

Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Takahashi O, Mukai N, Hata J, Iwase M, Kitazono T, Oike Y, Kiyohara Y.	Angiotensin-converting enzyme inhibitor 2 and risk of type 2 diabetes in a general Japanese population: the Hisayama Study.	Diabetes Care.	36	98-100	2013
Hata A, Doi Y, Ninomiya T, Mukai N, Hirakawa Y, Hata J, Ozawa M, Uchida K, Shirota T, Kitazono T, Kiyohara Y.	Magnesium intake decreases Type 2 diabetes risk through the improvement of insulin resistance and inflammation: the Hisayama Study.	Diabet Med.	30	1487-1494	2013
Ozawa M, Ninomiya T, Ohara T, Doi Y, Uchida K, Shirota T, Yonemoto K, Kitazono T, Kiyohara Y.	Dietary patterns and risk of dementia in an elderly Japanese population: the Hisayama Study.	Am J Clin Nutr.	97	1076-1082	2013

厚生労働省科学研究費補助金循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業：

「大規模コホート共同研究の発展による危険因子管理の優先順位の把握と個人リスク評価に関するエビデンスの構築（H23-循環器等（生習）一般-005）」総合研究報告書

5. 大規模コホート共同研究の発展による危険因子管理の優先順位の把握と個人リスク評価に関するエビデンスの構築：北海道における疫学研究（端野・壮瞥町研究）

研究分担者	斎藤 重幸	所属	札幌医科大学保健医療学部・教授
研究協力者	大西 浩文	所属	札幌医科大学医学部・准教授
研究協力者	赤坂 憲	所属	札幌医科大学医学部・助教
研究協力者	古橋 真人	所属	札幌医科大学医学部・助教

要旨

本研究班における北海道における疫学研究（端野・壮瞥町研究）では、初年度に血圧と代謝因子の経年変化と高血圧家族歴の関連を報告し、2年目にはインスリン分泌促進因子である Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) の血圧調整作用を明らかにした。最終年度では、インスリン抵抗性、内臓脂肪蓄積型肥満の分子マーカーとしての血中脂肪酸結合蛋白ファミリーの可能性について報告した。以上、端野・壮瞥町研究における一般住民を対象した検討より、高血圧家族歴、GLP-1、脂肪酸結合蛋白が高血圧、代謝異常に関連し、その予知因子となることが示唆される。

A. 目的

(1) 研究背景

札幌医科大学で実施している地域住民を対象とした疫学研究である端野・壮瞥町研究の一貫として本研究を実施した。端野・壮瞥町研究は本来、高血圧・循環器疾患の病態解明を目的として1977年に開始されたコホート研究で対象地区は北海道オホーツク海沿岸に位置する端野町（現在の北見市端野地区）と北海道南西部の洞爺湖に面する有珠郡壮瞥町である。両町は同じ北海道内にあり研究開始時、農業を基盤産業とし、5000名程度と同様の人口規模、人口構成であったが、自然環境の差は大きく、例えば2月の室外平均気温は端野町が $-14^{\circ}\text{C}$ 、壮瞥町が $-6^{\circ}\text{C}$ ある。

当初の研究目的では、この気温差を含めた環境の差違が高血圧や心血管疾患の発症に影響を与えるか否かを検討することであった。その後、フラミンガム研究の成果から動脈硬化を背景とする循環器疾患の進展発症に関する種々の危険因子の関与が明らかにされた。端野・壮瞥町研究でも、日本人の循環器疾患の変遷を観察するとともに、かかる疾患の発症に関与する危険因子の解明を進めてきた。研究開始当初に住民台帳より無作為選出した40～64歳のそれぞれ男女1,000名、両町で2,000名をコホートとして選出した。

対象者は自力で健診受診が可能な者であり、長期臥床者や長期通院者は除外されている。自治体及び住民は協力的であり選出者の90%以上が参加対象者として登録され、最終的な追跡対象は両町で1,996名に固定され、1977年より10年間は各町隔年で夏季と冬季に年2回の住民健診を、住民の居住地区に出向いて行った。参加者への呼びかけの徹底と自宅への往診による診察で健診追跡率は90%以上維持した。老人保健法が施行後は、毎年同法による基本健診を利用し、対象者の健診を実施している。1991年と1992年に同様に2100名を追跡対象と設定し第2コホートとして追跡を開始した。追跡について参加住民には筆式のインフォームドコンセントを得、疾患発症を登録し、循環器疾患危険因子、高血圧進展関連因子などを主要な要因として検討している。

検討項目は既存の冠危険因子である性、年齢、血圧値、脂質値、血糖値、喫煙状況、体格状況などであるが端野・壮警研究における健診は、早朝空腹時に実施しており、1976年からの空腹時血糖値、空腹時各脂質値の経年変化を知ることが可能である。また検尿、心電図、眼底検査、体脂肪率、脈波伝播速度(PWV)、足関節上腕血圧比(ABI)測定、内臓脂肪面積、などが例年検査に加えられている、加えて、夏季・冬季間の血圧変動、ブドウ糖経口負荷試験による各時相血糖・インスリン値、マスター二段階負荷心電図、心臓超音波法などを検討し、採血検体やその保存検体より高感度CRP、肝細胞増殖因子、アディポネクテン、レプチンなどの生理活性物質の測定をその時々に行ってきた。栄養調査、日常活動度

調査なども主要な要因として検討項目となっている。これらに加えて今回血清FABP1-5濃度を測定項目として加えている。主要なアウトカムは死亡に加え、高血圧発症、糖尿病発症や虚血性心疾患や脳卒中など循環器疾患の発症、及びこれらによる死亡が主要なアウトカムである。例年健診時に得られる対象者及びその家族からの情報と、研究者、自治体保健婦の対象者宅への訪問による調査から疾患発症状況を知り、受診先の医療機関、主治医により発症・診断名を確認する方法をとっている

## (2)研究目的

高血圧家族歴と血圧・代謝因子の経年的関連および、GLP-1の血圧調整作用、インスリン抵抗性関連因子としての脂肪酸結合蛋白ファミリーの関連を明らかにする。以上により一般住民での高血圧、代謝異常発症マーカーを検討する。

## B. 研究方法

### (1) 高血圧家族歴と血圧・代謝因子の経年的関連

北海道端野・壮警両町の住民健診が開始された1977年より2006年までの住民健診全参加者は延5,198名であった。このうち1921~1960年出生の参加者(3,678名)の内、家族歴が判明している2,607名(男性1,095名、女性1,512名)を解析対象とした。

統計解析はR(version 2.13.2)及びSPSS version 16.0Jを使用した。血圧値及び代謝因子の経時的変化と年齢、高血圧家族歴及び他のリスク因子との関係を、混合効果モデルを用いて解析した。対象は、1977~

2006年間の対象30歳から85歳までの総健診受診回数は20126回であった。対象は42%が男性であり、35.2%に高血圧家族歴を認めた。

## (2) GLP-1の血圧調整作用

北海道S町の健診受診者881名の内、あらゆる薬物治療者を除外した、空腹時血漿グルコース (FPG) が100~125 (mg/dl)、および/または、グリコヘモグロビン A1c (HbA1c) (NGSP 値) が5.6~6.4%である耐糖能異常者103名 (男性43名、女性60名、平均年齢64.7±9.2歳) にOGTTを実施し、年齢、性、血圧、FPG、HbA1c、血清脂質と腎機能を評価した。GLP-1分析のための血液サンプルは、DPP-4 (BD P700、ベクトンディッキンソン社) を含んでいる管に採取された。血漿 GLP-1 レベルはELISAキット (GLP-1 Active ELISAキット、EGLP-35k、ミリポア社) によって測定した。GLP-1分泌機能のインデックスとして、OGTT (AUCGLP-1) のGLP-1の曲線下面積 (AUC) は、台形の規則の使用によって算出した。同様に、PG (AUCPG) のAUCとOGTTのIRI (AUCIRI) も算出した。

## (3) 血中脂肪酸結合蛋白ファミリーと代謝異常に関する一般住民における検討

2011年の住民検診を受診した端野町・壮瞥町の住民のうち薬剤の影響を除外するため、高血圧・糖尿病・脂質異常症の治療を受けている者を除外した296名 (男性122名、女性174名、平均年齢60.4歳) を対象とし、血清 FABP1-5 濃度を CIMIC 社 (FABP 1)、Hycult Biotech 社 (FABP 2)、

DS Pharma Biomedical 社 (FABP 3)、Biovendor R&D 社 (FABP 4)、USCN Life Science 社 (FABP 5) の ELIZA キットを用いて測定し、代謝因子との相関を検討した。

## C. 研究結果

### (1) 高血圧家族歴と血圧・代謝因子の経年的関連

高血圧家族歴の代謝因子への影響は、因子によって相違を認めた。年齢、BMI及び高血圧家族歴は、FBS及びTGの経時的変化の有意な予測因子であった。FBSは男女共に加齢に伴い上昇した。FBSでは高血圧家族歴の主効果は認められたが、高血圧家族歴と年齢、高血圧家族歴とBMI間に有意な相互作用は認めず、家族歴あり (PH+) groupにおいてFBSは、30歳より85歳まで常に家族歴なし (PH-) groupと比較し高値であった。またTGは30代より上昇し、男性では50代、女性では60代をピークに減少した。TGに関してもFBS同様にPH+ groupにおいて30歳より85歳までPH- groupと比較し常に高値であった。(図1)

### (2) GLP-1の血圧調整作用

全対象の平均 HbA1c は 5.3±0.2%、平均 BMI は 24.0±3.8kg/m<sup>2</sup> であった。OGTT 中の GLP-1 濃度は、糖負荷前、負荷 60 分後、負荷 120 分後でそれぞれ、3.3±1.8pmol/L、9.7±7.0pmol/L、6.9±4.5pmol/L であった。女性では男性に比較して SBP、DBP、TG は低く、HDLC レベルが高かった。FPG と空腹時 GLP-1 は男女に差違はなかったが、ブドウ糖負荷後の血糖値、GLP-1 値は男性よりも女性で高レベルであった。他のパラ

メータは、男性と女性で有意な差は認めなかった。

GLP-1 分泌機能と代謝性パラメータの関連を検討すると基礎（絶食）GLP-1 レベルと年齢、SBP、DBP、空腹時 IRI、FPG、血清脂質、HbA1c、HOMA-IR、Mas-DeFronzo インデックスとの関連を検討したがこれらのいずれも、基礎 GLP-1 と有意な相関を示さなかった。糖負荷前、負荷後の GLP-1 の総和（AUCGLP-1）に関与する因子を重回帰分析で検討すると、性、年齢と SBP が、AUCGLP-1 の独立した規定因子として選択された。空腹時の GLP-1 レベルは、SBP または DBP と相関は得られない。一方、AUCGLP-1 は SBP ( $r = -0.2580$ ,  $p = 0.0085$ ) と負の相関となり、AUCGLP-1 が高い群では血圧が低くなる関連が示された。重回帰分析では、SBP を目的変数とすると AUCGLP-1 と年齢が独立した規定因子として選択された。

(3) 血中脂肪酸結合蛋白ファミリーと代謝異常に関する一般住民における検討対象の 296 名（男性 122 名、女性 174 名）で年齢、血圧、eGFR、BNP 値に男女差は認めなかった。TC、HDL、LDL は男性に比べて女性で有意に高値であった、一方、BMI や腹囲、Glu、Ins、HOMA-R、Cr、AST、ALT、高感度 CRP 値は女性に比べて男性で高値であった。FABP のアイソフォームの血中濃度の平均値は FABP1（男、女：3.4、3.3ng/ml）、FABP 2（男、女：0.30、0.27ng/ml）、FABP 3（男、女：3.5、3.9ng/ml）、FABP 4（男、女：10.0、13.3ng/ml）、FABP 5（男、女：1.8、1.7ng/ml）であった。FABP 1~5 濃度のすべ

てが腎機能の指標である eGFR と負の相関を認めた。FABP 1 濃度は年齢、収縮期血圧、TG、AST、ALT、BNP と正相関を認めた。FABP 2 濃度は eGFR 以外に有意な相関関係を示さなかった。FABP 3 濃度は年齢、血圧、BNP と正相関を示した。FABP 4 濃度は HDL と負に、年齢、BMI、腹囲、血圧、BNP、TC、LDL、TG、Glu、Ins、HOMA-R、BNP 高感度、CRP と正に相関した。FABP 5 濃度は年齢、腹囲、収縮期血圧、AST、ALT、BNP、Glu、HOMA-R と正相関を示した。それぞれの FABP アイソフォーム濃度に対する独立した説明変数として、FABP 1 濃度に対しては ALT が、FABP 2 濃度と FABP 3 濃度に対しては eGFR が、FABP 4 濃度に対しては年齢、性別、腹囲、eGFR が、FABP 5 濃度に対しては年齢と eGFR が採択された。単回帰及び重回帰分析の結果から、FABP 1~5 の中で FABP 4 濃度は最も強くメタボリックマーカーと関連を認めた。

血清 FABP4 濃度はインスリン抵抗性の指標である HOMA-R と有意に正相関を示した ( $r = 0.32$ ,  $p < 0.001$ )、FABP 4 濃度は男女差を認める事より、男女別に検討したところ全対象と同様に男性 ( $r = 0.40$ ,  $p < 0.001$ )、女性 ( $r = 0.38$ ,  $p < 0.001$ ) とともに HOMA-R と有意に正相関を示した。HOMA-R は HDL と負の、年齢、BMI、腹囲、血圧、LDL、TG、高感度 CRP と正の相関を認めた。交絡因子を考慮するために HOMA-R に対する重回帰分析を行ったところ、年齢、性別、腹囲、収縮期血圧、HDL、高感度 CRP で補正しても、血清 FABP 4 濃度は HOMA-R に対する独立した説明変数として採択された。

## D. 考察

### (1) 高血圧家族歴と血圧・代謝因子の経年的関連

高血圧家族歴が年齢及び BMI と独立して空腹時血糖及び中性脂肪を上昇させることを示した。一方、高血圧の家族歴は high-density lipoprotein コレステロール及び low-density lipoprotein コレステロールには影響を与えなかった。高血圧家族歴を有する対象において血圧上昇と共にこれらの代謝因子が変化する病態は、メタリックシンドロームにおける病態と類似する。

### (2) GLP-1 の血圧調整作用

今回の検討で年齢は、AUCGLP-1 の決定因子の一つとなった。年齢と AUCGLP-1 の正の相関を説明する明確な機序は明らかにされていない。血清 Cr や eGFR も重回帰分析の AUCGLP-1 の独立決定要素として選ばれなかったため、GLP-1 の腎クリアランスの加齢による低下が年齢と AUCGLP-1 関係を説明することができない。可能性の一つとして、GLP-1 分解酵素である DPP-4 の活性が加齢により低下することが考えられる。

ブドウ糖負荷後の GLP-1 分泌機能と PG レベルの関連では AUCGLP-1 と HbA1c の有意は認められなかったが、糖負荷後の PG レベルは、AUCGLP-1 高値群が AUCGLP-1 低値群に比較して高レベルであった。一方で、糖負荷前後の IRI 総和は AUCGLP-1 低値、高値の 2 群間で有意の差を認めてはいない。これは GLP-1 分泌の減少と関連してインスリン感受性が低下していることを示している。

GLP-1 受容体は内皮細胞と血管平滑筋細胞で局在することが示されている。また、GLP-1 は、腎臓でのナトリウム代謝に関与することが明らかになりつつある。腎尿細管の GLP-1 の作用は、内因 GLP-1 が BP を調整している機序の 1 つであるという今回の結果を支持するものである。GLP-1 分泌機能 (AUCGLP-1) のインデックスが SBP と負に相関することを示した、そして、SBP による AUCGLP-1 の関連は BMI、IRI と年齢から独立していた(表 1)。さらにまた、BP と AUCGLP-1 の関係は、AUCGLP-1 低値群で、群でより明白だった。

### (3) 血中脂肪酸結合蛋白ファミリーと代謝

今回の端野・壮瞥町研究における無治療の健診受診者の断面研究では、FABP 4 濃度は既報と同様に性差を認め女性で高値であった。これはアディポネクチンやレプチンと同様に、脂肪量に関連することが示唆される。まだ FABP 4 濃度は肥満度、インスリン抵抗性、脂質異常、血圧と関連を認めた。更に FABP 4 濃度は既知の因子とは独立したインスリン抵抗性の関連因子であることが示された。このことは無治療の一般住民においても FABP 4 濃度の上昇がインスリン抵抗性や肥満の病因によるイベントに対する早期マーカーとなる可能性を示唆するものである。今回の対象は動脈硬化疾患発症前の一般住民であり、FABP 4 がインスリン抵抗性の増悪を介して危険因子集積と動脈硬化性疾患進展に関与している可能性も示唆される。インスリン抵抗性の指標としてのカットオフ値の設定も含め、今後更なる検討を要すると思われる。

## E. 結論

高血圧家族歴と血圧・代謝因子の経年的関連では、男女共に高血圧家族歴がある者では血圧、空腹時血糖及び中性脂肪が 30 代より 80 代まで持続して高値であることを示した。また問診による家族歴聴取という簡便な方法が、その後の心血管疾患危険因子の集積について大きな情報を与えることを明らかにした。

また、軽症例や高血圧発症前の血圧変化について GLP-1 分泌機能低下が血圧上昇に働いている可能性が示唆された。

さらに、血中脂肪酸結合蛋白ファミリーと代謝の検討では FABP1~5 濃度は腎機能に影響を受けるものの、それぞれの FABP が発現する臓器の障害と関連することが示された。また、FABP ファミリーの中で FABP 4 濃度が最も高い血中濃度を有し、かつ最も強くメタボリックマーカーと相関を認め、肥満度などの既知の因子とは独立したインスリン抵抗性の規定因子であることが示された。FABP 4 はアディポサイトカインとしてメタボリックシンドロームの病態に係わり、高 FABP 4 血症が将来のメタボリックシンドロームや心血管イベントの発症の一要因となる可能性が示唆された。

## 参考文献

1. Misumata K, Saitoh S, Akasaka H, Mitsumata K, Ohnishi H, Akasaka H, Miura T. Effects of hypertension on longitudinal trends in blood pressure and plasma metabolic profile: Mixed-effects

model analysis. *Hypertens.* 60: 1124-1130, 2012.

2. Yoshihara M, Akasaka H, Ohnishi H, Miki T, Furukawa T, Saitoh S, Miura T. Glucagon-Like Peptide-1 Secretory Function as an Independent Determinant of Blood Pressure: Analysis in the Tanno-Sobetsu Study. *PLoS ONE* 8(7): e67578. 1-8. doi:10.1371/journal.pone.0067578. 2013.

3. Ishimura S, Furuhashi M, Watanabe Y, Hoshina K, Fuseya T, Mita T, Okazaki Y, Koyama M, Tanaka M, Akasaka H, Ohnishi H, Yoshida H, Saitoh S, Miura T. Circulating levels of fatty acid-binding protein family and metabolic phenotype in the general population. *PLoS ONE* 8(11): e81318, 1-7.

## F. 健康危機情報

なし

## G. 研究発表

なし

## H. 知的所有権の取得状況

なし

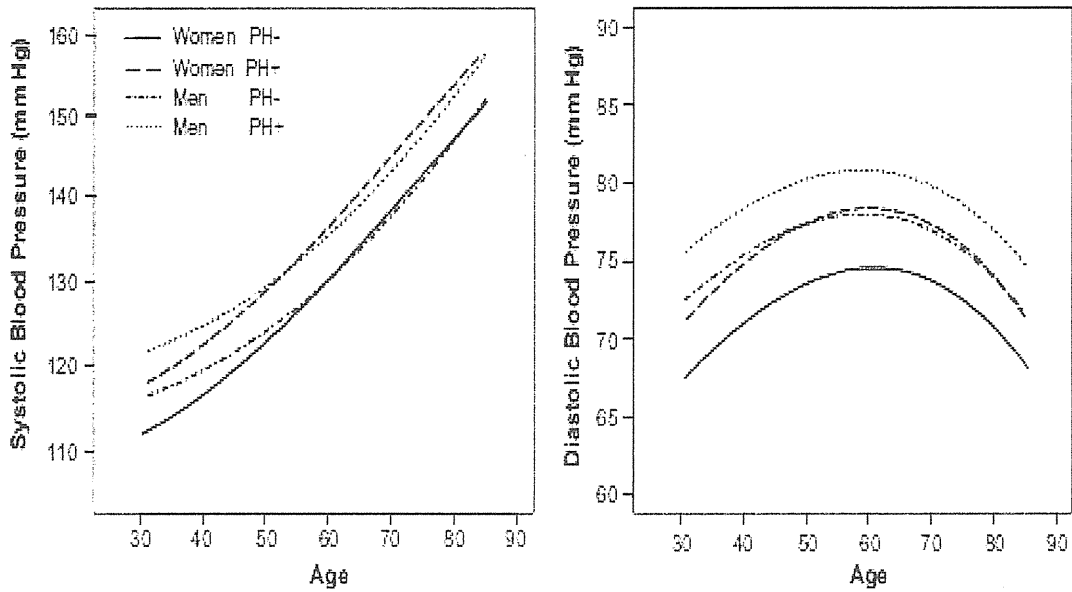


图 1 : Longitudinal blood pressure (BP) changes and parental history of hypertension.

Left panel, systolic BP; right panel, diastolic (BP). Prediction is shown for subjects with body mass index of 22, no drinking or smoking habit, and birth-year category of 1941–1960. PH+ indicates the group with parental hypertension; PH–, group without parental hypertension.

表 1. Multiple regression analysis for SBP and independent variables

	B	SE	$\beta$	t	p
Sex	-3.26	2.01	-0.164	-1.62	0.108
Age (years)	0.500	0.240	0.233	2.08	0.040
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.0383	0.568	0.00738	0.067	0.946
AUC <sub>GLP-1</sub> (a.u.)	-0.00868	0.00366	-0.239	-2.37	0.020
Fasting IRI ( $\mu$ U/ml)	0.518	0.468	0.120	1.11	0.270
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	0.0124	0.166	0.00801	0.074	0.941

$R^2=0.17$ ,  $n=103$

B, partial regression coefficient; SE, standard error;  $\beta$ , standardized partial regression coefficient; a.u., arbitrary unit.



### 【別刷り論文】

Misumata K, Saitoh S, Akasaka H, Mitsumata K, Ohnishi H, Akasaka H, Miura T. Effects of hypertension on longitudinal trends in blood pressure and plasma metabolic profile: Mixed-effects model analysis. *Hypertens*. 60: 1124-1130, 2012.

高血圧の家族歴が血圧及び代謝障害の経時的変化に及ぼす影響の研究  
—混合効果モデルを用いた時系列解析—

### 【目的】

本研究では、対象の血圧値及び代謝障害の経年齢的变化に、高血圧家族歴が及ぼす影響について検討した。研究は混合効果モデルを用いて、端野・壮瞥両町の住民健診データの解析を行った。

### 【対象・方法】

北海道端野・壮瞥両町の住民健診が開始された 1977 年より 2006 年までの住民健診全参加者は延 5,198 名であった。このうち 1921~1960 年出生の参加者(3,678 名)の内、家族歴が判明している 2,607 名(男性 1,095 名、女性 1,512 名)を解析対象とした。統計解析は R(version 2.13.2)及び SPSS version 16.0J を使用した。血圧値及び代謝因子の経時的変化と年齢、高血圧家族歴及び他のリスク因子との関係を、混合効果モデルを用いて解析した。対象は、1977~2006 年間の対象 30 歳から 85 歳までの総健診受診回数は 20126 回であった。対象は 42%が男性であり、35.2%に高血圧家族歴を認めた。

### 【結果】

高血圧家族歴の代謝因子への影響は、因子によって相違を認めた。年齢、BMI 及び高血圧家族歴は、FBS 及び TG の経時的変化の有意な予測因子であった。FBS は男女共に加齢に伴い上昇した。FBS では高血圧家族歴の主効果は認めたが、高血圧家族歴と年齢、高血圧家族歴と BMI 間に有意な相互作用は認めず、PH+ group において FBS は、30 歳より 85 歳まで常に PH- group と比較し高値であった。また TG は 30 代より上昇し、男性では 50 代、女性では 60 代をピークに減少した。TG に関しても FBS 同様に PH+ group において 30 歳より 85 歳まで PH-group と比較し常に高値であった。

### 【考察】

本研究は、高血圧家族歴が年齢及び BMI と独立して空腹時血糖及び中性脂肪を上昇させることを示した。一方、高血圧の家族歴は high-density lipoprotein コレステロー

ル及び low-density lipoprotein コレステロールには影響を与えなかった。高血圧家族歴を有する対象において血圧上昇と共にこれらの代謝因子が変化する病態は、メタボリックシンドロームにおける病態と類似する。

【結論】

本研究は、男女共に高血圧家族歴がある者では血圧、空腹時血糖及び中性脂肪が 30 代より 80 代まで持続して高値であることを示した。また問診による家族歴聴取という簡便な方法が、その後の心血管疾患危険因子の集積について大きな情報を与えることを明らかにした。

### 【別刷り論文】

Yoshihara M, Akasaka H, Ohnishi H, Miki T, Furukawa T, Saitoh S, Miura T. Glucagon-Like Peptide-1 Secretory Function as an Independent Determinant of Blood Pressure: Analysis in the Tanno-Sobetsu Study. PLoS ONE 8(7): e67578. 1-8. doi:10.1371/journal.pone.0067578. 2013.

独立した血圧調整因子としての Glucagon-Like Peptide-1 分泌能：端野・壮瞥町研究

### 【目的】

食餌により下部消化管 L 細胞からは Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) が分泌され、分解酵素により急速に分解され腎より排泄される。GLP-1 はインスリン分泌増強作用、グルカゴン分泌抑制作用、胃内食物の排出の低下を介して血糖降下に働くことが知られている。また GLP-1 受容体が心臓、血管内皮などにも証明され、血糖降下作用以外にも想定されているがその詳細は明らかにされていない。そこで今回、地域疫学研究の一環として、地域一般住民に 75g ブドウ糖負荷試験 (OGTT) を施行して、糖負荷と血糖変化、GLP-1 との関連を検討した。

### 【対象・方法】

北海道 S 町の健診受診者 881 名の内、あらゆる薬物治療者を除外した、空腹時血漿グルコース (FPG) が 100~125 (mg/dl)、および/または、グリコヘモグロビン A1c (HbA1c) (NGSP 値) が 5.6~6.4% である耐糖能異常者 103 名 (男性 43 名、女性 60 名、平均年齢 64.7±9.2 歳) に OGTT を実施し、年齢、性、血圧、FPG、HbA1c、血清脂質と腎機能を評価した。GLP-1 分析のための血液サンプルは、DPP-4 (BD P700、ベクトンディッキンソン社) を含んでいる管に採取された。血漿 GLP-1 レベルは ELISA キット (GLP-1 Active ELISA キット、EGLP-35k、ミリポア社) によって測定した。GLP-1 分泌機能のインデックスとして、OGTT (AUCGLP-1) の GLP-1 の曲線下面積 (AUC) は、台形の規則の使用によって算出した。同様に、PG (AUCPG) の AUC と OGTT の IRI (AUCIRI) も算出された。パラメータの関係は、単純なおよび複数の線形回帰分析法の使用によって調べられた。PG の時間経過の違いと OGTT の諸量の変化は、two-way repeated analysis of variance と Bonferroni の事後試験によって検討された。

### 【結果】

全対象の平均 HbA1c は 5.3±0.2%、平均 BMI は 24.0±3.8kg/m<sup>2</sup> であった。OGTT 中の GLP-1 濃度は、糖負荷前、負荷 60 分後、負荷 120 分後でそれぞれ、3.3±1.8pmol/L、9.7±7.0pmol/L、6.9±4.5pmol/L であった。女性では男性に比較して SBP、DBP、TG は低く、HDL-C レベルが高かった。FPG と空腹時 GLP-1 は男女に差はなかったが、

ブドウ糖負荷後の血糖値、GLP-1 値は男性よりも女性で高レベルであった。他のパラメータは、男性と女性で有意な差は認めなかった。

GLP-1 分泌機能と代謝性パラメータの関連を検討すると基礎（絶食）GLP-1 レベルと年齢、SBP、DBP、空腹時 IRI、FPG、血清脂質、HbA1c、HOMA-IR、Mas-DeFronzo インデックスとの関連を検討したがこれらのいずれも、基礎 GLP-1 と有意な相関を示さなかった。糖負荷前、負荷後の GLP-1 の総和（AUCGLP-1）に關与する因子を重回帰分析で検討すると、性、年齢と SBP が、AUCGLP-1 の独立した規定因子として選択された。空腹時の GLP-1 レベルは、SBP または DBP と相関は得られない。一方、AUCGLP-1 は SBP ( $r = -0.2580$ ,  $p = 0.0085$ ) と負の相関となり、AUCGLP-1 が高い群では血圧が低くなる関連が示された。重回帰分析では、SBP を目的変数とすると AUCGLP-1 と年齢が独立した規定因子として選択された。

#### 【考察】

今回の検討で年齢は、AUCGLP-1 の決定因子の一つとなった。年齢と AUCGLP-1 の正の相関を説明する明確な機序は明らかにされていない。血清 Cr や eGFR も重回帰分析の AUCGLP-1 の独立決定要素として選ばれなかったため、GLP-1 の腎クリアランスの加齢による低下が年齢と AUCGLP-1 関係を説明することができない。可能性の一つとして、GLP-1 分解酵素である DPP-4 の活性が加齢により低下することが考えられる。

ブドウ糖負荷後の GLP-1 分泌機能と PG レベルの関連では AUCGLP-1 と HbA1c の有意は認められなかったが、糖負荷後の PG レベルは、AUCGLP-1 高値群が AUCGLP-1 低値群に比較して高レベルであった。一方で、糖負荷前後の IRI 総和は AUCGLP-1 低値、高値の 2 群間で有意の差を認めてはいない。これは GLP-1 分泌の減少と関連してインスリン感受性が低下していることを示している。

GLP-1 受容体は内皮細胞と血管平滑筋細胞で局在することが示されている。また、GLP-1 は、腎臓でのナトリウム代謝に關与することが明らかになりつつある。腎尿細管の GLP-1 の作用は、内因 GLP-1 が BP を調整している機序の 1 つであるという今回の結果を支持するものである。GLP-1 分泌機能（AUCGLP-1）のインデックスが SBP と負に相関することを示した、そして、SBP による AUCGLP-1 の関連は BMI、IRI と年齢から独立していた。さらにまた、BP と AUCGLP-1 の関係は、AUCGLP-1 低値群で、群でより明白だった。

【結論】軽症例や高血圧発症前の血圧変化について GLP-1 分泌機能低下が血圧上昇に働いている可能性が示唆される。

### 【別刷り論文】

Ishimura S, Furuhashi M, Watanabe Y, Hoshina K, Fuseya T, Mita T, Okazaki Y, Koyama M, Tanaka M, Akasaka H, Ohnishi H, Yoshida H, Saitoh S, Miura T. Circulating levels of fatty acid binding protein family and metabolic phenotype in the general population. PLoS ONE 8(11): e81318, 1-7.

血中脂肪酸結合タンパクファミリーとメタボリックシンドロームに関する一般住民における検討

### 【目的】

本研究では一般住民を対象とした横断研究より代謝関連分子マーカーとして脂肪酸結合タンパク (fatty acid binding protein、FABP) に着目し、糖代謝異常、インスリン抵抗性、脂質代謝異常、血圧上昇への関与を明らかにし、FABP のインスリン抵抗性、腹部肥満、メタボリックシンドローム発症予測マーカーとしての可能性について検討を行った。

### 【対象・方法】

2011年の住民検診を受診した端野町・壮瞥町の住民のうち薬剤の影響を除外するため、高血圧・糖尿病・脂質異常症の治療を受けている者を除外した296名(男性122名、女性174名、平均年齢60、4歳)を対象とし、血清FABP1-5濃度をCIMIC社(FABP1)、Hycult Biotech社(FABP2)、DS Pharma Biomedical社(FABP3)、Biovendor R&D社(FABP4)、USCN Life Science社(FABP5)のELIZAキットを用いて測定し、代謝因子との相関を検討した。

### 【結果】

対象の296名(男性122名、女性174名)で年齢、血圧、eGFR、BNP値に男女差は認めなかった。TC、HDL、LDLは男性に比べて女性で有意に高値であった、一方、BMIや腹囲、Glu、Ins、HOMA-R、Cr、AST、ALT、高感度CRP値は女性に比べて男性で高値であった。FABPのアイソフォームの血中濃度の平均値はFABP1(男、女:3.4、3.3ng/ml)、FABP2(男、女:0.30、0.27ng/ml)、FABP3(男、女:3.5、3.9ng/ml)、FABP4(男、女:10.0、13.3ng/ml)、FABP5(男、女:1.8、1.7ng/ml)であった。FABP1-5濃度のすべてが腎機能の指標であるeGFRと負の相関を認めた。FABP1濃度は年齢、収縮期血圧、TG、AST、ALT、BNPと正相関を認めた。FABP2濃度はeGFR以外に有意な相関関係を示さなかった。FABP3濃度は年齢、血圧、BNPと正相関を示した。FABP4濃度はHDLと負に、年齢、BMI、腹囲、血圧、BNP、TC、LDL、TG、Glu、Ins、HOMA-R、BNP高感度、CRPと正に相関した。FABP5濃度は年齢、腹囲、収縮期血圧、AST、ALT、BNP、Glu、HOMA-Rと正相関を示した。それぞれのFABPアイソフォーム濃度に対する独立した説明変数として、FABP1濃度に対してはALTが、FABP2濃度とFABP3濃度に対してはeGFR

が、FABP 4 濃度に対しては年齢、性別、腹囲、eGFR が、FABP 5 濃度に対しては年齢と eGFR が採択された。単回帰及び重回帰分析の結果から、FABP 1~5 の中で FABP 4 濃度は最も強くメタボリックマーカーと関連を認めた。

血清 FABP4 濃度はインスリン抵抗性の指標である HOMA-R と有意に正相関を示した ( $r=0.32$ 、 $p<0.001$ )、FABP 4 濃度は男女差を認める事より、男女別に検討したところ全対象と同様に男性 ( $r=0.40$ 、 $p<0.001$ )、女性 ( $r=0.38$ 、 $p<0.001$ ) とともに HOMA-R と有意に正相関を示した。HOMA-R は HDL と負の、年齢、BMH、腹囲、血圧、LDL、TG、高感度 CRP と正の相関を認めた。交絡因子を考慮するために HOMA-R に対する重回帰分析を行ったところ、年齢、性別、腹囲、収縮期血圧、HDL、高感度 CRP で補正しても、血清 FABP 4 濃度は HOMA-R に対する独立した説明変数として採択された。

#### 【考察】

今回の端野・壮瞥町研究における無治療の健診受診者の断面研究では、FABP 4 濃度は既報と同様に性差を認め女性で高値であった。これはアディポネクチンやレプチンと同様で、脂肪量に関連することが示唆される。また FABP 4 濃度は肥満度、インスリン抵抗性、脂質異常、血圧と関連を認めた。更に FABP 4 濃度は既知の因子とは独立したインスリン抵抗性の関連因子であることが示された。このことは無治療の一般住民においても FABP 4 濃度の上昇がインスリン抵抗性や肥満の病因によるイベントに対する早期マーカーとなる可能性を示唆するものである。今回の対象は動脈硬化疾患発症前の一般住民であり、FABP 4 がインスリン抵抗性の増悪を介して危険因子集積と動脈硬化性疾患進展に関与している可能性も示唆される。インスリン抵抗性の指標としてのカットオフ値の設定も含め、今後更なる検討を要すると思われる。

#### 【結論】

FABP1~5 濃度は腎機能に影響を受けるものの、それぞれの FABP が発現する臓器の障害と関連することが示された。また、FABP ファミリーの中で FABP 4 濃度が最も高い血中濃度を有し、かつ最も強くメタボリックマーカーと相関を認め、肥満度などの既知の因子とは独立したインスリン抵抗性の規定因子であることが示された。FABP 4 はアディポサイトカインとしてメタボリックシンドロームの病態に係わり、高 FABP 4 血症が将来のメタボリックシンドロームや心血管イベントの発症の一要因となる可能性が示唆された。

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
斎藤重幸	高血圧	日本肥満学会	生活習慣病改善指導士ハンドブック	コネット	大阪	2013	58-65
斎藤重幸	わが国のメタボリックシンドロームの疫学	島本和明	メタボ時代の心血管疾患予防と管理—メタボリックシンドロームの疫学・予防対策	診断と治療社	東京	2013	10-21
斎藤重幸	糖尿病と耐糖能異常の疫学	島本和明	メタボ時代の心血管疾患予防と管理—メタボリックシンドロームの疫学・予防対策	診断と治療社	東京	2013	32-38
斎藤重幸	腹部肥満予防	島本和明	メタボ時代の心血管疾患予防と管理—メタボリックシンドロームの疫学・予防対策	診断と治療社	東京	2013	172-183
斎藤重幸	高血圧予防	島本和明	メタボ時代の心血管疾患予防と管理—メタボリックシンドロームの疫学・予防対策	診断と治療社	東京	2013	179-183

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
藤井瑞恵, 大西浩文, 斎藤重幸, 森満, 島本和明	地域一般住民高齢者・非高齢者における腹部肥満の糖尿病発症リスクに関する検討—端野・壮瞥町研究	日老医誌	48	71-77	2011
赤坂憲, 大西浩文, 吉原真由美, 斎藤重幸	端野・壮瞥町研究.	月刊糖尿病	4	484-489	2012
斎藤重幸, 吉原真由美	コホート研究からみえる糖尿病と高血圧	糖尿病診療マスター	10	484-489	2012

斎藤重幸	日本における動脈硬化性疾患の疫学	プラクティス	30	43-50	2013
斎藤重幸	肥満症を基盤とする関連病態、高血圧	日本臨床	71	281-285	2013
斎藤重幸	基礎疾患・合併症の管理：糖尿病	循環器内科	73	259-267	2013
斎藤重幸	糖尿病患者における高血圧の疫学と成因	月刊糖尿病	5	6-14	2013
Misumata K, Saitoh S, Akasaka H, Mitsumata K, Ohnishi H	Effects of hypertension on longitudinal trends in blood pressure and plasma metabolic profile: Mixed-effects model analysis	Hypertens	60	1124-1130	2012
Furugen M, Saitoh S, Ohnishi H, Akasaka H, Mitsumata K, Chiba M, Furukawa T, Miyazaki Y, Shimamoto K, Miura T	Matsuda-DeFronzo insulin sensitivity index is a better predictor than HOMA-IR of hypertension in Japanese: the Tanno-Sobetsu study	J Hum Hypertens	26	325-333	2012
Miyazaki Y, Furugen M, Akasaka H, Saitoh S, Mitsumata K, Miura T	Atherogenic lipid profiles relate to postprandial hyperglycemia and hyperinsulinemia due to whole body insulin resistance in prediabetic subjects	J Diabetes Mellitus.	3	272-279	2012
Oguro R, Kamide K, Katsuya T, Akasaka H, Congrains A, Arai Y, Hirose N, Saitoh S, Ohishi M, Miura T, Rakugi H.	A single nucleotide polymorphism of the adenosine deaminase, RNA-specific gene is associated with the serum triglyceride level, abdominal circumference, and serum	Exp Gerontol.	47	183-187	2012
Yoshihara M, Akasaka H, Ohnishi H, Miki T, Furukawa T, Saitoh S, Miura T	Glucagon-Like Peptide-1 Secretory Function as an Independent Determinant of Blood Pressure: Analysis in the Tanno-Sobetsu Study.	PLoS ONE	8 e67578	1-8	2013
Ishimura S, Furuhashi M, Watanabe Y, Hoshina K, Fuseya T, Mita T, Okazaki Y, Koyama M, Tanaka M, Akasaka H, Ohnishi	Circulating levels of fatty acid-binding protein family and metabolic phenotype in the general population.	PLoS ONE	8 E81381	1-7	2013



厚生労働省科学研究費補助金循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業：「大規模コホート共同研究の発展による危険因子管理の優先順位の把握と個人リスク評価に関するエビデンスの構築 (H23-循環器等 (生習) 一般-005)」分担研究報告書

6. 総合報告書 (大崎国保コホート研究および大崎コホート 2006 研究)

研究分担者 辻 一郎 東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学分野・教授  
研究協力者 杉山賢明 東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学分野・博士課程

要旨

大崎国保コホートは、生活習慣と地域保健サービスが住民の健康と医療費に及ぼす効果を明らかにすることを目的に、1994年に国民健康保険加入者約5万名を対象に開始された。また同地域において実施された大崎コホート 2006 は、生活習慣の変化、地域間の健康格差及び介護保険給付の実態を明らかにすることを目的に開始された。これらのコホートを用いて、様々な生活習慣が疾患罹患および要介護認定に及ぼす影響を分析し、健康増進計画および高齢者保健福祉計画に寄与するエビデンスを構築してきた。

A. 目的

大崎国保コホート研究は宮城県大崎保健所管内に居住する40-79歳の国民健康保険加入者を対象とし、各種の生活習慣と地域保健サービスが住民の健康と医療費に及ぼす効果を評価する事を目的として開始された。

また、大崎コホート 2006 研究は宮城県大崎市に居住する40歳以上の住民全員を対象とし、我が国における生活習慣の現状、地域間の健康格差及び介護保険給付の実態を明らかにし、健康増進計画及び高齢者保健福祉計画等のエビデンスを提示する事を目的として開始された。

本稿では両コホートの最近3年間の成果について報告する。

B. 研究方法

1) 研究デザイン

①大崎国保コホート研究

大崎国保コホート研究は、宮城県の大崎保健所管内に居住する40歳から79歳の国民健康保険加入者全員約5万名を対象として1994年9月から12月に生活習慣などに関するベースライン調査を行い、1995年1月以降の死亡を追跡するものである。

ベースライン調査は、性・年齢・身長・体重などの基本的情報、病気の既往歴と家族歴、運動習慣・喫煙習慣・飲酒習慣・食事などの生活習慣、婚姻状況・学歴などの社会的な状況に関する自記式アンケート調査であった。調査は訓練を受けた調査員が対象者宅を訪問して協力を依頼し、同意が得られた者について数日後に調査員が再度訪問して調査票を回収した。対象者54,966名に対し、有効回答者数は52,028名(95%)であった。

追跡調査においては、1995年1月から国

民健康保険の「喪失異動データ」とのレコードリンケージ、および死亡小票の閲覧により、対象者の死亡または転出による異動を2010年12月31日までの16年間追跡してきた。また、がん罹患データについては2007年12月31日までの13年間、宮城県がん登録とのリンケージにより追跡してきた。さらに、2008年3月31日までの国民健康保険レセプト決定額（医療費情報）および受診日数を、外来・入院別に追跡してきた。

## ②大崎コホート2006研究

大崎コホート2006研究は、2006年9月1日時点で宮城県大崎市の住民基本台帳に登録され、かつ2006年12月1日に40歳以上である約8万人を対象として2006年12月1日から12月15日までにベースライン調査を行った。

ベースライン調査は、今までにかかった病気、最近1年間の健康状態、喫煙習慣・飲酒習慣・食事などの生活習慣、身体状況、健康、運動、こころの元気さ、ソーシャル・サポート、地域における活動、歯の状態、基本チェックリスト（65歳以上）などの自記式アンケート調査であった。調査票は各行政区ごとに区長が各戸に配布し、郵便により回収した。対象者78,101名に対し、有効回答者数は49,855名（65%）であった。

追跡調査においては、住民基本台帳を閲覧することで対象者の死亡または転出による異動を、介護保険受給者に関する情報を閲覧することで65歳以上の対象者の介護保険利用状況をそれぞれ2011年12月までの5年間追跡してきた。

また、2013年度において、大崎市における介護予防対策の重点課題を探ることを目

的に、この追跡5年間における新規要介護認定者の、要介護に至った原因傷病を把握する調査を行った。まず、要介護認定の追跡対象となった者は、2006年12月調査時の65歳以上の有効回答者23,091名のうちの14,774名であった。次いで、このうち、2007年4月1日から2012年11月30日までの間に新規要介護認定を受けた者は3,067名であり、今回の原因傷病調査の対象となった。現在この実態の分析を進めている。

## 2) 倫理面への配慮

本研究は東北大学医学部倫理委員会の承認のもとに行われている。

## C. 研究結果

### 1) 最近3年間の代表的な成果

様々な生活習慣と疾患罹患および要介護認定の関連を分析してきた。各年度に公表してきた知見について記述する。詳細は章末の公表論文要約、および原著を参照されたい。

#### ① エネルギー摂取別の食べる速さと肥満の関連（公表要約1）

対象者は2006年に大崎市にて実施した大崎コホート2006研究のベースライン調査に回答した40～64歳の26,512名である。本研究ではこのうちbody mass index (BMI) を算出できない者（386名）、「昼食を食べ始めてから食べ終わるまで何分ほどかかりますか。」の質問に回答していない者（381名）、エネルギー摂取量が318kcal（0.05%）以下、3,727kcal（99.95%）以上の者（36名）を除外した25,719名を解析対象者とした。

曝露は昼食を食べ始めてから食べ終わる

までにかかる時間別に5分以下、6～10分、11～15分、16～20分、21分以上（基準）の5群に分類した。解析は各群のBMI $\geq$ 25kg/m<sup>2</sup>（肥満）のオッズ比（ORs）と95%信頼区間（CIs）を算出した。その結果、昼食にかかる時間と肥満の関連は、昼食を食べ始めてから食べ終わるまでの時間が短いほど肥満のオッズ比が有意に上昇した。

## ② 自覚的ストレスと循環器疾患死亡リスクとの関連（公表要約2）

大崎国保コホートの参加者45,293人を対象に、自覚ストレスの強さと循環器疾患死亡リスクとの関連を推定したところ、男性では自覚的ストレスが強いほど循環器疾患死亡リスクが高いことが示されたが女性では明らかな関連を認めなかった。しかし喫煙および飲酒習慣別に層別化したところ、現喫煙者・現飲酒者に限れば男女とも自覚ストレスと循環器疾患死亡リスクに有意な関連が認められ、主解析における男女の結果の違いは、集団における喫煙・飲酒習慣の差異により説明されることが示唆された。

## ③ 日本における食事パターンと要介護発生リスクの関連（公表要約3）

大崎2006研究に参加した65歳以上の住民31,694人を対象にアンケート調査を実施し、23,091名から有効回答を得た。本研究ではこのうち、要介護認定の情報提供に非同意の者、ベースライン時に要介護認定を受けていた者等を除いた14,260名を対象として、食事パターンと5年間の新規要介護認定発生の関連について分析を行った。食事パターンは、「日本食パターン」「動物性食品パターン」「高乳製品パターン」の3つを食品摂取頻度調査票から因子分析を使って抽出した。その結果、日本食パター

ンの割合が高い高齢者では有意な要介護発生リスク減少を認めた。一方、動物性食品パターンと高乳製品パターンでは、要介護発生との有意な関連が認められなかった。

## D. E. 考察および結論

大崎国保コホートと大崎コホート2006を用いて、生活習慣や地域保健サービス、地域間の健康格差が住民の健康と医療利用に及ぼす効果を明らかにし、健康増進計画や高齢者保健福祉計画に寄与するエビデンスを構築してきた。

## F. 健康危機情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Nagai M, Kuriyama S, Kakizaki M, Ohmori-Matsuda K, Sone T, Hozawa A, Kawado M, Hashimoto S, Tsuji I. Impact of walking on life expectancy and lifetime medical expenditure: the Ohsaki Cohort Study. *BMJ Open*. 2011;1(2):e000240.

2) Tsuboya T, Kuriyama S, Nagai M, Hozawa A, Sugawara Y, Tomata Y, Kakizaki M, Nishino Y, Tsuji I.

Gamma-glutamyltransferase and cancer incidence: the Ohsaki cohort study. *J Epidemiol*. 2012;22(2):144-50. Epub 2012 Jan 21.

3) Tomata Y, Kakizaki M, Nakaya N, Tsuboya T, Sone T, Kuriyama S, Hozawa A,

- Tsuji I. Green tea consumption and the risk of incident functional disability in elderly Japanese: the Ohsaki Cohort 2006 Study. *Am J Clin Nutr.* 2012 Mar;95(3):732-9.
- 4) Nagai M, Kuriyama S, Kakizaki M, Ohmori-Matsuda K, Sone T, Hozawa A, Kawado M, Hashimoto S, Tsuji I. Impact of obesity, overweight and underweight on life expectancy and lifetime medical expenditures: the Ohsaki Cohort Study. *BMJ Open.* 2:e000940, 2012.
- 5) Kakizaki M, Kuriyama S, Nakaya N, Sone T, Nagai M, Sugawara Y, Hozawa A, Fukudo S, Tsuji I. Long sleep duration and cause-specific mortality according to physical function and self-rated health: the Ohsaki Cohort Study. *Journal of Sleep Research.* 2013 Apr;22(2):209-16.
- 6) Chou WT, Kakizaki M, Tomata Y, Nagai M, Sugawara Y, Kuriyama S, Tsuji I. Impact of weight change since age 20 and cardiovascular disease mortality risk: the Ohsaki Cohort Study. *Circulation Journal.* 77(3):679-86. 2013 (Epub 2012 Dec 4).
- 7) Nagai M, Tomata Y, Watanabe T, Kakizaki M, Tsuji I. Association between sleep duration, weight gain, and obesity for long period. *Sleep Medicine.* 14(2):206-210. 2013 (Epub 2012 Dec 4).
- 8) Hayasaka K, Tomata Y, Aida J, Watanabe T, Kakizaki M, Tsuji I. Tooth loss and mortality among Japanese elderly: the impact of oral care. *J Am Geriatr Soc.* 2013 May;61(5):815-20.
- 9) 木幡映美, 寶澤 篤, 柿崎真沙子, 遠又靖丈, 永井雅人, 菅原由美, 栗山進一, 辻 一郎. 自覚ストレスと循環器疾患死亡との関連: 大崎国保コホート研究. *日本公衆衛生雑誌.* 59(2):82-91, 2012.
- 10) Tomata Y, Watanabe T, Sugawara Y, Chou WT, Kakizaki M, Tsuji I. Dietary Patterns and Incident Functional Disability in Elderly Japanese: The Ohsaki Cohort 2006 Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013 Nov 23. [Epub ahead of print]
- 11) Chou WT, Tomata Y, Watanabe T, Sugawara Y, Kakizaki M, Tsuji I. Relationships between changes in time spent walking since middle age and incident functional disability. *Prev Med.* 2014 Feb;59:68-72. doi:10.1016/j.ypmed.2013.11.019. Epub 2013 Nov 27.
2. 学会発表
- 1) Tsuboya T, Kuriyama S, Nagai M, Hozawa A, Sugawara Y, Tomata Y, Kakizaki M, Nishino Y, Tsuji I. Gamma-glutamyltransferase and cancer incidences: the Ohsaki Cohort Study. 44<sup>th</sup> Society of epidemiological research. 2011,