

平成 30 年 4 月 6 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08738

研究課題名(和文) 地域住民における血糖関連バイオマーカーと糖尿病合併症に関する追跡研究

研究課題名(英文) Longitudinal association of glyceamic biomarkers with diabetic complications in the community

研究代表者

向井 直子 (Mukai, Naoko)

九州大学・医学研究院・講師

研究者番号：90596826

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：認知症のない65歳以上の住民1,187人を平均4.8年間追跡し、血糖関連バイオマーカーとアルツハイマー病(AD)発症との関連を検討した。AD発症率はグリコアルブミン(GA)/HbA1c比とは有意な正の関連、GAとは弱い正の関連を示したが、HbA1cおよび1,5-AGとは明らかな関係を認めなかった。他の危険因子で調整後もGA/HbA1c比とAD発症の間に有意な正の関係を認めた。さらに正常耐糖能群では、ADに対するGA/HbA1c比高値群のハザード比は低値群に比べ有意に高く、糖代謝異常群でも同様の傾向にあった。地域高齢者において、GA/HbA1c比はAD発症を予測する有用な指標であった。

研究成果の概要(英文)：We examined the association of glyceamic biomarkers with the development of Alzheimer's disease (AD) in an average 4.8-year follow-up study of 1,187 community-dwelling Japanese subjects aged 65 years. The age- and sex-adjusted incidence of AD increased significantly with higher the glycated albumin (GA)/HbA1c ratio, and a similar tendency was seen for GA, while no such association was observed for HbA1c and 1,5-AG. After adjusting for potential confounding factors, positive association of the GA/HbA1c ratio with the risk of AD remained significant. Among subjects with normal glucose tolerance, those with high GA/HbA1c ratio had a higher risk of AD than those with low GA/HbA1c ratio, and a similar tendency was found in those with glucose intolerance. Our findings suggest that the GA/HbA1c ratio may be a useful biomarker for predicting incident AD.

研究分野：糖尿病学

キーワード：HbA1c グリコアルブミン GA/HbA1c比 1,5-アンヒドログルシトール アルツハイマー病

1. 研究開始当初の背景

糖尿病、特に食後高血糖は心血管病、認知症、悪性腫瘍などの合併症を引き起こすことが指摘されている。我々は、ヘモグロビンA1c(HbA1c)レベルの上昇が心血管病および胃癌発症の危険因子であることを報告した (Ikeda F et al, Cardiovasc Diabetol 2013; Ikeda F et al, Gastroenterology 2009)。一方、HbA1c レベルと認知症発症との関係を検討した先行研究の結果は一致しておらず、結論が得られていない。近年、血清グリコアルブミン(GA)、GA/HbA1c 比および 1,5-アンヒドログルシトール(AG) は食後高血糖のバイオマーカーとして注目されており、認知症の有用な予測因子になる可能性がある。しかし、地域住民を対象にこれら血糖関連バイオマーカーと認知症発症との関係を検討した追跡研究は国内のみならず海外においても極めて少ない。

2. 研究の目的

福岡県久山町の地域住民を対象とした追跡調査の成績をもとに、HbA1c、GA、GA/HbA1c 比、1,5-AG レベルとアルツハイマー病 (AD) 発症との関係を明らかにする。

3. 研究の方法

2007-2008 年の久山町循環器健診を受診した 65 歳以上の住民のうち、認知症のない 1,187 人を平均 4.8 年間追跡した。対象者を HbA1c、GA、GA/HbA1c 比、1,5-AG の各レベルの 4 分位で 4 群(Q1~Q4) に分類した。エンドポイントは AD の発症とした。AD の発症率は人年法で計算し、ハザード比(HR) の算出には Cox 比例ハザードモデルを用いた。

(倫理面の配慮)

本研究は「疫学研究に関する倫理指針」に基づき研究計画書を作成し、九州大学医学研究院倫理委員会の承認を得て行われた。研究者は、対象者の個人情報の漏洩を防ぐうえで細心の注意を払い、その管理に責任を負っている。

4. 研究成果

追跡期間内に 116 例が AD を発症した。各血糖関連バイオマーカーレベル別に AD 発症率(性・年齢調整)を求めた結果、AD 発症率(対 1,000 人年)は GA/HbA1c 比レベルの上昇とともに有意に増加し(Q1 群 13.8、Q2 群 18.2、Q3 群 27.2、Q4 群 24.4、傾向性 $p < 0.01$)、GA については有意ではないものの同様の傾向を認めた(Q1 群 21.6、Q2 群 17.3、Q3 群 18.7、Q4 群 28.8、傾向性 $p = 0.06$) (図 1)。しかし、HbA1c および 1,5-AG では明らかな関連は認めなかった(傾向性 $p > 0.1$)。性、年齢、高血圧、総コレステロール、BMI カテゴリー(低体重、正常体重、肥満)、脳卒中既往歴、学歴、飲酒、喫煙、運動習慣で調整した多変量解析でも、GA/HbA1c 比レベルと AD 発症の間に有意

な正の関係を認めた(傾向性 $p = 0.01$) (図 2)。Q1 群を基準とした AD 発症の HR は Q3 群 2.1、Q4 群 2.0 といずれも有意に高かった ($p < 0.05$)。次に、糖代謝異常(GI)の有無別に AD 発症に対する各血糖関連バイオマーカーレベルの HR(多変量調整後)を算出した。その結果、GI のない群において GA/HbA1c 比高値群(Q3 と Q4 群)は、低値群(Q1 と Q2 群)に比べ AD 発症の HR は 1.8 と有意に高く ($p = 0.03$)、GI 群でも同様の傾向にあった(HR1.7、 $p = 0.07$) (図 3)。一方、HbA1c、GA、1,5-AG では、GI の有無にかかわらず AD 発症との間に有意な関連は認めなかった(いずれも $p > 0.1$)。各血糖関連バイオマーカーレベルと GI との間に交互作用は認めなかった。

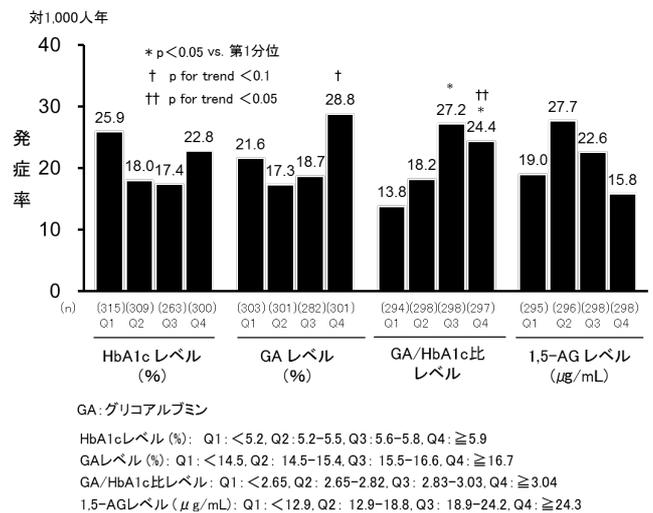


図1. 血糖関連バイオマーカーレベル別にみたアルツハイマー病発症率 久山町住民 1,187名, 65歳以上, 2007-2012年, 性・年齢調整

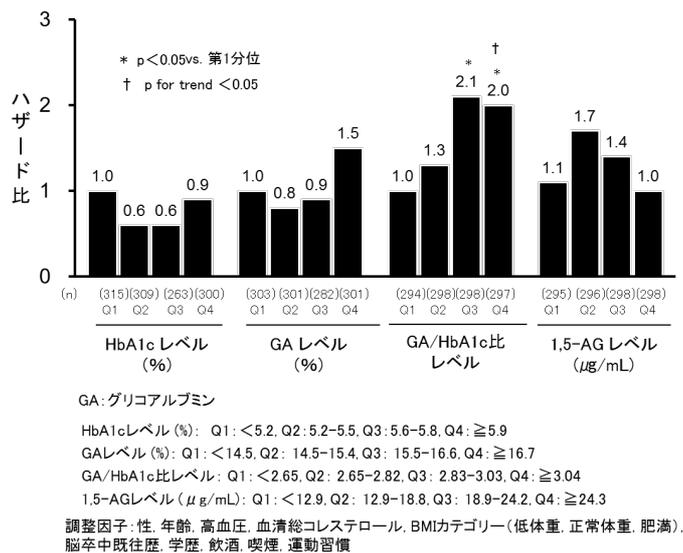
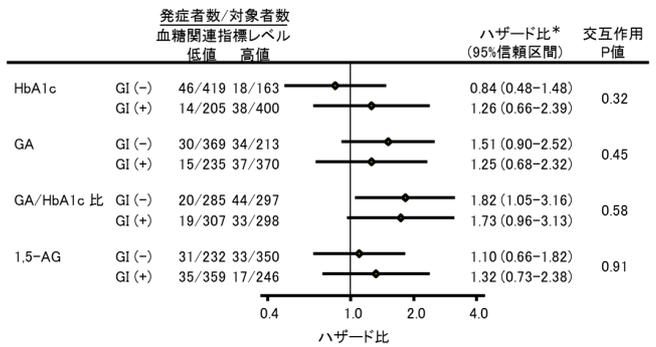


図2. 血糖関連バイオマーカーレベル別にみたアルツハイマー病発症のハザード比 久山町住民 1,187名, 65歳以上, 2007-2012年, 多変量調整



GI: 糖代謝異常(境界型または糖尿病) * 高値群 vs. 低値群 (HbA1c, GA, GA/HbA1c比)
低値: 第1・2分位, 高値: 第3・4分位 低値群 vs. 高値群 (1,5-AG)

調整因子: 性, 年齢, 高血圧, 血清総コレステロール, BMIカテゴリー(低体重, 正常体重, 肥満), 脳卒中既往歴, 学歴, 飲酒, 喫煙, 運動習慣

図3. 糖代謝異常の有無別にみた血糖関連バイオマーカーレベルにみたアルツハイマー病発症のハザード比

久山町住民 1,187名, 65歳以上, 2007-2012年, 多変量調整

地域住民高齢者において、GA/HbA1c 比の上昇は AD の発症リスクの上昇と有意に関連していた。一方、HbA1c、GA、1,5-AG と AD 発症の間に有意な関連を認めなかった。GA/HbA1c 比は AD 発症を予測するうえで有用なバイオマーカーであることが示唆される。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 8 件)

- Mukai N, Ohara T, Hata J, Hirakawa Y, Yoshida D, Kishimoto H, Koga M, Nakamura U, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T: Alternative measures of hyperglycemia and risk of Alzheimer's disease in the community: the Hisayama Study. *J Clin Endocrinol Metab* 102: 3002-3010, 2017(査読有)
DOI: 10.1210/jc.2017-00439
- Oishi E, Ohara T, Sakata S, Fukuhara M, Hata J, Yoshida D, Shibata M, Ohtsubo T, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T: Day-to-day blood pressure variability and risk of dementia in a general Japanese elderly population: the Hisayama Study. *Circulation* 136: 516-525, 2017(査読有)
DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025667
- Ohara T, Hata J, Yoshida D, Mukai N, Nagata M, Iwaki T, Kitazono T, Kanba S, Kiyohara Y, Ninomiya T: Trends in dementia prevalence, incidence, and survival rate in a Japanese community. *Neurology* 88: 1925-1932, 2017(査読有)
DOI: 10.1212/WNL.0000000000003932

- Takae K, Hata J, Ohara T, Yoshida D, Shibata M, Mukai N, Hirakawa Y, Kishimoto H, Tsuruya K, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T: Albuminuria increases the risks for both Alzheimer disease and vascular dementia in community dwelling Japanese elderly: the Hisayama Study. *J Am Heart Assoc* 7: e006693, 2018(査読有)
DOI: 10.1161/JAHA.117.006693

- Hirabayashi N, Hata J, Ohara T, Mukai N, Nagata M, Shibata M, Gotoh S, Furuta Y, Yamashita F, Yoshihara K, Kitazono T, Sudo N, Kiyohara Y, Ninomiya T: Association between diabetes and hippocampal atrophy in elderly Japanese: the Hisayama Study. *Diabetes Care* 39: 1543-1549, 2016(査読有)
DOI: 10.2337/dc15-2800

- Kishimoto H, Ohara T, Hata J, Ninomiya T, Yoshida D, Mukai N, Nagata M, Ikeda F, Fukuhara M, Kumagai S, Kanba S, Kitazono T, Kiyohara Y: The long-term association between physical activity and risk of dementia in the community: the Hisayama Study. *Eur J Epidemiol* 31: 267-274, 2016(査読有)
DOI: 10.1007/s10654-016-0125-y

- Mukai N, Ninomiya T, Hata J, Hirakawa Y, Ikeda F, Fukuhara M, Hotta T, Koga M, Nakamura U, Kang D, Kitazono T, Kiyohara Y: Association of hemoglobin A1c and glycated albumin with carotid atherosclerosis in community-dwelling Japanese subjects: the Hisayama Study. *Cardiovasc Diabetol* 14: 84, 2015(査読有)
DOI: 10.1186/s12933-015-0247-7

- Ohara T, Ninomiya T, Hata J, Ozawa M, Yoshida D, Mukai N, Nagata M, Iwaki T, Kitazono T, Kanba S, Kiyohara Y: Midlife and Late-Life Smoking and Risk of Dementia in the Community: the Hisayama Study. *J Am Geriatr Soc* 63:2332-2339, 2015(査読有)
DOI:10.1111/jgs.13794

[学会発表](計 3 件)

- 向井直子、小原知之、秦 淳、平川洋一郎、吉田大悟、岸本裕歩、古賀正史、中村宇大、北園孝成、清原 裕、二宮利治: 地域住民における血糖関連指標とアル

ツハイマー病発症との関連：久山町研究.
第 60 回日本糖尿病学会年次学術集会、
2017 年 5 月 20 日、名古屋市

2. 向井直子, 二宮利治: 糖尿病と認知症の関連 疫学的観点から: 久山町研究. 第 52 回糖尿病学の進歩、2018 年 3 月 3 日、福岡市
3. 向井直子: 糖尿病合併症のバイオマーカーとしてのグリコアルブミンの臨床的意義. 第 23 回日本未病システム学会学術総会、2016 年 11 月 5 日、福岡市(ランチョンセミナー)

〔図書〕(計 0 件)
特になし

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)
取得状況(計 0 件)

〔その他〕
九州大学大学院医学研究院 衛生・公衆衛生学
<http://www.eph.med.kyushu-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

向井 直子 (MUKAI, Naoko)
九州大学大学院医学研究院 附属総合コホートセンター・講師
研究者番号：90596826

(2)研究分担者

二宮 利治 (NINOMIYA, Toshiharu)
九州大学大学院医学研究院 衛生・公衆衛生学・教授
研究者番号：30571765