

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 5 日現在

機関番号：33916

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2013～2014

課題番号：25893088

研究課題名(和文) GAD抗体測定による成人期発症糖尿病の疫学的病態解明

研究課題名(英文) The association between glutamic acid decarboxylase antibody titre and incident diabetes

研究代表者

李 媛英 (LI, Yuanying)

藤田保健衛生大学・医学部・助教

研究者番号：20701288

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,000,000円

研究成果の概要(和文)：中部地方の自治体職員を対象とした愛知職域コホート研究対象者のうち、平成14年ベースライン時血清保存と、その後の追跡調査に協力が得られた35歳から66歳の2,846名を解析対象とした。血清GAD抗体はAlphaLISA法を用いて測定した。約10年間の追跡期間中に221名が糖尿病を発症した。GAD抗体の有無によって、性別、年齢を調整した糖尿病のハザード比:1.37 (95%信頼区間:0.92-2.04)であり、更に、閉経有無、喫煙状態、body mass index、運動習慣、空腹時血糖値を補正しても関連性は大きく変化なかった。本研究集団ではGAD抗体と糖尿病発症との関連は認められなかった。

研究成果の概要(英文)：The Aichi workers' cohort study is an ongoing study on cardiovascular diseases and diabetes among civil servants aged 35 to 66 years in Aichi Prefecture, located in central Japan. Baseline serum samples had been stored at -80°C . Serum antibodies to glutamic acid decarboxylase (GADA) titre were determined with AlphaLISA (amplified luminescence proximity homogeneous assay) method. Since significant variations in the absolute values existed between batches, GADA positive was defined as the highest decile in each batch. Of 2,846 subjects with valid GADA data as well as lifestyles and other potential confounders, 221 developed diabetes during approximately 10-year follow-up. Age- and sex-adjusted Cox regression analysis indicated a hazard ratio of 1.37 (95% confidence interval: 0.92-2.04). Further adjustment for menopausal status, smoking, exercise, body mass index, fasting blood glucose levels did not alter the association. We did not find association between GADA and risk of diabetes.

研究分野：疫学

キーワード：コホート研究 糖尿病 抗GAD抗体 保存血清 職域

1. 研究開始当初の背景

糖尿病は従来、インスリンの絶対的不足によって発症する1型糖尿病と、インスリン抵抗性を主因とするインスリンの相対的不足によって発症する2型糖尿病に分けられてきた。2型糖尿病の病像示す症例の中に、自己免疫機序によるインスリン分泌の低下が徐々に進行し、最終的にインスリン治療を必要とする緩徐発症自己免疫性糖尿病 (LADA: Latent Adult onset Autoimmune Diabetes) が存在することが最近明らかにされつつある。LADAの臨床的特徴としては、成人期発症、発症時の肥満度 (Body mass index: BMI) 低値、遺伝的特徴などがある。LADAの病因となる自己抗体は、いくつか報告されているが、膵β細胞に対する自己抗体であるグルタミン酸脱炭酸酵素抗体 (GAD抗体: Glutamic Acid Decarboxylase Antibody) の頻度が最も高く、診断や治療方針決定に応用されるようになっている。従来、欧米人に比しインスリン分泌能が低いとされる日本人において、GAD抗体の有無が将来の糖尿病発症に関連するか調べることは、今後の糖尿病予防戦略を考える上で重要である。

2. 研究の目的

今まで、一般集団におけるGAD抗体陽性者の頻度や、追跡調査による糖尿病 (すなわちLADA) 発症のリスクについて十分調べられていない。そこで、本研究は、健常な日本人成人男女を対象に収集した血液中のGAD抗体を測定し、その後の糖尿病発症との関連を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

愛知職域コホートは中部地方の自治体男女職員を対象とした生活習慣病の発

症要因を明らかにするためのコホート研究であり、心血管疾患や糖尿病の発症を追跡している。2002年のベースライン時に年齢が35-66歳で、凍結血清が保存されている3,216名のうち、生活習慣アンケートや健診成績データが利用でき、ベースライン時に糖尿病の既往がない2,846名を解析の対象とした。血清GAD抗体はELISA法を応用したAlphaLISA (amplified luminescence proximity homogeneous assay) 法を用いて測定した。AlphaLISA法によるGAD抗体測定値はバッチ間での変動が大きいとため、バッチごとに測定値の10分位をとり、第10分位 (最も値の高い群) を陽性、それ以外を陰性とした。糖尿病の発症は2年ごとに実施する病歴アンケートとそれに続く診療録調査、並びに経年的な健診成績の変化から把握した。本解析は2011年度末までの追跡結果を利用した。GAD抗体の有無と糖尿病発症の関連は交絡要因を調整したCox比例ハザードモデルにより算出した。

4. 研究成果

GAD抗体陽性と陰性の対象者の平均年齢はそれぞれ47.4歳と48.1歳、男性が77.9%と78.3%、女性のうち閉経者が30.0%と30.2%、現在喫煙者は43.3%と27.1%、運動習慣ありが51.3%と54.1%、body mass indexが22.8kg/m²と22.8kg/m²、空腹時血糖値が92.4mg/dlと90.0mg/dlである。23,981人年の追跡期間中に221例の糖尿病が発症した (粗発症率: 9.22/1000人年)。

GAD抗体陽性の糖尿病発症に対する性別、年齢調整ハザード比は1.37、(95%信頼区間: 0.92-2.04であった。この関連は閉経有無、喫煙状態、body mass index、

運動習慣、空腹時血糖値をさらに補正してもほとんど変わらなかった（ハザード比: 1.30、95%信頼区間: 0.87-1.95）。本研究集団ではGAD抗体と糖尿病発症との関連は認められなかった。

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 1 件)

Haregot EH, Yatsuya H, Li Y, Uemura M, Wang C, Chiang C, Toyoshima H, Tamakoshi K, Zhang Y, Kawazoe N, Aoyama A. Smoking and Diabetes- Is the Association Mediated by Adiponectin, Leptin or C-reactive protein? J Epidemiol (査読者有). 25, 2015: 99-109

〔学会発表〕(計 3 件)

Haregot EH, Yatsuya H, Li Y, Uemura M, Wang C, Chiang C, Toyoshima H, Tamakoshi K, Zhang Y, Aoyama A. Adiponectin, but neither Leptin nor C-reactive protein, Mediates the Association between Smoking and Diabetes. The 20th IEA World Congress of Epidemiology. 18, August 2014, Anchorage, Alaska, USA

Wang C, Yatsuya H, Tamakoshi K, Toyoshima H, Wada K, Li Y, Haregot EH, Uemura M, Chiang C, Zhang Y, Aoyama A. Associations of parental history of diabetes mellitus with the offspring's incidence is modified by offspring's body weight, findings from a Japanese worksite-based cohort. The 20th IEA World Congress of Epidemiology. 18, August 2014, Anchorage, Alaska, USA

Uemura M, Yatsuya H, Li Y, Wang C, Haregot EH, Chiang C, Toyoshima H, Tamakoshi K, Zhang Y, Aoyama A. Positive association between breakfast skipping and incidence of type 2 diabetes mellitus: evidence from a Japanese worksite-based cohort. The 20th IEA World Congress of Epidemiology. 19, August 2014, Anchorage, Alaska, USA

〔図書〕(計 0 件)

〔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：
出願年月日：
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

李 媛英 (LI, Yuanying)
藤田保健衛生大学・医学部・助教
研究者番号：20701288

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者 ()

研究者番号：