

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 8 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390166

研究課題名(和文) 地域住民コホートに基づく酸化ストレスと2型糖尿病に関する分子疫学研究

研究課題名(英文) Molecular epidemiological study on oxidative stress and type 2 diabetes mellitus in a population-based cohort

研究代表者

大中 佳三(OHNAKA, KEIZO)

九州大学・医学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：30325518

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,200,000円

研究成果の概要(和文)：地域一般住民を対象としたコホート研究の追跡調査に基づき、ビリルビン値ならびにビリルビン代謝と抗酸化系酵素の遺伝子多型と糖尿病罹患リスクとの関連を前向きに検討した。糖尿病新規罹患とビリルビン値ならびにビリルビン代謝関連酵素(UGT1A1, HMOX1)の機能的遺伝子多型には有意な関連を認めなかったが、抗酸化系酵素の1つの多型で糖尿病リスクとの関連を認めた。またゲノムワイド関連解析で報告された複数の遺伝子多型で、本コホートでも糖尿病罹患と有意な関連が認められた。糖尿病罹患と米の摂取量には正の、緑茶摂取量とは負の関連を認め、緑茶の摂取は米の摂取による糖尿病リスク上昇を軽減する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We prospectively investigated the association between type 2 diabetes mellitus (T2DM) and gene polymorphisms related with oxidative stress, such as bilirubin-metabolizing enzymes or anti-oxidative enzymes, in a community-based cohort study. No significant association was observed between the incidence of T2DM and serum bilirubin or single nucleotide polymorphisms (SNPs) of UGT1A1, HMOX1, but one SNP examined among the genes of anti-oxidative enzymes was associated with the incidence of T2DM. Several SNPs reported in previous genome-wide association studies (GWAS) have also significant association with the incidence of T2DM in this cohort study. Intake of rice was positively related with the incidence of T2DM, while consumption of green tea was related negatively, especially in women. Intake of green tea reported to have anti-oxidative effect may be protective for the increased risk of T2DM with higher intake of rice.

研究分野：Epidemiology

キーワード：oxidative stress type 2 diabetes mellitus population-based cohort molecular epidemiology

1. 研究開始当初の背景

炎症は2型糖尿病や動脈硬化、がんなどの生活習慣病の発症に深く関与している。炎症の持続・進展にはさまざまな因子が関与するが、炎症の抑制要因を明らかにすることは2型糖尿病予防の観点から非常に重要である。酸化ストレスは炎症と密接に関連しており、抗酸化要因の解明も重要である。強力な抗酸化作用を有する内因性物質ビリルビンには、2型糖尿病や糖尿病血管合併症の有病との間に負の関連が横断的研究にて報告され、ビリルビンの抗酸化作用を支持している。ビリルビン値を規定する因子については、喫煙をはじめいくつかの因子が報告されているが、ヘム代謝関連酵素の遺伝子多型との関連について日本人一般集団での報告はない。superoxide dismutase (SOD) やカタラーゼ (CAT)、セレン含有蛋白などの抗酸化システムを構成する蛋白質について、その遺伝子多型と糖尿病発症の関連に関する系統的な研究は報告がない。

我々は「生活習慣病予防を目指したコホート研究(九州大学福岡コホート研究)」を継続して行っており、その基礎調査では12,948名の協力が得られ、遺伝子解析同意は12,628名(97.5%)から受けている。追跡調査として、5年後の第二次調査を進めている状況である。追跡調査は生活習慣と受診状況に関する郵送による調査と、福岡市東区の医療機関に委託した採血検査からなっている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、福岡市東区住民約13,000名からなる「生活習慣病予防を目指したコホート研究(九州大学福岡コホート研究)」の基礎調査および追跡調査に基づき、ビリルビンと2型糖尿病リスクとの予防的関連を前向き研究によって検証するとともに、ビリルビン代謝と抗酸化酵素系の機能的遺伝子多型と糖尿病リスクとの関連を検討することによって、酸化ストレスが2型

糖尿病発症に及ぼす影響を明らかにすることである。

3. 研究の方法

(1) コホート研究の追跡調査

2型糖尿病およびその他の主要疾患の罹患把握を目的として、生活習慣と受診状況に関する郵送調査と福岡市東区の医療機関に委託した採血検査による追跡調査を行う。採血検体の高感度CRP、HbA1c、総ビリルビン値を外部委託検査機関にて統一して測定する。

(2) ビリルビン値とビリルビン代謝酵素の遺伝子多型の関連解析

基礎調査時に遺伝子解析同意を得た12,686名を対象にビリルビン抱合化酵素であるUGT1A1遺伝子のTAリピート多型とG211A(Gly74Arg)多型、ヘムオキシゲナーゼ1(HMOX1)遺伝子のGTリピート多型と-413T>A多型のタイピングを行い、基礎調査時のビリルビン値との関連を横断的に検討する。

(3) コホートの追跡調査における新規糖尿病罹患と健常対照者の抽出

基礎調査と追跡調査に協力した者を対象とする。基礎調査時に既に糖尿病と診断されている者、ならびにがん、肝硬変、腎不全などの慢性疾患を有する者は除外する。糖尿病の新規罹患はHbA1c(NGSP)値6.5%以上、または血糖降下薬やインスリンによる薬物療法を受けている者とする。新規罹患の糖尿病群と、性・年齢階級を合わせたHbA1c値5.6%未満の健常対照群を抽出する。

(4) ビリルビン値と新規糖尿病罹患の関連解析

基礎調査時のビリルビン値と追跡期間中の新規糖尿病罹患の関連をロジスティック回帰分析により検討する。

(5) ビリルビン代謝酵素ならびに抗酸化システム酵素の遺伝子多型と糖尿病罹患との関連解析

上記の新規糖尿病罹患群と健常対照群において、ビリルビン代謝酵素である UGT1A1 遺伝子の機能的遺伝子多型である TA リピート多型と G211A(Gly74Arg)多型、ヘムオキシゲナーゼ 1 (HMOX1) 遺伝子の GT リピート多型と -413T>A 多型について糖尿病罹患との関連をロジスティック回帰分析により検討する。また抗酸化系酵素である SOD、カタラーゼおよびセレン含有蛋白の遺伝子多型についても同様に検討を行う。

(6) 他の糖尿病感受性遺伝子多型と糖尿病罹患との関連解析

ゲノムワイド関連解析 (GWAS) 等で 2 型糖尿病罹患との関連が報告されている遺伝子多型について、本コホートにおいて糖尿病発症リスクとの関連を前向きに検討する。

(7) 生活習慣要因と糖尿病罹患との相互作用の解析

新規糖尿病罹患者と非罹患の対照者において、生活習慣、特に食事習慣の糖尿病罹患への影響について、抗酸化作用が報告されている食物の摂取も含めて検討を行う。

4. 研究成果

(1) コホート研究の追跡調査

調査対象者 12,694 名のうち郵送調査 (簡易健康調査表での回答も含む) による協力と採血検査の協力は、それぞれ 12,278 名 (96.7%) と 10,427 名 (82.1%) であった。これらの情報をもとにした追跡データの整備を行った。

(2) ビリルビン値とビリルビン代謝酵素の遺伝子多型の関連解析

血清ビリルビン値は UGT1A1 の TA リピート多型および G211A 多型と強い関連 ($P<0.0001$)

を認めた。一方、HMOX1 については女性ではビリルビン値と -413T>A 多型に関連を認めたが、男性では関連がみられなかった。また、ビリルビン値の規定因子について横断研究を行い、肥満、喫煙ならびにコーヒー飲用が血清ビリルビンの低値と関連することを認めた。

(3) コホートの追跡調査における新規糖尿病罹患者と健常対照者の抽出

HbA1c 値 6.5%以上、もしくは血糖降下薬、インスリンによる薬物療法開始で定義した 2 型糖尿病の新規罹患者は 491 名であった。性・年齢階級を合わせた HbA1c5.6%未満の健常対照群として、倍数の 982 名を抽出し、以下の解析に用いた。

(4) ビリルビン値と新規糖尿病罹患の関連解析

基礎調査時のビリルビン値と新規糖尿病の発症に有意な関連は認められなかった。

(5) ビリルビン代謝酵素ならびに抗酸化系酵素の遺伝子多型と糖尿病罹患との関連解析

UGT1A1 遺伝子の TA リピート多型、G211A(Gly74Arg)多型、HMOX1 遺伝子の GT リピート多型、-413T>A 多型と糖尿病新規罹患との関連について検討を行ったが、糖尿病罹患群と健常対照者群で有意な差異を認めなかった。一方、抗酸化系酵素遺伝子の一つの一塩基多型 (SNP) で 2 型糖尿病リスクと関連性を示唆する成績が得られた。すなわち BMI 25 以上の肥満者では、新規糖尿病発症が SNP のリスクアレルの保有者では年齢、飲酒、喫煙、身体活動度などで調整後もそのオッズ比が 1.9 倍と上昇していた。

(6) 他の糖尿病疾患感受性遺伝子多型と糖尿病罹患との関連解析

GWAS 等で2型糖尿病との関連が報告されている遺伝子多型のうち、複数の遺伝子多型にて糖尿病新規発症と有意な関連を認めた。特に KCNQ1、CKDAL1 の遺伝子多型とは強い関連が認められた。年齢、性別や肥満の有無などにより関連する遺伝子多型に相違が認められ、複数の遺伝子の SNP にて肥満による交互作用を認めた。これらの情報を基にした糖尿病発症予測プログラムの開発は中・高齢者でのオーダーメイドの糖尿病予防・治療に有用と考えられた。

(7)生活習慣要因(特に抗酸化食品)と糖尿病罹患との相互作用の解析

主要な食物および緑茶、コーヒー摂取の糖尿病リスクへの影響を前向きに検討した結果、糖尿病罹患と米の摂取量とは正の、緑茶摂取量とは負の関連を認めた。抗酸化作用が報告されている緑茶の摂取は、特に女性において米の摂取による糖尿病リスク上昇を軽減する可能性が示唆された。

5. 主な論文発表等

[雑誌論文](計10件)

Hirata A, Ohnaka K, Morita M, Toyomura K, Kono S, Yamamoto K, Adachi M, Kawate H, Takayanagi R. Behavioral and clinical correlates of high-sensitivity C-reactive protein in Japanese men and women. Clin Chem Lab Med 50(8): 1469-1476, 2012. 査読有 DOI: 10.1515/ccIm-2011-0839

Wang Z, McMonagle C, Yoshimitsu S, Budhathoki S, Morita M, Toyomura K, Ohnaka K, Takayanagi R, Kono S. No effect modification of serum bilirubin or coffee consumption on the association of gamma-glutamyl transferase with glycosylated hemoglobin in a cross-sectional study of Japanese men

and women. BMC Endocr Disord 23:12:24, 2012. 査読有 DOI: 10.1186/1472-6823-12-24

大中佳三、古野純典、井口登與志、高柳涼二. シリーズ: 日本発臨床研究の紹介と反省点を語る. 九州大学福岡コホート研究 日本内科学会雑誌 101(4): 1141-1144, 2012. 査読無 DOI: 無

Ohnaka K, Ikeda M, Maki T, Okada T, Shimazoe T, Adachi M, Nomura M, Takayanagi R, Kono S. Effects of 16-week consumption of caffeinated and decaffeinated instant coffee on glucose metabolism in a randomized controlled trial. J Nutr Metab 2012:207426, 2012. 査読有 DOI: 10.1155/2012/207426

Takeuchi F, Yamamoto K, Isono M, Katsuya T, Akiyama K, Ohnaka K, Rakugi H, Yamori Y, Ogihara T, Takayanagi R, Kato N. Genetic impact on uric acid concentration and hyperuricemia in the Japanese population. J Atheroscler Thromb 20(4): 351-367, 2013. 査読有 DOI: 無

Hiramatsu T, Tajima O, Uezono K, Tabata S, Abe H, Ohnaka K, Kono S. Coffee consumption, serum -glutamyl transferase, and glucose tolerance status in middle-aged Japanese men. Clin Chem Lab Med 51(6):1233-1239, 2013. 査読有 DOI: 10.1515/ccIm-2012-0700

Tanaka M, Budhathoki S, Hirata A, Morita M, Kono S, Adachi M, Kawate H, Ohnaka K, Takayanagi R. Behavioral and clinical correlates of serum bilirubin concentrations in Japanese men and women. BMC Endocr Disord 13:39, 2013. 査読有 DOI: 10.1186/1472-6823-13-39

Kohno M, Tajima O, Uezono K, Tabata S, Abe H, Adachi M, Kawate H, Ohnaka K,

Nomura M, Kono S, Takayanagi R. Cytochrome P450 1A2 polymorphisms, coffee consumption and impaired glucose metabolism in Japanese men. *Endocrinol Metab Syndr* 2(3): 119, 2013. 査読 DOI: 10.4172/2161-1017.1000119

Chen P, Takeuchi F, Lee JY, Li H, Wu JY, Liang J, Long J, Tabara Y, Goodarzi MO, Pereira MA, Kim YJ, Go MJ, Stram DO, Vithana E, Khor CC, Liu J, Liao J, Ye X, Wang Y, Lu L, Young TL, Lee J, Thai AC, Cheng CY, van Dam RM, Friedlander Y, Heng CK, Koh WP, Chen CH, Chang LC, Pan WH, Qi Q, Isono M, Zheng W, Cai Q, Gao Y, Yamamoto K, Ohnaka K, Takayanagi R, Kita Y, Ueshima H, Hsiung CA, Cui J, Sheu WH, Rotter JI, Chen YD, Hsu C, Okada Y, Kubo M, Takahashi A, Tanaka T, van Rooij FJ, Ganesh SK, Huang J, Huang T, Yuan J, Hwang JY; CHARGE Hematology Working Group, Gross MD, Assimes TL, Miki T, Shu XO, Qi L, Chen YT, Lin X, Aung T, Wong TY, Teo YY, Kim BJ, Kato N, Tai ES. Multiple nonglycemic genomic loci are newly associated with blood level of glycated hemoglobin in East Asians. *Diabetes* 63(7):2551-2562, 2014. 査読有 DOI: 10.2337/db13-1815

Hirata A, Ohnaka K, Tanaka M, Wang Z, Morita M, Toyomura K, Kono S, Takayanagi R. A dietary pattern characterized by a high consumption of vegetables and fruits is related to lower concentrations of serum bilirubin in Japanese women. *J Endocrinol Diabetes Obes* 2(1): 1013, 2014. 査読有 DOI: 無

[学会発表](計6件)

Wang Z, Ohnaka K, Kono S. Dietary softdrink, sweetened food, added sugar

and colorectal cancer risk: The Fukuoka Colorectal Cancer Study. 第71回日本癌学会学術集会 平成24年9月19日 札幌
大中佳三、河野倫子、足立雅広、河手久弥、野村政壽、高柳涼一. 中高年者における食事習慣と味覚受容体遺伝子多型の関連に関する研究. 第55回日本老年医学会学術集会 平成25年6月5日 大阪

Ohnaka K, Kohno M, Adachi M, Kawate H, Nomura M, Kono S, Takayanagi R. A randomized controlled trial of 16-week consumption of caffeinated and decaffeinated instant coffee on glucose metabolism in overweight men. 95th Annual Meeting of the Endocrine Society. 平成25年6月16日 San Francisco, USA
大中佳三、河野倫子、山本健、河手久弥、野村政壽、古野純典、井口登與志、高柳涼一. 疾患感受性遺伝子による2型糖尿病発症予測の検討. 第87回日本内分泌学会学術集会. 平成26年4月24日 福岡
大中佳三. シンポジウム「老年病のコホート研究」- 地域住民コホートと老年病研究. 第56回日本老年医学会学術集会. 平成26年6月12日 福岡

大中佳三、河野倫子、河手久弥、野村政壽、井口登與志、高柳涼一. 中・高年の地域一般住民における疾患感受性遺伝子による2型糖尿病発症予測の検討. 第56回日本老年医学会学術集会. 平成26年6月14日 福岡

[図書](計0件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.med.kyushu-u.ac.jp/coe/>

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

大中 佳三 (OHNAKA, KEIZO)

研究者番号 : 3 0 3 2 5 5 1 8

九州大学・大学院医学研究院・講師

(2) 研究分担者

高柳 涼一 (TAKAYANAGI, RYOICHI)

九州大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号 : 3 0 1 5 4 9 1 7

山本 健 (YAMAMOTO, KEN)

九州大学・生体防御医学研究所・准教授

研究者番号 : 6 0 2 7 4 5 2 8

古野純典 (KONO, SUMINORI)

研究者番号 : 7 0 1 2 8 0 1 5

九州大学・大学院医学研究院・教授

(平成 24 年 ~ 25 年度)