

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：16301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16551

研究課題名（和文）病態に基づく選択的SNPを標的としたインスリン抵抗性疾患個別化予防法の確立

研究課題名（英文）Establishment of precision medicine for insulin resistance targeting selective SNPs related to insulin resistance and secretion.

研究代表者

高門 美沙季（Takakado, Misaki）

愛媛大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：30838032

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）：インスリン抵抗性は2型糖尿病の発症に先行する。加えてインスリン分泌が低下し代償がきかなくなると、血糖値が上昇する。動脈硬化性疾患は、インスリン抵抗性が主体の時期から増加する。本研究では、一般住民2400名を対象とした。数少ないインスリン抵抗性遺伝子レジスチンの一塩基多型（SNP）と、インスリン分泌関連SNPのうち、糖尿病発症に関連する表現型に影響を与えるSNPを同定した。その結果、75gブドウ糖負荷後1時間血糖がインスリン分泌関連SNPのCDKAL1および5年後の耐糖能悪化と関連した。また、不安定プラークである頸動脈低輝度プラークが血中レジスチン高値と関連することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

当研究室では、レジスチンSNP-420のG/G遺伝子型を有すると、C/C型と比べ、2型糖尿病のリスクが約1.8倍になることを報告している。本研究では、レジスチンSNPおよびCDKAL1と表現型を統合し新たな糖代謝異常分類法を確立し、動脈硬化および疾患発症との関連を明らかにした。将来の糖尿病発症、動脈硬化性疾患との関連の強いサブタイプを明らかにすることで、SNPをマーカーとしたインスリン抵抗性関連疾患および動脈硬化症の個別化予防・治療への発展が期待できる。

研究成果の概要（英文）：To investigate the influence of Single nucleotide polymorphisms (SNPs) on the progression of glucose intolerance, we analyzed 2400 general Japanese population in the Toon Genome study. We analyzed the risk genotypes of SNPs including resistin which is reported to be associated with type 2 diabetes. We showed that 1-hour plasma glucose levels during a 75-g oral glucose tolerance test are potential predictors of developing glucose intolerance. Risk alleles of CDKAL1 gene polymorphism were associated with aggravation of 1-hour plasma glucose levels. We also found that carotid artery unstable plaque was associated with high resistin levels.

研究分野：糖尿病学・臨床検査医学

キーワード：インスリン抵抗性 インスリン分泌 動脈硬化 遺伝子 SNP

1. 研究開始当初の背景

インスリン抵抗性とは、血糖値を下げるホルモンであるインスリンの“効き”が悪いことを言う。インスリン抵抗性は2型糖尿病発症の10年以上前に先行する(図1)。インスリン分泌が代償している限り血糖値は正常であり、分泌が低下し代償がきかなくなると糖尿病が発症する。また、合併症である動脈硬化性疾患は、糖尿病発症以前の、インスリン抵抗性を主体とした軽度の耐糖能異常の時期から増加する。すなわち、糖尿病と動脈硬化性疾患発症を早期に予知するには、血糖値が上がってからでは遅く、先行するインスリン抵抗性とインスリン分泌を標的とする必要がある。

これらを予測するDNAマーカーとしては一塩基多型(SNP)が最適である。これまで全ゲノム関連解析(GWAS)により400以上の2型糖尿病感受性SNPが同定されたが、ほとんどがインスリン分泌に関わるものであり、遺伝的リスクスコア(genetic risk score: GRS)として定量化できる。一方、インスリン抵抗性に関連するものはほとんど見つからない。レジスチンは、数少ないインスリン抵抗性関連遺伝子である。申請者らは、世界に先駆けて、レジスチン遺伝子転写調節領域のSNP-420が、2型糖尿病リスクを高めることを見出した(Am J Hum Genet 2004)。

現在用いられているGRSは、すべてインスリン分泌低下のSNPを元に計算されるため、2型糖尿病発症予知のAUC ROCは0.6程度と精度が悪い。これらを克服するには、インスリン抵抗性SNPを統合して解析する必要がある。また、2型糖尿病は血糖値のみで診断されており、インスリン抵抗性や分泌は考慮されていない。そのため、インスリン抵抗性と分泌により規定される表現型のうち、どのサブタイプが糖尿病や動脈硬化性疾患発症のリスクを高めるかは、不明である。

本研究は、インスリン抵抗性・分泌の遺伝因子と表現型を統合した糖代謝異常分類を確立しようという、新たな試みである。インスリン抵抗性・分泌の遺伝因子や表現型には人種差があるため、日本人での解析が必要である。2000人以上の一般住民において、ブドウ糖負荷試験と頸動脈エコーを前向きに繰り返し行っているコホートはほとんどない。

2. 研究の目的

本研究では、インスリン抵抗性・分泌の遺伝因子と表現型を統合した新たな糖代謝異常分類を確立し、糖尿病・動脈硬化性疾患を早期に予知することを目的とする。そのために、以下のことを明らかにする。

- (1) 一般住民において、インスリン抵抗性関連遺伝子と、インスリン分泌関連SNPを用いた遺伝的リスクスコア(GRS)の両面から遺伝素因を定量化する。インスリン抵抗性・分泌の表現型を細分類し、遺伝因子との関連を同定する。また、環境因子との相互作用の有無を検討する。
- (2) 同定した遺伝因子・表現型の各サブタイプによる、5年後、10年後のインスリン抵抗性・分泌の悪化、糖尿病発症の違いを明らかにする。
- (3) 同様に、5年後、10年後に頸動脈エコーを施行し、動脈硬化進展の差を解明する。これにより、遺伝因子・表現型を標的とした糖尿病・動脈硬化性疾患の個別化予防戦略を確立する。

3. 研究の方法

当研究室は、一般住民約2400名のコホートを有し、フォローアップを継続している。一般的な健診項目の他、ほぼ全例に75gブドウ糖負荷試験を行い、0、1、2時間の血糖値及びインスリン値を測定した。また、ほぼ全例に頸動脈エコー、CAVI・AIによる脈管機能や中心動脈血圧、家庭血圧測定を行い、動脈硬化を評価した。SNPはTaqMan法でタイピングした。

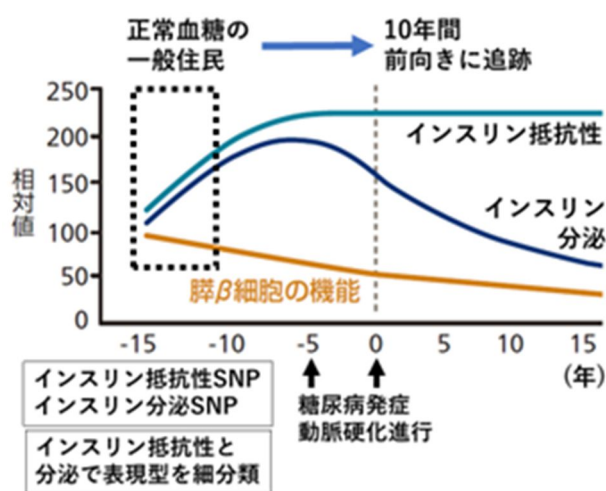


図1、糖尿病と動脈硬化性疾患を早期に予知するため、先行するインスリン抵抗性と分泌を標的とする

- (1) 一般住民において、インスリン抵抗性関連遺伝子と、インスリン分泌関連 SNP を用いて遺伝素因を定量化し、インスリン抵抗性・分泌の表現型を細分類する。各表現型に影響を与える SNP を、機械学習を用いて同定する。
- (2) 遺伝因子・表現型の各サブタイプによる、5 年後、10 年後のインスリン抵抗性・分泌の悪化、糖尿病発症の違いを解析する。
- (3) 5 年後、10 年後の頸動脈エコーのデータを用いて、動脈硬化進展の差を解析する。また、本集団では、認知機能検査やサルコペニアの評価も行っており、あわせて解析する。初回健診から 5 年後、10 年後の虚血性心疾患、脳梗塞など疾患発症との関連も解析する。

4 . 研究成果

一般住民 2400 名のうち、約 1600 名が 75g ブドウ糖負荷試験で正常型と判定された。5 年後、10 年後の耐糖能悪化を前向きに調査し、インスリン分泌低下、インスリン抵抗性、インスリン分泌遅延の要素を組み合わせ、表現型を分類した。機械学習およびロジスティック回帰分析の結果、75g ブドウ糖負荷後 1 時間血糖が、5 年後の耐糖能悪化と強く関連した。また、75g ブドウ糖負荷後 1 時間血糖は、インスリン分泌関連 SNP である CDKAL1 と関連した。さらに、不安定プラークである頸動脈低輝度プラークが、血中レジスチン高値と関連することを見出した。

インスリン抵抗性・分泌の遺伝因子と表現型を統合し、新たな糖代謝異常分類を確立することで、将来の糖尿病発症、動脈硬化性疾患との関連の強いサブタイプを明らかにし、SNP をマーカーとしたインスリン抵抗性関連疾患および動脈硬化症の個別化予防・治療への発展が期待できる。さらに、今後は本集団をさらに前向きに追跡することで、心血管イベント発症との関連が解析可能となる。すなわち、疾患発症との因果関係が証明可能であり、高精度先制医療確立が期待できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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 高門美沙季、高田康徳、羽立登志美、池田陽介、川村良一、丸山広達、斉藤 功、大澤春彦
2. 発表標題 耐糖能正常者において、糖負荷後1時間血糖値とHbA1cの組み合わせは5年後の耐糖能悪化予測に有用である【東温スタディ】
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 高門美沙季、高田康徳、田原康玄、羽立登志美、池田陽介、川村良一、丸山広達、斉藤 功、大澤春彦
2. 発表標題 耐糖能正常者の糖負荷後1時間血糖と5年後の耐糖能悪化の機械学習による検討
3. 学会等名 日本糖尿病学会中国四国会第58回総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高門美沙季、高田康徳、羽立登志美、池田陽介、川村良一、丸山広達、斉藤 功、大橋順、大澤春彦
2. 発表標題 耐糖能正常の一般住民における5年後の耐糖能悪化予測因子に関する機械学習を用いた検討【東温スタディ】
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高門美沙季、高田康徳、田原康玄、羽立登志美、池田陽介、川村良一、丸山広達、斉藤 功、大澤春彦
2. 発表標題 CDKAL1及びCDKN2A/2Bリスクアレル数は糖負荷後1時間血糖と正に関連する
3. 学会等名 日本糖尿病学会中国四国会第59回総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高門美沙季、高田康徳、田原康玄、羽立登志美、池田陽介、川村良一、丸山広達、斉藤 功、大澤春彦
2. 発表標題 一般住民において、CDKAL1(rs7754840)は5年後の代償性インスリン分泌低下と関連する【東温ゲノムスタディ】
3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高門美沙季、高田康徳、羽立登志美、池田陽介、川村良一、丸山広達、斉藤 功、大澤春彦
2. 発表標題 一般住民において、頸動脈の低輝度プラークは血中レジスチン高値と関連する
3. 学会等名 日本糖尿病学会中国四国会第60回総会
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
---------------------------	-----------------------	----

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