

令和 3 年 6 月 27 日現在

機関番号：11501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H03188

研究課題名(和文) ゲノムコホート研究による塩分摂取と糖尿病発症・進展に関わる遺伝環境相互作用の解明

研究課題名(英文) Investigation of gene-environment interaction associated with salt intake and onset/progression of type 2 diabetes mellitus

研究代表者

富樫 整 (Togashi, Hitoshi)

山形大学・保健管理センター・教授

研究者番号：60192209

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：塩分ストレスは糖尿病発症・進展の危険因子と考えられるが、遺伝子情報を含めどのような要因が糖尿病発症・進展につながるのかは不明である。私どもは、山形県コホート研究を用い塩分過剰摂取(塩分ストレス)と遺伝子や生活習慣を含め糖尿病発症に関わる要因の解明を試みた。塩分摂取増加にしたがって、血圧(収縮期・拡張期)、Body Mass Index、糖尿病の罹患率の上昇が認められた。また問診結果より減塩意識は必ずしも塩分摂取量低下につながらなかった。ネットワーク解析は、複合的な要因解析に極めて有用であり、塩分摂取量の低い群では複数の野菜を同時に摂取する食事嗜好があることを明瞭に示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

私どもは、塩分過剰摂取と糖尿病の関連性について地域住民を対象として明瞭に示すことが出来た。重要な点は高塩分摂取群で男女とも減塩意識をしている比率が高いにも関わらず、必ずしも減塩につながっていないことが明らかになった。WHOが提唱する減塩目標に達成するためには、適切な減塩指導が必要であり地域における健康支援計画に貢献すると考えられた。食事習慣をネットワーク解析により視覚化し、その意義を検討した報告は本研究が初めてであり、疾病予防の確立になり得ると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Salt stress is thought to be a risk factor for the development and progression of diabetes. However, it is unclear what factors, including genetic information, lead to the development and progression of diabetes. We attempted to elucidate the factors associated with excessive salt intake and the development of diabetes using a cohort study in Yamagata Prefecture. As salt intake increased, blood pressure, BMI, and the incidence of diabetes increased. The results of the questionnaire showed that awareness of salt reduction did not lead to a decrease in salt intake. The network analysis was extremely useful for analyzing multiple factors, and clearly showed that the low-salt intake group had a dietary preference to consume multiple vegetables.

研究分野：医学

キーワード：コホート研究 糖尿病 高血圧 塩分摂取 ネットワーク解析 食事嗜好性

1. 研究開始当初の背景

我が国における糖尿病の患者数は凡そ1,000万人と推計され、糖尿病及びその合併症(透析導入、糖尿病性網膜症による失明、下肢切断など)に伴う年間医療費は1兆2,196億円と膨大であり、その発症・進展の予防が重要な課題となっている。糖尿病は、遺伝環境相互作用により発症する多因子疾患と考えられており、そのリスク要因の解明には多面的アプローチが求められている。糖尿病発症・進展に関わるリスク要因の解明は、一次予防対策に寄与すると同時に、結果として健康寿命の延長、医療費や介護費用削減に繋がる。日本人は欧米人に比べ低肥満度で2型糖尿病が発症することから、日本人に特有な遺伝環境相互作用の解明が重要であると考えた。

山形大学医学部は、山形県民約29,300人規模(40~70才代)を対象とした大規模ゲノムコホートを創成し追跡調査を行っている。山形県コホート(高畠町・米沢市)の解析結果より、塩分摂取過剰は高血圧のみならず糖尿病の罹患率上昇と密接に関連していることを見出した。塩分ストレスは糖尿病発症・進展の危険因子と考えられるが、どのような環境要因あるいは遺伝要因が相互に絡み糖尿病発症・進展につながるのかは不明である。私どもは、塩分過剰摂取(塩分ストレス)と糖尿病発症・進展に関わる遺伝環境相互作用を解明し、塩分ストレスによる糖尿病発症・進展に関わる危険因子群、防御因子群を特定し、医学の発展に貢献する研究を立案した。

2. 研究の目的

私どもは山形県コホートを解析し、塩分過剰摂取により高血圧のみならず糖尿病罹患率が上昇することを見出した。塩分過剰摂取(塩分ストレス)は日本人における2型糖尿病発症・進展に関わる重要因子と考え、塩分ストレスに感受性のある集団とない集団があるのではと推測した。本研究の目的は、山形県コホートを対象として、塩分過剰摂取により糖尿病発症・進展に関わる遺伝環境相互作用を解明し、塩分ストレスによる糖尿病発症・進展に関わる危険因子群、防御因子群を特定し、疾病予防の確立や創薬への礎を築き、医学の発展に貢献することである。

3. 研究の方法

(1) 研究対象者

本研究において、山形県コホート研究が対象とする自治体である米沢市のベースライン調査を基に横断的解析を行う。2015年5月から12月に山形県米沢市の健康診断を受け、山形県コホート研究の参加に同意が得られた40歳以上の米沢市民2,129名(男性980名、女性1,149名)を対象とする。すべての受診者に書面でのインフォームドコンセント得て研究を行う。

(2) 身体検査と血液検査

参加者の身長と体重は、それぞれ0.1cm、0.1kg単位で計測する。BMIは体重を身長²にて除して求める。腹囲は、立位にて呼気時に臍の高さでメジャーにより測定する。一定時間安静の後、座位で血圧を測定する。空腹時血糖、HbA1c、TG、LDLコレステロール、HDLコレステロールを含む血液検査を行う。健康診断時に収縮期血圧140mmHg以上または拡張期血圧90mmHg以上を高血圧症とする。中性脂肪150mg/dL以上、LDLコレステロール140mg/dL以上、HDLコレステロール40mg/dL未満の何れかを脂質異常症、空腹時血糖126mg/dL以上またはHbA1c 6.5以上を糖尿病とする。高血圧、糖尿病の診断は、ベースライン調査の血液検査結果によると同時に、問診による服薬調査結果による。またメタボリック症候群の診断は、日本の診断基準に従う。

(3) 1日塩分摂取量の推定と群分け

推定1日塩分摂取量は調査時に得られたスポット尿の尿中ナトリウム、尿中クレアチニンを測定し Kawasaki Tらの換算式を用い算定する。算定した推定一日塩分量を男女別に1g幅でヒストグラムを作成し、グルーピング化の基本データにする。

(4) 健康と生活習慣に関する調査の実施とネットワーク解析

山形県コホート研究のベースライン調査において、私どもは自己記入式問診票を活用する。自己記入式問診票は、「健康と生活習慣に関する調査票」と名づけられ、生活習慣、食習慣、日常生活のストレスの有無、運動習慣、既往歴、内服歴、飲酒歴、喫煙歴についての問診により構成されている。私どもは地域での検診時にアンケート用紙を配布し、後日それを回収する。私どもは問診票より得られたデータを解析に用いる。良い生活習慣として、良好な睡眠時間、飲酒、喫煙、運動、緑黄色野菜摂取を選択する。

米、みそ汁、パン、野菜、果物を含め45品目の食事について問診票(FFQ)により調査し、週3~4回以上摂取する食品や食べ物を習慣性ありとする。なお、問診票のデータはすべて匿名化されており、個人を特定することはできない。

ネットワーク解析は、ノードとエッジにより表記される。食事習慣と塩分摂取量の関連性を明らかにする目的で、低塩分摂取群と高塩分摂取群の2群について、摂取食品項目をノードとし、ノード間にエッジを付与しネットワーク解析を行う。代謝経路網や遺伝子発現プロファイルの可視化に用いる cytoscape を用い、ネットワークを無向グラフで表現する。ジャッカド係数は、2つの集合体の類似性を表す指標でノード間の共起の強さを表す。ジャッカド係数が大きく強い共起性があれば、ノード間のエッジを太く表示する。尚、ジャッカド係数閾値未満(0.45)のエッジは除去され関連性の強いノードを抽出する。

(5) SNP解析による遺伝子多型探索

日本人での糖尿病関連遺伝子多型、塩分嗜好関連遺伝子多型、内臓脂肪蓄積関連遺伝子多型、摂食調節機構関連遺伝子多型を解析対象とする。中でも塩分ストレスに感受性のある遺伝子群を中心に解析する。遺伝子変異についてはゲノムワイド関連解析(GWAS)にて一塩基多型(SNP)の網羅的解析を行う。

4. 研究成果

(1) 推定1日塩分摂取量別群訳

男性 980人、女性 1149人を対象とした。男性において推定1日塩分摂取量は、11g~12g/日をピークとしほぼ正規分布を示した。女性において推定1日塩分摂取量は、10~11g/日をピークとしほぼ正規分布を示した。私どもは、平均-0.5SD未満を低塩分摂取群、平均-0.5SD以上から平均+0.5SD未満を中塩分摂取群、平均+0.5SD以上を高塩分摂取群とグループ分けした。男性では、低塩分摂取群331人、中塩分摂取群365人、高塩分摂取群284人であった。女性では、低塩分摂取群363人、中塩分摂取群485人、高塩分摂取群301人であった。男女とも、平均年齢は高塩分摂取群、中塩分摂取群、低塩分摂取群の順で有意に高かった(トレンド $p<0.001$)。

(2) 塩分摂取量と生活習慣病の有病率

男女とも体重やBMIは、塩分摂取量の増加に比例して増加した(トレンド $p<0.001$)。また男女とも塩分摂取量の増加に従い、収縮期血圧と拡張期血圧は上昇し、高血圧有病率は上昇した(トレンド $p<0.001$)。推定1日塩分摂取量の増加に伴い、高血圧有病率も増加した(トレンド $p<0.001$)。女性において、塩分摂取の増加とともに中性脂肪やHDLコレステロールが高く、脂質異常者の比率も有意に高くなった(トレンド $p<0.001$)。さらに男女とも塩分摂取量の増加に従い血糖やHbA1cは上昇し、糖尿病有病率も増加した(トレンド

p<0.001)。男性のメタボリック症候群有病率は、塩分摂取の増加に伴い上昇したのに対し、女性は有意な増加は認められなかった(男性:トレンド p<0.001、女性:トレンド p<0.09)。

プロペンシティ・スコアマッチング法により交絡因子を除外し、塩分摂取の量と糖尿病有病率を比較した。高塩分摂取群にマッチするペアを低塩分摂取群、中塩分摂取群より選び、対照群とした。高塩分摂取群の糖尿病有病率は対照群に比べ有意に高かった。(p<0.01)

(3) 塩分摂取と生活習慣、ストレス、学歴、減塩意識との関係

男性において、塩分摂取量の増加に伴い良好な睡眠時間を得る比率が上昇した。非喫煙者の比率は、塩分摂取量増加に従い減少した(トレンド p<0.001)。飲酒、運動習慣、緑黄色野菜の摂取と塩分摂取については明らかな関連性はなかった。また、塩分摂取量増加に伴い投薬を受けている比率が上昇した。

女性において、高等教育を受けた比率は塩分摂取量増加に伴い低下した(p<0.001)。ストレスのある比率は、塩分摂取量低下に従い増加した(p<0.05)塩分摂取量増加に伴い投薬を受けている比率が上昇した。女性において、甘いもの、カロリー、脂肪の摂食制限意識は減塩につながった。

男女とも定期的な投薬を受けている比率は、塩分摂取量増加とともに高くなった。興味あることに、男女とも塩分を控える意識は、塩分摂取の低下に繋がらなかった。

(4) 塩分摂取多寡に関連する食品摂取習慣

習慣的に摂取する食品と塩分摂取量との関連性を調べた。男女ともご飯、みそ汁、魚、緑黄色野菜を習慣的に摂取する人数が多かった。有意差はないが男性ではご飯やみそ汁が塩分摂取増加に関係した。一方女性では、ご飯やみそ汁の食事習慣は、塩分摂取増加に関連していた(P<0.02、P<0.03)。その他の食事習慣は、塩分摂取量と関連しなかった。

(5) ネットワーク解析による塩分多寡に係る食事嗜好

子どもは低塩分摂取群(男331人、女365人)と高塩分摂取群(男284人、女301人)について、習慣性のある食品をノード、その結びつきの強さをエッジとし、ネットワーク解析を行った。男女を合わせ可視化した摂取塩分量別ネットワークを図に示す。低塩分摂取群、高塩分摂取群ともにご飯とみそ汁の結びつきが強かった。(それぞれジャッカード係数0.77、0.81)低塩分摂取群においては、淡黄色野菜、緑の葉、緑黄色野菜、キャベツが相互間での結びつきが強かった。低塩分摂取群における食事習慣として、淡黄色野菜、キャベツ、緑黄色野菜、緑の葉といった様々な野菜を摂る食事習慣を持つ人が多いと考えられた。

(6) 得られた成果の位置づけと今後の展望

子どもは、山形県コホート研究(米沢市:男980名、女1149名)を対象とし、スポット尿より1日塩分排泄量を調べ、低塩分摂取群、中塩分摂取群、高塩分摂取群に分けベースライン調査時の血液検査、問診、更には新規ネットワーク解析を適応し横断的な臨床意義付けを行った。塩分摂取増加にしたがって、血圧(収縮期・拡張期)の上昇、BMIの上昇、糖尿病の罹患率の上昇が認められた。減塩意識は必ずしも塩分摂取量低下につながらなかった。ネットワーク解析は、塩分摂取量の低い群では複数の野菜を同時に摂取する食事嗜好があることを示した。

山形県コホート研究過程で、食事習慣と発がんの関連性についてAI(人工知能)を用い解析した。食事嗜好と発がんに明瞭な関連性を見出すことが出来、食事嗜好を含む生活習慣の重要性を改めて認識した。山形県コホート研究では、3,013症例の遺伝子多型解析がなされ、そのデータ活用についても検討している。日本人のSNP情報を効率的に解析できるSNPアレイを活用するなど工夫を凝らしcommon diseasesの病因解析の展開につなげたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ishikawa S, Togashi H, Yamashita H, Kayama T, et al	4. 巻 -
2. 論文標題 Fewer teeth are a risk factor for being underweight in community dwelling Japanese aged 40 years and older: The Yamagata (Takahata) Study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Dental Hygiene	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/idh.12374	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 Uchida T, Togashi H, Kayama T, et al.	4. 巻 63
2. 論文標題 In vivo visualization of redox status by high-resolution whole body magnetic resonance imaging using nitroxide radicals	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	6. 最初と最後の頁 192 ~ 196
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3164/jcbn.18-18	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 Honda Y, Kayama T, et al.	4. 巻 31
2. 論文標題 Presence of Myocardial Damage Predicts Future Development of Hypertension in a Normotensive Japanese General Population: The Yamagata (Takahata) Study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 American Journal of Hypertension	6. 最初と最後の頁 549 ~ 556
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/ajh/hpy008	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 Takahashi T, Kayama T, et al.	4. 巻 20
2. 論文標題 Ventricular wall stress and silent myocardial damage are associated with pulse pressure in the general population.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Clinical Hypertension	6. 最初と最後の頁 1319 ~ 1326
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jch.13349	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 Kayama T, et al.	4. 巻 36
2. 論文標題 Effects of Surgery With Salvage Stereotactic Radiosurgery Versus Surgery With Whole-Brain Radiation Therapy in Patients With One to Four Brain Metastases (JCOG0504): A Phase III, Noninferiority, Randomized Controlled Trial.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 3282 ~ 3289
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1200/JCO.2018.78.6186	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 Namba H, Yamashita H, et al.	4. 巻 97
2. 論文標題 Age-related variations in corneal geometry and their association with astigmatism.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e12894 ~ e12894
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000012894	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 Watanabe S, Yamashita H, Kayama T, et al.	4. 巻 23
2. 論文標題 The association between urinary sodium excretion and blood pressure in a community-based population: the Yamagata (Takahata) study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 380 ~ 386
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-018-1654-3	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 Ishikawa S, Togashi H, Yamashita H, Kayama T, et al.	4. 巻 23
2. 論文標題 Risk factors for tooth loss in community-dwelling Japanese aged 40 years and older: the Yamagata (Takahata) study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Oral Investigations	6. 最初と最後の頁 1753 ~ 1760
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00784-018-2604-x	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 Kon S, Yamashita H, Kayama T, et al.	4. 巻 23
2. 論文標題 The association between genotypes of urate transporter-1, serum uric acid, and mortality in the community-based population: the Yamagata (Takahata) Study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 1357 ~ 1363
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-019-01781-y	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 Morizane Y, Yamashita H, et al.	4. 巻 63
2. 論文標題 Incidence and causes of visual impairment in Japan: the first nation-wide complete enumeration survey of newly certified visually impaired individuals.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 26 ~ 33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10384-018-0623-4	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 Satoh J, Yamashita H, et al.	4. 巻 10
2. 論文標題 Diabetes care providers' manual for disaster diabetes care.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Diabetology International	6. 最初と最後の頁 153 ~ 179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13340-019-00397-7	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 Uchida T, Togashi H, Kayama T, et al.	4. 巻 54
2. 論文標題 In vivo analysis of redox status in organs - from bench to bedside.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Free Radical Research	6. 最初と最後の頁 961 ~ 968
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10715762.2020.1772470	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 Sakurada K, Ueno Y, Yamashita H, Kayama T, et al.	4. 巻 30
2. 論文標題 Associations of Frequency of Laughter With Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular Disease Incidence in a General Population: Findings From the Yamagata Study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Epidemiology	6. 最初と最後の頁 188 ~ 193
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2188/jea.JE20180249	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 Kuroda Y, Togashi H, et al.	4. 巻 10
2. 論文標題 Oxidative stress evaluation of skeletal muscle in ischemia-reperfusion injury using enhanced magnetic resonance imaging.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-67336-4	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 Ishikawa S, Togashi H, Ueno Y, Yamashita H, Kayama T, et al.	4. 巻 20
2. 論文標題 Association between presence of 20 or more natural teeth and all-cause, cancer-related, and cardiovascular disease-related mortality: Yamagata (Takahata) prospective observational study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Oral Health	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12903-020-01346-6	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 Ishikawa S, Togashi H, Ueno Y, et al.	4. 巻 253
2. 論文標題 High Parity Is an Independent Risk Factor for Tooth Loss in Women: A Community-Based Takahata Study in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Tohoku Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 77 ~ 84
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1620/tjem.253.77	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0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	嘉山 孝正 (Kayama Takamasa) (50142972)	山形大学・医学部・名誉教授 (11501)	2018年4月から2020年3月まで研究分担者
研究分担者	山下 英俊 (Yamashita Hidetoshi) (90158163)	山形大学・医学部・教授 (11501)	2018年4月から2020年3月まで研究分担者
研究分担者	玉手 英利 (Tamate Hidetoshi) (90163675)	山形大学・学内共同利用施設等・学長 (11501)	2018年4月から2020年3月まで研究分担者
研究分担者	上野 義之 (Ueno Yoshiyuki) (70282126)	山形大学・医学部・教授 (11501)	2020年4月から2021年3月まで研究分担者

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------