

令和 4 年 6 月 4 日現在

機関番号：34519

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K17399

研究課題名（和文）2型糖尿病発症とインスリン初期分泌低下への自律神経機能の影響に関するコホート研究

研究課題名（英文）Associations of sleep quality, sleep apnea and autonomic function with insulin secretion and sensitivity: HSCAA study

研究代表者

角谷 美樹 (Kakutani, Miki)

兵庫医科大学・医学部・助教

研究者番号：00814427

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,900,000円

研究成果の概要（和文）：糖尿病を発症していない399人を対象として、睡眠の質、自律神経機能とインスリン分泌能、インスリン感受性との関連を横断的に解析した。アクティグラフを用いて睡眠の質の指標である activity index を測定し、50以上の群を睡眠の質不良（PSQ）群とした。アクティブトレーサーを用いて自律神経機能の指標SDNNを測定した。PSQ群ではインスリン分泌能の指標である insulinogenic index が有意に低く、SDNNとインスリン感受性の指標であるBIGTT-Sは有意な負の関連を示した。これらの結果から睡眠の質低下は2型糖尿病の発症にも関与する膵β細胞機能の独立した予測因子と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

世界の成人における糖尿病人口は増加の一途を辿っており、今後も糖尿病人口の増加が予測されている。日本国内では、2012年の国民健康・栄養調査によると糖尿病が強く疑われるものは約950万人にのぼる。また近年、高齢化社会が問題となっているが、糖尿病患者も加齢に伴う増加傾向が著しく、ADLの低下や認知機能の低下、低栄養など自立生活・自己管理を困難とする機能障害をもつ高齢者糖尿病についての対策も問題となっている。本研究はヒトにおいて客観的・定量的に評価した睡眠の質とインスリン分泌能との関連を初めて示した研究であり、睡眠を標的とした新しい糖尿病発症予防の考え方を提唱できる可能性があると考えられる。

研究成果の概要（英文）：We cross-sectionally examined relationships among quantitative sleep quality and autonomic function with insulin secretion and sensitivity in 399 patients without previous diagnosed diabetes who underwent 75-g oral glucose tolerance test (75gOGTT). Poor sleep quality (PSQ) was defined as an activity index ≥ 50 by actigraphy. Standard deviation of all normal-to-normal R-R intervals (SDNN) was measured by active tracer. Patients with PSQ exhibited significantly lower insulinogenic index, a parameter of insulin secretion, with the association independent of other clinical factors including apnea and SDNN. In contrast, the lower SDNN was significantly and inversely associated with BIGTT-S, an insulin sensitivity parameter, with the association of SDNN with BIGTT-S remaining significant even after adjustments for PSQ and sleep apnea. Conclusion: Poor sleep quality is an independent predictor of pancreatic b-cell function, which could be involved in occurrence of type 2 diabetes.

研究分野：糖尿病内分泌代謝

キーワード：インスリン分泌

1. 研究開始当初の背景

国内外で糖尿病患者は増加の一途を辿っており、その90%以上を占める2型糖尿病患者の増加が原因とされている。すなわち境界型糖尿病の2型糖尿病への進展抑制が喫緊の課題となっている。糖尿病の発症の病態にはインスリン抵抗性に加えてインスリン分泌の低下が関与する。近年の基礎研究により、遠心性神経系を介した膵細胞機能調節が大変注目されてきており、特に自律神経機能低下がインスリン初期分泌能低下に関与することが明らかにされた。しかしながら、インスリン分泌能や感受性に及ぼす自律神経機能の意義を臨床的に明らかにした研究は無い。

2. 研究の目的

自己評価質問票による睡眠障害が2型糖尿病の発症やインスリン抵抗性に寄与することが知られているが、睡眠を客観的・定量的に評価した指標とインスリン分泌能、感受性との関連については未だ解明されていない。また、自律神経機能障害が糖尿病の発症に関与することが報告されているが、自律神経機能とインスリン分泌能、感受性との関連は明らかにされていない。今回、我々は睡眠の質、睡眠時無呼吸、自律神経機能を定量的に評価し、インスリン分泌能、感受性、抵抗性との関連を横断的に解析した。

3. 研究の方法

当科で進行中のコホート研究(HSCAA Study)に登録した、心血管疾患のリスク因子を1つ以上有する患者のうち、糖尿病と診断されている患者、明らかな悪性腫瘍、末期腎不全、内分泌疾患を有する患者を除いた中で、75gOGTTを施行した399人を対象とした。アクティグラフでのactivity indexが50以上の群をPoor sleep quality (PSQ)とした。アプノモニターで睡眠時無呼吸低呼吸指数(AHI)を、アクティブトレーサでstandard deviation of all normal-to-normal R-R intervals (SDNN)を測定した。75gOGTTを行いインスリン分泌能、感受性、抵抗性の指標を算出した。

4. 研究成果

【結果】対照群と比較してPSQ群でインスリン分泌能の指標であるinsulinogenic indexが有意に低く($r=0.155$, $p<0.01$)、AHIやSDNNを含む他の臨床的因子と独立していた($b=-0.156$, $p<0.01$)。PSQ群と対照群の比較では、インスリン感受性の指標に差はみられなかった。睡眠の質の低下を示す他の指標であるwake after sleep onsetもinsulinogenic indexと有意な負の相関をみとめたが、Total sleep timeは関連をみとめなかった。一方、対照群と比較した睡眠時無呼吸群($r=-0.143$, $p<0.05$)、SDNN低値群($r=-0.150$, $p<0.01$)はインスリン感受性の指標であるBIGTT-Sと有意な負の関連を示した。SDNNとBIGTT-SはPSQや睡眠時無呼吸で調整後も有意な関連を認めた($b=-0.111$, $p<0.05$)。SDNN低値群と高値群の比較では、インスリン分泌能の指標に差はみられなかった。

【考察】これらの結果から睡眠の質低下は2型糖尿病の発症にも関与する膵b細胞機能の独立した予測因子であると考えられた。

この研究で、睡眠時間ではなく睡眠の質が、インスリン感受性ではなくインスリン分泌能と有意に関連することが初めて示された。これまで睡眠時呼吸障害のある患者において、睡眠の質がインスリン感受性と関連することが報告されていたが、本研究では睡眠の質とインスリン感受性との関連はみられなかった。これまでの研究では中等症から重症の睡眠時無呼吸患者が多く含まれていたが、本研究では、軽症の睡眠時無呼吸患者を多く含んでいたことが影響していると考えられた。

基礎研究ではインスリン抵抗性のある肥満患者において自律神経遮断によりインスリン感受性の改善がみられることや、自律神経が膵島のインスリン分泌を調節している交感神経、副交感神経を制御していることが示されており、これらのことから、自律神経機能はインスリン分泌および感受性に関与していると考えられていた。これまでには Heart Rate Variability (HRV) の低下がインスリン分泌能および感受性をともに低下させるという報告が一報あるのみであった。この既報では5分間の心拍数から HRV を算出しているが、本研究では短時間より感度・再現性が高いとされている24時間 HRV を用いており、SDNN 低値はインスリン感受性の低下と有意に関連しているという結果が示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Kakutani-Hatayama Miki, Kadoya Manabu, Morimoto Akiko, Miyoshi Akio, Kosaka-Hamamoto Kae, Kusunoki Yoshiki, Shoji Takuhito, Koyama Hidenori	4. 巻 6
2. 論文標題 Associations of sleep quality, sleep apnea and autonomic function with insulin secretion and sensitivity: HSCAA study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Metabolism Open	6. 最初と最後の頁 100033 ~ 100033
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.metop.2020.100033	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 -

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------