

令和 5 年 5 月 19 日現在

機関番号：84305

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K01988

研究課題名(和文)個人に合わせた生活習慣を提案する糖尿病リスクスコアの開発と効果検証

研究課題名(英文)Development and effectiveness verification of a diabetes risk score that proposes personalized lifestyle habits

研究代表者

葛谷 英嗣(Kuzuya, Hideshi)

独立行政法人国立病院機構(京都医療センター臨床研究センター)・臨床研究企画運営部・客員研究室長

研究者番号：20115835

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文):糖尿病予防データセットの介入群からベストリスポンダーとワーストリスポンダー、対照群からマッチした症例を抽出しモデルを個人毎に生体指標(体重とHbA1c)を時系列に近似させ最適な栄養素バランスを推定することができた。資源が限られている際に、介入効果の高い集団と特定するために肥満、メタボリックシンドローム、脂肪肝があると糖尿病の発症リスクは2-3倍になった。4.9年間の追跡期間の中で糖尿病予備軍のNAFLDではハザード比が0.42(95%信頼区間0.18-0.98; P=0.045)と著明な糖尿病リスクの低減効果が認められた。リアルワールドで介入資源が限られた際のよいターゲットになると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今までの糖尿病の個別化医療では遺伝子解析を用いた方法は費用がかかる上に、精度がそれほど高くなかった。その理由として、生活習慣や環境要因によるDNAメチル化が考慮されていなかったことが考えられる。本研究では過去の生体指標の変化を元にして、介入による体重は血糖の変化を予測することができた。さらに、個人毎に減量や血糖改善に成功する栄養素の割合を推定することができた。巷にはダイエット情報が氾濫しているが、遺伝子解析を用いずとも、緩やかな糖質制限が向いているか、脂質制限が自分に向いているかを知ることができ。これらの情報を用いて、糖尿病予防展開することは学術的意義や社会的意義は大きいと考えられる。

研究成果の概要(英文):From dataset of Japan diabetes prevention study, we extracted the most successful and least successful responders from the intervention group, and matched them with corresponding individuals in the control group. Our analysis demonstrated high accuracy, as evidenced by the RMSE (root-mean-square error) of the predictive data remaining within the range of normal clinical measurement error. The presence of BMI \geq 25, MetS, and elevated liver enzymes increased the incidence of diabetes by two- or three-fold. During a median follow-up period of 4.9 years, only the non-alcoholic elevated liver enzyme group showed a low incidence rate owing to lifestyle interventions (adjusted hazard ratio: 0.42, 95% confidence interval: 0.18-0.98). The results suggest that people who have IFG and non-alcoholic elevated liver enzymes are a good target population for lifestyle interventions to effectively reduce the incidence of diabetes in a real-world setting.

研究分野：糖尿病

キーワード：糖尿病 リスクスコア 個別化医療 機序計算モデル 人工知能

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ライフスタイルの近代化と高齢化に伴い、糖尿病患者は約 1,000 万人と増加し、その対策が急務とされる。糖尿病予防への危機意識を高めるために、様々な糖尿病リスクスコアが開発されているが、行動変容に向けての動機づけまでには至っていない。その理由として、平均的な糖尿病リスクスコアは一時的に危機感を高めるが個人に合わせた生活習慣を提案しないからかもしれない。また、従来の糖尿病リスクスコアは介入研究ではなく、観察研究のデータを用いているため、限界がある。

同様な方法に、減量予測システム (Weight loss predictor) がある。従来の保健指導で用いられている方法では、体重を 1kg 減量するには 7,500kcal のエネルギー収支をマイナスにする必要があると仮定して、「1日に 500kcal を減じると、1カ月で 2kg 減量できますよ! (= $-500\text{kcal} \times \text{日} \div 7,500\text{kcal}$)」と指導されてきたが、実際にはそうはならない。減量スピードは徐々に減少し、1年たつと定常状態になるからである。なぜなら、摂取カロリーを減じると自律神経を介して基礎代謝や食後熱産生が減る適応現象が起きる。また、体重が減ると負荷が減るので身体活動による消費エネルギー量が減るからである。

ごく最近、米国で行われた糖尿病予防研究プログラム (US DPP) と食事介入試験で介入後の体重や HbA1c 値をシュミレーションできる機序計算モデルが開発された。このモデルを用いることで個人に合わせた生活習慣を提案できるかもしれない。

また、人的あるいは経済的に介入資源が限られている場合に、どのようなターゲット (肥満、メタボリックシンドローム、肝臓の状態) に重点的に取り組めばよいのかも不明である。そのデータを用いて検討した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、従来の糖尿病リスクスコアの短所を補うべく、機序計算モデル等を用いて新たな糖尿病発症予測システムの開発を行うことである。また、人的あるいは経済的に介入資源が限られている場合に、どのようなターゲット (肥満、メタボリックシンドローム、肝臓の状態) に重点的に取り組めばよいのかを J-DOIT1 のデータを用いて検討した。

3. 研究の方法

データセット: 日本糖尿病予防研究 (JDPP, n=304) と糖尿病予防のための戦略研究 1 (J-DOIT1、n=2,607) のデータセットを用いた。

方法: 機序計算モデルを用いた解析には、米国糖尿病予防プログラム (DPP) の解析で用いられた「Bodylogical」(PWC, USA) のシステムを採用した。本システムは脳、肝臓、膵臓、骨格筋、脂肪などの臓器の細胞内代謝をコンピュータ内で模倣して、食事中の 3 大栄養素 (たんぱく質、脂質、炭水化物) を変化させ、体重や血糖の変化をシュミレーションした (Figure 1)。糖尿病予防のための戦略研究 J-DOIT1 の被験者 2,607 名のデータセットを用いて、介入群からベストリスポンダーとワーストリスポンダーを抽出し、対照群からマッチさせたデータを抽出し、解析に用いた。対照群のデータセットでトレーニングを行い、介入群のテストデータで個人毎に生体指標 (体重、HbA1c) を時系列データで近似させた。

肝臓の状態を検査値 (AST と ALT) と飲酒の問診票から、正常肝、非アルコール性脂肪肝 (Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)、アルコール性脂肪肝 (Alcoholic fatty liver disease, AFLD) に分類し、生活習慣修正の介入が糖尿病発症に及ぼすハザード比を算出した。また、肥満の有無、メタボリックシンドロームの有無についても糖尿病発症に及ぼすハザード比を算出した。

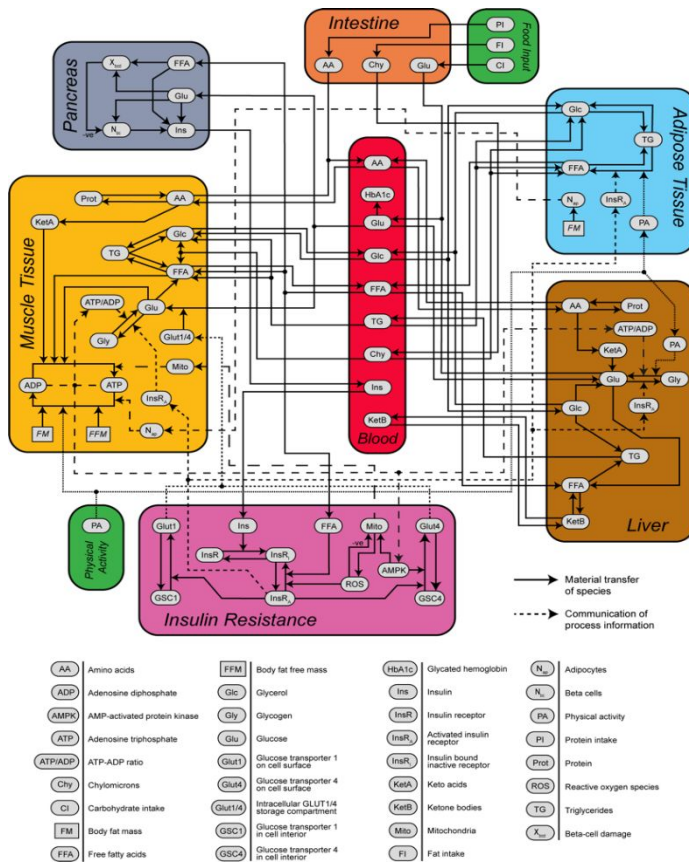


Figure 1. シミュレーションモデル

4. 研究成果

糖尿病予防のための戦略研究 J-DOIT1 の被験介入群 (Intervention arm, n=1,240) からベストリスポンダー29名とワーストリスポンダー30名、対照群からマッチさせたデータセットを抽出した (Figure 2) 120名を抽出し、個人毎に生体指標 (体重、HbA1c) の時系列データに近似させた。個人毎に生体指標 (体重、空腹時血糖値、HbA1c) の時系列データに近似させた。予測データの RMSE は、通常の臨床的測定エラー範囲におさまった。モデルの近似により、個々人の生理学的特性 (エネルギー必要量など) や実際のライフスタイルの変動を表すパラメータを推定することができた。機序計算モデルを用いることで個人の生体指標の5年間の変動を予測することが可能であった。(Figure 3)。また、減量を成功させる炭水化物と脂質の割合をシミュレーションさせることで、炭水化物を控えた方が減量効果が高い人と、脂肪を控えた方が減量効果が高い人を特定することができた。

肥満でない者に比べて、肥満の者は糖尿病の発症リスクは約2倍であったが、生活習慣の支援により糖尿病発症リスクは低下したが有意ではなかった (ハザード比 = 0.84、95%信頼区間 0.54-1.29; P=0.422)。メタボでない者に比べて、メタボの者は糖尿病の発症リスクは約2倍であったが、生活習慣の支援による糖尿病発症リスクに差を認めなかった (ハザード比 = 1.04、95%信頼区間 0.72-1.51; P=0.840)。肝臓の状態が正常な者に比べて、糖尿病発の症リスクは NAFLD では約2.9倍、AFLD は約2.4倍であった。AFLD (ハザード比 = 0.71、95%信頼区間 0.40-1.25; P=0.240) や正常な肝臓状態 (ハザード比 = 1.25、95%信頼区間 0.90-1.72; P=0.180) と差を認めなかったのに対し、NAFLD ではハザード比が 0.42 (95%信頼区間 0.18-0.98; P=0.045) と著明な糖尿病リスクの低減効果が認められた。

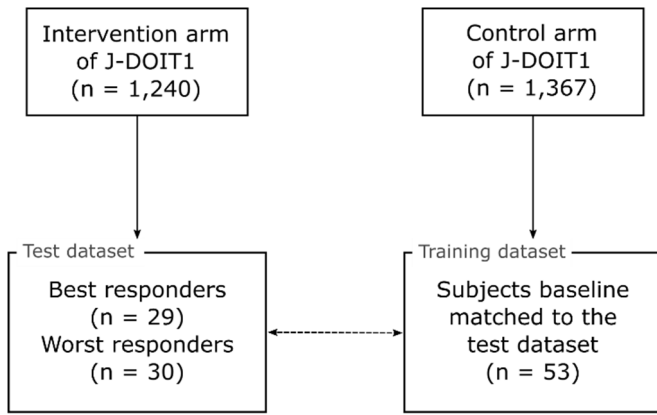


Figure 2. トレーニングデータとテストデータの抽出

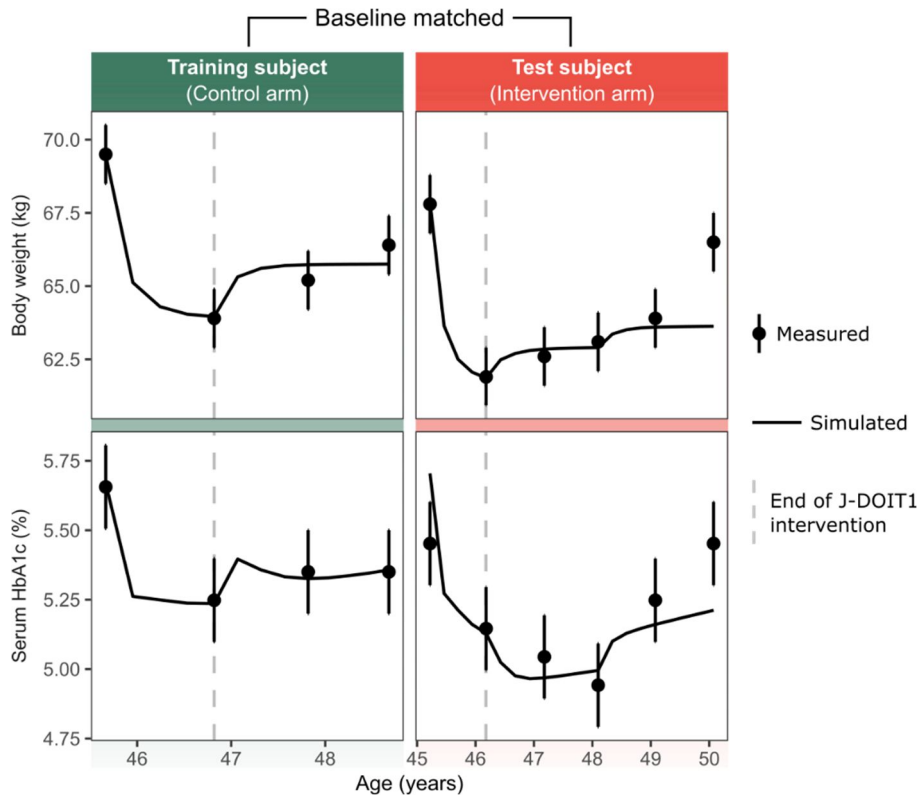


Figure 3. 個人毎の生体指標の時系列データ

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 6件）

1. 著者名 Sakane Naoki, Oshima Yoshitake, Kotani Kazuhiko, Suganuma Akiko, Takahashi Kaoru, Sato Juichi, Suzuki Sadao, Izumi Kazuo, Kato Masayuki, Noda Mitsuhiro, Kuzuya Hideshi	4. 巻 27
2. 論文標題 Impact of telephone support programme using telemonitoring on stage of change towards healthy eating and active exercise in people with prediabetes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Telemedicine and Telecare	6. 最初と最後の頁 307 ~ 313
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1357633X211010981	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 Yaeko Kawaguchi, Junichiro Somei, Chikana Kawaguchi, Akiko Suganuma, Naoki Sakane	4. 巻 28
2. 論文標題 Validation of questionnaire for assessing perceived benefits and barriers of vegetable consumption in Japanese adults	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Malaysian Journal of Nutrition	6. 最初と最後の頁 107-117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.31246/mjn-2021-0051	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 Takahashi Kaoru, Kamino Tsutomu, Yasuda Toshinari, Suganuma Akiko, Sakane Naoki	4. 巻 12
2. 論文標題 Association Between Psychological Distress and Stress-Related Symptoms and Increased Risk of Type 2 Diabetes in Male Individuals: An Observational Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine Research	6. 最初と最後の頁 816 ~ 823
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14740/jocmr4392	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 Sakane Naoki, Oshima Yoshitake, Kotani Kazuhiko, Suganuma Akiko, Nirengi Shinsuke, Takahashi Kaoru, Sato Juichi, Suzuki Sadao, Izumi Kazuo, Kato Masayuki, Noda Mitsuhiro, Kuzuya Hideshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Self-weighing frequency and the incidence of type 2 diabetes: post hoc analysis of a cluster-randomized controlled trial	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Research Notes	6. 最初と最後の頁 375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13104-020-05215-x	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 Sakane Naoki, Kotani Kazuhiko, Suganuma Akiko, Takahashi Kaoru, Sato Juichi, Suzuki Sadao, Izumi Kazuo, Kato Masayuki, Noda Mitsuhiko, Nirengi Shinsuke, Kuzuya Hideshi	4. 巻 62
2. 論文標題 Effects of obesity, metabolic syndrome, and non alcoholic or alcoholic elevated liver enzymes on incidence of diabetes following lifestyle intervention: A subanalysis of the J DOI1	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Occupational Health	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1348-9585.12109	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 Sakane Naoki, Kotani Kazuhiko, Suganuma Akiko, Takahashi Kaoru, Sato Juichi, Suzuki Sadao, Izumi Kazuo, Kato Masayuki, Noda Mitsuhiko, Nirengi Shinsuke, Kuzuya Hideshi	4. 巻 17
2. 論文標題 Prevention of Metabolic Syndrome by Telephone-Delivered Lifestyle Intervention in a Real-World Setting: Sub-Analysis of a Cluster-Randomized Trial	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Metabolic Syndrome and Related Disorders	6. 最初と最後の頁 355 - 361
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/met.2018.0130	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7件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 坂根 直樹
2. 発表標題 医師から見た国内の臨床現場で求められるDTxとは
3. 学会等名 第18回DIA日本年会2021 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂根直樹
2. 発表標題 ガイドラインの実践：食事療法の実践と課題 (シンポジウム)
3. 学会等名 第55回糖尿病学の進歩 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂根直樹
2. 発表標題 個別に生活習慣改善の優先順位を 提案するシステムの開発 ~隠れマルコフモデルを用いて~
3. 学会等名 第93回 日本産業衛生学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 坂根直樹, 小谷和彦, 菅沼彰子, 二連木晋輔, 高橋かおる, 佐藤寿一, 鈴木貞夫, 大島秀武, 泉和生, 加藤昌之, 野田光彦, 葛谷英嗣
2. 発表標題 体重測定の頻度が糖尿病発症に及ぼす影響は? : J-DOIT1 のサブ解析
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Naoki Sakane, Kazuhiko Kotani, Shinsuke Nirengi, Kaoru Takahashi, Akiko Suganuma, Yoshiko Sano, Kentaro Okazaki, Juichi Sato, Sadao Suzuki, Satoshi Morita, Yoshitake Oshima, Kazuo Izumi, Masayuki Kato, Naoki Ishizuka, Mitsuhiko Noda, Hideshi Kuzuya
2. 発表標題 The impact of lifestyle intervention on stages of change toward healthy eating and development of diabetes in prediabetic individuals in precontemplation stage
3. 学会等名 American Diabetes Association 78th Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 坂根 直樹, Chen Julia, 深澤 桃子, Chen Qian, Burns Samuel, クマール 圭, 二連木 晋輔, 高橋 かおる, 菅沼 彰子, 葛谷 英嗣, Dwivedi Gaurav
2. 発表標題 生活習慣病予防のためのシミュレーションモデルの開発; 食事療法の最適化
3. 学会等名 第91回日本産業衛生学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 坂根 直樹, Chen Julia, 深澤 桃子, Chen Qian, Burns Samuel, クマール 圭, 二連木 晋輔, 高橋 かおる, 菅沼 彰子, 葛谷 英嗣, Dwivedi Gaurav
2. 発表標題 個人毎の最適なエネルギー摂取やお勧めの栄養素バランスを提示する糖尿病発症予測システムの開発 機序計算モデルを用いて
3. 学会等名 第61回 日本糖尿病学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計6件

1. 著者名 坂根直樹	4. 発行年 2019年
2. 出版社 調剤と情報 25巻12号	5. 総ページ数 5
3. 書名 エビデンスに基づく慢性疾患の生活指導	

1. 著者名 坂根直樹	4. 発行年 2019年
2. 出版社 肥満研究 25巻1号	5. 総ページ数 6
3. 書名 食行動と肥満 ポーションコントロール	

1. 著者名 坂根直樹	4. 発行年 2019年
2. 出版社 プラクティス 36巻4号	5. 総ページ数 6
3. 書名 運動療法を継続するための動機づけや心理的サポート	

1. 著者名 坂根直樹	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Journal of Clinical Rehabilitation 28巻4号	5. 総ページ数 5
3. 書名 リハビリテーション科医が知っておくべき基本知識 肥満症と栄養療法	

1. 著者名 坂根直樹	4. 発行年 2020年
2. 出版社 産業保健と看護 12巻2号	5. 総ページ数 3
3. 書名 健康バラエティ番組に踊らされる人たちと正しい栄養情報の探し方	

1. 著者名 坂根 直樹	4. 発行年 2018年
2. 出版社 プラクティス(0289-4947)35巻2号	5. 総ページ数 6
3. 書名 【J-DOIT3、2、1の航跡にたどる糖尿病戦略研究-合併症・受診中断・予防への総括と展望-】生活習慣介入により2型糖尿病の発症を予防するJ-DOIT1 総括と展望	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	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
研究分担者	坂根 直樹 (Sakane Naoki) (40335443)	独立行政法人国立病院機構(京都医療センター臨床研究センター)・臨床研究企画運営部・研究室長 (84305)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	同道 正行 (Domichi Masayuki)		
研究協力者	菅沼 彰子 (Suganuma Akiko)		
研究協力者	坂根 靖子 (Sakane Seiko)		
研究協力者	河口 八重子 (kawaguchi Yaeko)		

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