

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 1 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2022

課題番号：18K08520

研究課題名（和文）2型糖尿病発症に及ぼす生活習慣とゲノム、エピゲノムの包括的研究

研究課題名（英文）Comprehensive research of life style and genetic and epigenetic impact on type 2 diabetes mellitus

研究代表者

大中 佳三（Ohnaka, Keizo）

九州大学・医学研究院・講師

研究者番号：30325518

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：2型糖尿病は遺伝因子と環境因子が関与する多因子疾患である。本研究では九州大学福岡コホート研究のデータを用いて、新規糖尿病罹患群と年齢、性別等をマッチした対照者群で2型糖尿病感受性遺伝子のエピゲノム変化（DNAメチル化）の糖尿病発症への影響を前向きに検討するとともに、2型糖尿病感受性遺伝子のDNAメチル化に及ぼす生活習慣要因の影響について検討を行った。検討した遺伝子のプロモーター領域のCpG配列のシトシンメチル化と喫煙には弱い関連が認められたが、糖尿病新規罹患との関連は有意ではなかった。異なる集団でのさらなる検討も必要と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

2型糖尿病は遺伝因子と環境因子が関与する多因子病である。ゲノムワイド関連解析研究により同定された多くの感受性遺伝子はその遺伝的要因の一部しか説明できず、DNA塩基配列以外の遺伝情報であるエピゲノムが注目されている。本研究は九州大学福岡コホート研究のデータを基に2型糖尿病感受性遺伝子のエピゲノム変化の糖尿病発症への影響を前向きに検討したことを目的とした。検討した遺伝子のプロモーター領域のCpG配列のシトシンメチル化と喫煙には弱い関連が認められたが、糖尿病新規罹患との関連は有意ではなかったため、今後は他の集団での検討が必要と考えられた。

研究成果の概要（英文）：Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a multifactorial disease related with both genetical and environmental factors. Genome-wide association studies have identified many susceptible genes of T2DM, but these genes could account only 10-20% of the genetical factors. Therefore, epigenetic changes have attracted much attention for pathogenesis of T2DM. This study was to investigate the association of epigenetic changes in the promoter regions of the reported susceptible genes with incidence of T2DM as well as life style-related factors such as smoking, alcohol drinking or exercise using data of the Kyushu University Fukuoka Cohort Study. Cytosine methylation in the promoter region of several susceptible genes were associated with current or past history of smoking, but no association was observed between cytosine methylation in the promoter regions and incidence of T2DM. Further investigations are required in other cohort studies.

研究分野：内分泌・糖尿病

キーワード：2型糖尿病 ゲノム エピゲノム

1. 研究開始当初の背景

2型糖尿病は遺伝因子と環境因子が関与する多因子疾患である。ゲノムワイド関連解析研究 (GWAS) 等により多くの2型糖尿病感受性遺伝子が同定されたが、それらは遺伝的要因の一部しか説明ができないため、DNA塩基配列以外で伝達される遺伝情報であるエピゲノムが注目されるようになった。エピゲノムにはDNAのメチル化、ヒストンのアセチル化・メチル化、microRNAなどが存在し、ゲノムDNAとは異なり同一個体でも疾患や臓器・細胞などにより異なっている。特にDNAメチル化は細胞特異的な遺伝子発現の維持に重要である。

プロモーター領域のCpG配列のシトシンメチル化は遺伝子発現を負に調節する。ヒト単離臍島を用いた全ゲノムにわたるCpG配列のメチル化と遺伝子発現の解析結果では、2型糖尿病患者と非糖尿病患者ではTCF7L2やKCNQ1、IRS1などインスリン分泌や細胞機能に重要な遺伝子においてメチル化の差異が報告されている。骨格筋や脂肪組織の解析でも2型糖尿病と正常耐糖能者では同様にメチル化に差異が認められている。

また末梢血由来のDNAを用いた解析結果も報告されており、TCF7L2やKCNQ1などGWASで2型糖尿病感受性遺伝子として同定された領域におけるメチル化に有意な差が認められ、細胞機能やインスリン分泌に関連する遺伝子のDNAメチル化の変化が末梢血にも反映されていると考えられる。一方でこれらのエピゲノム研究の多くは横断的な研究であり、その変化が原因か結果かは明確でないため、前向き研究が不可欠である。エピゲノム変化に対する個々の生活習慣の影響に関する研究についての報告は少ない。

2. 研究の目的

本研究は九州大学福岡コホート研究のデータを用いて、新規糖尿病罹患者と年齢、性別等をマッチした対照者に対してGWAS等で同定された2型糖尿病感受性遺伝子のゲノムおよびエピゲノム変化 (DNAメチル化) の糖尿病発症への影響を前向きに検討することを目的とする。また2型糖尿病感受性遺伝子のエピゲノム変化 (DNAメチル化) に及ぼす生活習慣要因 (特に飲酒、喫煙、運動等) の影響について検討し、ゲノム、エピゲノムと生活習慣の相互作用についても検討を行う。

3. 研究の方法

(1) 2型糖尿病感受性遺伝子のエピゲノム変化 (DNAメチル化) の糖尿病発症への影響の検討
解析対象:

九州大学福岡コホート研究の基礎調査と追跡調査に協力した者の中で、基礎調査時に糖尿病、がん、冠動脈疾患、脳血管障害などを除外した新規の糖尿病罹患者 (HbA1c 6.5%、もしくは経口血糖降下薬内服やインスリン使用) ならびにこれらの新規糖尿病罹患者と年齢、性別等をマッチした対照者を解析対象とする。

2型糖尿病感受性遺伝子のエピゲノム変化 (DNAメチル化) の解析:

表1に示した2型糖尿病感受性遺伝子の主としてプロモーター領域のCpG配列のシトシンメチル化を定量解析する。

表1. 2型糖尿病感受性遺伝子

TCF7L2	KCNQ1	KCNJ11	HNF1A	HHEX	THADA
FTO	PPARGC1A	PKD4	CDKN2A/B	SCL30A8	KLF14
IRS1	GCK	GCKR	CDKAL1	ANK1	SCL16A13
IGF2BP2	PPARG	PPARD	MAEA	GLIS3	HNF4A

糖尿病発症に対する2型糖尿病感受性遺伝子のエピゲノム変化 (DNAメチル化) の影響の検討:

前項で解析した2型糖尿病感受性遺伝子ならびにそのエピゲノム変化 (DNAメチル化) が糖尿病発症リスクに及ぼす影響について交絡因子を調整しながら多変量解析による検討を行う。

(2) 2型糖尿病感受性遺伝子のエピゲノム変化 (DNAメチル化) に及ぼす生活習慣要因 (特に喫煙、飲酒、運動) についての検討

表1に示した2型糖尿病感受性遺伝子の主としてプロモーター領域のCpG配列メチル化に及ぼすさまざまな生活習慣、特に喫煙、飲酒、運動習慣など糖尿病のリスク因子とされる生活習慣のエピゲノム変化に対する影響について多変量解析を用いて統計学的に検討する。

4. 研究成果

追跡調査には11,717名が協力し、新規の糖尿病罹患 (HbA1c 6.5%、もしくは経口血糖降下薬内服やインスリン使用) は464名であった。これら新規糖尿病罹患患者群と年齢、性別等をマッチしたコントロール群を対象に関連解析を行った。

GWAS等において2型糖尿病との関連が報告されている遺伝子 (KCNQ1、CDKAL1など) と糖尿病新規罹患には強い関連が認められた。一方、2型糖尿病感受性遺伝子の中で複数の遺伝子のプロモーター領域のCpG配列のシトシンメチル化と糖尿病新規罹患との間に弱い関連傾向を認めた

が、多変量解析の結果、糖尿病罹患との関連は統計学的に有意ではなかった。また生活習慣の中で喫煙(過去ならびに現在の喫煙)と2つの遺伝子のプロモーター領域の CpG 配列のシトシンメチル化との間に弱い関連が認められた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Hara M, Hachiya T, Sutoh Y, Matsuo K, Nishida Y, Shimanoe C, Tanaka K, Shimizu A, Ohnaka K, et al.	4. 巻 50
2. 論文標題 Genomewide Association Study of Leisure-Time Exercise Behavior in Japanese Adults	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Med Sci Sports Exerc	6. 最初と最後の頁 2433 ~ 2441
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1249/MSS.0000000000001712	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 Kawamura Y, Nakaoka H, Nakayama A, Okada Y, Yamamoto K, et al.	4. 巻 78
2. 論文標題 Genome-wide association study revealed novel loci which aggravate asymptomatic hyperuricaemia into gout	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ann Rheum Dis	6. 最初と最後の頁 1430 ~ 1437
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/annrheumdis-2019-215521	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 Nakatochi M, Kanai M, Nakayama A, Hishida A, Kawamura Y, Ichihara S, Akiyama M, Ikezaki H, Furusyo N, Shimizu S, Yamamoto K, et al.	4. 巻 2
2. 論文標題 Genome-wide meta-analysis identifies multiple novel loci associated with serum uric acid levels in Japanese individuals	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Commun Biol	6. 最初と最後の頁 115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-019-0339-0	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 Nakayama A, Nakatochi M, Kawamura Y, Yamamoto K, et al.	4. 巻 79
2. 論文標題 Subtype-specific gout susceptibility loci and enrichment of selection pressure on ABCG2 and ALDH2 identified by subtype genome-wide meta-analyses of clinically defined gout patients.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ann Rheum Dis	6. 最初と最後の頁 657-665
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/annrheumdis-2019-216644	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 Ikezaki H, Furusyo N, Yokota Y, Ai M, Asztalos BF, Murata M, Hayashi J, Schaefer EJ	4. 巻 27
2. 論文標題 Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Carotid Intimal Medial Thickness Progression.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Atheroscler Thromb	6. 最初と最後の頁 1108-1122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.54130	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 該当する

1. 著者名 Tanaka R, Fujita K, Maeno S, Yakushiji K, Tanaka S, Ohnaka K, Ashida K, Sakamoto S, Nomura M	4. 巻 19
2. 論文標題 The effect of real time monitoring of physical activity intensity in diabetic patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Jpn J Nurs Sci	6. 最初と最後の頁 e12445
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jjns.12445	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 Hidaka N, Koga M, Kimura S, Hoshino Y, Kato H, Kinoshita Y, Makita N, Nangaku M, Horiguchi K, Furukawa Y, Ohnaka K, Inagaki K, Nakagawa A, Suzuki A, Takeuchi Y, Fukumoto S, Nakatani F, Ito N	4. 巻 37
2. 論文標題 Clinical Challenges in Diagnosis, Tumor Localization and Treatment of <scp>Tumor Induced</scp> Osteomalacia: Outcome of a Retrospective Surveillance	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Bone Miner Res	6. 最初と最後の頁 1479 ~ 1488
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbmr.4620	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 Toyoda Y, Nakayama A, Nakatochi M, Kawamura Y, Nakaoka H, Yamamoto K, Shimizu S, Ooyama H, Ooyama K, Shimizu T, Nagase M, Hidaka Y, Ichida K, Inoue I, Shinomiya N, Matsuo H	4. 巻 136
2. 論文標題 Genome-wide meta-analysis between renal overload type and renal underexcretion type of clinically defined gout in Japanese populations	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Mol Genet Metab	6. 最初と最後の頁 186 ~ 189
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ymgme.2022.01.100	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 Omichi C, Koyama T, Kadotani H, Ozaki E, Tomida S, Yoshida T, Otonari J, Ikezaki H, et al.	4. 巻 8
2. 論文標題 Irregular sleep and all-cause mortality: A large prospective cohort study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sleep Health	6. 最初と最後の頁 678 ~ 683
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.sleh.2022.08.010	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8件(うち招待講演 1件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 大中 佳三、平田 明恵、河野 倫子
2. 発表標題 日本人中高年者において白米と緑茶の摂取が糖尿病発症リスクに及ぼす影響
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大中 佳三、蘆田 健二、小川 佳宏
2. 発表標題 抗RANKL抗体デノスマブによる骨粗鬆症治療に関する検討
3. 学会等名 第60回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 阿部隼希, 松田やよい, 岩橋徳英, 中尾 裕, 吉村 将, 馬越洋宜, 坂本竜一, 園田紀之, 大中佳三, 小川佳宏
2. 発表標題 後期高齢者医療から考える福岡市の糖尿病診療の課題
3. 学会等名 第57回日本糖尿病学会九州地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池崎裕昭、林 純、原 寛
2. 発表標題 一般住民におけるプレフレイルティ状態に關与する血液検査、生活習慣、食事習慣の解析
3. 学会等名 第35回日本臨床栄養代謝学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松田 やよい、坂本 竜一、長尾 吉泰、林 加野、岩橋 徳英、阿倍 隼希、中尾 裕、吉村 将、馬越 洋宜、大中 佳三、小川 佳宏
2. 発表標題 高度肥満症患者におけるレプチン濃度と肥満外科手術後の減量効果および糖代謝改善効果
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

1. 発表者名 池崎 裕昭、小森 彩佳、加勢田 富士子、坂本 篤彦、森 英樹、家森 幸男、原 寛、林 純
2. 発表標題 フレイルティに相関する因子の探求
3. 学会等名 第62回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大中 佳三
2. 発表標題 高齢者医療と老年医学
3. 学会等名 第19回日本医療マネジメント学会 九州・山口連合会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村上 龍之介、松田 やよい、長尾 吉泰、押領司 虞子、白石 弘樹、長尾 敏彦、山下 彩織、中尾 裕、馬越 洋宜、大中 佳三、坂本 竜一、小川 佳宏
2. 発表標題 当院における胃スリーブ切除術後の糖尿病合併高度肥満症患者の長期経過
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔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	古庄 憲浩 (Furusyo Norihiro) (10346786)	九州大学・医学研究院・准教授 (17102)	
研究分担者	山本 健 (Yamamoto Ken) (60274528)	久留米大学・医学部・教授 (37104)	
研究分担者	池崎 裕昭 (Ikezaki Hiroaki) (70838482)	九州大学・医学研究院・准教授 (17102)	

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