

令和 3 年 5 月 31 日現在

機関番号：17102

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2020

課題番号：19K24229

研究課題名(和文)大規模ゲノムコホートによる糖尿病合併症の性特異的遺伝・環境要因の同定

研究課題名(英文)Sex-specific impacts of gene and environmental factors on diabetic complications

研究代表者

大隈 俊明(Toshiaki, Ohkuma)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：20709258

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病合併症の発症、進展に性差があり、性差医療・医学の推進の必要性が指摘されているが、過去の研究は欧米人に対象としたものが大半で、我が国で合併症とその危険因子に関して性差をみた研究は稀である。そこで本研究では5000人を超える日本人糖尿病患者のコホート研究において、合併症発症や、環境的、遺伝的要因の性差を検討した。本研究期間では、登録時データを用いた横断研究において、生活習慣と血糖コントロールとの関連、遺伝因子との相互作用、そしてこれらの性差について、また、追跡データを用いた前向き研究において、死亡率、合併症発症率の性差、そして高血糖などの危険因子が合併症発症に及ぼす影響の性差を報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果により、糖尿病患者の死亡率や糖尿病合併症の発症率に性差があることや、合併症の危険因子が合併症の発症に及ぼす影響にも性差があることが示された。このように、我が国の糖尿病患者の大規模コホートをもとにしたエビデンスにより、我が国における性差医療・医療の推進・発展に貢献できると考える。

研究成果の概要(英文)：Although sex differences in the incidence of diabetic complications have been observed mainly in Western countries, few studies have examined this issue in Japan. We therefore constructed genomic cohort study comprising 5131 Japanese patients with diabetes attending diabetes centers in Fukuoka Prefecture. In this study, we investigated sex differences in the incidence of diabetic complications, and sex-specific associations of environmental and genetic factors with diabetic complications and its risk factors.

研究分野：糖尿病学

キーワード：糖尿病 コホート研究 性差

1. 研究開始当初の背景

急速に進行する高齢化や生活習慣の変化により、我が国の糖尿病患者は増加を続け、糖尿病および合併症に関連する医療費の増大は深刻な社会問題となっている。効率的な糖尿病、合併症予防対策が急務であり、わが国の糖尿病患者をもとにしたエビデンスが必要とされている。

糖尿病合併症の発症や進展には性差があることが明らかとなり、性差医療、性差医学の推進の必要が指摘されている。糖尿病合併症の環境因子・遺伝因子には人種・民族差があるが、これまでのエビデンスは米国や欧州で行われた研究に基づくものが大半で、我が国において合併症や危険因子の性差を明らかにした研究は稀である。

2. 研究の目的

我々は我が国の糖尿病患者の実態、合併症の発症率やその危険因子を明らかにすることを目的に、福岡県内の糖尿病専門施設に通院中の糖尿病患者 5131 人を対象とした前向きゲノムコホート研究である福岡県糖尿病患者データベース研究(Fukuoka Diabetes Registry: FDR)を行っている。

本課題では、この 5000 人を超える我が国の糖尿病患者の大規模ゲノムコホート研究において、環境因子、遺伝因子、発症した合併症の情報を統合し、糖尿病合併症の発症率の性差や、環境的、遺伝的要因が合併症発症に及ぼす影響の性差を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

平成 20 年度から 22 年度に福岡県内の糖尿病専門施設(16 施設)に通院中の糖尿病患者 5131 人を対象に身体計測、血圧測定、生活習慣(食習慣、運動習慣、飲酒、喫煙、睡眠、うつ症状など)、処方薬(糖尿病治療薬、降圧薬、脂質異常症治療薬など)、合併症(神経障害、網膜症、腎症、大血管合併症)を調査し、血液(血糖値、HbA1c、脂質、クレアチニン、インスリン、C ペプチドなど)、尿(尿アルブミン定量)、DNA 検体(糖尿病、高血圧、肥満、虚血性心疾患、脳卒中に関連する一塩基多型)を収集した。

研究登録以降、追跡調査として、通院施設でのアンケート、カルテ閲覧、転院先や自宅への郵送、電話調査を行い、生命予後や合併症発症(虚血性心疾患、脳卒中、心不全、閉塞性動脈硬化症、足病変、透析、悪性腫瘍、骨折など)について追跡調査を行っており、本研究期間も引き続き追跡調査を継続した。得られた情報をもとに、環境要因、遺伝的要因、発症した合併症の情報を統合したデータベースを構築した。

4 . 研究成果

本研究期間においては、まず登録時のデータベースを用いた横断的解析を行い、環境的要因と合併症の危険因子との関連の検討を行った。近年、心血管病との関連性が注目されている便秘に関して、排便習慣と糖尿病合併症の危険因子である血糖コントロール(HbA1c)との関連を解析した。その結果、排便回数が少ないほど HbA1c 値が高値であることを明らかにし、男女別の解析においても同様の関連性がみられることを報告した。また、喫煙、身体不活動、早食い習慣、食物繊維の摂取量が少ない、などの健康的でない生活習慣の該当数が多いほど、HbA1c 値が高値であり、この関連性は2型糖尿病疾患感受性遺伝子である UBE2E2(rs6780569)のリスクアレル(GG)を持つ群で強かったが、男女間に違いはみられないことを示した。

追跡調査で得られた合併症の情報を登録時データと統合したデータベースを用いた前向き研究においては、まず、合併症の発症率の性差を検討し、年齢を調整後の死亡率(男性 8.6、女性 3.5)、脳梗塞の発症率(男性 4.9、女性 2.1)(いずれも 1000 人年あたり)は、女性に比べて男性で有意に高い一方で、近年糖尿病合併症として新たに注目されている骨折は男性に比べて女性で発症率が高いこと(男性 10.7、閉経後女性 18.8)を明らかにした。次に、合併症の危険因子が合併症発症に及ぼす影響の性差を検討した。骨折に関して、高血糖のみならず重症低血糖も発症リスクの増加と関連していることを明らかにし、この関連性には男女間に違いがないことを報告した。また、高血糖は脳梗塞の発症リスクの増加とも関連するが、この関係には性差があり、女性においてその影響が大きい傾向があることを明らかにした。

本研究期間にはこれらの成果をもとに、6報の原著論文が英文学術誌に掲載され、日本糖尿病学会年次学術集会でも発表を行った。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Ohkuma T, Iwase M, Fujii H, Ide H, Komorita Y, Yoshinari M, Oku Y, Higashi T, Nakamura U, Kitazono T	4. 巻 35
2. 論文標題 Defecation frequency and glyceimic control in patients with diabetes: The Fukuoka Diabetes Registry	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes and its Complications	6. 最初と最後の頁 107751 ~ 107751
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdiacomp.2020.107751	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 Komorita Y, Iwase M, Fujii H, Ohkuma T, Ide H, Jodai-Kitamura T, Yoshinari M, Oku Y, Higashi T, Nakamura U, Kitazono T	4. 巻 8
2. 論文標題 Additive effects of green tea and coffee on all-cause mortality in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fukuoka Diabetes Registry	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMJ Open Diabetes Research & Care	6. 最初と最後の頁 e001252 ~ e001252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjdr-2020-001252	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 Iwase M, Komorita Y, Ohkuma T, Fujii H, Ide H, Yoshinari M, Oku Y, Higashi T, Nakamura U, Kitazono T	4. 巻 172
2. 論文標題 Incidence of stroke and its association with glyceimic control and lifestyle in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: The Fukuoka diabetes registry	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diabetes Research and Clinical Practice	6. 最初と最後の頁 108518 ~ 108518
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.diabres.2020.108518	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 Iwase M, Komorita Y, Fujii H, Ohkuma T, Ide H, Yoshinari M, Oku Y, Higashi T, Nakamura U, Kitazono T	4. 巻 11
2. 論文標題 Incidence of severe hypoglycemia and its association with serum adiponectin in Japanese patients with type?1 and insulin treated type?2 diabetes: The Fukuoka Diabetes Registry	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 1258 ~ 1264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13253	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 Komorita Y, Iwase M, Fujii H, Ohkuma T, Ide H, Yoshinari M, Oku Y, Nakamura U, Kitazono T	4. 巻 37
2. 論文標題 Both hypo and hyperglycaemia are associated with increased fracture risk in Japanese people with type 2 diabetes: the Fukuoka Diabetes Registry	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Diabetic Medicine	6. 最初と最後の頁 838 ~ 847
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dme.14142	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 Komorita Y, Iwase M, Idewaki Y, Fujii H, Ohkuma T, Ide H, Jodai Kitamura T, Yoshinari M, Murao Kimura A, Oku Y, Nakamura U, Kitazono T	4. 巻 11
2. 論文標題 Impact of hip fracture on all cause mortality in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: The Fukuoka Diabetes Registry	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 62 ~ 69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13076	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 -

〔学会発表〕 計1件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 小森田祐二, 岩瀬正典, 藤井裕樹, 大隈俊明, 井手均, 吉成匡人, 於久祐太郎, 東大 樹, 北村環, 佐々木伸浩, 佐藤雄一, 五島大祐, 井元博文, 野原栄, 南昌江, 和田美也, 横溝由史, 菊池正統, 野見山理久, 中村晋, 田代憲司, 吉成元孝, 市川晃治郎, 大星博明, 中村宇大, 北園孝成
2. 発表標題 2型糖尿病患者においてコーヒーや緑茶の摂取は死亡リスクの低下と関連する : 福岡県糖尿病患者データベース研究
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

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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