

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：32645
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2019～2021
課題番号：19K07898
研究課題名（和文）糖尿病患者の認知機能低下を予測する新規バイオマーカーの探索とメカニズムの解明

研究課題名（英文）Exploration of novel biomarkers to predict cognitive decline in people with diabetes and elucidation of the mechanisms

研究代表者
鈴木 亮（Suzuki, Ryo）

東京医科大学・医学部・主任教授

研究者番号：20396732
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：糖尿病患者164名の背景因子および合併症の状況と酸化型アルブミン（HNA%）の関連を横断的に検討した。HNA%は年齢、罹病期間、収縮期血圧と正の相関を認め、eGFRと負に相関した。糖尿病神経障害の有無、網膜症の進行、腎症の病期、冠動脈疾患既往のいずれともHNA%は有意な相関を示し、重症度が上がるほどHNA%は増加する傾向がみられた。MMSEの間に有意な関連は認めなかった。大学病院を受診した1型糖尿病225名において、高齢者の割合は全体の36%を占めた。重症低血糖あり群では血清Cペプチド値が有意に低かった。高齢者群では定期外来受診時採血の血糖値低値と重症低血糖既往の関連が乏しかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義
当初の仮説である認知機能との関連は示せなかったが、酸化ストレスの血清バイオマーカーが、代表的な糖尿病合併症である神経障害、網膜症、腎症ならびに冠動脈疾患既往の全てと有意に相関したとする報告は初であり、特に腎機能低下に至っていない患者群でも、神経障害がある場合に有意に高値であったことから、酸化型アルブミンは糖尿病合併症の進行を早期に予測する有用なマーカーとなる可能性がある。インスリン治療を必須とする1型糖尿病は重症低血糖の回避が容易でない。高齢1型糖尿病を対象とした臨床研究は少なく、重症低血糖リスクが高い群の抽出が困難であることを示した。1型糖尿病の高齢化への対応は急を要し、更なる検討を要する。

研究成果の概要（英文）：We investigated 164 diabetic subjects to assess the correlation between oxidized albumin (non-mercaptalbumin, HNA%) and various clinical parameters. HNA% was significantly associated with the severity of multiple complications including neuropathy and nephropathy. No significant association was found between HNA% and MMSE score. We classified 225 type 1 diabetes patients who were treated at a university hospital to assess the current state of aging and the factors associated with severe hypoglycemia (SH). Older patients accounted for 36% of all patients. In the patients who experienced SH, the serum C-peptide levels were lower than those without SH. Older patients indicated poor association between low blood glucose levels noted at regular visits and SH episodes.

研究分野：糖尿病

キーワード：酸化型アルブミン 糖尿病合併症 高齢1型糖尿病

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

20 世紀以降の医療水準向上に伴い、他国に先駆けて超高齢社会となった日本において、代表的な加齢関連疾患である糖尿病と並んで認知症の患者数増加は切実な社会問題であり、2015 年政府は省庁横断で認知症に取り組む「認知症施策推進総合戦略(新オレンジプラン)」を策定した。2012 年の時点で推定 462 万人であった認知症患者数は、各年齢層での認知症有病率が一定であると仮定した場合 2025 年に 625 万人、「認知症ハイリスク疾患」の頻度が上昇すると仮定した場合 730 万人まで急増すると予測されている。この「認知症ハイリスク疾患」とは糖尿病のことで、糖尿病患者が認知症を合併するリスクは健常者のおよそ 2 倍であることが国内外の疫学研究から明らかになっている。従来の糖尿病発症予防に加えて、合併症としての認知症予防の観点から、糖尿病が中枢神経系に与える影響とそのメカニズムを解明することは今日的に極めて重要な課題である。

2. 研究の目的

本研究は、参加同意の得られた糖尿病患者を対象に、認知機能検査の結果と脳ステロール代謝や酸化ストレス等を反映する新規血液バイオマーカーの関連を評価し、2 年間の追跡によって観察される認知機能の変化および血管合併症の進行と関連する指標を探索し、培養細胞や遺伝子操作マウス、糖尿病モデルマウスを用いて候補分子が認知機能に影響するメカニズムを解明することを目的とする。

3. 研究の方法

【臨床研究としてのデータ収集】

- (1) 同意を得られた糖尿病入院患者を対象に、MMSE および MoCA-J による認知機能評価を行い、臨床情報に関するデータベースを構築する。脳ステロール代謝に関連する 24-OHC、27-OHC や酸化ストレスを反映する酸化型アルブミン (HNA%) など新規マーカーの測定を行う。
- (2) 登録済みの糖尿病患者に対し、MMSE によるフォローアップ評価を行う。
- (3) 血管合併症のステージングを行う。2 年間追跡後の MMSE の変化と、HNA%をはじめとする候補予測マーカーの関連を評価する。
- (4) 大学病院を受診する 1 型糖尿病患者を対象とし、高齢化率の実態を調査するとともに、重症低血糖と関連する因子について検討を行う。
- (5) 2 型糖尿病治療のために通院し糖尿病治療薬を使用していると回答した 20 歳以上の成人を対象に Web 調査を実施し、治療満足度および服薬アドヒアランスに関連する因子をロジスティック回帰分析により解析する。

【基礎研究による検討】

- (1) すでに保有している SCAP flox マウスならびに作成済みの SREBP-2 flox マウスから初代培養ニューロンならびにアストロサイトを単離し、ウイルスベクターを用いて Cre リコンビナーゼを発現誘導し、それぞれの欠損細胞を作成する。作成した SCAP 欠損または SREBP-2 欠損ニューロンまたはアストロサイトに対して 27-OHC を添加し、高グルコースおよび低グルコース等様々な培地条件で、27-OHC や糖の取り込み、細胞毒性、突起長等の形態、細胞機能に関する検討をおこなう。
- (2) 有意な変化を認める場合、マイクロアレイ解析で変動を網羅的に調べ、影響を受けた可能性の高い経路を探索する。結果に基づき作成したニューロン特異的またはアストロサイト特異的な SCAP/SREBP-2 欠損マウス個体に対し 27-OHC を投与した後、行動実験を行い、認知機能への影響を評価する。
- (3) STZ 投与や db/db マウスなどの糖尿病モデルマウス、反復低血糖モデルマウスに対して、同様の実験を行う。

4. 研究成果

【臨床研究】

- (1) 研究参加の同意を得た糖尿病患者 164 名の早朝採血を行い、患者の背景因子および合併症の状況と HNA%の関連を横断的に検討した。HNA%は年齢、罹病期間、収縮期血圧など動脈硬化を引き起こすとされる因子と正の相関を認め、eGFR と負に相関した。多変量解析では eGFR、BMI、GA/HbA1c 比が特に HNA%に影響すると考えられた。糖尿病神経障害の有無、網膜症の進行、腎症の病期、冠動脈疾患既往のいずれとも HNA%は有意な相関を示し、重症度が上がるほど HNA%は増加する傾向がみられた (図 1)。

また、合併症重症度を目的変数とした多変量解析では網膜症および腎症において、血圧とHNA%が重症度を規定する因子として有用であった。HNA%とMMSEの間に有意な関連は認めなかった。本研究成果は論文として発表した (Metabolism Open 6:100032, 2020)。

(2) 大学病院を受診した1型糖尿病225名を年齢で層別化し、高齢化の実態と重症低血糖既往に関連する因子について検討を行った。高齢者の割合は全体の36.0%を占めた。75歳以上群では他の年齢群と比較してHbA1cが有意に高値であった。

重症低血糖あり群では重症低血糖なし群と比較して血清Cペプチド値が有意に低かった。高齢者群では定期外来受診時採血の血糖値低値と重症低血糖既往の関連が乏しかった。本結果から、1型糖尿病では内因性インスリン分泌能の枯渇が重症低血糖と関連すると考えられるが、高齢1型糖尿病では重症低血糖リスクが高い群の抽出が困難であった。本研究成果は論文として発表した (糖尿病 64:479-486, 2021)。

(3) 2型糖尿病患者の治療満足度および服薬アドヒアランスに関連する因子を探索するためWebアンケート調査を実施した。対象は20歳以上の、2型糖尿病治療のために通院し糖尿病治療薬を使用していると回答した者とし、1000名から有効回答を得た。治療満足度および服薬アドヒアランスに関連する因子をロジスティック回帰分析により探索した。治療満足度と正に関連する因子は、年齢、男性、世帯年収400万円以上および糖尿病治療薬についての理解であった。服薬アドヒアランスに対して、年齢および世帯年収400万円以上が正の関連を示し、基本的ADL項目に1つ以上支障があることおよび就業していることが負の関連を示した。治療満足度は服薬アドヒアランスと正に関連する傾向を認めた。これらの結果から治療満足度や服薬アドヒアランスに影響しうる患者背景を考慮した教育や指導の重要性が示唆された。本研究結果は論文として発表した (Diabetes Therapy 12:2343-2358, 2021)。

(4) 高齢でフレイルを伴う患者における糖尿病患者の血清亜鉛濃度と糖尿病治療薬との相関を検討した。1033人の患者を対象とし、eGFR 60未満の337人を除外した。低亜鉛血症を糖尿病患者の43.8%で認めた。血清亜鉛濃度はメトホルミンを服用していない患者よりもメトホルミンで治療されている患者で有意に高かった。メトホルミンは血清亜鉛濃度と用量依存的な相関関係を認めた。本研究結果は論文として発表した (Diabetology International 13:177-187, 2022)。

【基礎研究】

(1) SCAP欠損アストロサイトにおける糖取り込み能測定的基础検討を行った。期間中にマウス実験を行う施設間の搬送準備として、一時実験を中断し胚採取の方針とした。マウス飼育施設の移転ならびに新型コロナウイルス感染症による実験停止の影響で、遺伝子操作マウスの解析が困難であった。

(2) 糖尿病と認知機能の関係を探索する新規モデルとして、OMD (Offspring from Mother with Diabetes)モデルを確立した。STZ投与により持続的高血糖をきたしたメスマウス個体をオスと交配し、得られた子の認知機能および代謝関連機能を評価したところ、興味深い結果が得られた。共同研究として論文投稿中である。

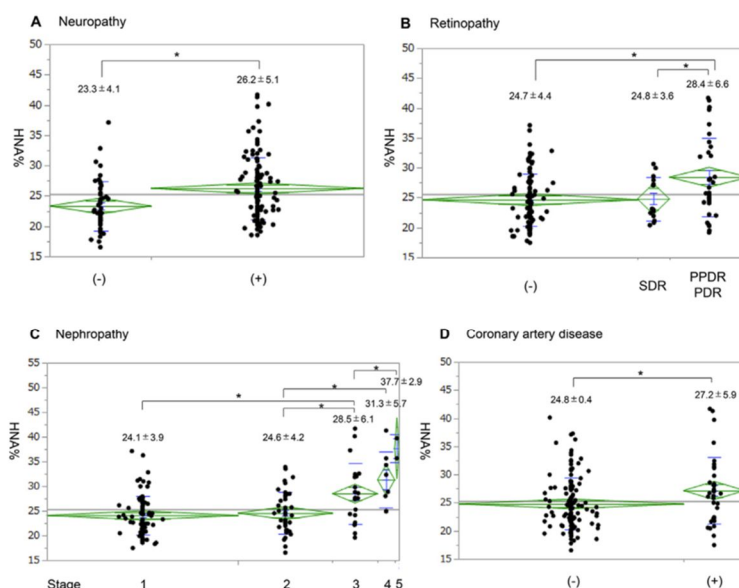


図1 糖尿病合併症とHNA%の関係

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 1件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Suzuki Ryo, Saita Shun, Nishigaki Nobuhiro, Kisanuki Koichi, Shimasaki Yukio, Mineyama Tomoka, Odawara Masato	4. 巻 12
2. 論文標題 Factors Associated With Treatment Adherence and Satisfaction in Type 2 Diabetes Management in Japan: Results From a Web-Based Questionnaire Survey	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diabetes Therapy	6. 最初と最後の頁 2343 ~ 2358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13300-021-01100-3	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 Shigiyama Fumika, Liu Lei, Nordahl Helene, Suzuki Ryo, Yamamoto Yuiko, Hirose Takahisa	4. 巻 12
2. 論文標題 A Real-World, Prospective, Non-interventional Study of Adults with T2D Switching to IDegAsp from Glargine U100 or U300 in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diabetes Therapy	6. 最初と最後の頁 2405 ~ 2421
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13300-021-01117-8	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 該当する
1. 著者名 Yokote Koutaro, Suzuki Ryo, Gouda Maki, Iijima Hiroaki, Yamazaki Akiko, Inagaki Masaya	4. 巻 12
2. 論文標題 Association between glycemic control and cardiovascular events in older Japanese adults with diabetes mellitus: An analysis of the Japanese medical administrative database	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 2036 ~ 2045
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13575	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 Kato Asuka, Fujimaki Yuko, Fujimori Shin, Isogawa Akihiro, Onishi Yukiko, Suzuki Ryo, Ueki Kohjiro, Yamauchi Toshimasa, Kadowaki Takashi, Hashimoto Hideki	4. 巻 11
2. 論文標題 Associations between diabetes duration and self-stigma development in Japanese people with type 2 diabetes: a secondary analysis of cross-sectional data	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e055013 ~ e055013
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2021-055013	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 Sakurai Mamoru, Sasaki Junko, Suwanai Hirotsugu, Shikuma Jumpei, Ito Rokuro, Odawara Masato, Miwa Takashi, Suzuki Ryo	4. 巻 13
2. 論文標題 A cross-sectional study of the correlation between diabetic therapy and serum zinc concentrations	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diabetology International	6. 最初と最後の頁 177 ~ 187
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13340-021-00521-6	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 Kato Asuka, Fujimaki Yuko, Fujimori Shin, Isogawa Akihiro, Onishi Yukiko, Suzuki Ryo, Ueki Kohjiro, Yamauchi Toshimasa, Kadowaki Takashi, Hashimoto Hideki	4. 巻 10
2. 論文標題 How self-stigma affects patient activation in persons with type 2 diabetes: a cross-sectional study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e034757 ~ e034757
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2019-034757	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 Kato Asuka, Yoshiuchi Kazuhiro, Fujimaki Yuko, Fujimori Shin, Kobayashi Yuka, Yamada Tomohide, Kobayashi Masatoshi, Izumida Yoshihiko, Suzuki Ryo, Yamauchi Toshimasa, Kadowaki Takashi	4. 巻 10
2. 論文標題 Understanding the experiences of long-term maintenance of self-worth in persons with type 2 diabetes in Japan: a qualitative study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e034758 ~ e034758
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2019-034758	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 Amemiya Ayumi, Noguchi Hiroshi, Oe Makoto, Takehara Kimie, Ohashi Yumiko, Suzuki Ryo, Yamauchi Toshimasa, Kadowaki Takashi, Sanada Hiromi, Mori Taketoshi	4. 巻 20
2. 論文標題 Factors Associated with Callus Formation in the Plantar Region through Gait Measurement in Patients with Diabetic Neuropathy: An Observational Case-Control Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sensors	6. 最初と最後の頁 4863 ~ 4863
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/s20174863	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 Toda G, Soeda K, Okazaki Y, Kobayashi N, Masuda Y, Arakawa N, Suwanai H, Masamoto Y, Izumida Y, Kamei N, Sasako T, Suzuki R, Kubota T, Kubota N, Kurokawa M, Tobe K, Noda T, Honda K, Accilli D, Yamauchi T, Kadowaki T, Ueki K	4. 巻 79
2. 論文標題 Insulin- and Lipopolysaccharide-Mediated Signaling in Adipose Tissue Macrophages Regulates Postprandial Glycemia through Akt-mTOR Activation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Cell	6. 最初と最後の頁 43 ~ 53.e4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molcel.2020.04.033	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 Kobayashi Y, Suzuki R, Yasukawa K, Oba K, Yamauchi T, Yatomi Y, Kadowaki T	4. 巻 6
2. 論文標題 Oxidized albumin in blood reflects the severity of multiple vascular complications in diabetes mellitus.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Metabolism Open	6. 最初と最後の頁 100032
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.metop.2020.100032	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 Abe H, Shikuma J, Suwanai H, Sano K, Okumura T, Kan K, Takahashi T, Miwa T, Suzuki R, Odawara M	4. 巻 19
2. 論文標題 Assessing hypoglycemia frequency using flash glucose monitoring in older Japanese patients with type 2 diabetes receiving oral hypoglycemic agents.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Geriatr Gerontol Int	6. 最初と最後の頁 1030-1035
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.13765	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 Takenoshita N, Shimizu S, Kanetaka H, Sakurai H, Suzuki R, Miwa T, Odawara M, Ishii K, Shimada H, Higuchi M, Suhara T, Hanyu H	4. 巻 71
2. 論文標題 Classification of Clinically Diagnosed Alzheimer's Disease Associated with Diabetes Based on Amyloid and Tau PET Results.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Alzheimers Dis	6. 最初と最後の頁 261-271
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-190620	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 T, Suwanai H, Shikuma J, Suzuki R, Yamanaka T, Odawara M, Inazu M	4. 巻 21
2. 論文標題 Protein kinase C promotes choline transporter like protein 1 function via improved cell surface expression in immortalized human hepatic cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol Med Rep	6. 最初と最後の頁 777-785
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mmr.2019.10894	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 森田 あい、鈴木 亮、青山 倫久、山内 敏正、門脇 孝	4. 巻 64
2. 論文標題 大学病院を受診する1型糖尿病患者の単施設実態調査～高齢化の実態と重症低血糖に影響を及ぼす因子の検討～	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 糖尿病	6. 最初と最後の頁 479～486
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11213/tonyoby.64.479	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13件(うち招待講演 10件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Ryo Suzuki
2. 発表標題 Is strict glycaemic control meaningless for the elderly?: No
3. 学会等名 International Diabetes Federation Congress 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小林由佳、鈴木亮、門脇孝、山内敏正
2. 発表標題 糖尿病診療で優先的に認知症スクリーニング検査を考慮すべきハイリスク群の探索
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 鈴木亮
2. 発表標題 フレイルを考慮した高齢者糖尿病の治療
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木亮
2. 発表標題 高齢者糖尿病の認知機能低下予防
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木亮
2. 発表標題 高齢者糖尿病の認知機能障害
3. 学会等名 第73回日本栄養・食糧学会大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木亮
2. 発表標題 高齢者糖尿病の課題 フレイル/認知症
3. 学会等名 第34回日本糖尿病合併症学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木亮、小林由佳、安川恵子、大庭幸治、山内敏正、矢富裕、門脇孝
2. 発表標題 血中酸化型アルブミン高値は糖尿病合併症の進行状態と関連する
3. 学会等名 第54回日本成人病（生活習慣病）学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鈴木亮
2. 発表標題 高齢者糖尿病の特徴と治療
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鈴木亮、齋田瞬、西垣信裕、木佐貫幸一、峯山智佳、嶋崎幸生、小田原雅人
2. 発表標題 Webアンケート調査による2型糖尿病患者の治療満足度と服薬アドヒアランスに関連する因子の解析
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鈴木亮
2. 発表標題 高齢者糖尿病診療のアップデート
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会年次学術総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木亮
2. 発表標題 糖尿病と脳
3. 学会等名 第187回東京医科大学医学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木亮
2. 発表標題 高齢糖尿病患者における認知症の実際と課題
3. 学会等名 第36回日本糖尿病合併症学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木亮
2. 発表標題 高齢者糖尿病の管理と注意点
3. 学会等名 第56回糖尿病学の進歩（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔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	青山 倫久 (Aoyama Tomohisa) (50645538)	東京大学・医学部附属病院・助教 (12601)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	小林 由佳 (Kobayashi Yuka)	東京大学・医学部附属病院 (12601)	
研究協力者	森田 あい (Morita Ai)	東京大学・医学部附属病院 (12601)	
研究協力者	李 国キョウ (Li Guojiao)	東京大学・医学部附属病院 (12601)	
研究協力者	佐々木 順子 (Sasaki Junko)	東京医科大学・医学部 (32645)	
研究協力者	櫻井 衛 (Sakurai Mamoru)	東京医科大学・医学部 (32645)	

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