

機関番号：17102

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20591063

研究課題名 (和文) 地域住民における糖尿病発症遺伝子に関する追跡研究：久山町研究

研究課題名 (英文) SNPs derived from diabetes GWAS and incidence of diabetes in a general population: the Hisayama Study

研究代表者

土井 康文 (YASUFUMI DOI)

九州大学・病院・助教

研究者番号：00419566

研究成果の概要 (和文)：【目的】福岡県久山町の追跡調査において、糖尿病ゲノムワイド関連解析で同定された1塩基多型と糖尿病発症との関係を検討した。【対象】2002年に久山町の健診で75gOGTTを受けた40歳以上の住民のうち、糖尿病がない2,231名を対象とした。7年間の追跡で228名の糖尿病発症をみた。【結果】性・年齢調整で糖尿病発症と有意に関連する遺伝子は *CDKAL1*、*CDKN2A/2B*、*DCD*、*FTO*、*KCNQ1*、*HNF4A* で、1リスク多型に対する相対危険は有意であった。6つの遺伝子リスク多型の合計数で4群に分けると、多変量調整した糖尿病発症の相対危険は0-4個に比べ、5個1.8、6個2.0、7個以上3.1と有意に上昇した。(全て $P < 0.001$)。ROC解析では、リスク多型数を含むモデルの曲線下面積 (0.732) は調整因子のみのモデル (0.706) に比べ有意に大きかった ($P = 0.008$)。【結論】6つの遺伝子リスク多型の合計数は既存の危険因子と独立して糖尿病発症の予測能を改善した。

研究成果の概要 (英文)：Objective: Few prospective studies have examined the association between SNPs derived from GWAS of diabetes and the incidence of diabetes in general populations. Methods: A total of 2,231 community-dwelling Japanese individuals aged 40 and more without diabetes were followed up for 7 years. During the follow-up, 228 subjects were diagnosed newly diabetes. Results: The age- and sex-adjusted hazard ratios (HRs) for the development of diabetes was significantly higher in subjects with the SNPs on the *CDKAL1*, *CDKN2A/2B*, *DCD*, *FTO*, *KCNQ1* and *HNF4A* genes. When divided into four groups, namely 0-4, 5, 6, 7 and more, according to the number of risk polymorphisms in the six genes, the multivariable adjusted-HRs for the development of diabetes significantly increased if subjects had five and more risk polymorphisms compared to individuals who had 0-4 risk polymorphisms (6 risk polymorphisms: adjusted HR=1.8; 6 risk polymorphisms: adjusted HR=2.0; 7 and more risk polymorphisms: adjusted HR=3.1). The area under the receiver operating characteristic curve significantly increased by adding the number of risk polymorphisms to the model including other potential risk factors (0.732) compared with those of other potential risk factors only (0.706) (p for difference in the area = 0.008). In conclusion, the number of risk polymorphisms was a significant risk factor for the development of diabetes.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,400,000	720,000	3,120,000
2009年度	600,000	180,000	780,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：7207

キーワード：エネルギー・糖質代謝異常

1. 研究開始当初の背景

近年、欧米人や日本人におけるゲノムワイド関連解析 (GWAS) によって、2 型糖尿病に関連する 1 塩基多型 (SNPs) が多数同定されている。しかし、これまで日本人における前向きな追跡研究でこれらの SNPs と糖尿病発症の関係を検討した報告はない。

2. 研究の目的

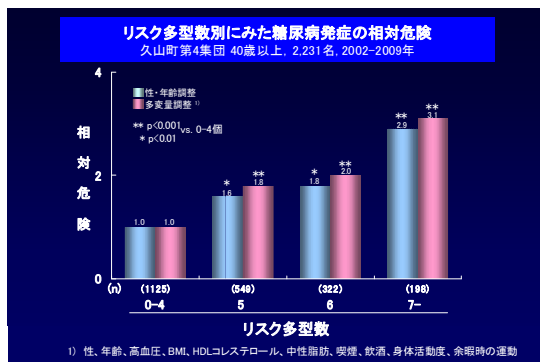
福岡県久山町の地域住民における追跡調査の成績で、GWAS で同定された SNPs と糖尿病発症の関係を検討した。

3. 研究の方法

2002 年に久山町の循環器健診で 75g 経口糖負荷試験を受けた 40 歳以上の住民のうち糖尿病がない 2,231 名を対象とした。インバーダーアッセイにて *ADAM30*, *ADAMTS9*, *CDC123*, *CAMK1D*, *CDKAL1*, *CDKN2A/2B*, *DCD*, *ENPP1*, *EXT2/ALX4*, *FTO*, *FLJ39370*, *G6PC2-ABCB11*, *HNF4A*, *IDE/KIF11/HHEX*, *IGF2BP2*, *INS*, *JAZF1*, *KCNJ11*, *KCNQ1*, *LOC387761*, *MTNR1B*, *NRF1*, *PKN2*, *PPARG*, *RAPGEF1*, *SLC30A8*, *TCF7L2*, *TP53*, *TSPAN8/LGR5*, *VEGFA*, *WFS1*, *HNF4A* 上の SNPs を測定した。7 年間の追跡によって 228 名の新規糖尿病発症をみた。

4. 研究成果

性・年齢調整後に糖尿病発症と有意な関連を示した SNPs は *CDKAL1*, *CDKN2A/2B*, *DCD*, *FTO*, *KCNQ1*, *HNF4A* 上に存在した。この 6 つの遺伝子のリスク多型の合計数で 0-4 個、5 個、6 個、7 個以上の 4 群にわけると、糖尿病発症の相対危険は、年齢、性、高血圧、BMI、HDL コレステロール、中性脂肪、飲酒、喫煙、身体活動度、余暇時の運動の多変量調整後、0-4 個に比べ、5 個 1.8、6 個 2.0、7 個以上 3.1 と有意に上昇した。



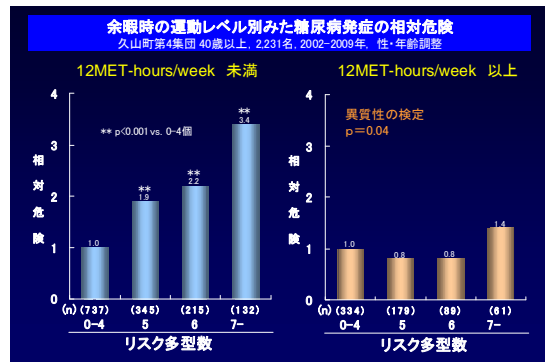
Receiver operating characteristic 解析によって曲線下面積を比較すると、上記の調整因子のみのモデル (0.706) に比べ、リスク多型の合計数を含むモデル (0.732) では有意に曲線下面積が大きく (P=0.008) 糖尿病発症の予測能が高かった。

さらに年齢 (40 歳-54 歳、55 歳以上)、性、BMI レベル (23kg/m² 未満、23kg/m² 以上)、飲酒、喫煙、身体活動の有無で層別を行うと、年齢と身体活動に交互作用を認め、それ以外では交互作用を認めなかった。

つまり 55 歳以上の群に比べ 40-54 歳の群ではリスク多型の合計数と糖尿病発症の関係が有意に強かった (P<0.05)。

また、身体活動低値の群に比べ身体活動が活発な群ではリスク多型の合計数と糖尿病発症の関係が有意に弱かった (P<0.05)。

余暇時の運動のレベルを Mets-hour/week で定量化すると、12Mets-hour/week 未満と比べ 12Mets-hour/week 以上の群では、リスク多型の合計数と糖尿病発症の関係が有意に弱くなった (P<0.05)。



6 つの遺伝子リスク多型の合計数は既存の危険因子と独立して糖尿病発症の予測能を改善した。身体活動度が高いまたは余暇時の運動 (12Mets-hour/week) 以上の集団ではリスク多型の合計数は、糖尿病発症との関連を認めなかったことより、余暇時の運動 (12MET-hours/week) 以上を行うとリスク多型数が集積しても、糖尿病発症が予防できる可能性が示唆される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 21 件)

1. Yonemoto K, Doi Y, Hata J, Ninomiya T, Fukuhara M, Ikeda F, Mukai N, Iida M, Kiyohara Y: Body mass index and stroke incidence in a Japanese community: the Hisayama study. *Hypertens Res* 34:274-279, 2011

2. Hata J, Doi Y, Ninomiya T, Fukuhara M, Ikeda F, Mukai N, Hirakawa Y, Kitazono T, Kiyohara Y: Combined effects of smoking and hypercholesterolemia on the risk of stroke and coronary heart disease in Japanese: the Hisayama study. *Cerebrovasc*

3. Sekita A, Ninomiya T, Tanizaki Y, Doi Y, Hata J, Yonemoto K, Arima H, Sasaki K, Iida M, Iwaki T, Kanba S, Kiyohara Y: Trends in prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia in a Japanese community: the Hisayama Study. *Acta Psychiatr Scand* 122:319-325, 2010

4. Nakano T, Ninomiya T, Sumiyoshi S, Fujii H, Doi Y, Hirakata H, Tsuruya K, Iida M, Kiyohara Y, Sueishi K: Association of kidney function with coronary atherosclerosis and calcification in autopsy samples from Japanese elders: the Hisayama study. *Am J Kidney Dis* 55:21-30, 2010

5. Nagata M, Ninomiya T, Doi Y, Yonemoto K, Kubo M, Hata J, Tsuruya K, Iida M, Kiyohara Y: Trends in the prevalence of chronic kidney disease and its risk factors in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Nephrol Dial Transplant* 25:2557-2564, 2010

6. Matsushita T, Umeno J, Hirakawa Y, Yonemoto K, Ashikawa K, Amitani H, Ninomiya T, Hata J, Doi Y, Kitazono T, Iida M, Nakamura Y, Kiyohara Y, Kubo M: Association study of the polymorphisms on chromosome 12p13 with atherothrombotic stroke in the Japanese population. *J Hum Genet* 55:473-476, 2010

7. Matsushita T, Ashikawa K, Yonemoto K, Hirakawa Y, Hata J, Amitani H, Doi Y, Ninomiya T, Kitazono T, Ibayashi S, Iida M, Nakamura Y, Kiyohara Y, Kubo M: Functional SNP of ARHGEF10 confers risk of atherothrombotic stroke. *Hum Mol Genet* 19:1137-1146, 2010

8. Maebuchi D, Arima H, Doi Y, Ninomiya T, Yonemoto K, Tanizaki Y, Kubo M, Hata J, Matsumura K, Iida M, Kiyohara Y: QT interval prolongation and the risks of stroke and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama study. *Hypertens Res* 33:916-921, 2010

9. Kawamura R, Doi Y, Osawa H, Ninomiya T, Hata J, Yonemoto K, Tanizaki Y, Iida M, Makino H, Kiyohara Y: Circulating resistin is increased with decreasing renal function in a general Japanese population:

the Hisayama Study. *Nephrol Dial Transplant* 25:3236-3240, 2010

10. Hata J, Doi Y, Ninomiya T, Tanizaki Y, Yonemoto K, Fukuhara M, Kubo M, Kitazono T, Iida M, Kiyohara Y: The effect of metabolic syndrome defined by various criteria on the development of ischemic stroke subtypes in a general Japanese population. *Atherosclerosis* 210:249-255, 2010

11. Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Fukuhara M, Yonemoto K, Iwase M, Iida M, Kiyohara Y: Impact of glucose tolerance status on development of ischemic stroke and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama study. *Stroke* 41:203-209, 2010

12. Osawa H and Doi Y, Makino H, Ninomiya T, Yonemoto K, Kawamura R, Hata J, Tanizaki Y, Iida M, Kiyohara Y: Diabetes and hypertension markedly increased the risk of ischemic stroke associated with high serum resistin concentration in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Cardiovasc Diabetol* 8:60, 2009

13. Mukai N, Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Yonemoto K, Iwase M, Iida M, Kiyohara Y: Impact of metabolic syndrome compared with impaired fasting glucose on the development of type 2 diabetes in a general Japanese population: the Hisayama study. *Diabetes Care* 32:2288-2293, 2009

14. Matsushita T, Kubo M, Yonemoto K, Ninomiya T, Ashikawa K, Liang B, Hata J, Doi Y, Kitazono T, Ibayashi S, Iida M, Kiyohara Y, Nakamura Y: Lack of association between variations of PDE4D and ischemic stroke in the Japanese population. *Stroke* 40:1245-1251, 2009

15. Matsui Y, Tanizaki Y, Arima H, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T, Sasaki K, Iida M, Iwaki T, Kanba S, Kiyohara Y: Incidence and survival of dementia in a general population of Japanese elderly: the Hisayama study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80:366-370, 2009

16. Imamura T, Doi Y, Arima H, Yonemoto K, Hata J, Kubo M, Tanizaki Y, Ibayashi S, Iida M, Kiyohara Y: LDL cholesterol and the development of stroke subtypes and

coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama study. Stroke 40:382-388, 2009

17. Ikeda F, Doi Y, Yonemoto K, Ninomiya T, Kubo M, Shikata K, Hata J, Tanizaki Y, Matsumoto T, Iida M, Kiyohara Y: Hyperglycemia increases risk of gastric cancer posed by Helicobacter pylori infection: a population-based cohort study. Gastroenterology 136:1234-1241, 2009

18. Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Yonemoto K, Tanizaki Y, Arima H, Liu Y, Rahman M, Iida M, Kiyohara Y: Seroprevalence of herpes simplex virus 1 and 2 in a population-based cohort in Japan. J Epidemiol 19:56-62, 2009

19. Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Yonemoto K, Arima H, Kubo M, Tanizaki Y, Iwase M, Iida M, Kiyohara Y: Proposed criteria for metabolic syndrome in Japanese based on prospective evidence: the Hisayama study. Stroke 40:1187-1194, 2009

20. Arima H, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Tanizaki Y, Fukuhara M, Matsumura K, Iida M, Kiyohara Y: Development and validation of a cardiovascular risk prediction model for Japanese: the Hisayama study. Hypertens Res 32:1119-1122, 2009

21. Arima H, Tanizaki Y, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Fukuhara M, Matsumura K, Iida M, Kiyohara Y: Impact of blood pressure levels on different types of stroke: the Hisayama study. J Hypertens 27:2437-2443, 2009

[学会発表] (計 9 件)

1. 土井康文, 清原裕: 糖尿病と動脈硬化: 久山町研究, 第 45 回 糖尿病学の進歩, 2011 年 2 月 19 日, 福岡

2. 土井康文, 清原裕: 新たなバイオマーカーと虚血性心疾患の発症リスク: 久山町研究, 第 58 回 日本心臓病学会学術集会, 2010 年 9 月 19 日, 東京

3. 土井康文, 清原裕: 急増する代謝性疾患が脳梗塞発症に及ぼす影響: 久山町研究, 第 35 回日本脳卒中学会総会, 2010 年 4 月 15 日, 盛岡

4. Yasufumi Doi, Yutaka Kiyohara: Impact of Diabetes on the Development of Coronary Heart Disease in a General Japanese Population: the Hisayama Study, The 74th Annual Scientific Meeting of Japanese Circulation Society, March 7, 2010, Kyoto

5. 土井康文, 清原裕: 地域住民における肥満が心血管病発症に及ぼす影響: 久山町研究, 第 16 回 日本未病システム学会学術総会, 2010 年 10 月 31 日, 大阪

6. 土井康文, 清原裕: メタボリックシンドロームと生活習慣病: 久山町研究, 第 68 回 日本公衆衛生学会総会, 2010 年 10 月 22 日, 奈良

7. 土井康文, 清原裕: メタボリックシンドロームと心血管病および糖尿病発症との関係: 久山町研究, 第 30 回 日本肥満学会, 2010 年 10 月 9 日, 浜松

8. Yasufumi Doi, Yutaka Kiyohara: Change in Atherosclerotic Diseases in Japan and its Perspective from the Hisayama Study, The 41st Annual Scientific Meeting of the Japan Atherosclerosis Society, July 18, 2009, Shimonoseki

9. Yasufumi Doi, Yutaka Kiyohara: Epidemiology of Diabetes and Cardiovascular Diseases -Strategy for its Prevention- From the Hisayama Study, The 52nd Scientific Session of the Japanese Diabetes Society, May 22, 2009, Osaka

[図書] (計 1 件)

1. 清原 裕, 土井康文: 2 型糖尿病の発症予防. 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2010, 糖尿病学会編, pp269-279, 南江堂, 東京, 2010

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

土井康文 (Doi Yasufumi)
九州大学・病院・助教
研究者番号：00419566

(2) 研究分担者

久保充明 (Kubo Michiaki)
独立行政法人理化学研究所・横浜研究所ゲ
ノム医科学研究センター・副センター長
研究者番号：30442958

(3) 連携研究者

清原 裕 (Kiyohara Yutaka)
九州大学・医学研究院・教授
研究者番号：80161602