

(資料4)

試料等の取り扱い(破棄・変更)依頼書

国立循環器病センター 友池 仁暢 病院長 殿

私は、「研究の実施参加」に関して、一旦は同意しましたが、同意の撤回を希望します。 つきましては、私自身の自由意思により下記の通り同意を撤回いたします。

当該研究中の試料及び情報を全て破棄、削除してください。

平成 年 月 日

研究協力者 氏名 _____
(署名または記名・押印)

(以下は国立循環器病センターが記入します。試料等の廃棄が完了後、本用紙の写しをお送り致します。)

上記のごとく、 _____ 様 (ID番号 _____) から申し出がありましたので、当該研究のために収集した試料の廃棄及びそれに付随する全ての情報の削除等の手続きをお願いします。

研究計画責任者： _____ (署名または記名・押印)

同意の説明を行った者：

上記の個人情報および同意書が無効化されたことを確認しました。

平成 年 月 日

個人情報管理者： _____ (署名または記名・押印)

上記の検体が廃棄されたことを確認しました。

平成 年 月 日

検体管理責任者： _____ (署名または記名・押印)

上記の情報が削除されたことを確認しました。

平成 年 月 日

解析責任者： _____ (署名または記名・押印)

 _____ 様の試料の廃棄およびそれに付随する全ての情報の削除・無効化の手続きが全て完了したことを確認しました。

平成 年 月 日

研究責任者： _____ (署名または記名・押印)

「糖尿病の有病率と発症要因に関する研究」の説明文書

【研究への協力の任意性と撤回の自由】

○同意しない場合でも不利益は受けません

研究への参加は、あくまでもあなたに決めていただくことであり、あなたの自由です。研究への参加を同意しない場合は、気まづくなったりするのではと心配されるかもしれませんが、決してそんなことはありません。

○同意した後でも、いつでもこれを撤回できます

研究に参加した後でも、何かの理由で続けられなくなった場合は、いつでもやめることができますので、担当医師にご相談ください。

【研究目的及び内容】

○この臨床研究の目的

糖尿病はそれ自身が重大な病気であるとともに、軽症な糖尿病や耐糖能異常であっても循環器疾患を引き起こしやすくなることがわかっています。

この研究は、日本人において糖尿病がどれだけの割合で存在するか、どのような原因で起こっているのかを明らかにすることを目的としています。

○検査の内容

国立循環器病センター予防検診部で検診を受けている方のうち、今までに糖尿病と指摘されたことがなく、現在79歳以下の方に、75gの糖を含む液を飲んでいただき摂取前および2時間後の採血により糖尿病の有無を判定し、過去の健康診断結果と比較します。

【研究計画書等の開示】

○あなたが希望される場合、この研究の研究計画の内容を見ることができます。

【予測される危険性及びその対応】

○予想される副作用

糖尿病をお持ちの方が経口糖負荷試験を受けた場合、糖尿病が悪化する可能性があります。問診で糖尿病の有無をお聞きしますので、過去に指摘されたことのある方はお知らせください。

【研究協力者にもたらされる利益及び不利益】

○あなたに対する利益と将来の利益について

通常の健診では把握できない軽症な糖尿病を見つけることができます。糖尿病が発見された場合、適切な医療機関を紹介させていただきます。また集団としての糖尿病の割合や発症要因を検討することにより糖尿病対策の重要な情報が明らかになります。

【費用負担に関すること】

○費用について

経口糖負荷試験は厚生労働科学研究費（）で賄われます。新たな負担は生じません。

【知的所有権に関すること】

○知的財産権に関すること

この研究の結果として特許権等が生じる可能性があります。その権利は国、研究機関、民間企業を含む共同研究機関及び研究遂行者などに属し、あなたには属しません。また、その特許権等に関して経済的利益が生じる可能性があります。あなたはこれらについても権利はありません。

【倫理的配慮】

○あなたのプライバシーはお守りします

あなたのカルテや病院記録など、プライバシーの保護には十分配慮いたします。また、あなたのお名前や個人を特定できるような情報が、研究結果の報告や発表に使用されることはありません。

○この臨床研究の責任者について

この臨床研究の研究責任者は吉政康直（国立循環器病センター動脈硬化代謝内科部長）です。

この臨床研究は、国立循環器病センターの倫理委員会の承認を受けており、検診者の権利が守られていることや医学の発展に役立つ情報が得られることなどについて検討され、問題ないことが確かめられています。また、研究計画の変更、実施方法の変更が生じる場合には適宜審査を受け、安全性と人権に最大の配慮をいたします。

臨床研究について何か疑問や問題があり、相談する必要がある場合は、担当医師に連絡してください。

【最後に】

○遠慮せずに質問してください

説明の中で、わからない言葉や疑問、質問、もう一度聞きたいことなどがありましたら、遠慮せずに担当医師に尋ねてください。恥ずかしいとか、つまらない質問かもしれないなどと思っても、心配が残るよりよいわけですから、何でもご相談ください。

平成 年 月 日

（説明者）

所属： 動脈硬化・代謝内科、予防検診部

氏名： _____
（署名または記名・押印）

お問い合わせ先：国立循環器病センター
大阪府吹田市藤白台 5-7-1

電話番号：06(6833)5012

この研究についてご理解いただいたうえで、参加していただける場合は、最終ページの同意書に署名していただきます。この説明書をよく読んで、研究に参加していただけるかどうか、ご検討いただければ幸いです。

「糖尿病の有病率と発症要因に関する研究」への協力に
関する同意書

国立循環器病センター 病院長 殿

私は、当該研究の目的、内容、安全性及び危険性等について、説明文書に基づき説明しました。

平成 年 月 日

(説明者)

所属：国立循環器病センター

動脈硬化・代謝内科、予防検診部

氏名 _____

(署名または記名・押印)

私は、「糖尿病の有病率と発症要因に関する研究」(研究責任者 吉政康直)に関して、その目的、内容、利益及び不利益を含む下記の事項について担当者から説明文書を用いて説明を受け、理解しました。

また、同意した後であっても、いつでも同意を撤回できること、そのことによって何ら不利益を生じないこと、疑問があればいつでも質問できることについても説明を受け納得しました。

つきましては、私自身の自由意思により研究への協力に同意します。

- 研究への協力の任意性と撤回の自由
- 研究目的及び内容
- 研究計画書等の開示
- 予測される危険性及びその対応
- 研究協力者にもたらされる利益及び不利益
- 費用負担に関すること
- 知的所有権に関すること
- 倫理的配慮

平成 年 月 日

氏名 _____

(署名または記名・押印)

(代理人の場合)

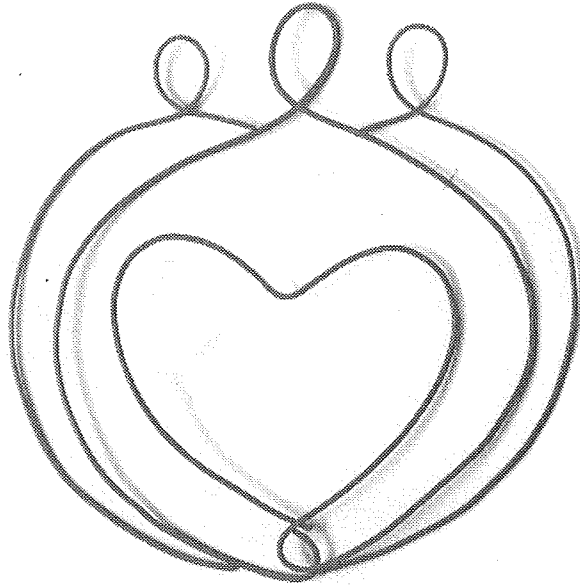
氏名 _____ (協力者との関係 _____)

(署名または記名・押印)

住 所 _____

電話番号 (_____) _____

循環器疾患等生活習慣病対策 総合研究事業及び推進事業



財団法人 循環器病研究振興財団

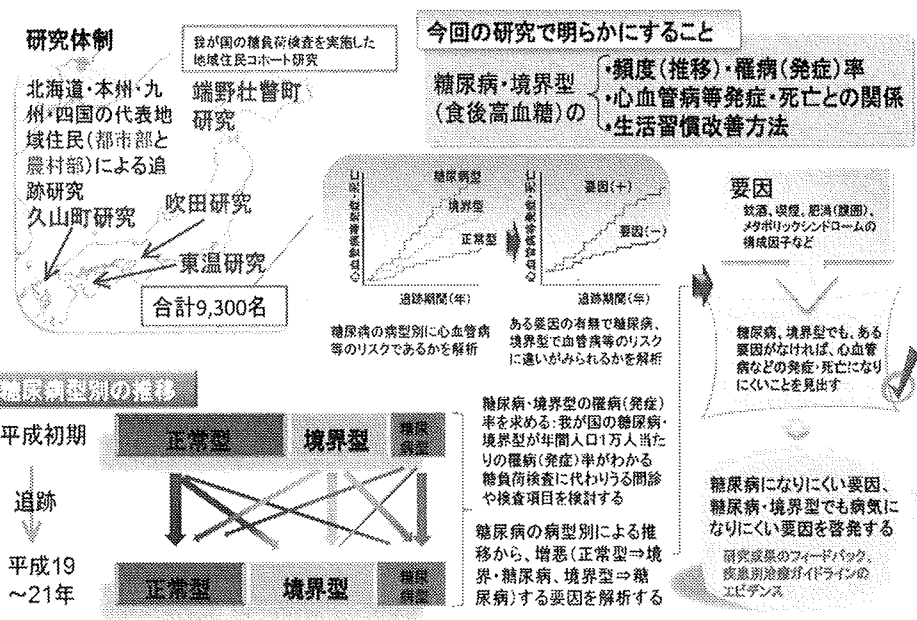
多施設コホートを基盤とした糖尿病・メタボリックシンドロームの発症要因と 脳卒中・心筋梗塞の発症に果たす役割に関する前向き研究

日本人の生活習慣が欧米型になるにつれて、糖尿病やメタボリックシンドロームの有病率が増えている。循環器病のさらなる増加が懸念され、循環器病の予防に関して新たな戦略が必要である。そこで、吹田市（本州、都市部）、久山町（九州、農村部）、端野・壮管町（北海道：農村部）の3地域の循環器コホートを統合し、9千人強ある日本を代表とする糖負荷研究を行う。

平成初期に糖負荷検査と腹囲測定が実施され、今回再度実施して、①糖尿病・境界型の頻度・罹病（発症）率、②糖尿病・境界型と心血管病等との関係、③糖尿病・境界型になりにくい要因、④糖尿病・境界型でも心血管病等の病気になるにくい要因、⑤糖負荷検査の代わりとなりうる問診や検査方法を明らかにする。今回、東温研究（四国：農村部）を追加し、北海道から九州における日本の糖尿病の実態が浮き彫りとなる研究である。

本研究結果から、糖尿病、心血管病の予防方法として、国民の保健・医療・福祉に貢献することが可能である。

糖負荷検査と心血管病等との関係に関する研究



Ⅲ. 研究成果発表会

1. H19 年度成果発表会抄録・スライド
2. H20 年度成果発表会抄録・スライド
3. H21 年度成果発表会抄録・スライド

研究課題: 多施設コホートを基盤とした糖尿病・メタボリックシンドロームの発症要因と脳卒中・心筋梗塞の発症に果たす 役割に関する前向き研究

課題番号: (H19-循環器等(生習)-一般-017)

主任研究者: (所属施設) 国立循環器病センター 動脈硬化代謝内科 部長

(氏 名) 吉政 康直

研究の概要: 我が国では糖尿病とメタボリックシンドロームの増加が指摘されている。しかし、同一集団において糖尿病とメタボリックシンドロームの有病率を長期にわたって比較した研究はほとんどみられない。我が国で腹囲や経口糖負荷試験を既に実施しているコホートはきわめて少数であり、無作為抽出住民を対象としたコホートを統合して詳細な解析を可能にし、糖尿病、境界型、メタボリックシンドロームと循環器疾患死亡との関連を生活習慣も含めて解析し、有用な情報をまとめる。本研究は同一集団に対して、糖負荷検査を実施することにより、

- ①1990年代との有病率を比較して、糖尿病、耐糖能障害の推移を縦断的に把握する、
- ②糖尿病および耐糖能障害、メタボリックシンドロームの罹患要因を明らかにする、
- ③経口糖負荷試験をベースラインに脳卒中、心筋梗塞の循環器疾患発症との関係を追跡研究する
- ④3施設のデータを統合し、脳卒中、心筋梗塞の発症・死亡をエンドポイントとして、腹囲や経口糖負荷試験との関係について生活習慣を入れて明らかにするものである。

1. 本年度の研究成果

A. 班全体の研究成果: 3施設プールドデータによる研究

高度先駆的医療研究専門委員会(平成19年9月14日)、国立循環器病センター倫理委員会(平成19年9月27日、承認番号:M19-30)において承認を受け、厚生労働省大臣官房統計情報部に目的外利用申請を行った。死亡票データの目的外利用の内容については、

請求資料名称: 人口動態調査死亡票(磁気テープ転写分)

請求資料年次: 1988年1月1日～2006年12月31日

請求資料の地域: 大阪府吹田市、福岡県糟屋郡久山町、北海道北見市端野町・有珠郡壮瞥町

属性的範囲: 日本人(当該3地区の対象年次全対象者)

というものである。死亡票データ(磁気テープ転写分)は、国立循環器病センター予防検診部内LANで作業を行い、①3地域の循環器疾患モデル人口調整死亡率を解析、②3地域の平成18年末死亡及び健診データを連結不可能匿名化で解析が行えるよう整備した。

B. 各地域の研究成果:

(1) 吹田研究

今年度の研究実績は、高度先駆的医療研究専門委員会(平成19年7月3日)、循環器病センター倫理委員会(平成19年7月26日)での承認を得て、研究整備を行い10月より糖負荷検査を開始した。前回糖負荷検査を受けた30歳～59歳の住民で、今回糖負荷検査に同意された方を対象としている。現在50名の同意を取得しており、本研究計画中に2,100の糖負荷検査のデータが収集される予定である。糖負荷検

査に合わせて、基本健診、腹囲、腰囲、体組成、四肢血圧、頸部血管エコー、服薬調査、栄養調査、身体活動度調査を行っている。

(i) 糖尿病と循環器疾患との追跡研究

平均追跡期間 6 年間で、糖尿病は循環器疾患、全脳卒中、脳梗塞でリスクであった。男女別では、男性の糖尿病が循環器疾患、全脳卒中、脳梗塞でリスクになっていた。高血圧合併、または慢性腎臓病合併の糖尿病例においては、循環器疾患のリスクをさらに上げる結果が得られた。

(ii) メタボリックシンドロームと循環器疾患との追跡研究

平均追跡期間 12 年間に、ウェストは 60 歳未満の男性と 60 歳以上の女性で循環器疾患との関係がみられたが、生活習慣も合せて調整するとすべての関連がなくなった。BMI は循環器疾患との関連性が見られなかった。メタボリックシンドローム(日本診断基準)は、60 歳未満の男性と全年齢対象の女性で循環器疾患との関係がみられた。

(2) 久山研究

昭和 36 年からの久山町の 4 つの集団を時代的に観察すると、代謝性疾患の頻度は劇的に増加していた。特に糖尿病有病率は、平成 14 年の調査では昭和 63 年と比べ男女ともに顕著な増加が認められた。一方メタボリックシンドロームの有病率は、用いる基準によって大きな違いがあった。平成 14 年度の集団をベースラインとした前向きに調査を行うために、平成 19 年度に新たに健診を行い全住民の 75.0% の受診率を得て、約 3000 名の糖負荷検査のデータを得た。

(3) 端野壮警町研究:

本年度は地域疫学研究である、端野・壮警町研究で実施した 75gOGTT の結果からインスリン抵抗性と冠危険因子の関連を検討した。解析対象は悉皆性に実施した 75gOGTT 施行者のうち、糖尿病治療、高血圧治療、脂質異常症治療がない 1399 人である。75gOGTT の結果から正常耐糖能、IFG または IGT を分類、インスリン作用や分泌能を評価し、血圧値や空腹時採血による脂質値を測定した。2003 年 ADA 基準に従い、NFG/NGT (N), IFG (F), IGT (G), IFG/IGT (FG) に分類、インスリン作用は HOMA-R および Matsuda index (MI) より、 β 細胞機能は $\Delta AUC \text{ insulin} / \Delta AUC \text{ glucose}$ より算出した。肝臓のインスリン抵抗性の指標 HOMA-R は N に比し F および FG にて高値。全身(主に骨格筋)のインスリン感受性の指標である MI は N に比し F, G, FG の順に低値であった。 $\Delta AUC \text{ insulin} / \Delta AUC \text{ glucose}$ は F や N に比し G や FG で低値であり、血圧値や中性脂肪値は N に比し G にて高値であった。以上の結果より全身(主に骨格筋)のインスリン感受性障害や β 細胞機能低下に基づく食後の血糖高値が観察され、血圧値や脂質異常との関連が明らかにされた。Matsuda index によるインスリン抵抗性評価は動脈硬化やそれに基づく心血管疾患危険因子と密接に関連する可能性が考えられた。

2. 前年度までの研究成果

平成 19 年度が初年度に当たり該当なし

3. 研究成果の意義及び今後の発展

糖尿病、メタボリックシンドロームと脳卒中、心筋梗塞発症および死亡との関係についての前向き研究の報告がほとんどない。その理由として、一地域では求める危険度の信頼区間が大きく、生活習慣を群分け

する解析にはさらに大きなサンプル数を要すること、また、メタボリックシンドロームは最近提唱された概念であるため、それを診断するためのデータの蓄積が不十分であるからである。しかし、3地域でおこなわれている循環器病コホート研究では、ベースライン時に糖負荷検査が実施され、またウェスト周囲径が測定されているとともに、動脈硬化に関する検査が精密に実施されている。さらに、対象者数は8千人程になるため、本研究に最も適した循環器病コホートと考えられる。3施設とも再度糖負荷検査を実施し、ベースライン時からの循環器病発症及び死亡を検討することにより、糖尿病及びメタボリックシンドロームと循環器病発症及び死亡との関係を明らかにする。次年度に、糖尿病及びメタボリックシンドロームの頻度・発生率、動脈硬化性疾患との関係、糖尿病及びメタボリックシンドロームと脳卒中・心筋梗塞の発症および死亡との関係を明らかにし、最終年度に、糖尿病やメタボリックシンドロームを予防するための生活習慣は何かを明らかにする。今回、再度の糖負荷検査を実施するので、糖尿病、境界型の割合と、正常や境界型から、境界型や糖尿病に推移する危険因子を解析することが初めて可能になる。さらに、頸部エコー検査や脈波伝播速度検査などを用いて動脈硬化を定量的に把握することにより、メタボリックシンドロームとその構成要因が動脈硬化症の危険因子であるかを検討する。これらのことを多人数の一般住民を対象に明らかにすることは、他に類を見ない本研究の特徴といえる。その成果から、メタボリックシンドロームの早期診断は何かを確立でき、メタボリックシンドロームの有効な予防方法を提示することが可能となり、脳卒中や心筋梗塞の発症を減らす具体的方法が提示することができ、国民の保健・医療・福祉に十分貢献することができる。

4.倫理面への配慮

本研究計画は、厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針」(平成16年12月28日改正)、「臨床研究に関する倫理指針」(平成16年12月28日改正)、「行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律」(平成17年4月1日施行)に従って作成されている。事前に本研究の趣旨および安全性などについて十分に説明し、本研究への参加のインフォームドコンセントを取得したうえで実施する。また、得られたいかなる個人情報についても秘密が厳守されることを保証する。また、専用のコンピューターを用いて厳重に管理するので、個人情報の漏洩は起こり得ないものと考えられる。万が一起きたとしても、迅速に対応する。

5.発表論文集 (発表論文多数のため2007年分のみ記載)

1. Ito A, Suganami T, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Takeya M, Kamei Y, Ogawa Y: Role of MAPK phosphatase-1 in the induction of monocyte chemoattractant protein-1 during the course of adipocyte hypertrophy. *J Biol Chem*, 35: 25445-25452, 2007.
2. Kawamura M, Itoh H, Yura S, Mogami H, Suga S, Makino H, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Sagawa N, Fujii S. Undernutrition in utero augments systolic blood pressure and cardiac remodeling in adult mouse offspring: possible involvement of local cardiac angiotensin system in developmental origins of cardiovascular disease. *Endocrinology*, 148(3): 1218-1225, 2007.
3. Suzuki M, Takamisawa I, Yoshimasa Y, Harano Y. Association between insulin resistance and endothelial dysfunction in type 2 diabetes and the effects of pioglitazone. *Diabetes Res Clin Pract*. 76: 12-17, 2007.
4. Takaoka M, Uemura S, Kawata H, Imagawa K, Takeda Y, Nakatani K, Naya N, Horii M, Yamano S, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Saito Y. Inflammatory Response to a cute myocardial infarction augments neointimal hyperplasia after vascular injury in a remote artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 26:2083-2089, 2007.
5. Kawano Y, Ando K, Matsuura H, Tsuchihashi T, Fujita T, Ueshima H: Report of the Working Group of the Japanese Society of Hypertension: (1) Rationale for dietary salt reduction and salt-restriction target level for the management of hypertension. *Hypertens Res*, 30: 879-886, 2007.

6. Kawano Y, Tsuchihashi T, Matsuura H, Ando K, Fujita T, Ueshima H: Report of the Working Group of the Japanese Society of Hypertension: (2) Assessment of salt intake in the management of hypertension. *Hypertens Res*, 30: 887-893, 2007.
7. Tomiyama M, Horio T, Kamide K, Nakamura S, Yoshihara F, Nakata H, Nakahama H, Kawano Y: Reverse white-coat effect as an independent risk for left ventricular concentric hypertrophy in patients with treated essential hypertension. *J Hum Hypertens*, 21: 212-219, 2007.
8. Doi Y, Kubo M, Yonemoto K, Ninomiya T, Iwase M, Tanizaki Y, Shikata K, Iida M, Kiyohara Y. Liver enzymes as a predictor for incident diabetes in a Japanese population: the Hisayama study. *Obesity*, 15:1841-50, 2007.
9. Hata J, Matsuda K, Ninomiya T, Yonemoto K, Matsushita T, Ohnishi Y, Saito S, Kitazono T, Ibayashi S, Iida M, Kiyohara Y, Nakamura Y, Kubo M: Functional SNP in an Sp1-binding site of AGTRL1 gene is associated with susceptibility to brain infarction. *Hum Mol Genet*, 16: 630-639, 2007.
10. Shimazaki Y, Saito T, Yonemoto K, Kiyohara Y, Iida M, Yamashita Y: Relationship of metabolic syndrome to periodontal disease in Japanese women: the Hisayama Study. *J Dent Res*, 86: 271-275, 2007.
11. Kubo M, Hata J, Ninomiya T, Matsuda K, Yonemoto K, Nakano T, Matsushita T, Yamazaki K, Ohnishi Y, Saito S, Kitazono T, Ibayashi S, Sueishi K, Iida M, Nakamura Y, Kiyohara Y: A nonsynonymous SNP in PRKCH (protein kinase C eta) increases the risk of cerebral infarction. *Nat Genet*, 39: 212-217, 2007.
12. Fujimi K, Noda K, Sasaki K, Wakisaka Y, Tanizaki Y, Iida M, Kiyohara Y, Kanba S, Iwaki T: Altered expression of COX-2 in subdivisions of the hippocampus during aging and in Alzheimer's disease: the Hisayama Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 23: 423-431, 2007.
13. Ninomiya T, Kubo M, Doi Y, Yonemoto K, Tanizaki Y, Tsuruya K, Sueishi K, Tsuneyoshi M, Iida M, Kiyohara Y: Prehypertension increases the risk for renal arteriosclerosis in autopsies: the Hisayama Study. *J Am Soc Nephrol*, 18: 2135-2142, 2007.
14. Ninomiya T, Kubo M, Doi Y, Yonemoto K, Tanizaki Y, Rahman M, Arima H, Tsuruya K, Iida M, Kiyohara Y: Impact of metabolic syndrome on the development of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Stroke*, 38: 2063-2069, 2007.
15. Doi Y, Kubo M, Ninomiya T, Yonemoto K, Iwase M, Arima H, Hata J, Tanizaki Y, Iida M, Kiyohara Y: Impact of Kir6.2 E23K polymorphism on the development of type 2 diabetes in a general Japanese population. *Diabetes*, 56: 2829-2833, 2007.
16. Kuroda J, Kitazono T, Ago T, Ninomiya T, Ooboshi H, Kamouch M, Kumai Y, Hagiwara N, Yoshimura S, Tamaki K, Kusuda K, Fujii K, Nagao T, Okada Y, Toyoda K, Nakane H, Sugimori H, Yamashita Y, Wakugawa Y, Asano K, Tanizaki Y, Kiyohara Y, Ibayashi S, Iida M: NAD(P)H oxidase p22^{phox} C242T polymorphism and ischemic stroke in Japan: the Fukuoka stroke registry and the Hisayama Study. *Eur J Neurol*, 14: 1091-1097, 2007.
17. Asano K, Kubo M, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T, Tanizaki Y, Arima H, Shirota T, Matsumoto T, Iida M, Kiyohara Y: Impact of serum total cholesterol on the incidence of gastric cancer in a population-based prospective study: the Hisayama Study. *Int J Cancer* 120: 2007 (in press).
18. Nakamura Y, Saitoh S, Takagi S, Ohonishi H, Chiba Y, Kato N, Akasaka H, Miura T, Tsuchihashi K, Shimamoto K. Impact of abnormal glucose tolerance, hypertension and other risk factors on coronary artery disease. *Circ J*, 71:20-25, 2007.
19. Chiba Y, Saitoh S, Takagi S, Ohonishi H, Katoh N, Ohohata J, Nakagawa M, Shimamoto K. Relationship between visceral fat and cardiovascular disease risk factors: The Tanno-Sobetsu study. *Hypertens. Research*, 30: 229-236, 2007.
20. Eguchi M, Tsutihashi K, Saitoh S, Odawara Y, Hirano T, Nakata T, Miura T, Ura N, Kareyama M, Shimamoto K. Visceral obesity in Japanese patients with metabolic syndrome: Reappraisal of diagnostic criteria by CT scan. *Hypertens. Research*, 30:315-324, 2007.
21. Kadowaki A, Hozawa T, Okamura T, Ueshima H: NIPPON DATA research group. Relationship between metabolic risk factor clustering and cardiovascular mortality stratified by high glucose and obesity: NIPPON DATA90, 1990-2000. *Diabetes Care*, 30: 1533-1538, 2007.

22. Nakamura K, Okamura T, Hayakawa T, Hozawa T, Kadowaki T, Murakami Y, Kita Y, Ueshima H : NIPPON DATA research group. The population of individual with alcohol induced hyperetension among total hypertensives in a general Japanese population: NIPPON DATA90. *Hypertens. Research*, 30:663-668, 2007.
23. Obara F, Saitoh S, Takagi S, Shimamoto K. Influence of Hypertension on the Incidence of Cardiovascular Disease in Two Rural Communities in Japan: Tanno-Sobetsu Study. *Hypertens. Research*, 30:677-682, 2007.
24. Shimasaki Y, Saito Y, Yoshimura M, Kamitani S, Miyamoto Y, Masuda I, Nakayama M, Mizuno Y, Ogawa H, Yasue H, Nakao K. The Effects of Long-term Smoking on Endothelial Nitric Oxide Synthase mRNA Expression in Human Platelets as Detected With Real-time Quantitative RT-PCR. *Clin Appl Thromb Hemost*, 13(1):43-51, 2007.
25. Moss AJ, Shimizu W, Wilde AA, Towbin JA, Zareba W, Robinson JL, Qi M, Vincent GM, Ackerman MJ, Kaufman ES, Hofman N, Seth R, Kamakura S, Miyamoto Y, Goldenberg I, Andrews ML, McNitt S. Clinical aspects of type-1 long-QT syndrome by location, coding type, and biophysical function of mutations involving the KCNQ1 gene. *Circulation*. 2007 May 15;115(19):2481-9.
26. Nakayama M, Kudoh T, Kaikita K, Yoshimura M, Oshima S, Miyamoto Y, Takeya M, Ogawa H. Class A macrophage scavenger receptor gene expression levels in peripheral blood mononuclear cells specifically increase in patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2007 Oct 16
27. Kokubo Y, Iso H, Ishihara J, Okada K, Inoue M, Tsugane S. The Association of Dietary Intake of Soy, Beans and Isoflavones with Risk of Cerebral and Myocardial Infarctions in the Japanese Population: the Japan Public Health Center-Based (JPHC) Study Cohort I. *Circulation*, 116:2553-2562, 2007.
28. Takashima N, Shioji K, Kokubo Y, Okayama A, Goto Y, Nonogi H, Iwai N. Validation of the association between the gene encoding proteasome subunit alpha type 6 and myocardial infarction in a Japanese population. *Circ J*, 71(4):495-498, 2007.
29. Sugiyama S, Hirota H, Kimura R, Kokubo Y, Kawasaki T, Suehisa E, Okayama A, Tomoike H, Hayashi T, Nishigami K, Kawase I, Miyata T. Haplotype of thrombomodulin gene associated with plasma thrombomodulin level and deep vein thrombosis in the Japanese population. *Thromb Res*, 119(1):35-43, 2007.
30. Shimizu W, Matsuo K, Kokubo Y, Satomi K, Kurita T, Noda T, Nagaya N, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Inamoto N, Akahoshi M, Tomoike H. Sex hormone and gender difference--role of testosterone on male predominance in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 18(4):415-421, 2007.
31. Sakata T, Okamoto A, Morita T, Kokubo Y, Sato K, Okayama A, Tomoike H, Miyata T. Age- and gender-related differences of plasma prothrombin activity levels. *Thromb Haemost*, 97(6):1052-1053, 2007.
32. Miyake Y, Kimura R, Kokubo Y, Okayama A, Tomoike H, Yamamura T, Miyata T. Genetic variants in PCSK9 in the Japanese population: Rare genetic variants in PCSK9 might collectively contribute to plasma LDL cholesterol levels in the general population. *Atherosclerosis*. 2007.
33. Kimura R, Miyashita K, Kokubo Y, Akaiwa Y, Otsubo R, Nagatsuka K, Otsuki T, Okayama A, Minematsu K, Naritomi H, Honda S, Tomoike H, Miyata T. Genotypes of vitamin K epoxide reductase, gamma-glutamyl carboxylase, and cytochrome P450 2C9 as determinants of daily warfarin dose in Japanese patients. *Thromb Res*, 120(2):181-186, 2007.
34. Kamide K, Kokubo Y, Yang J, Matayoshi T, Inamoto N, Takiuchi S, Horio T, Miwa Y, Yoshii M, Tomoike H, Tanaka C, Banno M, Okuda T, Kawano Y, Miyata T. Association of genetic polymorphisms of ACADSB and COMT with human hypertension. *J Hypertens*, 25(1):103-110, 2007.
35. Banno M, Hanada H, Kamide K, Kokubo Y, Kada A, Yang J, Tanaka C, Takiuchi S, Horio T, Matayoshi T, Yasuda H, Nagura J, Tomoike H, Kawano Y, Miyata T. Association of genetic polymorphisms of endothelin-converting enzyme-1 gene with hypertension in a Japanese population and rare missense mutation in preproendothelin-1 in Japanese hypertensives. *Hypertens Res*, 30(6):513-520, 2007.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
吉政 康直	研究の総括 研究企画立案	京都大学大学院医学研究科 昭和 60 年卒 医学博士 内科学	国立循環器病センター内分 泌代謝学 (動脈硬化代謝内科部門)	部長
岡山 明	吹田研究における糖 尿病と循環器コホー ト研究	大阪大学医学部 昭和 57 年卒 医学博士 循環器疾患の疫学	結核予防会 第 1 健診部	所長
河野 雄平	高血圧合併糖尿病と 循環器コホート研究	九州大学医学部 昭和 49 年卒 医学博士 内科学	国立循環器病センター高血 圧、腎臓病学 (内科高血圧・腎臓病部門)	部長
清原 裕	久山研究における糖 尿病と循環器コホー ト研究	ソビエト連邦ロストフ国立 医科大学 昭和 52 年卒 医学博士 内科学・老年医学	九州大学医学研究院環境医 学 内科学・老年医学	教授
斎藤 重幸	端野壮瞥町における 糖尿病と循環器コホ ート研究	札幌医科大学 昭和 60 年卒 医学博士 内科学・循環器病学	札幌医科大学内科学第 2 講 座	講師
宮本 恵宏	糖尿病およびメタボリ ックシンドロームの循 環器疾患の病態に関 する解析	京都大学大学院医学研究科平成 9 年卒 医学博士 内分泌代謝学	国立循環器病センター 内分泌代謝学・臨床試験(臨 床研究開発部・動脈硬化代 謝内科部門)	医長
小久保喜弘	多施設プールデータ における糖尿病と循 環器コホート研究	東京医科歯科大学大学院 平成 12 年卒 医学博士 疫学一般	国立循環器病センター 循環器疫学(予防検診部)	医長

多施設コホートを基盤とした糖尿病・ メタボリックシンドロームの発症要因 と脳卒中・心筋梗塞の発症に果たす 役割に関する前向き研究

平成20年2月7日
国立循環器病センター
動脈硬化代謝内科部長
吉政康直

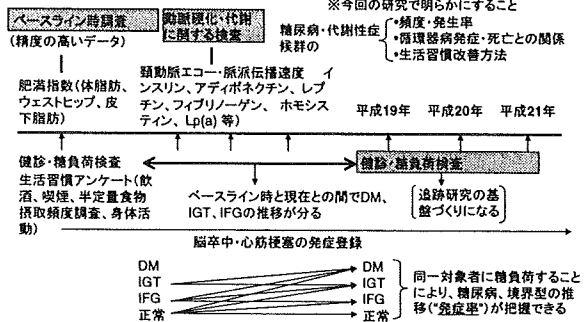
研究の概要

我が国では糖尿病とメタボリックシンドロームの増加が指摘されている。しかし、同一集団において糖尿病とメタボリックシンドロームの有病率を長期にわたって比較した研究はほとんどみられない。本研究は同一集団に対して、同様の糖負荷検査を実施することにより、

- ①1990年代との有病率を比較して、糖尿病、耐糖能障害の推移を縦断的に把握する、
- ②糖尿病および耐糖能障害、メタボリックシンドロームの罹患要因を明らかにする、
- ③経口糖負荷試験をベースラインに脳卒中、心筋梗塞の循環器疾患発症との関係を追跡研究するものである。

糖尿病及びメタボリックシンドローム の循環器疾患との関係に関する研究

※今回の研究で明らかにすること



3施設プールドデータによる研究

- ・目的：我が国で腹囲や経口糖負荷試験を既に行っているコホートはきわめて少数であり、無作為抽出住民を対象としたコホートを統合して詳細な解析を可能にし、糖尿病、境界型、メタボリックシンドロームと循環器疾患死亡との関連を生活習慣も含めて解析し、有用な情報をまとめる。
- ・倫理的配慮（承認事項）
 - ・平成19年9月14日 高度先駆的医療研究専門委員会
 - ・平成19年9月27日 倫理委員会（M19-30）

死亡票データの目的外利用

- ①3地域の循環器疾患モデル人口調整死亡率を解析。
- ②3地域の平成18年末死亡及び健診データを連結不可能匿名化で予防検診部に収集(2,120名)、解析を行う。各施設からデータ提供を受ける際に、その施設責任者と覚書を交わす。
- ③死亡票データを厚生労働省大臣官房統計情報部に目的外利用申請し、予防検診部内LANで作業を行う(申請済み)。
 - ・請求資料名称：人口動態調査死亡票（磁気テープ転写分）
 - ・請求資料年次：1988年1月1日～2006年12月31日
 - ・請求資料の地域：大阪府吹田市、福岡県糟屋郡久山町、北海道北見市端野町・有珠郡壮瞥町
 - ・属性的範囲：日本人（当該3地区の対象年次全対象者）

平成19年度の吹田研究

倫理的配慮(承認事項)

- ・平成19年7月3日 高度先駆的医療研究専門委員会
- ・平成19年7月26日 倫理委員会

研究整備により、10月より糖負荷検査を開始した。

40歳～64歳の住民70名（1月10日現在、同意率92%）

健診項目：

- 基本健診、腹囲、腰囲、体組成、血圧、四肢血圧、
- 75g経口糖負荷試験（空腹時、負荷後120分）、
- 頸部血管エコー、服薬調査、栄養調査、身体活動度調査

腹囲と循環器疾患との関係：吹田研究

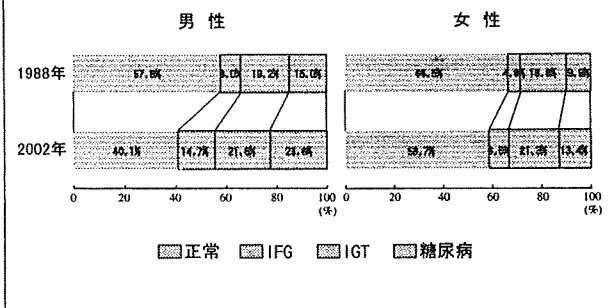
Quartiles of waist	Men				P value	Women				P value
	Q1	Q2	Q3	Q4		Q1	Q2	Q3	Q4	
Waist circumference, cm	57-77	78-82	83-87	88-124		54-69	70-75	76-83	84-121	
<60 years old										
Cases, n	4	11	10	17		5	6	7	11	
Person-year	3,799	5,027	4,222	4,070		6,847	5,894	5,683	4,138	
Age-adjusted	1	1.8(0.5-5.7)	1.9(0.5-6.1)	3.1(1.0-9.4)	0.116	1	1.3(0.4-4.3)	1.3(0.3-4.0)	2.4(0.8-7.1)	0.079
Model 1	1	1.8(0.5-5.9)	2.2(0.6-7.1)	3.8(1.2-11.5)	0.042	1	1.1(0.3-3.8)	1.3(0.4-4.0)	2.5(0.8-7.3)	0.049
Model 2	1	1.6(0.5-5.2)	1.9(0.6-6.2)	2.9(0.9-8.9)	0.155	1	1.0(0.3-3.6)	1.0(0.3-3.4)	1.8(0.6-5.7)	0.224
≥60 years old										
Cases, n	35	38	30	42		15	25	26	32	
Person-year	2,410	2,868	2,873	3,075		2,471	2,852	2,782	2,833	
Age-adjusted	1	1.0(0.6-1.6)	0.7(0.4-1.2)	1.0(0.6-1.6)	0.989	1	1.3(0.7-2.9)	1.4(0.7-2.8)	1.9(1.0-3.7)	0.026
Model 1	1	1.0(0.6-1.6)	0.7(0.4-1.2)	1.0(0.6-1.6)	0.898	1	1.5(0.7-2.9)	1.4(0.7-2.8)	1.9(1.0-3.7)	0.055
Model 2	1	0.9(0.6-1.5)	0.7(0.4-1.2)	0.9(0.6-1.5)	0.685	1	1.4(0.7-2.9)	1.3(0.6-2.6)	1.6(0.8-3.2)	0.222

Model 1: adjusted for age, smoking, drinking
Model 2: adjusted for age, smoking, drinking, and present illness (hypertension, diabetes, and hyperlipidemia)

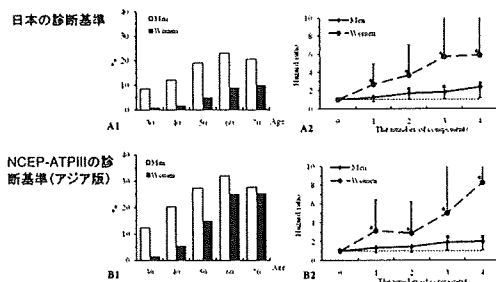
メタボリックシンドロームと循環器疾患： 吹田研究

Cardiovascular disease	Men			Women		
	Met(S-)	Met(S+)	P value	Met(S-)	Met(S+)	P value
MetS Japanese definition						
Cases, n	140	48		110	19	
Person-year	23,542	4,817		32,325	1,526	
Age-adjusted	1	1.31(0.94-1.82)	0.109	1	2.16(1.31-3.54)	0.002
Multivariate-adjusted	1	1.34(0.96-1.87)	0.080	1	2.20(1.31-3.68)	0.003
<60 years old						
Cases, n	27	15		25	4	
Person-year	14,752	2,366		22,085	529	
Age-adjusted	1	2.76(1.46-5.23)	0.002	1	5.39(1.82-15.98)	0.002
Multivariate-adjusted	1	2.92(1.54-5.55)	0.001	1	6.25(2.08-18.79)	0.001
≥60 years old						
Cases, n	113	33		85	15	
Person-year	8,790	2,451		10,240	997	
Age-adjusted	1	1.04(0.70-1.53)	0.841	1	1.83(1.05-3.18)	0.033
Multivariate-adjusted	1	1.06(0.71-1.57)	0.764	1	1.80(1.01-3.20)	0.046

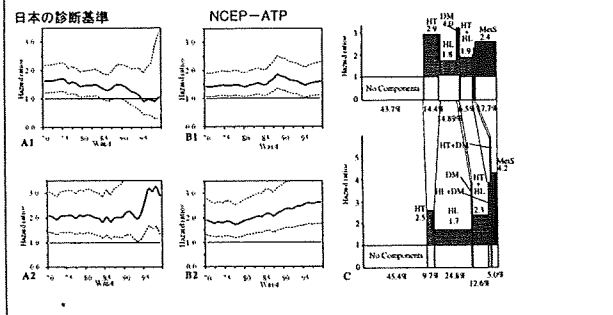
耐糖能異常の頻度の時代的变化 1988年(2,490名)と2002年(2,779名)の比較, 40-79歳



メタボリックシンドロームと循環器疾患 との関係：吹田研究



メタボリックシンドロームと循環器疾患 との関係：吹田研究



平成19年度久山町の循環器健診

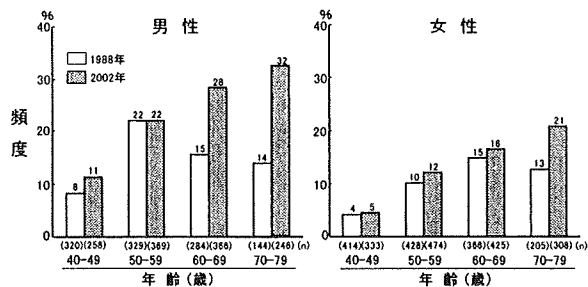
受診者数(11月13日現在)：

40歳以上の久山町住民 3,230名 (受診率75.0%)

健診項目：

身長, 体重, 腹囲, 腰囲, 体組成, 骨密度, 随時血圧, 家庭血圧, Augmentation Index, 頸部血管エコー, 75g経口糖負荷試験(空腹時, 負荷後30分, 120分), 心電図, 血液検査, 尿検査, 既往歴, 生活歴, 家族歴, 内科診察, 服薬調査, 栄養調査, 身体活動度調査, うつ病調査, 眼科健診, 歯科健診

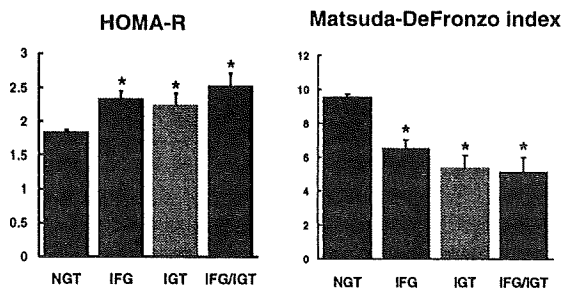
年齢階級別にみた糖尿病の頻度の時代的变化
1988年(2490名)と2002年(2779名)の比較, 40-79歳



平成19年度端野壮警町研究

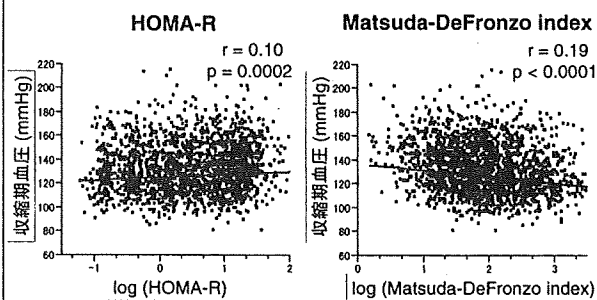
- ・インスリン抵抗性の指標である WHO/ADA耐糖能分類、HOMA-R、Matsuda-DeFronzo indexはお互いに良好に相関していた
- ・初年度の断面研究において、収縮期血圧と HOMA-R、Matsuda-DeFronzo indexはともに良好な相関を認め、インスリン抵抗性と高血圧の関連が示唆された

耐糖能分類とHOMA-R、
Matsuda-DeFronzo indexの比較



* p < 0.05 vs. NGT

収縮期血圧とHOMA-R、
Matsuda-DeFronzo indexの関連



今後の端野壮警町研究計画

- ・端野・壮警町の対象者において、追跡期間中の高血圧発症と心血管疾患発症を詳細に調査する
- ・毎年の検診によっても経過を追うことができていない対象者について、アンケート郵送による調査と町の保健師による調査の両方を開始している
- ・2007年8月末までの15年の追跡調査により、インスリン抵抗性が高血圧発症に与える影響と心血管疾患発症に与える影響を検討する

平成20年度の研究計画

- ・糖負荷検査のデータ収集を継続する。
- ・糖尿病、境界型の推移を検討する。
- ・糖尿病、境界型と心血管病（発症・死亡）との関係を検討する
- ・3施設のデータを合わせた解析を進める

研究課題 多施設コホートを基盤とした糖尿病・メタボリックシンドロームの発症要因
と脳卒中・心筋梗塞の発症に果たす役割に関する前向き研究
課題番号 (H19-循環器等(生習)一般-017)
主任研究者 (所属施設) 国立循環器病センター 動脈硬化代謝内科 部長
(氏名) 吉政 康直

1. 本年度の研究成果

A. 班全体の研究成果：3施設プールドデータによる研究

厚生労働省大臣官房統計情報部から、磁気データを受け取り、3施設 OGTT のデータ（吹田 4,963 名、久山 2,487 名、端野壮瞥町 1,938 名の合計 9,388 名）を使用し、糖尿病型、境界型とベースラインから 2006 年末までの間に亡くなった死因別（総死亡、循環器病死亡、がん死亡）との関係を解析し、生活習慣との関係を解析した。また、腹囲、各種メタボリックシンドロームの診断基準と総死亡、循環器病死亡、がん死亡との関係を解析した。

B. 各地域の研究成果：

(1) 吹田研究

今年度の研究実績は、前回糖負荷検査を受けた 30 歳～59 歳の住民で、今回糖負荷検査に同意された方を対象としている。現在 643 名の同意を取得しており（平成 20 年 12 月 2 日現在）、継続収集している。糖負荷検査に合わせて、基本健診、腹囲、腰囲、体組成、四肢血圧、頸部血管エコー、服薬調査、栄養調査、身体活動度調査を行っている。

(i) 糖尿病と循環器疾患との追跡研究

性年齢別に無作為抽出された 5,321 名を 2005 年末まで追跡した。正常群を基準にすると、循環器病の年齢調整ハザード比は、男性の糖尿病型で 1.7、女性の境界型で 1.6、糖尿病型で 3.3 であった。心筋梗塞の年齢調整ハザード比は、女性の糖尿病型で 4.1 であった。脳卒中、脳梗塞のハザード比は、循環器病とほぼ同じ結果であった。血圧カテゴリー順に循環器病と糖尿病との関係では、血糖正常かつ至適血圧群を基準に性年齢調整ハザード比が、血糖正常群で 1.6、2.3*、2.5*、境界群で 1.5、1.9*、2.2*、3.1*、糖尿病群で 3.7*、5.5*、5.1*、3.8* であった（*： $P < 0.05$ ）。

(ii) 肥満指数と循環器疾患との追跡研究

心血管病の既往のない 5,332 人を平均 12 年間追跡した。腹囲を男女別に四分位に分けて、第 1 四分位を基準にした場合、女性の腹囲第 4 四分位で、年齢、喫煙、飲酒歴調整ハザード比が 2.0 であった。60 歳未満では、男性の腹囲第 4 四分位で、調整ハザード比が 3.8、60 歳以上では、女性の腹囲第 4 四分位で、調整ハザード比が 1.9 であった。調整変数をさらに、現病歴（高血圧、糖尿病、脂質異常症）を加えて調整すると、すべての有意な関係が消えた。BMI を男女別に 4 分位に分けて解析を行ったが、有意な関係は見られなかった。

(2) 久山研究

1988 年に、久山町の循環器健診を受けた 40-79 歳の住民 2,480 名に 75g 経口糖負荷試験を行い、これに 10 名のインスリン治療者を加えた 2,490 名から心血管病の既発症者を除いた 2,421 名を 14 年間追跡した。FPG100mg/dl 未満を基準にすると、年齢調整後の脳梗塞発症の相対危険は、男性では 126mg/dl 以上で 2.1、女性では 110-125mg/dl で 2.0、126mg/dl 以上で 2.5 と有意に上昇した。虚血性心疾患の相対危険は、女性では 126mg/dl 以上で 5.3 と増加した。同様に 2hPG の 119mg/dl 未満を基準にすると、脳梗塞発症の相対危険は 200mg/dl 以上で男性 2.7、女性 2.8 とともに有意に上昇した。一方、虚血性心疾患の相対危険は、女性の 200mg/dl 以上では 6.5 と有意に増加した。

(3) 端野壮瞥町研究：

1399 名を 10 年間追跡した研究では、高血圧発症者は非発症者に比較して初年度の収縮期血圧、拡張期血圧、空腹時血糖値・インスリン値が有意に高値であった。HOMA-IR と Matsuda-DeFronzo index の 4 分位における、高血圧発症率では HOMA-IR はインスリン抵抗性と高血圧発症の有意な傾向を認めないが、Matsuda index では index が低値ほど高血圧

発症率が有意に高くなった。多変量解析でも Matsuda index は BMI とともに高血圧発症の予測因子として採択された。

2. 前年度までの研究成果

平成 19 年度は、実施研究の倫理委員会の承認を受けて、吹田、久山、端野壮瞥町のデータ統合を行う基盤づくりと準備を進めた。

吹田研究では、多変量調整ハザード比は、NCEP-ATPIII 基準で、男性 1.8、女性 1.9、日本の診断基準で、男性 1.3、女性 2.2 であった。また、60 歳未満の男性において、日本の診断基準と NCEP-ATPIII の診断基準による心血管病のハザード比は、それぞれ 2.9、1.9 であった。心血管病の発症のリスクは、メタボリックシンドロームの構成因子の数が増えるに従って増加したが、同じ構成因子の数の中で、内臓肥満の有無ではリスクが変わらなかった。

久山町研究では、肥満および糖尿病を含む耐糖能異常の頻度は時代とともに顕著に増加した。さらに 1988 年と 2002 年の 2 集団の 75g 経口糖負荷試験による糖尿病の有病率調査では、糖尿病の頻度は 1988 年では男性 15.0%、女性 9.9% であったが、2002 年ではそれぞれ 23.6%、13.4% に増加した。年齢階級別に糖尿病の有病率の変化をみると、2002 年の集団では 1988 年と比べ 60 歳以上の高齢者においてその増加が著しかった。また、NCEP 基準による MetS の頻度は、男性 17.4%、女性 15.7% であったが、IDF 基準ではそれぞれ 18.6%、31.0% で、NCEP 基準に比べ男女ともに高かった。一方、日本基準を用いるとその頻度は男性 28.7%、女性 8.9% となり、男女の頻度は IDF の診断基準に比べ逆転した。年齢階級別に MetS の頻度をみると、男性では各年齢階級層で大きな違いは認められなかったが、女性の MetS の頻度は、加齢とともに増加した。

端野壮瞥町研究では、OGTT 実施における意義を住民意識から検討した。地域住民での OGTT 実施には、検査時間や、複数回の採血の必要性など問題点がある。採血回数や拘束時間よりも自分は隠れ糖尿病に該当しないという考えが検査の必要性を感じさせないという結果が得られた。地域での OGTT の実施には、一般住民への糖尿病の病態と合併症の知識の啓発が必要と考えられた。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

糖尿病、メタボリックシンドロームと脳卒中、心筋梗塞発症および死亡との関係についての前向き研究の報告がほとんどない。しかし、3 地域でおこなわれている循環器病コホート研究では、ベースライン時に糖負荷検査が実施され、またウェスト周囲径が測定されているとともに、動脈硬化に関する検査が精密に実施されている。さらに、対象者数は 8 千人程になるため、本研究に最も適した循環器病コホートと考えられる。3 施設とも再度糖負荷検査を実施し、ベースライン時からの循環器病発症及び死亡を検討することにより、糖尿病及びメタボリックシンドロームと循環器病発症及び死亡との関係を明らかにする。最終年度に、糖尿病やメタボリックシンドロームを予防するための生活習慣は何かを明らかにする。今回、再度の糖負荷検査を実施するので、糖尿病、境界型の割合と、正常や境界型から、境界型や糖尿病に推移する危険因子を解析することが初めて可能になる。これらのことを多数人の一般住民を対象に明らかにすることは、他に類を見ない本研究の特徴で、脳卒中や心筋梗塞の発症を減らす具体的方法が提示することができ、国民の保健・医療・福祉に十分貢献することができる。

4. 倫理面への配慮

本研究計画は、厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針」(平成 16 年 12 月 28 日改正)、「臨床研究に関する倫理指針」(平成 16 年 12 月 28 日改正)、「行政機関の保有する個人情報保護に関する法律」(平成 17 年 4 月 1 日施行)に従って作成されている。事前に本研究の趣旨および安全性などについて十分に説明し、本研究への参加のインフォームドコンセントを取得したうえで実施する。また、得られたいかなる個人情報についても秘密が厳守

されることを保証する。また、専用のコンピューターを用いて厳重に管理するので、個人情報情報の漏洩は起こり得ないものと考えられる。万が一起きたとしても、迅速に対応する。

5. 発表論文集 (発表論文多数のため 2008 年分のみ記載)

1. Kokubo Y, Okamura T, Yoshimasa Y, Miyamoto Y, Kawanishi K, Kotani Y, Okayama A, Tomoike H. Impact of metabolic syndrome components on the incidence of cardiovascular disease in a general urban Japanese population: The Suita Study. *Hypertens Res*. 2008;31:2041-2049.
2. Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Okayama A. Low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban Japanese cohort study: The Suita study. *Atherosclerosis*. 2008.
3. Kokubo Y, Kamide K, Okamura T, Watanabe M, Higashiyama A, Kawanishi K, Okayama A, Kawano Y. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease in a Japanese urban cohort: the Suita study. *Hypertension*. 2008;52:652-9.
4. Mizuta E, Kokubo Y, Yamanaka I, Miyamoto Y, Okayama A, Yoshimasa Y, Tomoike H, Morisaki H, Morisaki T. Leptin gene and leptin receptor gene polymorphisms are associated with sweet preference and obesity. *Hypertens Res*. 2008;31:1069-77
5. Okada S, Makino H, Nagumo A, Sugisawa T, Fujimoto M, Kishimoto I, Miyamoto Y, Kikuchi-Taura Akie, Soma T, Taguchi A, Yoshimasa Y: Circulating CD34-Positive Cell Number Is Associated With Brain Natriuretic Peptide level in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care*. 2008;31:157-158.
6. Makino H, Okada S, Nagumo A, Sugisawa T, Miyamoto Y, Kishimoto I, Akie TK, Soma T, Taguchi A, Yoshimasa Y. Pioglitazone treatment stimulates circulating CD34-positive cells in type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;81:327-30.
7. Makino H, Doi K, Hiuge A, Nagumo A, Okada S, Miyamoto Y, Suzuki M, Yoshimasa Y. Impaired flow-mediated vasodilatation and insulin resistance in type 2 diabetic patients with albuminuria. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;79:177
8. Kawano Y, Sato Y, Yoshinaga K. A Randomized Trial of the Effect of an Angiotensin II Receptor Blocker SR47436 (Irbesartan) on 24-Hour Blood Pressure in Patients with Essential Hypertension. *Hypertens Res*. 2008;31:1753-63.
9. Niizuma S, Nakahama H, Kamide K, Fukuchi K, Iwanaga Y, Nakata H, Yoshihara F, Horio T, Nakamura S, Kawano Y. The cutoff value of aldosterone-to-renin ratio for the diagnosis of primary aldosteronism in patients taking antihypertensive medicine. *Clin Exp Hypertens*. 2008;30:640-7.
10. Yang J, Kamide K, Kokubo Y, Takiuchi S, Horio T, Matayoshi T, Yasuda H, Miwa Y, Yoshii M, Yoshihara F, Nakamura S, Nakahama H, Tomoike H, Miyata T, Kawano Y. Associations of hypertension and its complications with variations in the xanthine dehydrogenase gene. *Hypertens Res*. 2008;31:931-40.
11. Fujii H, Takiuchi S, Kawano Y, Fukagawa M. Putative role of asymmetric dimethylarginine in microvascular disease of kidney and heart in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2008;21:650-6.
12. Tokudome T, Kishimoto I, Horio T, Arai Y, Schwenke DO, Hino J, Okano I, Kawano Y, Kohno M, Miyazato M, Nakao K, Kangawa K. Regulator of G-protein signaling subtype 4 mediates antihypertrophic effect of locally secreted natriuretic peptides in the heart. *Circulation*. 2008;117:2329-39.
13. Kawano Y, Horio T, Matayoshi T, Kamide K. Masked hypertension: subtypes and target organ damage. *Clin Exp Hypertens*. 2008;30:289-96.
14. Iwashima Y, Horio T, Kamide K, Rakugi H, Ogihara T, Kawano Y. Pulmonary venous flow and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. *J Hypertens*. 2008;26:798-805.
15. Niizuma S, Takiuchi S, Okada S, Horio T, Kamide K, Nakata H, Yoshihara F, Nakamura S, Kawano Y, Nakahama H, Iwanaga Y, Nakatani S. Decreased coronary flow reserve in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:2324-8.
16. Nishida H, Horio T, Suzuki Y, Iwashima Y, Kamide K, Kangawa K, Kawano Y. Plasma adrenomedullin as an independent predictor of future cardiovascular events in high-risk patients: comparison with C-reactive protein and adiponectin. *Peptides*. 2008;29:599-605.
17. Matayoshi T, Kato T, Nakahama H, Nakata H, Yoshihara F, Kamide K, Horio T, Nakamura S, Kawano Y. Brain natriuretic peptide in hemodialysis patients: predictive value for hemodynamic change during hemodialysis and cardiac function. *Am J Nephrol*. 2008;28:122-7.
18. Arima H, Kubo M, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T, Tanizaki Y, Hata J, Matsumura K, Iida M, Kiyohara Y: High-sensitivity C-reactive protein and coronary heart disease in a general population of Japanese: the Hisayama study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1385-91.
19. Kawaguchi A, Yonemoto K, Tanizaki Y, Kiyohara Y, Yanagawa T, Truong YK: Application of functional ANOVA models for hazard regression to the Hisayama data. *Stat Med* 2008;27:3515-27.
20. Shimano H, Arai H, Harada-Shiba M, Ueshima H, Ohta T, Yamashita S, Gotoda T, Kiyohara Y, Hayashi T, Kobayashi J, Shimamoto K, Bujo H, Ishibashi S, Shirai K, Oikawa S, Saito Y, Yamada N: Proposed guidelines for hypertriglyceridemia in Japan with non-HDL cholesterol as the second target. *J*

Atheroscler Thromb 2008;15:116-21.

21. Maebuchi D, Arima H, Ninomiya T, Yonemoto K, Kubo M, Doi Y, Tanizaki Y, Matsumura K, Iida M, Kiyohara Y: Arterial stiffness and QT interval prolongation in a general population: the Hisayama Study. *Hypertens Res* 2008;31:1339-45.
22. Kadowaki S, Okamura T, Hozawa A, Kadowaki T, Murakami Y, Nakamura K, Saitoh S, Nakamura Y, Akasaka T, Kita Y, Ueshima H. relationship of elevated casual blood glucose level with coronary heart disease, cardiovascular disease and all cause mortality in a representative sample off the Japanese population. NIPPON DATA80. *Diabetologia* 2008;51:575-82.
23. Miyazaki Y, Akasaka H, Ohnishi H, Saitoh S, DeFRONZO RA, Shimamoto K. Differences in insulin action and secreton, plasma lipids and blood pressre levels between impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in japnese subjects. *Hypertens Res*. 2008;31:1357-63.
24. Ohnishi H, Saitoh S, Akasaka H, Mitsumata K, Chiba M, Frugen M, Mori M, Shimamoto K. Incidence of hypertension in individuals with abdominal obesity inrural Japanedse population: The Tanno and Sobetsu study. *Hypertens Res*. 2008;31:1385-90.
25. Yoneyama S, Miura K, Itai k, Yoshita K, nkagawa H, Shinmura T, Okayama A, Sakata K, Saitoh S, Ueshima H, Elliott P, Stamler J the INTERMAP Research Group. Dietary intake and urinary excretion of selenium in the Japanese adult population: the INTERMAP study Japan. *European J of Clinical Nutrition*. 2008;62,1187-93.
26. Nagaoka I, Shimizu W, Itoh H, Yamamoto S, Sakaguchi T, Oka Y, Tsuji K, Ashihara T, Ito M, Yoshida H, Ohno S, Makiyama T, Miyamoto Y et al. Mutation site dependent variability of cardiac events in Japanese LQT2 form of congenital long-QT syndrome. *Circ J*. 2008;72:694-9.
27. Sakaguchi T, Shimizu W, Itoh H, Noda T, Miyamoto Y, Nagaoka I, Oka Y, Ashihara T, Ito M, Tsuji K, et al. Age- and genotype-specific triggers for life-threat- ening arrhythmia in the genotyped long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19:794-9.
28. Nakayama M, Kudoh T, Kaikita K, Yoshimura M, Oshima S, Miyamoto Y, Takeya M, Ogawa H. Class A macrophage scavenger receptor gene expression levels in peripheral blood mononuclear cells specifically increase in patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2008;198:426-33.
29. Yang J, Kamide K, Kokubo Y, Tomoike H, Miyata T, Kawano Y, et al. Associations of hypertension and its complications with variations in the xanthine dehydrogenase gene. *Hypertens Res*. 2008;31:931-40.
30. Umesawa M, Iso H, Ishihara J, Saito I, Kokubo Y, Inoue M, Tsugane S. Dietary calcium intake and risks of stroke, its subtypes, and coronary heart disease in Japanese: the JPHC Study Cohort I. *Stroke*. 2008;39:2449-56.
31. Ishihara J, Iso H, Inoue M, Iwasaki M, Okada K, Kita Y, Kokubo Y, Okayama A, Tsugane S. Intake of folate, vitamin B6 and vitamin B12 and the risk of CHD: the Japan Public Health Center-Based Prospective Study Cohort I. *J Am Coll Nutr*. 2008;27:127-36.

6. 研究組織

①研究者名	②分 担 す る 研 究 項 目	③最終卒業学校・ 卒業年次・学位 及び専攻科目	④所属機関及び 現在の専門 (研究実施場所)	⑤所属機 関における 職名
吉政 康直	研究の総括 研究企画立案	京都大学大学院医学研究科 昭和 60 年卒 医学博士 内科学	国立循環器病センター 内分泌代謝学(動脈硬 化代謝内科部門)	部長
河野 雄平	高血圧合併糖尿 病と循環器コホ ート研究	九州大学医学部 昭和 49 年卒 医学博士 内科学	国立循環器病センター 高血圧、腎臓病学(内科 高血圧・腎臓病部門)	部長
清原 裕	久山研究におけ る糖尿病と循環 器コホート研究	ソビエト連邦ロストフ 国立医科大学 昭和 52 年卒 医学博士 内科・老年医学	九州大学医学研究院環 境医学 内科学・老年医学	教授
斎藤 重幸	端野壮警町にお ける糖尿病と循 環器コホート研 究	札幌医科大学 昭和 60 年卒 医学博士 内科・循環器病学	札幌医科大学内科学第 2 講座	講師

研究成果発表会 III-2

宮本 恵宏	糖尿病およびメタボリックシンドロームの循環器疾患の病態に関する解析	京都大学大学院医学研究科 平成 9 年卒 医学博士 内分泌代謝学	国立循環器病センター 内分泌代謝学・臨床試験 (臨床研究開発部・動脈硬化代謝内科部門)	医長
小久保喜弘	多施設プールデータにおける糖尿病と循環器病の研究	東京医科歯科大学大学院 平成 12 年卒 医学博士 疫学一般	国立循環器病センター 循環器疫学 (予防検診部)	医長