

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 28 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590797

研究課題名(和文)久山町住民における遺伝・環境要因を考慮したインスリン分泌能の長期追跡

研究課題名(英文) Longitudinal study of insulin secretion taking into account genetic and environmental factors in a general population: the Hisayama Study

研究代表者

土井 康文(Doi, Yasufumi)

九州大学・医学(系)研究科(研究院)・研究員

研究者番号：00419566

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：【目的】福岡県久山町において、インスリン分泌能に影響しうる遺伝・環境要因について検討した。【結果】40歳以上の住民の2,074名を対象とすると、5年間の経時的なインスリン分泌能低下と有意に関連する臨床的な因子はBMIであった($p < 0.001$)。この結果をもとに性・年齢・BMIを調整してGWAS研究で同定された27遺伝子上の36SNPsを検討すると、インスリン分泌能低下と有意に関連するSNPsは、rs2283228(KCNQ1)、rs12779790(CDC123,CAMK1D)であった。【結論】BMIのレベルと2つの遺伝子は、日本人の経時的なインスリン分泌能の低下と関連することが示唆される。

研究成果の概要(英文)：Objective: Few prospective studies have examined the association of environmental and genetic factors with the potential of insulin secretion in the general population. Methods: A total of 2,074 community-dwelling Japanese individuals aged 40 and more without diabetes were followed up for 5 years. In the baseline survey, age, sex, body mass index (BMI), exercise, drinking, smoking, glomerular filtration rate, and total cholesterol, and a total of 36 SNPs of 27 loci SNPs derived from GWAS of diabetes were measured. Results: In the clinical factors, the significant association between BMI levels and time-dependent change of insulin secretion was observed. Furthermore, the age-, sex-, and BMI-adjusted analyses showed the significant associations between the rs2283228 (KCNQ1) as well as the rs12779790 (CDC123,CAMK1D) genes and time-dependent change of insulin secretion. In conclusion, BMI levels and two SNPs were related to the time-dependent potential of insulin secretion.

研究分野：医歯薬学

キーワード：インスリン分泌 追跡研究 遺伝子多型

1. 研究開始当初の背景

近年、生活習慣の変化に伴って、糖尿病をはじめとする代謝性疾患が世界的に急増している。欧米人の糖尿病は、肥満を基盤としたインスリン抵抗性が主な原因であると考えられているが、アジア人では、より低いBMI (body mass index) レベルから糖尿病発症が認められ、インスリン抵抗性よりもインスリン分泌能低下の影響が強いと考えられている。よって、アジア人におけるインスリン分泌能低下に影響する因子を疫学的に明らかにすることは、糖尿病の治療や予防策を考える上で極めて重要と考えられる。

近年、ゲノムワイド関連解析研究 (GWAS) の発展に伴って、2型糖尿病に関連する1塩基多型 (SNPs) が多数同定されているが、これまで日本人における前向きな追跡研究で、これらのSNPsと経時的なインスリン分泌能との関係を検討した報告はない。

2. 研究の目的

福岡県久山町の地域住民における追跡調査の成績において、遺伝・環境要因と経時的なインスリン分泌能との関係を検討した。

3. 研究の方法

2002年に久山町の循環器健診で75g経口糖負荷試験を受けた40歳以上の住民のうち、糖尿病がなく空腹時にインスリン分泌能の示標であるHOMA- β を測定しえた2,625名を本研究の対象とした。同時に、追跡開始時の調査において、性、年齢に加え環境要因としてインスリンの分泌に影響を与える因子としてBMI、運動、飲酒、喫煙、糸球体濾過量、総コレステロールを用いた。さらに遺伝的な影響因子として、2009年までにGWASで糖尿病との関連が明らかにされたSNPsをインベダーアッセイにて測定した。すなわち *NOTCH2*, *ADAM30*, *PKN2*, *G6PC2-ABCB11*, *SYN2-PPARG*, *PPARG*, *IGF2BP2*, *ADAMTS9*, *UBE2E2*, *FLJ39370*, *CDKAL1*, *VEGFA*, *JAZF1*, *SLC30A8*, *CDKN2A/2B*, *CDC123-CAMK1D*, *IDE/K1F11/HHEX*, *TCF7L2*, *EXT2/ALX4*, *MTNR1B*, *KCNQ1*, *KCNJ11*, *LOC387761*, *TSPAN8-LGR5*, *C2CD4A-C2CD4B*, *FTO* の27遺伝子上の36SNPsを検討した。

2007年の住民健診を再度受診した、糖尿病がなく、空腹時にインスリン分泌能の示標で

あるHOMA- β を測定しえた2,074名において、2007年のHOMA- β 値から2002年のHOMA- β 値の差をとることで、インスリン分泌能の経時的変化の示標とした。

4. 研究成果

まず最初に、遺伝子データを含めず、性、

表1 各因子とインスリン分泌能の経時的変化との関連

	β	P
年齢(年)	-0.07	0.30
性	3.13	0.08
BMI (kg/m ²)	-0.99	<.0001
運動	-0.67	0.77
飲酒	-0.25	0.88
喫煙	3.44	0.08
糸球体濾過量(ml/分/1.73m ²)	0.04	0.38
収縮期血圧 (mmHg)	0.04	0.31
総コレステロール(mg/dl)	-0.001	0.97

年齢を加えた環境要因とインスリン分泌能の経時的変化の示標との関連を検討した。表1に示すように、年齢、性、BMI、運動、喫煙、

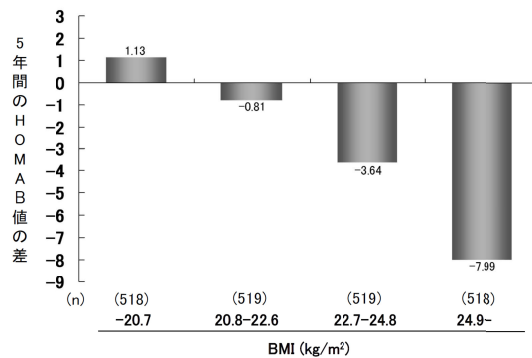


図1 BMIレベル別にみたインスリン経時変化の平均値

糸球体濾過量(GFR)、収縮期血圧、総コレステロールの各因子とインスリン分泌能の経時的変化との関係を見ると、統計学的に有意な因子は、BMIのみであった。

そこで、BMIを4分位して、BMIのレベル別に、インスリン分泌の経時変化の示標の平均値を図1に示した。その結果、BMIのレベルの上昇とともに、5年間のHOMA- β の差は負の方向に大きくなった。つまり、肥満度が高くなるにつれて、インスリン分泌能は経時的に低下することが示唆された。

表 2. 遺伝子多型別の 2002 年と 2007 年の HOMA-β の差

染色体	SNPs	遺伝子名	リスク		スクアレル 頻度	2002年と2007年のHOMA-βの差*			検定 トレンド P
			アレル	アレル		11	12	22	
1	rs10923931	NOTCH2	G/T	T	1.7	-2.84	-0.39	-	0.54
1	rs2641348	ADAM30	C/T	C	1.7	-2.84	-0.39	-	0.54
1	rs6698181	PKN2	C/T	T	40.8	-3.78	-1.43	-4.23	0.44
2	rs560887	G6PC2-ABCB11	A/G	A	97.1	-14.71	-3.75	-2.71	0.71
3	rs17036101	SYN2,PPARG	A/G	A	97.5	3.14	1.38	-2.97	0.18
3	rs1801282	PPARG	C/G	C	96.1	1.41	-0.14	-2.98	0.27
3	rs4402960	IGF2BP2	G/T	T	31.8	-3.00	-2.66	-1.77	0.63
3	rs4607103	ADAMTS9	C/T	C	40.0	-2.99	-3.11	-1.23	0.35
3	rs6780569	UBE2E2	A/G	G	83.1	0.07	-1.79	-3.27	0.27
3	rs7612463	UBE2E2	A/C	C	82.9	-0.22	-1.64	-3.35	0.23
3	rs9812056	UBE2E2	C/T	T	83.1	0.07	-1.72	-3.30	0.25
4	rs17044137	FLJ39370	A/T	A	12.3	-3.50	0.22	-8.20	0.84
6	rs7754840	CDKAL1	C/G	C	42.1	-2.72	-2.63	-3.17	0.79
6	rs9472138	VEGFA	C/T	T	11.0	-2.78	-3.01	2.51	0.44
7	rs864745	JAZF1	A/G	A	77.9	-4.84	-2.59	-2.62	0.83
8	rs13266634	SLC30A8	C/T	T	58.6	-3.53	-2.53	-2.69	0.92
9	rs564398	CDKN2A/2B	A/G	A	84.7	-10.23	-0.65	-3.31	0.24
9	rs10811661	CDKN2A/2B	C/T	T	54.8	-4.01	-3.05	-1.41	0.20
10	rs12779790	CDC123,CAMK1D	A/G	G	15.9	-2.35	-2.75	-13.22	0.03
10	rs1111875	IDE/KIF11/HHEX	A/G	G	27.1	-3.17	-1.48	-6.37	0.20
10	rs7923837	IDE/KIF11/HHEX	A/G	G	19.1	-3.01	-2.55	-0.26	0.44
10	rs7903146	TCF7L2	C/T	T	3.6	-2.68	-4.04	13.95	0.75
11	rs11037909	EXT2/ALX4	C/T	T	66.3	-2.75	-2.93	-2.55	0.82
11	rs1387153	MTNR1B	C/T	T	38.9	-4.78	-0.66	-3.94	0.67
11	rs10830963	MTNR1B	C/G	C	40.3	-3.65	-1.45	-4.30	0.40
11	rs2074196	KCNQ1	G/T	G	56.4	-2.72	-1.92	-4.09	0.22
11	rs2237892	KCNQ1	C/T	C	61.3	-1.12	-2.02	-4.27	0.09
11	rs2237895	KCNQ1	A/C	C	34.9	-2.66	-3.18	-1.61	0.57
11	rs2237897	KCNQ1	C/T	C	62.3	-1.81	-2.95	-2.87	0.86
11	rs2283228	KCNQ1	A/C	A	59.4	-1.86	-1.62	-4.66	0.046
11	rs5219	KCNJ11	C/T	C	35.0	-2.65	-3.00	-2.21	0.80
11	rs7480010	LOC387761	A/G	G	17.6	-3.05	-1.99	-2.63	0.86
12	rs7961581	TSPAN8,LGR5	C/T	C	20.4	-3.14	-2.45	0.75	0.28
15	rs1436953	C2CD4A-C2CD4B	A/G	G	58.3	-4.39	-3.27	-1.21	0.10
15	rs7172432	C2CD4A-C2CD4B	A/G	A	56.1	-4.59	-2.80	-1.54	0.21
16	rs8050136	FTO	A/C	A	18.7	-2.55	-3.36	-1.55	0.83

SNP: single nucleotide polymorphism

*リスクアレルを2で表す。調整因子:性、年齢、BMI

最後に、27 遺伝子上の 36SNPs と経時的なインスリン分泌能の変化の関連について検討した。調整因子として、性・年齢に加えて、インスリン分泌能低下と有意な関連を示した BMI を用いた。その結果、表 2 に示すように、27 遺伝子上の 36SNPs のうち、経時的なインスリン分泌能低下と有意な関連を示したのは SNPs は rs2283228 (*KCNQ1*)、rs12779790 (*CDC123, CAMK1D*)であった。5 年間の HOMA-β 値の差をみると、rs2283228 (*KCNQ1*)の CC 型では-1.86 低下したが、CA 型では-2.95、AA 型では-4.66 とリスクアレル A 型の個数が増えるにつれて、経時的なインスリン分泌能は有意に低下した。一方、rs12779790 (*CDC123, CAMK1D*)では、同様に AA 型では-2.35 であったのに対して、AG 型では-2.75、GG 型では-13.22 とリスクアレル G 型が増加するにつれ、インスリン分泌能は経時的に有意に低下した。その他の SNPs では、インスリン分泌能の有意な経時変化を認めなかった。今回の検討では、経時的なインスリン分泌能の低下に影響する因子としては、BMI および *KCNQ1* (rs2283228)、

CDC123, CAMK1D (rs12779790)が示された。遺伝因子に加えて、肥満による負荷がインスリン分泌能低下に影響を及ぼすことが示唆された。

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 25 件)

1. Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Hirakawa Y, Mukai N, Iwase M, Kiyohara Y: Two risk score models for predicting incident Type 2 diabetes in Japan. *Diabet Med* 29:107-114, 2012
2. Fukuhara M, Arima H, Ninomiya T, Hata J, Yonemoto K, Doi Y, Hirakawa Y, Matsumura K, Kitazono T, Kiyohara Y: Impact of lower range of prehypertension on cardiovascular

- events in a general population: the Hisayama Study. *J Hypertens* 30:893-900, 2012
3. Gotoh S, Doi Y, Hata J, Ninomiya T, Mukai N, Fukuhara M, Kamouchi M, Kitazono T, Kiyohara Y: Insulin resistance and the development of cardiovascular disease in a Japanese community: the Hisayama Study. *J Atheroscler Thromb* 19:977-985, 2012
 4. Hirakawa Y, Ninomiya T, Mukai N, Doi Y, Hata J, Fukuhara M, Iwase M, Kitazono T, Kiyohara Y: Association between glucose tolerance level and cancer death in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Am J Epidemiol* 176:856-864, 2012
 5. Iida M, Ikeda F, Ninomiya T, Yonemoto K, Doi Y, Hata J, Matsumoto T, Kiyohara Y: White blood cell count and risk of gastric cancer incidence in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Am J Epidemiol* 175:504-510, 2012
 6. Ikeda F, Ninomiya T, Doi Y, Hata J, Fukuhara M, Matsumoto T, Kiyohara Y: Smoking cessation improves mortality in Japanese men: the Hisayama Study. *Tob Control* 21:416-421, 2012
 7. Miyazaki M, Doi Y, Ikeda F, Ninomiya T, Hata J, Uchida K, Shirota T, Matsumoto T, Iida M, Kiyohara Y: Dietary vitamin A intake and incidence of gastric cancer in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Gastric Cancer* 15:162-169, 2012
 8. Mukai N, Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Hirakawa Y, Fukuhara M, Iwase M, Kiyohara Y: Cut-off values of fasting and post-load plasma glucose and HbA1c for predicting type 2 diabetes in community-dwelling Japanese subjects: the Hisayama Study. *Diabet Med* 29:99-106, 2012
 9. Ozawa M, Ninomiya T, Ohara T, Hirakawa Y, Doi Y, Hata J, Uchida K, Shirota T, Kitazono T, Kiyohara Y: Self-reported dietary intake of potassium, calcium, and magnesium and risk of dementia in the Japanese: the Hisayama Study. *J Am Geriatr Soc* 60:1515-1520, 2012
 10. Saito I, Kokubo Y, Kiyohara Y, Doi Y, Saitoh S, Ohnishi H, Miyamoto Y: Prospective study on waist circumference and risk of all-cause and cardiovascular mortality: pooled analysis of Japanese community-based studies. *Circ J* 76:2867-2874, 2012
 11. Shikata K, Ninomiya T, Yonemoto K, Ikeda F, Hata J, Doi Y, Fukuhara M, Matsumoto T, Iida M, Kitazono T, Kiyohara Y: Optimal cutoff value of the serum pepsinogen level for prediction of gastric cancer incidence: the Hisayama Study. *Scand J Gastroenterol* 47:669-675, 2012
 12. Yoshida D, Ninomiya T, Doi Y, Hata J, Fukuhara M, Ikeda F, Mukai N, Kiyohara Y: Prevalence and causes of functional disability in an elderly general population of Japanese: the Hisayama Study. *J Epidemiol* 22:222-229, 2012
 13. Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Takahashi O, Mukai N, Hata J, Iwase M, Kitazono T, Oike Y, Kiyohara Y: Angiotensin-like protein 2 and risk of type 2 diabetes in a general

- Japanese population: the Hisayama Study. *Diabetes Care* 36:98-100, 2013
14. Fukuhara M, Arima H, Ninomiya T, Hata J, Hirakawa Y, Doi Y, Yonemoto K, Mukai N, Nagata M, Ikeda F, Matsumura K, Kitazono T, Kiyohara Y: White-coat and masked hypertension are associated with carotid atherosclerosis in a general population: the Hisayama Study. *Stroke* 44:1512-1517, 2013
 15. Hata A, Doi Y, Ninomiya T, Mukai N, Hirakawa Y, Hata J, Ozawa M, Uchida K, Shirota T, Kitazono T, Kiyohara Y: Magnesium intake decreases type 2 diabetes risk through the improvement of insulin resistance and inflammation: the Hisayama Study. *Diabet Med* 30:1487-1494, 2013
 16. Ikeda F, Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Mukai N, Hata J, Shikata K, Yoshida D, Matsumoto T, Kitazono T, Kiyohara Y: Haemoglobin A1c even within non-diabetic level is a predictor of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Cardiovasc Diabetol* 12:164, 2013
 17. Nagata M, Ninomiya T, Doi Y, Hata J, Ikeda F, Mukai N, Tsuruya K, Oda Y, Kitazono T, Kiyohara Y: Temporal trends in sudden unexpected death in a general population: the Hisayama Study. *Am Heart J* 165:932-938 e931, 2013
 18. Ninomiya T, Kojima I, Doi Y, Fukuhara M, Hirakawa Y, Hata J, Kitazono T, Kiyohara Y: Brachial-ankle pulse wave velocity predicts the development of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *J Hypertens* 31:477-483; discussion 483, 2013
 19. Ohkuma T, Fujii H, Iwase M, Kikuchi Y, Ogata S, Idewaki Y, Ide H, Doi Y, Hirakawa Y, Mukai N, Ninomiya T, Uchida K, Nakamura U, Sasaki S, Kiyohara Y, Kitazono T: Impact of eating rate on obesity and cardiovascular risk factors according to glucose tolerance status: the Fukuoka Diabetes Registry and the Hisayama Study. *Diabetologia* 56:70-77, 2013
 20. Ozawa M, Ninomiya T, Ohara T, Doi Y, Uchida K, Shirota T, Yonemoto K, Kitazono T, Kiyohara Y: Dietary patterns and risk of dementia in an elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Am J Clin Nutr* 97:1076-1082, 2013
 21. Sekita A, Arima H, Ninomiya T, Ohara T, Doi Y, Hirakawa Y, Fukuhara M, Hata J, Yonemoto K, Ga Y, Kitazono T, Kanba S, Kiyohara Y: Elevated depressive symptoms in metabolic syndrome in a general population of Japanese men: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 13:862, 2013
 22. Usui T, Ninomiya T, Nagata M, Takahashi O, Doi Y, Hata J, Fukuhara M, Kitazono T, Oike Y, Kiyohara Y: Angiotensin-like protein 2 is associated with chronic kidney disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Circ J* 77:2311-2317, 2013

23. Horio E, Kadomatsu T, Miyata K, Arai Y, Hosokawa K, Doi Y, Ninomiya T, Horiguchi H, Endo M, Tabata M, Tazume H, Tian Z, Takahashi O, Terada K, Takeya M, Hao H, Hirose N, Minami T, Suda T, Kiyohara Y, Ogawa H, Kaikita K, Oike Y: Role of endothelial cell-derived angptl2 in vascular inflammation leading to endothelial dysfunction and atherosclerosis progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 34:790-800, 2014
24. Imamura T, Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Nagata M, Ikeda F, Mukai N, Hirakawa Y, Yoshida D, Fukuhara M, Kitazono T, Kiyohara Y: Non-high-density lipoprotein cholesterol and the development of coronary heart disease and stroke subtypes in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Atherosclerosis* 233:343-348, 2014
25. Mukai N, Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Nagata M, Yoshida D, Hata J, Fukuhara M, Nakamura U, Kitazono T, Kiyohara Y: Trends in the prevalence of type 2 diabetes and prediabetes in community-dwelling Japanese subjects: the Hisayama Study. *J Diabetes Investig* 5:162-169, 2014

[学会発表](計8件)

1. 土井康文, 清原裕: 地域住民における NT-proBNP と心血管病発症リスクの関係: 久山町研究, 第 49 回日本循環器病予防学会, 2013 年 6 月 14 日, 金沢
2. 土井康文, 清原裕: 心血管病予防のバイオマーカー, 第 19 回日本未病システム学会, 2012 年 10 月 27 日, 金沢
3. 土井康文, 清原裕: 糖尿病関連遺伝子の疫学: 久山町研究, 第 57 回 日本人類遺伝学会, 2012 年 10 月 25 日, 東京
4. 土井康文, 清原裕: 地域住民における心

血管病リスクの性差: 久山町研究, 第 44 回 日本動脈硬化学会, 2012 年 7 月 20 日, 福岡

5. 土井康文, 清原裕: 久山町における糖尿病の疫学研究, 第 54 回 日本老年病医学会学術集会, 2012 年 6 月 30 日, 東京
6. 土井康文, 他 11 名: 地域住民における angiopoietin-like protein 2 と 2 型糖尿病の発症リスク: 久山町研究, 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2012 年 5 月 19 日, 横浜
7. Doi Y, Kiyohara Y: Prognosis of Diabetes in a Japanese Community: the Hisayama Study, Prognosis of Diabetes in a Japanese Community: the Hisayama Study, May 19, 2012, Yokohama
8. 土井康文, 他 9 名: 地域住民における NT-proBNP と脳卒中発症リスクの関係: 久山町研究, STROKE2012, 2012 年 4 月 26 日, 福岡

[図書] なし

[産業財産権]

出願状況(計0件) 取得状況(計0件)

[その他] ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

土井康文 (Doi Yasufumi)

九州大学・大学院・研究員

研究者番号: 00419566

(2) 研究分担者

久保充明 (Kubo Michiaki)

独立行政法人理化学研究所・横浜研究所ゲノム

ム医科学研究センター・副センター長

研究者番号: 30442958

清原 裕 (Yutaka Kiyohara)

九州大学・医学部・教授

研究者番号: 80161602