma H, Shimizu I, Takara Y, Nishida W, Yamamoto M, Makino H, Kohara K, Miki T. Prognostic significance of FTO genotype in the development of obesity in Japanese: the J-SHIPP study. *Int J Obes.* 2009;33:1243-1248.
38. Ueno T, Tabara Y, Fukuda N, Tahira K, Matsumoto T, Kosuge K, Haketa A, Matsumoto K, Sato Y, Nakayama T, Katsuya T, Ogihara T, Makita Y, Hata A, Yamada M, Takahashi N, Hirawa N, Umemura S, Miki T, Soma M. Association of SLC6A9 gene variants with human essential hypertension. *J Atheroscler Thromb.* 2009;16:201-206.
39. Osawa H, Tabara Y, Kawamoto R, Ohashi J, Ochi M, Onuma H, Nishida W, Yamada K, Nakura J, Miki T, Makino H, Kohara K. PPARgamma Pro12Ala Pro/Pro and resistin SNP-420 G/G genotypes are synergistically associated with plasma resistin in the Japanese general population. *Clin Endocrinol.* 2009;71:341-345.
40. Kita Y, Turin TC, Ichikawa M, Sugihara H, Morita Y, Tomioka N, Rumana N, Okayama A, Nakamura Y, Abbott RD, Ueshima H. Trend of stroke incidence in a Japanese population: Takashima stroke registry, 1990-2001. *Int J Stroke.* 2009;4:241-249.
41. Turin TC, Kita Y, Rumana N, Takashima N, Ichikawa M, Sugihara H, Morita Y, Miura K, Okayama A, Nakamura Y, Ueshima H. The time interval window between stroke onset and hospitalization and its related factors. *Neuroepidemiology.* 2009;33:240-246.
42. Turin TC, Kita Y, Rumana N, Sugihara H, Morita Y, Tomioka N, Okayama A, Nakamura Y, Ueshima H. Turin TC, Kita Y, Rumana N, Sugihara H, Morita Y, Tomioka N, Okayama A, Nakamura Y, Ueshima H. Incidence, admission and case-fatality of acute myocardial infarction: weekend versus weekday in a Japanese population: 16-year results from Takashima AMI Registry (1988-2003). *Eur J Epidemiol.* 2009;24:93-100.
43. Turin TC, Kita Y, Rumana N, Murakami Y, Ichikawa M, Sugihara H, Morita Y, Tomioka N, Okayama A, Nakamura Y, Abbott RD, Ueshima H. Stroke case fatality shows seasonal variation regardless of risk factor status in a Japanese population: 15-year results from the Takashima Stroke Registry. *Neuroepidemiology.* 2009;32:53-60.
- [学会発表] (計 38 件)
1. 田原康玄 他、高血圧感受性遺伝子 ATP2B1 の同定、日本人類遺伝学会第 56 回大会、2011 年 11 月 9~12 日、幕張
  2. 喜多義邦 他、地域一般住民を対象にした機骨 Augmentation Index と心腎機能指標との関連の検討、第 34 回日本高血圧学会総会、2011 年 10 月 20~22 日、宇都宮
  3. 田原康玄 他、アディポネクチンとインスリン抵抗性との関連には CDH13 遺伝子多型が交絡する、第 18 回日本遺伝子診療学会大会、2011 年 6 月 16~19 日、京都
  4. 川村良一 他、一般地域住民において血中レジスチンはエンドセリン-1 の一塩基多型 (SNP) と関連する、第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会、2011 年 5 月 27~29 日、札幌
  5. 大澤春彦 他、一般地域住民においてレジスチンは一塩基多型 (SNP) -420 及び SNP-358 は代謝関連の量的形質とは関連しない、第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会、2011 年 5 月 27~29 日、札幌
  6. 田原康玄 他、レジスチンと HDL コレステロールとの関連は SNP-420 依存的である、第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会、2011 年 5 月 27~29 日、札幌
  7. 田原康玄 他、ATP2B1 は日本人における高血圧感受性遺伝子である、第 34 回日本高血圧学会総会、2011 年 10 月 20~22 日、宇都宮
  8. Turin TC et al. A Cardiovascular Disease Database through the Population-based Disease Registry in Japan: Overview of the Takashima AMI and Stroke Registry, The 75th Annual Science Meeting of the Japanese Circulation Society, 2011 年 3 月 20 日、Yokohama
  9. 田原康玄 他、地域光ファイバー網を用いた血圧管理システム、第 22 回血圧管理研究会、12 月 4 日、2010 京都
  10. 田原康玄 他、2 型糖尿病の発症と感受性遺伝子リスクスコア~一般地域住民を対象とした長期縦断ゲノム疫学研究的検討、日本人類遺伝学会第 55 回大会、10 月 27~30 日、2010 大宮
  11. 田原康玄 他、一般地域住民における血圧日内変動と睡眠時呼吸障害に関する疫学的検討、第 33 回日本高血圧学会総会、10 月 15~17 日、2010 福岡
  12. 越智雅之 他、新たな動脈硬化リスクとしてのサルコペニアの検討: J-SHIPP study、第 33 回日本高血圧学会総会、10 月 15~17 日、2010 福岡
  13. Uetani E et al. Class effects of BP-lowering drugs on central blood pressure measurement, 23rd Scientific Meeting, The International Society of Hypertension, September 26-30, 2010, Vancouver, Canada
  14. Uetani E et al. Postprandial hypotension as a risk factor for cognitive decline in community-dwelling elderly persons, 23rd Scientific Meeting, The International Society of Hypertension, September 26-30, 2010, Vancouver, Canada
  15. Tabara Y et al. Association of the functional variant in the HMGCR with LDL cholesterol in Japanese, The Genomics of Common Diseases, October 6-9, Huston, USA
  16. 田原康玄 他、血清尿酸値の遺伝的変動と慢性腎臓病との関連、第 17 回日本遺伝子診療学会大会、8 月 5~7 日、2010 三重
  17. Tabara Y, Genome-wide Association studies: Recent advances and future direction、第 42 回日本動脈硬化学会総会・学術集会、7 月 15~16 日、2010

岐阜

18. 鴨川賢二 他、アルツハイマー病における血中 Alcaldin 代謝産物測定の有用性、第 52 回日本老年医学会学術集会・総会、6 月 24～26 日、2010 神戸
19. 田原康玄 他、地域在住高齢者における食後高血糖と認知機能障害、第 52 回日本老年医学会学術集会・総会、6 月 24～26 日、2010 神戸
20. 上谷英里 他、一般地域住民における肝酵素とインスリン抵抗性、第 52 回日本老年医学会学術集会・総会、6 月 24～26 日、2010 神戸
21. 川本龍一 他、地域在住の日本人男性のいて血清高分子量アディポネクチン値は喫煙により減少する、第 52 回日本老年医学会学術集会・総会、6 月 24～26 日、2010 神戸
22. 楠木 智 他、地域在住者における血清高分子量アディポネクチン値と脈波伝道速度との関係、第 52 回日本老年医学会学術集会・総会、6 月 24～26 日、2010 神戸
23. 大澤春彦 他、血中レジスチンは全ゲノム関連解析 (GWAS) で同定された 2 型糖尿病感受性一塩基多型 (SNP) THADA と関連する、第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会、5 月 27～29 日、2010、岡山
24. 大沼 裕 他、レジスチン SNP-420G が血中レジスチンを高めるためには、SNP-358A が必要である、第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会、5 月 27～29 日 2010、岡山
25. 田原康玄 他、2 型糖尿病感受性遺伝子解析におけるインスリン抵抗性の交絡、第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会、5 月 27～29 日、2010 岡山
26. 越智正昭 他、日本人において GCKR は 2 型糖尿病感受性遺伝子である、第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会、5 月 27～29 日、2010 岡山
27. 喜多義邦 他、本邦における脳卒中大規模疫学研究による最新の知見、脳卒中の発症率は増えているか？ 一高島における循環器疾患地域発症登録研究より一、第 35 回日本脳卒中学会総会、2010 年 4 月 15 日、盛岡市
28. Turin TC, et al. Case fatality and its trend for stroke and acute Myocardial infarction in a Japanese population: Takashima stroke and AMI registry, 1988-2003. 50th Cardiovascular Disease Epidemiology and Prevention, 2010 年 3 月 3 日～5 日、San Francisco, USA
29. Tabara Y, et al. Interaction of NPPB genotype on the relationship between left ventricular hypertrophy and plasma BNP levels. The American Society of Human Genetics, 59th Annual Meeting, Oct 20-24, 2009, Hawaii, USA
30. Tabara Y, et al. Interaction of NPPB genotype on the relationship between left ventricular hypertrophy and plasma BNP levels. The American Society of Human Genetics, 59th Annual Meeting, Oct 20-24, 2009, Hawaii, USA
31. Kita Y, et al. Hospital arrival time after onset of stroke and associated factors in a Japanese population: Takashima Stroke Registry 1988-2002. The 1st international congress on clinical neurology and epidemiology, 2009 年 8 月 27 日～30 日、Munich, Germany
32. 田原康玄 他、FTO 遺伝子多型と肥満との相関に対する長期縦断的検討、第 16 回日本遺伝子診療学会大

会、平成 21 年 7 月 30 日～8 月 1 日、札幌

33. 田原康玄 他、左室肥大と BNP 濃度との相関に対する NPPB 遺伝子多型の交絡、第 16 回日本遺伝子診療学会大会、平成 21 年 7 月 30 日～8 月 1 日、札幌
34. Rumana N, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity predicts all-cause mortality; finding from the Takashima Study. 19th European Meeting on Hypertension 2009 年 6 月 12 日～16 日、Milano, Italy
35. Turin TC, et al. Acute case-fatality of first-ever stroke and related pre-hospital predictors: results from Takashima Stroke Registry, Japan (1988-2002). The 1st international congress on clinical neurology and epidemiology, 2009 年 8 月 27 日～30 日、Munich, Germany
36. 上谷英里 他、無症候性ラクナ梗塞および軽度認知機能障害のリスク因子としての食事性低血圧、第 51 回日本神経学会総会、5 月 23～25 日、2009 東京
37. 田原康玄 他、糖尿病感受性遺伝子の日本人における交差妥当性の検証と長期縦断ゲノム疫学研究による新規糖尿病発症との相関解析、第 52 回日本糖尿病学会年次学術集会、平成 21 年 5 月 21～24 日、大阪
38. 大澤春彦 他、一般住民において、PPARγ Pro12Ala Pro/Pro 型とレジスチン SNP-420 G/G 型は血中レジスチンと相乗的に関連する、第 52 回日本糖尿病学会年次学術集会、平成 21 年 5 月 21～24 日、大阪

[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]

該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三木 哲郎 (MIKI TETSURO)

愛媛大学・プロテオ医学研究センター・教授

研究者番号：00174003

(2) 研究分担者

上島 弘嗣 (UESHIMA HIROTSUGU)

滋賀医科大学・医学部・教授

研究者番号：70144483

梅村 敏 (UMEMURA SATOSHI)

横浜市立大学・医学系研究科・教授

研究者番号：00128589

小原 克彦 (KOHARA KATSUHIKO)

愛媛大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：30260384

田原 康玄 (TABARA YASU HARU)

愛媛大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：00268749