

令和 6 年 5 月 13 日現在

機関番号：17201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06645

研究課題名（和文）グルココルチコイド代謝酵素を標的とした疫学的手法による糖尿病の合併症予防戦略

研究課題名（英文）Strategies to prevent diabetes complications using epidemiological methods targeting glucocorticoid-metabolizing enzymes

研究代表者

島ノ江 千里（Shimano, Chisato）

佐賀大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：10734064

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、HbA1cとコルチゾール代謝調節遺伝子のメチル化との関連、および糖尿病と高血圧の関連に尿中コルチゾール/コルチゾン比（GC比）が影響するかについて検討した。

その結果、HbA1cに関連するCYP11B1のメチル化部位を同定し、糖尿病と高血圧症との関連がGCレベルによって異なることを見つけた。以上のことから、コルチゾール代謝活性が、メチル化や高血圧を介して糖尿病の重症化に関与していく可能性が示唆されたと考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで、細胞、および動物実験などで心血管障害の発症には、過剰なコルチゾールを回避する11 β -HSD2が重要な役割を果たすと考えられてきた。尿中コルチゾール/コルチゾン比をターゲットとしたヒトでの本研究により、糖尿病と高血圧の関連に11 β -HSD2が影響している可能性や11 β -HSDと関連する部位のメチル化とHbA1cとの関連が示唆されたことから、この機構に着目する糖尿病治療戦略の礎となるエビデンスとして活用されることが期待できる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we investigated the relationship between HbA1c and methylation of genes regulating cortisol metabolism, and whether the urinary cortisol/cortisone ratio (GC ratio) influences the relationship between diabetes and hypertension. As a result, we identified the methylation site of CYP11B1, and found that the association between diabetes and hypertension differed depending on the GC ratio level. From the above, it is possible that diabetes becomes more severe through methylation and hypertension based on glucocorticoid metabolic activity.

研究分野：疫学

キーワード：高血圧 11 HSD 糖尿病 HbA1c コーホート研究 グルココルチコイド活性 コルチゾール コルチゾン

1. 研究開始当初の背景

2020 年以後、65 歳以上の新規心不全発症患者数は 35 万人に増加しており、心不全と糖代謝異常には双方向性の増悪関係が報告されている。大規模臨床研究のメタ解析では、慢性心不全の患者における糖尿病の有病率は約 30 % (一般検診患者の有病率 5 %)、冠動脈疾患患者では約 6 割に耐糖能異常を含む糖尿病が併存することが報告されており、糖尿病患者の心不全は生命予後に大きく影響することが知られている。

糖尿病における心血管疾患の発症メカニズムのひとつとして、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (RAAS 系) の病的なミネラルコルチコイド受容体 (MR) 活性化を介して心血管疾患につながる経路がある (図 1)。近年承認された選択的アルドステロン拮抗薬 (MR 拮抗薬) は、これまでの同効薬と比較して、CKD や蛋白尿を伴う糖尿病患者への使用がしやすいことから、糖尿病による心血管疾患治療に対する効果が期待されているが、高カリウム血症の発現には注意が必要であることが課題である。したがって、さらに異なるメカニズムを標的とした安全性の高い糖尿病患者における心血管疾患予防戦略を構築する意義は大きい。

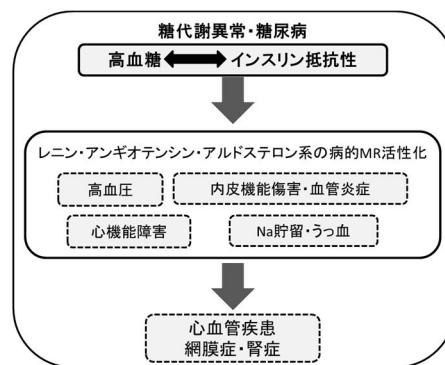


図1. 糖尿病の心血管疾患合併症メカニズム

糖尿病では、アルドステロン濃度に左右されない機序による MR 活性化による心血管傷害が示されており、アルドステロンではなく、心・血管細胞でのグルココルチコイドの活性化が、MR を活性化すると考えられている (Shibata et al., Nat. Med., 2012)。11 - hydroxysteroid dehydrogenase (11 β -HSD) は MR 活性化を回避するために cortisol を cortisone に不活化する機構であり、11 -HSD2 は、主に腎臓、胎盤、および血管壁に存在し、活性型のコルチゾールを不活性型のコルチゾンに変換する酵素である (Ferrari., BBA Mol. Bas., 2010)。アルドステロンより血中濃度の高いコルチゾールは、アルドステロンと同等の MR 親和性を持っていることから、11 -HSD2 の不活性化によるコルチゾールの上昇は、アルドステロンに依存しない MR 活性を引き起こし、血管障害につながると考えられている (Fuller et al., Hypertension, 2005) (図 2)。

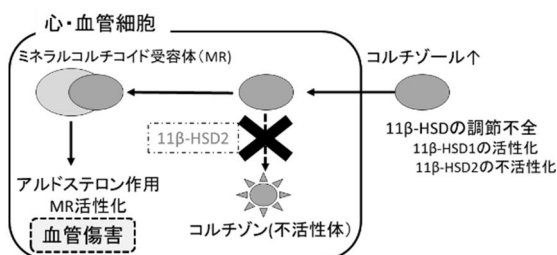
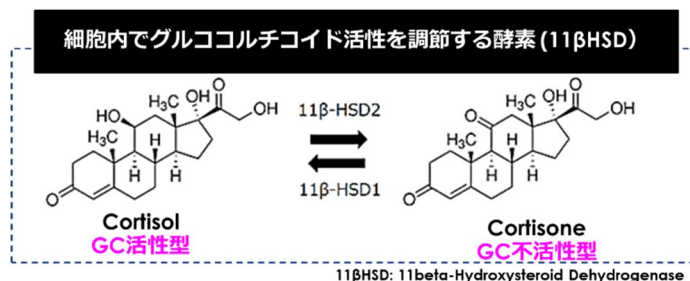


図2. 心血管細胞におけるコルチゾールによるアルドステロン作用

したがって、11 β -HSD2 の活性状況を反映する cortisol / cortisone 比 (GC 比) が、糖尿病と高血圧の合併メカニズムにある可能性、あるいは予測マーカーとなりえる可能性があるが、ヒトでの検証は不十分なままである。



2. 研究の目的

本研究は、我々が確立した手法により測定した佐賀市一般住民のコホートの対象者約8000名の尿中コルチゾールとコルチゾンの比について、糖尿病患者における血糖コントロール不全、高血圧、脂質異常症、肥満などの合併症に関与するかについて解析し、コルチゾール代謝を担う11 β -HSD2活性を反映する尿中マーカー（GC比）としての意義について明らかにする。

3. 研究の方法

本研究は、日本多施設共同コホート研究（J-MICC Study ジェイミックスタディ；主任研究者：愛知がんセンター 松尾恵太郎 教授）の一環として実施されている。2005年に40～69歳の佐賀市民を対象にベースライン調査を12,068人で開始しており（協力率約20%）、質問紙による調査（生活習慣、既往症、服薬）血液検査などを実施してきた（Hara et al, J. Epidemiol., 2010）。2010年から2012年にかけて、8,454人の（ベースライン調査の約70%）二次調査を実施し、ベースライン調査と同様の調査と採尿を実施した（Hara et al, J. Epidemiol., 2015）。2017年から2019年には、二次調査で採取した尿（-80℃で保存）を用いて、約7000名のグルココルチコイド類を測定した。本研究ではこのバイオマーカーについて検証した。

5年ごとの追跡調査は、転居・転出を確認し、死亡票の閲覧による死因を把握しており、心疾患や糖尿病などの罹患状況については、郵送・電話調査により把握したのちに受診病院のカルテ調査により医師の診断を確認している。

4. 研究成果

2015年に開始した佐賀地区における11037人（追跡調査）の回答率は93.7%、ベースライン調査の12068名の追跡調査のうち88.4%の追跡率であった。2019年5月までの自己申告と医療情報で確認した糖尿病である対象者は399件であった。

尿中コルチゾール/コルチゾン比(GC比)とメチル化との関連：

糖尿病の病態における11 β -HSD関連遺伝子のメチル化について明らかにするために、CYP11B1の6つのCpGアイランドのメチル化とHbA1cとの関連について解析した。その結果、高いHbA1cレベルと関連するメチル化部位としてcg25376393を見出した。この結果から、コルチゾール代謝調節と糖尿病の関連にはメチル化が部分的に関与している可能性が考えられる。

糖尿病患者の高血圧と11 β -HSD調節不全との関連：

糖尿病を基盤とする11 β -HSD調節不全が、高血圧の発症を介して循環器疾患に寄与していくかを検証するために、糖尿病患者の高血圧の合併に尿中GC比がどのように影響するかについて検討した。6931名を解析した結果、性、年齢を補正した高血圧のオッズ比（OR）は、非糖尿病の者と比較して糖尿病患者で高く（OR 1.79; 95% CI, 1.50-2.13）、教育歴、スト

Table 1. 糖尿病患者における高血圧の合併オッズ比

	Diabetes (-)	Diabetes (+)		P
		OR	95%CI	
Model1	Ref=1	1.787	1.503-2.126	<0.001
Model2	Ref=1	1.761	1.472-2.105	<0.001
Model3	Ref=1	1.441	1.198-1.733	<0.001

Model1: Adjusted for sex and age

Model2: Adjusted for sex, age, and lifestyle factors (perceived stress, education, smoking, alcohol consumption, and physical activity)

Model3: Adjusted for sex, age, lifestyle factors, and disease risk factors (sodium intake, BMI, hyperlipidemia)

レス、喫煙、飲酒、食塩摂取、身体活動を補正しても同様であったが、脂質異常症、BMIの補正により関連は弱まった (OR 1.44; 95% CI, 1.20-1.73) (Table1)。

さらに、GC 比レベル (低、中、高) で層別した糖尿病患者の高血圧の合併について解析したところ、糖尿病と高血圧との関連は高 GC 比レベル群でより強いことが示され (OR 1.97; 95% CI, 1.32-2.94) (Table2)。GC 比レベルによって糖尿病患者における高血圧の合併リスクは異なっていることを見つけた (P interaction=0.132)。

Table 2. GC比レベルによる糖尿病患者の高血圧合併オッズ比

Cortisol-to cortisone ratio	N	Diabetes (-)		Diabetes (+)		P
		Ref=1	OR	95%CI		
Low (<0.25)	1732	Ref=1	1.232	0.879-1.726	0.225	
Medium (0.25-<0.34)	1733	Ref=1	1.612	1.115-2.329	0.011	
Medium (0.34-<0.46)	1733	Ref=1	1.128	0.772-1.649	0.533	
High (=>0.46)	1733	Ref=1	2.118	1.371-3.274	<0.001	

Adjusted for sex, age, lifestyle factors, and disease risk (Model 3 in Table1)

以上の結果から、糖尿病発症時に高血圧を合併するリスクの増加に尿中 GC 比レベルによって反映される 11 β -HSD の調節不全が関与している可能性があると考えられる。

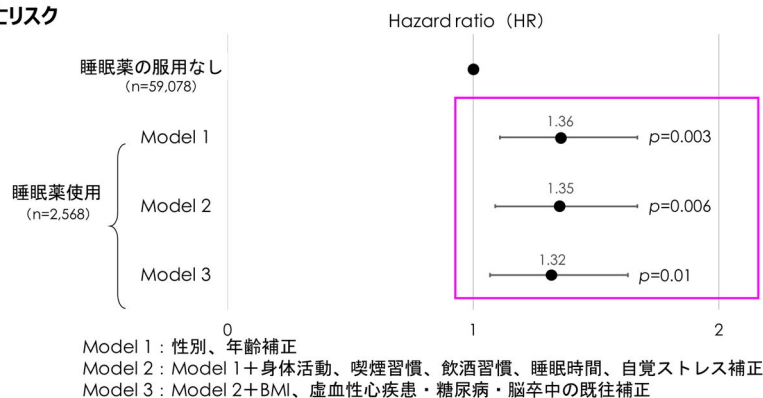
不眠症治療と循環器疾患死亡との関連：

本研究の解析過程において、糖尿病患者における睡眠薬の服用率が高かった。不眠症や睡眠薬の服用が心血管疾患の予後不良にも関連することがこれまでも知られているが、不眠症状やその治療が循環器疾患や死亡に関連するかについての検討は不十分なままである。したがって、死亡をアウトカムとした検討に必要なサンプルサイズを確保するために、本研究の母体である日本多施設共同コホート研究 (J-MICC Study) の全体調査に参加した 35-69 歳の日本人 92,527 名を対象者に拡大した解析を行った。

ベースライン調査時から 2 年以内の死亡と がんの既往を持つ者を除外した 61,646 名について、週 1 回以上の定期的な睡眠薬の服用と死亡との関連を検討した。睡眠薬使用の全死因死亡率の HR (95% CI) は、性、年齢、睡眠時間、心理ストレス、飲酒、喫煙、BMI、ベースライン調査時の罹患 (虚血性心疾患、脳卒中、糖尿病) で調整した Cox 比例ハザードモデルにより推定し、性や年齢による層別解析も行った。

追跡期間中 (平均値 : 8.4 年) 1,492 名の死亡があり、睡眠薬を定期的に服用する参加者 (4.2%) の死亡リスクは高かった (HR 1.32; 95% CI, 1.07-1.63)。

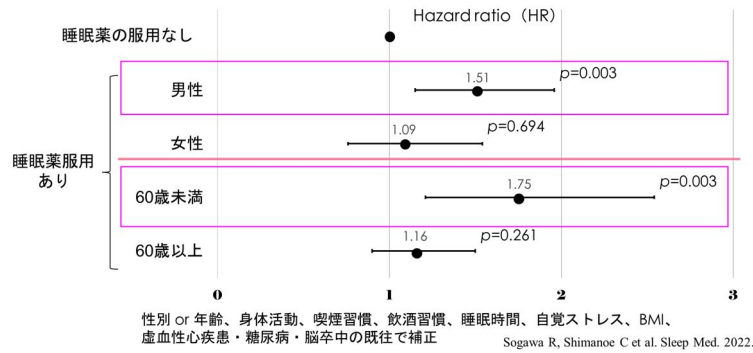
睡眠薬使用者の死亡リスク



さらに、性・年齢で層別したところ、男性の死亡リスクが HR 1.51 (95% CI 1.15-1.96) と有意に高く (女性 : HR 1.09; 95% CI, 0.76-1.54) 60 歳未満の者でも高い (HR 1.75; 95% CI, 1.21-2.54, (60 歳以上 : HR 1.16; 95% CI, 0.90-1.50) 性・年齢特異的な関連が見ら

れた。また、睡眠薬を服用していた者の死因では、循環器疾患の割合が非服用群と比較して高かった (24.5 vs. 14.0 %, $p=0.012$)。

性・年齢で層別した睡眠薬の服用者の死亡リスク



以上の結果から、糖尿病の重症化には、CYP11B1 のメチル化が関与している可能性、および糖尿病の合併症（高血圧）メカニズムに 11 HSD の機構が関与しており、尿中 GC 比レベルはコルチゾール代謝活性を反映するバイオマーカーとして糖尿病が循環器疾患に関連する病態を反映するマーカーとして有用である可能性が期待できるものと考え。今後、追跡調査において糖尿病罹患、循環器疾患死亡イベントが増えていくことから、本マーカーの意義についてさらに詳細に糖尿病の重症化リスクについて遺伝的要因、環境的要因の双方から検討していく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Sogawa R, Shimanoe C, Tanaka K, Hara M, Nishida Y, Furukawa T, et al.,	4. 巻 100
2. 論文標題 Sex- and age-specific all-cause mortality in insomnia with hypnotics: Findings from Japan multi-institutional Collaborative Cohort Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sleep Medicine	6. 最初と最後の頁 410-418
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.sleep.2022.09.020.	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 Koga, K., Hara, M., Shimanoe, C., ...Takeuchi, K., Wakai, K.	4. 巻 12
2. 論文標題 Association of perceived stress and coping strategies with the renal function in middle-aged and older Japanese men and women	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 291
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-04324-2	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 Furukawa, T., Nishida, Y., Hara, M., ...Takeuchi, K., Wakai, K.	4. 巻 10
2. 論文標題 Effect of the interaction between physical activity and estimated macronutrient intake on HbA1c: population-based cross-sectional and longitudinal studies	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMJ Open Diabetes Research and Care	6. 最初と最後の頁 e002479
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/bmjdr-2021-002479	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 Ishibashi Y, Sogawa R, Ogata K, Matsuoka A, Yamada H, Murakawa-Hirachi T, Mizoguchi Y, Monji A, Shimanoe C.	4. 巻 44(2)
2. 論文標題 Association Between Antidiabetic Drugs and Delirium: A Study Based on the Adverse Drug Event Reporting Database in Japan.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Clin Drug Investig.	6. 最初と最後の頁 115-120
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s40261-023-01337-9	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 Iwasaka Chiharu, Yamada Yosuke, Nishida Yuichiro, Hara Megumi, Yasukata Jun, Miyoshi Nobuyuki, Shimano Chisato, Nanri Hinako, Furukawa Takuma, Koga Kayoko, Horita Mikako, Higaki Yasuki, Tanaka Keitaro	4. 巻 175
2. 論文標題 Dose-response relationship between daily step count and prevalence of sarcopenia: A cross-sectional study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Experimental Gerontology	6. 最初と最後の頁 112135 ~ 112135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exger.2023.112135	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 Iwasaka Chiharu, Yamada Yosuke, Nishida Yuichiro, Hara Megumi, Yasukata Jun, Miyoshi Nobuyuki, Shimano Chisato, Nanri Hinako, Furukawa Takuma, Koga Kayoko, Horita Mikako, Higaki Yasuki, Tanaka Keitaro	4. 巻 108
2. 論文標題 Association of appendicular extracellular-to-intracellular water ratio with age, muscle strength, and physical activity in 8,018 community-dwelling middle-aged and older adults	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Archives of Gerontology and Geriatrics	6. 最初と最後の頁 104931 ~ 104931
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.archger.2023.104931	査読の有無 無
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 Nakamura Sho, Fang Xuemin, Saito Yoshinobu, Narimatsu Hiroto, Ota Azusa, Ikezaki Hiroaki, Shimano Chisato et al.,	4. 巻 18
2. 論文標題 Effects of gene?lifestyle interactions on obesity based on a multi-locus risk score: A cross-sectional analysis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0279169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0279169	査読の有無 無
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 Nanri Hinako, Hara Megumi, Nishida Yuichiro, Shimano Chisato, Higaki Yasuki, Tanaka Keitaro	4. 巻 Online ahead of print
2. 論文標題 Association between oxidative balance score and inflammatory markers in middle aged and older Japanese people	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 American Journal of Human Biology	6. 最初と最後の頁 e24059
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajhb.24059	査読の有無 無
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8件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 古川 拓馬, 西田 裕一郎, 原 めぐみ, 島ノ江 千里, 古賀 佳代子, 岩坂 知治, 福 典之, 檜垣 靖樹, 田中 恵太郎
2. 発表標題 遺伝的糖尿病リスクと死亡との関連:J-MICC Study
3. 学会等名 第33回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 島ノ江千里、祖川倫太郎、原めぐみ、西田裕一郎、古川拓馬、田中恵太郎、J-MICC study group
2. 発表標題 睡眠薬の服用を伴う不眠症の性・年齢特異的な死亡リスク：J-MICC Study 2004-2014
3. 学会等名 第33回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 古川拓馬、西田裕一郎、原めぐみ、島ノ江千里、古賀佳代子、岩坂知治、田中恵太郎、J-MICC Study Group
2. 発表標題 HbA1cに対する糖尿病関連遺伝子多型と身体活動の交互作用
3. 学会等名 日本疫学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 古賀 佳代子、原 めぐみ、島ノ江 千里、西田 裕一郎、古川 拓馬、岩坂知治、田中 恵太郎、 J-MICC Study Group
2. 発表標題 日本人のストレス対処行動と腎機能との関連：J-MICC横断研究
3. 学会等名 日本疫学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Furukawa T, Nishida Y, Hara M,Shimano C, Koga K, Tanaka K, Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study Group
2. 発表標題 Interaction between physical activity and nutritional intake on HbA1c in Japanese general population
3. 学会等名 World Congress of Epidemiology 2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 島ノ江千里、松本明子、原めぐみ、西田裕一郎、古川拓馬、田中恵太郎、J-MICC study group
2. 発表標題 糖尿病患者の高血圧とグルコシル化タンパク質活性マーカーとの関連：J-MICC Study SAGA
3. 学会等名 日本疫学会学術総会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 古川拓馬、西田裕一郎、原めぐみ、島ノ江千里、岩坂知治、田中恵太郎、J-MICC Study Group
2. 発表標題 日本人におけるポリジェニックリスクスコアと糖尿病の関連：J-MICC Study
3. 学会等名 日本疫学会学術総会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 島ノ江千里
2. 発表標題 LC-MS/MS分析による疾患予防に向けた疫学研究
3. 学会等名 クロマトグラフィー科学会議（招待講演）
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

佐賀大学 教員活動データベース
<https://research.dl.saga-u.ac.jp/profile/ja.e115215e234f648d59c123490551be02.html>
researchmap
<https://researchmap.jp/chara>

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	松本 明子 (Matsumoto Akiko) (10330979)	佐賀大学・医学部・准教授 (17201)	
研究 分担者	田中 恵太郎 (Tanaka Keitaro) (50217022)	佐賀大学・医学部・教授 (17201)	
研究 分担者	原 めぐみ (Hara Megumi) (90336115)	佐賀大学・医学部・准教授 (17201)	

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