

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K00861

研究課題名(和文) 前向きゲノムコホート研究を用いた糖尿病患者における栄養-遺伝子相互作用の解明

研究課題名(英文) Elucidation of nutrition-gene interaction in diabetic patients using prospective cohort study

研究代表者

藤井 裕樹 (Fujii, Hiroki)

九州大学・医学研究院・共同研究員

研究者番号：50623063

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病は環境要因と遺伝的要因により発症、進展する多因子疾患であり、その進展予防や効果的な治療法の開発が大きな課題となっている。2型糖尿病には環境要因と遺伝的要因が関係しているため、両者を含む疫学研究は非常に重要である。我々は福岡県内の糖尿病専門施設に通院中の糖尿病患者5131人(福岡県糖尿病患者データベース研究、追跡期間5年間 追跡率97%)を登録、ゲノムコホートデータベースを構築した。本研究期間では糖尿病患者における喫煙、重症低血糖、慢性腎臓病、癌、骨折、足潰瘍、遺伝子-環境相互作用の関連について報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

環境、遺伝因子、合併症発症状況などを統合したデータベースの作成を行った。人種差のある環境因子、遺伝因子両者の情報を統合した糖尿病患者のデータベースは我が国には報告がない。従来の研究では、環境因子を主として合併症予測を行っていたが、本研究の結果により、環境、遺伝両因子を考慮した合併症の高リスク群の同定が可能となる。得られた知見を元に、効率的な合併症予防が可能となり、個々の患者に合わせた効果的な介入を行うテーラーメイド医療の実現へ役立つ。

研究成果の概要(英文)：In this study, we examined the effects of environmental and genetic factors on the development of type 2 diabetes. We enrolled 5131 diabetic patients (Fukuoka Diabetes Registry, 5 years follow-up rate 97%) attending diabetes centers in Fukuoka Prefecture and constructed genomic cohort database. In this study period, we reported about smoking, severe hypoglycemia, chronic kidney disease, cancer, fractures, foot ulcers, and gene-environment interactions in diabetic patients.

研究分野：糖尿病学

キーワード：糖尿病 コホート研究 遺伝子-環境相互作用

1. 研究開始当初の背景

糖尿病は慢性的な高血糖により様々な合併症を起こす疾患であり、治療の最大の目標は良好なコントロールを維持することで合併症の発症を阻止し、健康な人と変わらない日常生活の質を維持し、健康寿命を延伸することである。近年世界的に糖尿病患者が増加、糖尿病に伴う合併症の発症が増え、糖尿病関連医療費が増大し大きな社会的問題となっている。糖尿病の進展には環境的要因と遺伝的要因が強く関与しているが、この要因には人種差があることが知られている。2型糖尿病の主要な環境要因としては、肥満、食事、運動、ストレスがあげられる。欧米人では肥満の関与が大きい、日本人の2型糖尿病患者の過半数は肥満していない。したがって、日本人特有の環境要因、特に食事因子が考えられる。一方、遺伝的要因については、主要な糖尿病原因遺伝子が長く希求されてきたが、近年全ゲノムスキャン(GWAS)により低リスクの多くの遺伝子マーカーが発見され、特に日本人特有の遺伝子マーカーも報告されている。食事因子と遺伝子の相互作用が肥満領域では報告が増えているが、しかし糖尿病領域においては食事因子と遺伝子の相互作用の検討が必要とされているものの報告は少なく、特に特有の食習慣を持つ日本人における報告は稀有である。

2. 研究の目的

われわれは我が国の糖尿病患者の実態および合併症の発症率、その危険因子を同定し、合併症の予防、治療法を確立することを目的に、平成20年度より福岡県内の糖尿病専門医療施設に通院中の糖尿病患者5131人について、生活習慣調査やDNA採取を行い、データベース登録し、病態、治療法、合併症発症などについて調査する前向きゲノムコホート研究、福岡県糖尿病患者データベース研究(Fukuoka Diabetes Registry)を行っている。平成22年度より本ゲノムコホート研究の追跡調査を継続中である。

以上のような背景や国内外の研究結果から、食事因子と遺伝因子が糖尿病患者に及ぼす影響の検討が望まれており、また特有の食習慣、遺伝的背景を持つ日本人での研究が必要である。本申請研究の前向きゲノムコホート研究を用いてこの関連を解明することを目的としている。

3. 研究の方法

(1)対象と登録時調査について

平成20年4月～平成22年10月に福岡県の糖尿病専門施設16ヶ所(日本糖尿病学会認定研修病院、認定専門医診療所)に定期的に外来通院中の糖尿病患者5131人を登録した。上記対象者の臨床データを収集し、朝食前採血と採尿を行った。患者背景(性別、生年月日、家族歴、既往歴、飲酒歴、喫煙歴など)、身長、体重、腹囲、血圧、糖尿病歴(罹病期間、治療など)、糖尿病合併症(神経障害、網膜症、腎症)、検査(血糖、HbA1c、脂質、尿アルブミン定量、DNAなど)、降圧薬、脂質異常症治療薬、抗血小板薬、抗凝固薬、大血管合併症、アンケート調査(自覚症状、生活状況、食事調査、身体活動、うつなど)を調査した。食事調査はBrief self-administered diet history questionnaire (BDHQ)を用い、三大栄養素、食物繊維、脂肪酸、ビタミン、ミネラルなどの摂取量を推定算出し、食行動も調査した。DNAについては糖尿病、高血圧、肥満、脳卒中、虚血性心疾患関連遺伝子マーカー50SNPのタイピングを終了した。

(2)追跡調査

追跡調査の対象者5131名について登録施設でカルテ閲覧により生存、死亡、通院中であるかを調査。通院中である場合には通院施設にて合併症の発症の有無を調査し、合併症の発症について治療医に照会、合併症の診断及び発症日を確定した。転院及び通院中断例には手紙、電話で可能な限り合併症の発症情報を収集した。死亡が判明した場合には死亡施設に死亡日、死因を照会。収集された情報よりデータベースを構築した。

4. 研究成果

(1)肥満遺伝子と食事、運動

肥満関連遺伝子マーカーとして、7個のSNP、*FTO*、*BDNF*、*GIPR*、*CDLAL1*、*MC4R*、*KLF9*、*SEC16B*を検討した。肥満は食物繊維摂取量や身体活動量の増加に伴って減少したが、*FTO*のリスクSNP群でその減少の程度がより大きかった。BMIへの*FTO*遺伝子多型と食物繊維摂取量または身体活動量の交互作用は統計的に有意であった。

(2)2型糖尿病感受性遺伝子と生活習慣スコア

UBE2E2 リスクアレルを有すると生活習慣スコア増加に伴う血糖コントロール悪化の程度がより大きかった。HbA1cへの遺伝子多型と生活習慣スコアの交互作用は統計的に有意であった。リスクアレル保有者は生活習慣悪化に伴うインスリン抵抗性増大に対する代償性インスリン分泌が不良であった。

(3)アルコール代謝酵素遺伝子と飲酒

日本人には飲酒後に顔面紅潮を呈するアセトアルデヒド分解酵素活性が低い遺伝子多型が認められる(*ALDH2*2*)。 *ALDH2*2* を有する人は飲酒の有無にかかわらず心筋梗塞のリスクが高かつ

たが、飲酒者では細小血管障害(網膜症や腎症)の合併が有意に少なかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Iwase M, Fujii H, Idewaki Y, Nakamura U, Ohkuma T, Ide H, Komorita Y, Jodai-Kitamura T, Yoshinari M, Kitazono T	4. 巻 10
2. 論文標題 Incidence of severe hypoglycemia and its association with serum adiponectin in Japanese patients with type 1 and insulin-treated type 2 diabetes: The Fukuoka Diabetes Registry	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13253	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Komorita Y, Iwase M, Fujii H, Ohkuma T, Ide H, Yoshinari M, Oku Y, Nakamura U, Kitazono T	4. 巻 37
2. 論文標題 Both hypo- and hyperglycaemia are associated with increased fracture risk in Japanese people with type 2 diabetes: the Fukuoka Diabetes Registry	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diabet Med	6. 最初と最後の頁 838-847
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.diabres.2018.01.020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Komorita Y, Iwase M, Idewaki Y, Fujii H, Ohkuma T, Ide H, Jodai-Kitamura T, Yoshinari M, Muraokimura A, Oku Y, Nakamura U, Kitazono T	4. 巻 11
2. 論文標題 Impact of hip fracture on all-cause mortality in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: The Fukuoka Diabetes Registry	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig	6. 最初と最後の頁 62-69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13076	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Iwase M, Fujii H, Idewaki Y, Nakamura U, Ohkuma T, Ide H, Komorita Y, Jodai-Kitamura T, Yoshinari M, Kitazono T	4. 巻 10
2. 論文標題 Prospective study of cancer in Japanese patients with type 2 diabetes: the Fukuoka Diabetes Registry	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Diabetol Int	6. 最初と最後の頁 260-267
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13340-019-00390-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Komorita Y, Iwase M, Fujii H, Ide H, Ohkuma T, Jodai-Kitamura T, Sumi A, Yoshinari M, Nakamura U, Kitazono T	4. 巻 146
2. 論文標題 The serum creatinine to cystatin C ratio predicts bone fracture in patients with type 2 diabetes: The Fukuoka Diabetes Registry	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Diabetes Res Clin Pract	6. 最初と最後の頁 202-210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.diabres.2018.10.021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sumi A, Iwase M, Nakamura U, Fujii H, Ohkuma T, Ide H, Jodai-Kitamura T, Komorita Y, Yoshinari M, Kitazono T	4. 巻 9
2. 論文標題 Impact of age at menarche on obesity and glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes: Fukuoka Diabetes Registry	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig	6. 最初と最後の頁 1216-1223
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.12839	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Komorita Y, Iwase M, Fujii H, Ohkuma T, Ide H, Jodai-Kitamura T, Sumi A, Yoshinari M, Nakamura U, Kang D, Kitazono T	4. 巻 41
2. 論文標題 Impact of Body Weight Loss From Maximum Weight on Fragility Bone Fractures in Japanese Patients With Type 2 Diabetes: The Fukuoka Diabetes Registry	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Diabetes Care	6. 最初と最後の頁 1061-1067
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2337/dc17-2004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sumi A, Iwase M, Nakamura U, Fujii H, Ohkuma T, Ide H, Jodai-Kitamura T, Komorita Y, Yoshinari M, Kitazono T	4. 巻 9
2. 論文標題 Impact of age at menarche on obesity and glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes: Fukuoka Diabetes Registry	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig	6. 最初と最後の頁 1216-1223
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.12839	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Komorita Y, Iwase M, Fujii H, Ide H, Ohkuma T, Jodai-Kitamura T, Sumi A, Yoshinari M, Nakamura U, Kitazono T	4. 巻 146
2. 論文標題 The serum creatinine to cystatin C ratio predicts bone fracture in patients with type 2 diabetes: The Fukuoka Diabetes Registry	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Diabetes Res Clin Pract	6. 最初と最後の頁 202-210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.diabres.2018.10.021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Komorita Y, Iwase M, Fujii H, Ohkuma T, Ide H, Jodai-Kitamura T, Sumi A, Yoshinari M, Nakamura U, Kang D, Kitazono T	4. 巻 10
2. 論文標題 Serum adiponectin predicts fracture risk in individuals with type 2 diabetes: the Fukuoka Diabetes Registry	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Diabetologia	6. 最初と最後の頁 1922-1930
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00125-017-4369-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sumi A, Nakamura U, Iwase M, Fujii H, Ohkuma T, Ide H, Jodai-Kitamura T, Komorita Y, Yoshinari M, Hirakawa Y, Hirano A, Kubo M, Kitazono T	4. 巻 12
2. 論文標題 The gene-treatment interaction of paraoxonase-1 gene polymorphism and statin therapy on insulin secretion in Japanese patients with type 2 diabetes: Fukuoka diabetes registry	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BMC Med Genet	6. 最初と最後の頁 146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12881-017-0509-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Iwase M, Fujii H, Nakamura U, Ohkuma T, Ide H, Jodai-Kitamura T, Sumi A, Komorita Y, Yoshinari M, Kitazono T	4. 巻 137
2. 論文標題 Incidence of diabetic foot ulcer in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: The Fukuoka diabetes registry	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Diabetes Res Clin Pract	6. 最初と最後の頁 183-189
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.diabres.2018.01.020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ide H, Iwase M, Fujii H, Ohkuma T, Kaizu S, Jodai T, Kikuchi Y, Idewaki Y, Sumi A, Nakamura U, Kitazono T	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Comparison of cystatin C- and creatinine-based estimated glomerular filtration rates for predicting all-cause mortality in Japanese patients with type 2 diabetes: the Fukuoka Diabetes Registry	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Clin Exp Nephrol	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ohkuma T, Nakamura U, Iwase M, Ide H, Fujii H, Jodai T, Kaizu S, Kikuchi Y, Idewaki Y, Sumi A, Hirakawa Y, Kitazono T	4. 巻 39
2. 論文標題 Effects of smoking and its cessation on creatinine- and cystatin C-based estimated glomerular filtration rates and albuminuria in male patients with type 2 diabetes mellitus: the Fukuoka Diabetes Registry	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Hypertens Res	6. 最初と最後の頁 744-751
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/hr.2016.51	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 藤井 裕樹
2. 発表標題 2型糖尿病患者におけるBMIの変動性と死亡の関係 福岡県糖尿病患者データベース研究(Fukuoka Diabetes Registry)
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤井 裕樹
2. 発表標題 2型糖尿病患者におけるHbA1cの変動性と死亡の関係 福岡県糖尿病患者データベース研究(Fukuoka Diabetes Registry)
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤井 裕樹
2. 発表標題 2型糖尿病患者におけるBMIと死亡の関連 福岡県糖尿病患者データベース研究(Fukuoka Diabetes Registry)
3. 学会等名 第60回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤井裕樹
2. 発表標題 マグネシウム摂取が2型糖尿病患者の糖尿病合併症に与える影響: 福岡県糖尿病患者データベース研究(FDR9)
3. 学会等名 第59回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

福岡県糖尿病患者データベース研究 http://www.diabetes.med.kyushu-u.ac.jp/fdr/

6. 研究組織			
	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	岩瀬 正典 (Iwase Masanori) (00203381)	九州大学・医学研究院・共同研究員 (17102)	