

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 19 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460850

研究課題名(和文) 体内鉄動態と主要生体指標との関連の疫学研究

研究課題名(英文) An epidemiological study on the relation of iron in the body with subsequent changes in biomarkers

研究代表者

中村 幸志 (NAKAMURA, Koshi)

北海道大学・医学研究科・准教授

研究者番号：80422898

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：糖代謝異常や病的な血清フェリチン上昇のない中年男性575名を3年間追跡して、血清フェリチンと糖代謝に関する指標との関連を検討した。血清フェリチンが高いほど空腹時血糖、インスリンおよびHOMA-IR(インスリン抵抗性指数)の増加量が大きく、Body Mass Indexなどの交絡因子を調整しても有意であった。HOMA-IR(インスリン分泌能指数)は、血清フェリチンに関わらず有意な増減がなかった。血清フェリチンの病的ではない範囲での高値がインスリン抵抗性を介して糖代謝を悪化させる可能性がある。

研究成果の概要(英文)： We investigated the relation of serum ferritin with subsequent changes in biomarkers associated with glucose metabolism among 575 normoglycemic men without iron overload disorders. The subsequent changes in fasting blood glucose, insulin and HOMA-IR after 3 years were greater in subjects having lower levels of serum ferritin after adjustment for body mass index and other potential confounding factors. However, HOMA-IR was similar across serum ferritin levels. Elevated serum ferritin levels may worsen glucose metabolism through insulin resistance among normoglycemic Japanese men without iron overload disorders.

研究分野：医歯薬学

キーワード：フェリチン 血糖 インスリン 縦断研究

1. 研究開始当初の背景

血清フェリチン値の上昇で特徴づけられるヘモクロマトーシスなどの病的な体内鉄過剰状態の患者には、糖尿病が多いことが知られている。鉄は活性酸素を産生する物質であり、これが過剰になると酸化ストレスが増強させる。酸化ストレスは、インスリン抵抗性を引き起こしうる一方、膵β細胞のアポトーシスを惹起しうることによってインスリン分泌不全にも関与する可能性がある。さらに、鉄が膵、肝、脂肪、骨格筋に沈着することで、さまざまな機序を介してインスリン抵抗性やインスリン分泌不全を引き起こす可能性もある。インスリン抵抗性とインスリン分泌不全はともに糖尿病の主要な病因である。

近年、非病的な範囲で血清フェリチンが高値である者でさえ将来の糖尿病発症リスクが高いことが明らかとなってきた。欧米人一般集団を対象にした2つの前向き追跡研究によれば、血清フェリチンの非病的範囲内での高値がインスリン抵抗性を介して糖尿病発症リスクを高めているようである。しかし、そのうちの1つの研究によれば、一般集団における血清フェリチンの高値はインスリン分泌不全にはつながっていないようだ。

欧米人よりも体格が小さいアジア人は、もともとインスリン分泌能が低いので、インスリン分泌不全によって糖尿病を発症する者が少なくない。また、その体格の小ささゆえ、基礎状態としてインスリン抵抗性がそれほど顕著ではない。このため、アジア人一般集団において非病的範囲での血清フェリチンの高値が糖尿病を発症させる機序について、欧米人での現象とは異なる可能性がある。しかし、アジア人一般集団を対象にした前向き追跡研究でこの疑問点を明らかにしたものは未だない。

2. 研究の目的

本研究は、日本人一般集団を対象に非病的範囲での血清フェリチンの高値がインスリン抵抗性とインスリン分泌不全のどちらか一方を介して、あるいは両者を介して糖代謝異常を惹起するのかどうかを明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

富山県内の某製造業事業所に勤務する約7,300名(男性約4,200名、女性約2,100名)のうち、当該事業所が2012年の春季に実施した健康診断(健診)を受診した者は5,113名であった。このうち、空腹時採血によって得られた血糖などの健診結果に加えて、血清の凍結保存および研究への利用に同意した35-57歳の男性1,414名が本研究の対象集団であった。凍結保存血清を用いて、ベースライン時の血清フェリチン、トランスフェリンおよびインスリンを測定した。この対象集団に対してベースライン調査から3年後にあ

たる2015年にも再び空腹時採血にてインスリンや血糖などを測定した。女性を対象集団から除外した理由は、月経による鉄欠乏状態が珍しくなく、追跡期間中に鉄剤が投与されることで注目の関連が歪められる可能性があるからである。

ベースライン時に境界型以上の糖代謝異常もしくはその疑い(空腹時血糖 ≥ 6.11 mmol/l (110mg/dl)、HbA1c-NGSP $\geq 6.0\%$ 、または糖尿病治療薬の使用)がある者(n=284)、体内鉄過剰状態(血清フェリチン $> 400\mu\text{g/l}$)の者(n=54)、貧血治療薬を使用中の者(n=0)、顕著な炎症状態(血清高感度C反応性タンパク $> 10\text{mg/l}$)を有する者(n=11)、肝障害(血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ $\geq 40\text{U/l}$ 、または血清アラニンアミノトランスフェラーゼ $\geq 40\text{U/l}$)を有する者(n=171)、データ欠損がある者(n=10)、追跡期間中に糖尿病治療薬を処方された者(n=0)、3年追跡後に再測定ができなかった者(n=309)を除外した後の解析対象者は575名であった。

(1)

対象者をベースライン時の血清フェリチンの三分位に基づいて3つの群に分け、この3群間で空腹時血糖、空腹時インスリン、インスリン抵抗性指数(HOMA-IR、(空腹時血糖(mmol/l)×空腹時血清インスリン($\mu\text{U/ml}$))/22.5)、インスリン分泌能指数(HOMA- β 、(20×空腹時血清インスリン($\mu\text{U/ml}$))/(空腹時血糖(mmol/l)-3.5))のベースライン値および3年追跡後値を比較した。各時点での血清フェリチンの3群間での各指標の違いの有無の評価には、一元配置分散分析を行った。各血清フェリチン群での3年追跡後の各指標の変化の有無の評価には、対応のあるt検定を行った。これらの糖代謝関連指標は右裾広がり分布を呈するため、自然対数変換をした値のデータを用いて統計解析を行い、最終的には幾何平均値の形で提示した。

3年間の体重の増減はこれらの糖代謝関連指標に影響を及ぼすので、Body Mass Indexについても同様な評価(算術平均値の提示)を行った。

(2)

先述のベースライン時の血清フェリチンの3群間で空腹時血糖、空腹時インスリン、HOMA-IR、HOMA- β の3年間の変化量を比較した。その際、各群のベースライン時の当該指標の値を調整した3年追跡後の各指標の平均値(幾何平均値)を提示する形で比較した。共分散分析を用いて統計解析を行ったが、共変量にはさらに年齢、Body Mass Index、飲酒習慣、喫煙習慣、運動習慣、糖尿病家族歴、血清アラニンアミノトランスフェラーゼ(対数変換後)、血清高感度C反応性蛋白(対数変換後)、および血清トランスフェリンを

含めた。

(3)

対象集団を Body Mass Index の中央値によって層別化し、ベースライン時の血清フェリチンの二分位に基づいて 2 つの群に分け、この 2 群間で先述の 4 つの糖代謝関連指標のベースライン値および 3 年追跡後値を比較した。先述の(2)と同様の統計解析手法を用いて行った。各糖代謝指標の変化に対する血清フェリチンと Body Mass Index との交互作用の有無を検討した。

4. 研究成果

本対象集団のベースライン時の年齢の平均値±標準偏差は 42.3±6.8 歳であった。ベースライン時の血清フェリチンの中央値 (25 パーセンタイル値 - 75 パーセンタイル値) は 113.6 (75.9 - 163.5) $\mu\text{g/l}$ であった。ベースライン時の HOMA-IR と HOMA- β の中央値 (25 パーセンタイル値 - 75 パーセンタイル値) はそれぞれ 1.05 (0.77 - 1.53) と 60.8 (43.2 - 88.1) であった。

(1)

ベースライン時と 3 年追跡後とも血清フェリチンの第 3 三分位群で Body Mass Index の粗算術平均値が高かった。血清フェリチンの第 1 三分位群のみで 3 年追跡後に Body Mass Index の粗幾何平均値が有意に高くなっていた。

ベースライン時には血清フェリチンの 3 群間で空腹時血糖、空腹時インスリン、HOMA-IR の粗幾何平均値に違いがなかったが、3 年追跡後には血清フェリチンが高い群ほどそれらの粗幾何平均値が高い傾向であった。血清フェリチンの第 3 三分位群で 3 年追跡後に空腹時インスリンの粗幾何平均値が有意に上昇し、第 2 および第 3 三分位群で 3 年追跡後に空腹時インスリンと HOMA-IR の粗幾何平均値が有意に上昇した。

HOMA- β については、ベースライン時と 3 年追跡後とも血清フェリチンの 3 群間でその粗幾何平均値に違いがなく、また、各群とも 3 年追跡後でもその粗幾何平均値に違いがなかった。

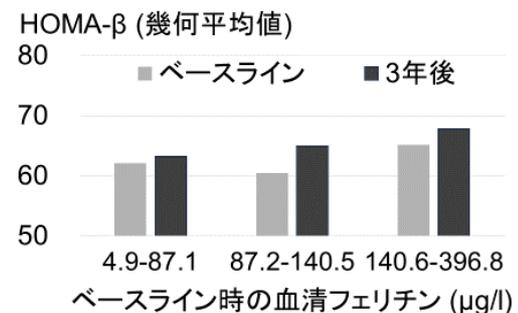
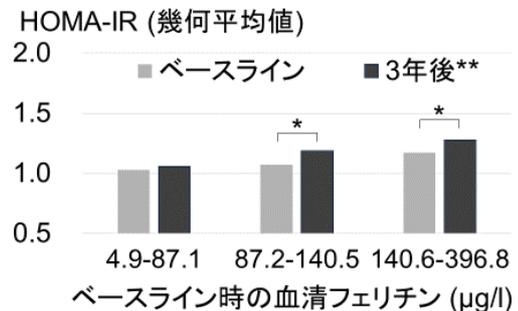
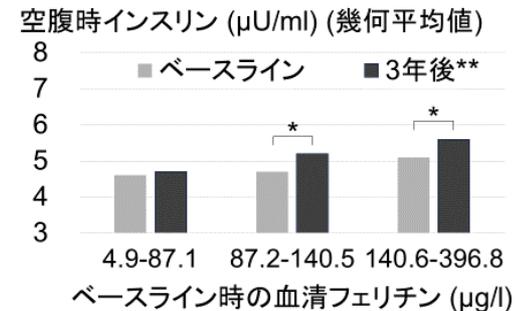
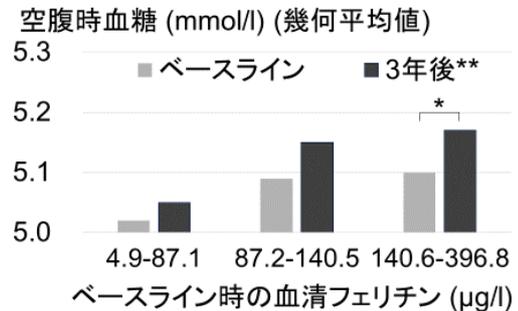
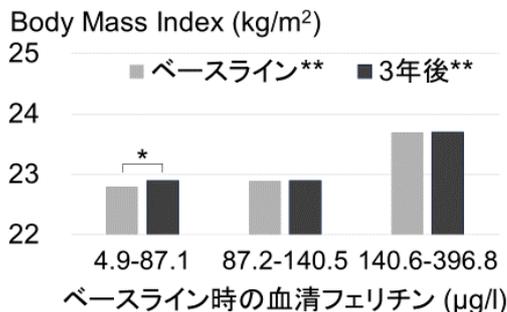


図 1. ベースライン時の血清フェリチンの三分位に基いた 3 群におけるベースライン時および 3 年追跡後の Body Mass Index および糖代謝関連指標の平均値

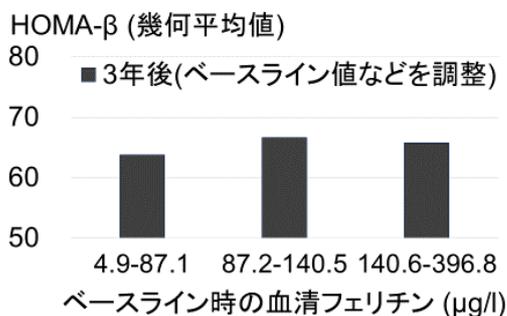
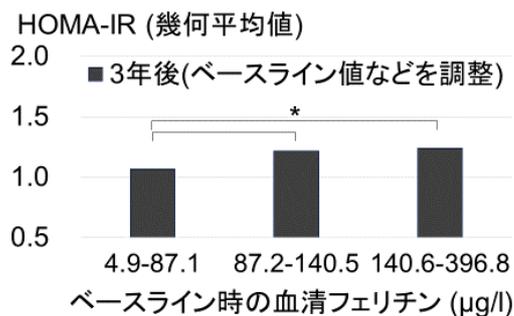
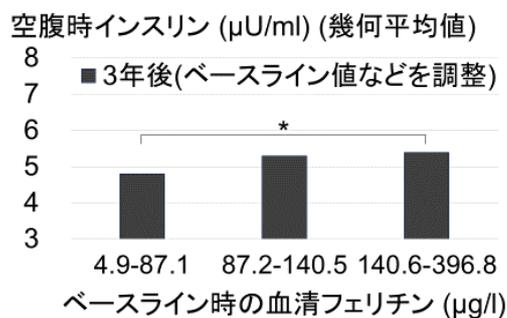
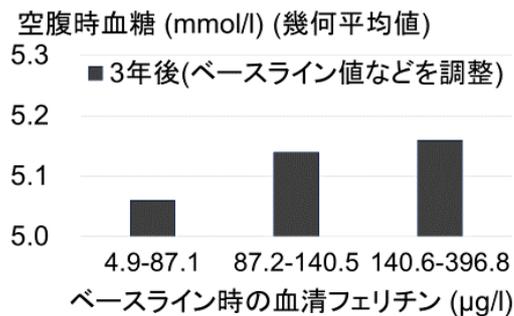
*, $p < 0.05$ (対応のある t 検定)

***, $p < 0.05$ (一元配置分散分析)

(2)

血清フェリチンの高い群で 3 年追跡後の空腹時血糖、空腹時インスリン、HOMA-IR の

多変量調整幾何平均値が有意に高い傾向であった。HOMA-βについては、血清フェリチンの3群間で3年追跡後の多変量調整幾何平均値に違いがなかった。



ラニンアミノトランフェラーゼ(対数変換後)、血清高感度C反応性蛋白(対数変換後)、および血清トランスフェリンを調整)

(3)

Body Mass Indexの高低に関わらず、血清フェリチンの高い群において3年追跡後の空腹時血糖、空腹時インスリン、HOMA-IRの多変量調整幾何平均値が高い傾向であった。HOMA-βについては、血清フェリチンの2群間で3年追跡後の多変量調整幾何平均値に違いがなかった。

血清フェリチンとBody Mass Indexとの間に各糖代謝指標の変化に対する交互作用はみられなかった。

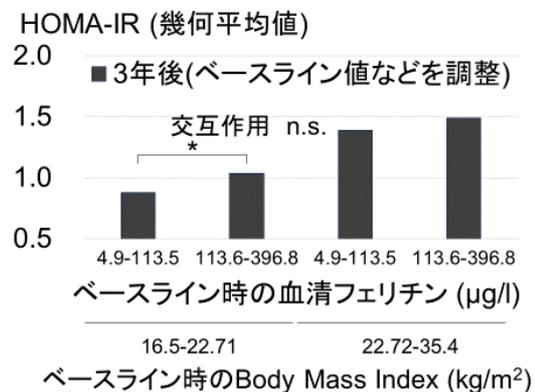
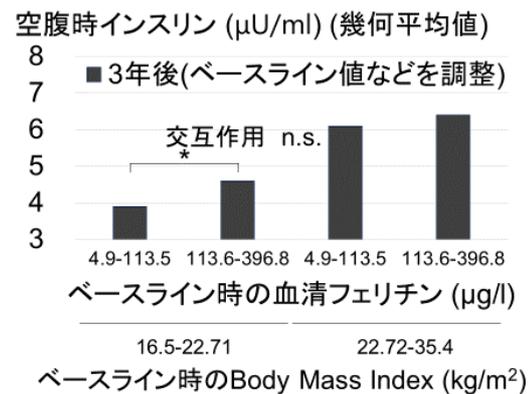
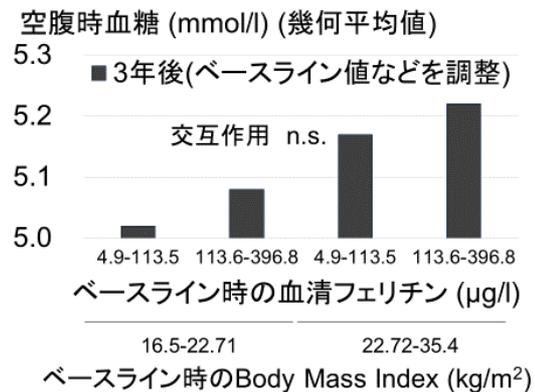


図2. ベースライン時の血清フェリチンの三分位に基いた3群における3年追跡後の糖代謝関連指標の平均値

*, $p < 0.05$ (共分散分析、当該指標のベースライン値、年齢、Body Mass Index、飲酒習慣、喫煙習慣、運動習慣、糖尿病家族歴、血清ア

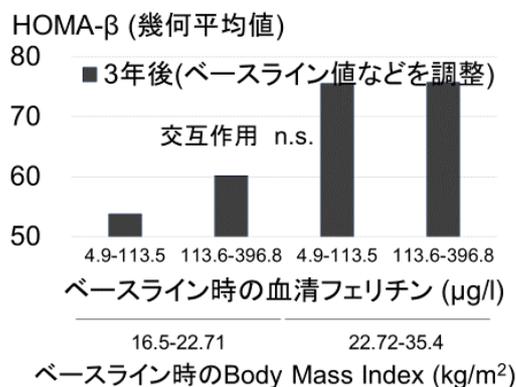


図3. ベースライン時のBody Mass Indexの中央値によって層別化し、ベースライン時の血清フェリチンの二分位に基いた2群における3年追跡後の糖代謝関連指標の平均値*, p<0.05(共分散分析, 当該指標のベースライン値、年齢、Body Mass Index、飲酒習慣、喫煙習慣、運動習慣、糖尿病家族歴、血清アラニンアミノトランフェラーゼ(対数変換後)、血清高感度C反応性蛋白(対数変換後)、および血清トランスフェリンを調整)

《研究全体のまとめ》

本研究は、病的な体内鉄過剰状態を有する者を除く一般集団を前向きに追跡して、鉄貯蔵の有用なマーカーである血清フェリチンと糖代謝関連指標(空腹時血糖、空腹時インスリン、HOMA-IR、HOMA-β)との縦断的な関連を検討した。前向き追跡のデザインであるのみならず、交絡を起こしうる要因をベースライン時に除外したり、データ解析時に調整したという点が特徴である。このような利点を有する本研究の結果は、欧米人とは体格やインスリン分泌能の異なる日本人において、非病的範囲での血清フェリチンの高値で表される鉄の貯蔵でさえ、インスリン抵抗性を介して糖代謝を悪化させる作用を有することを示唆するものであった。痩せていて、インスリン抵抗性を有するとは言い難い者においても、このような鉄の貯蔵がインスリン抵抗性を介して糖代謝異常につながりうるようであった。しかし、このような鉄の貯蔵はインスリン分泌不全には影響を及ぼさないようであった。

国際的にみても先行する前向き追跡研究は3つであり、うち2つは欧米人を対象にしたものである。フランスで行われたものは本研究と同様にインスリン抵抗性とインスリン分泌不全について検討しているが、その結果は本研究と同様に血清フェリチンの高値はインスリン抵抗性のみに影響を及ぼすというものであった。もう1つの欧米(オランダ)で行われた研究と唯一のアジア(韓国)での研究では、インスリン抵抗性のみに着目したものであったが、いずれも血清フェリチンの高値はインスリン抵抗性に影響を及ぼすという結果であった。これらの先行研究の

結果は、冒頭で述べた考えられる機序にもとづいて、本研究の結果を支持するものである。非病的範囲での鉄の貯蔵がインスリン分泌不全に全く影響を及ぼさないと結論づけることはできないが、少なくともインスリン抵抗性に及ぼす影響に比べると少ないといえるだろう。実際、鉄の脾β細胞への沈着によるインスリン分泌不全は、体内に鉄が著明に蓄積される場合に起こりうるという指摘もある。もともとインスリン分泌能の低い日本人においてこれを明らかにした意義は大きい。

対象者の選定やデータ解析での調整において結果に影響を及ぼしうる要因をできる限り考慮したが、その他にもあるかもしれず、結果の解釈には注意を要する。また、インスリン抵抗性とインスリン分泌不全を表す指標としてHOMA-IRとHOMA-βを用いたが、これらは疫学研究で汎用されているものながら臨床で用いられているゴールドスタンダードではない点にも留意する必要がある。

本研究によって、病的ではない範囲でも鉄の貯蔵が多いとインスリン抵抗性を介した糖代謝悪化作用がある可能性が示唆された。ただし、その臨床的意義についてはさらなる検討が必要である。

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1件)

Nakamura K, Sakurai M, Morikawa Y, Nagasawa SY, Miura K, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Nakashima M, Nogawa K, Suwazono Y, Nakagawa H. Serum Ferritin, Insulin Resistance, and β-cell Dysfunction: A Prospective Study in Normoglycemic Japanese Men. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 2017; 125(1): 12-20. 査読あり

[学会発表](計1件)

中村幸志, 櫻井勝, 森河裕子, 長澤晋哉, 三浦克之, 石崎昌夫, 城戸照彦, 成瀬優知, 中島素子, 能川和浩, 諏訪園靖, 中川秀昭. 血清フェリチンと糖代謝に関する指標との関連の縦断的検討. 第27回日本疫学会学術総会. ベルクラシック甲府(山梨県甲府市). 2017年1月25~27日

6. 研究組織

(1)研究代表者

中村 幸志 (NAKAMURA, Koshi)
北海道大学・医学研究科・准教授
研究者番号: 80422898

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

中川 秀昭 (NAKAGAWA, Hideaki)

金沢医科大学・医学部・教授

研究者番号：00097437

櫻井 勝 (SAKURAI, Masaru)

金沢医科大学・医学部・准教授

研究者番号：90397216

森河 裕子 (MORIKAWA, Yuko)

金沢医科大学・看護学部・教授

研究者番号：20210156

長澤 晋哉 (NAGASAWA, Shin-ya)

金沢医科大学・医学部・講師

研究者番号：30510341