

平成 22 年 5 月 25 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2010

課題番号：19590617

研究課題名（和文） 地域を基礎とした糖尿病性腎症の分子予防医学的研究

研究課題名（英文） Community-based molecular prevention study for diabetic nephropathy

研究代表者 坂根 直樹（Sakane Naoki）

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）・研究室長（予防医学）

研究者番号：40335443

研究代表者の専門分野：糖尿病、分子疫学

科研費の分科・細目：衛生学

キーワード：糖尿病、腎症、慢性腎臓病、遺伝子多型、介入

1. 研究計画の概要

糖尿病性腎症の発症には遺伝、食事及び炎症が複雑に関与する。そこで、地域を基礎とした腎症の発症に及ぼす要因を明らかとし、介入方法を確立することを目的としている。

2. 研究の進捗状況

成人 401 名について、ベースラインデータを収集した。CKD の割合は 26.9% で、ステージ別の分類では Stage 1 は 9.1%、Stage 2 は 64.0%、Stage 3 は 26.1%、Stage 4 は 0.8%、Stage 5 は 0% であった。重回帰分析では、年齢、性、血圧、ACE 遺伝子多型と独立して、BMI が eGFR と有意に関連していた。血圧管理に加え体重コントロール対策も必要と考えられた。アディポネクチン濃度には遺伝子多型が一部関与しており、LDL-C の粒子サイズには喫煙などと独立して、アディポネクチン濃度が有意に関連していた。糖尿病性腎症低減のためには、アディポネクチンを上昇させる取り組みが必要になると考えられた。食事から摂取される大豆イソフラボンが脳梗塞・心筋梗塞の発症及び死亡リスクを低減させることが明らかにされている。また、腸内細菌叢の違いによりダイゼインをエクオールに変換できる者（エクオール産生者）とできない者（エクオール非産生者）いる。非産生者に比べ、産生者では、血中レプチン濃度が有意に低かった。女性では非産生者に比べ、産生者では BMI が低い傾向がみられた。女性において高感度 CRP はエクオール産生者に比べ、産生者で有意に低かった。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

（理由）糖尿病性腎症のハイリスク群と関連する要因が明らかとなり、ターゲットとなる

指標や食事因子も明らかとなっている。

4. 今後の研究の推進方策

本年度は地域ぐるみの食事介入を実施し、解析する予定である。

5. 代表的な研究成果

〔雑誌論文〕（計 17 件）

1. Kotani K, Sakane N, Saiga K, Tsuzaki K, Sano Y, Mu H, Kurozawa Y: The angiotensin II type 2 receptor gene polymorphism and body mass index in healthy Japanese women. *Ann Clin Biochem*. 査読有 2007; 44: 83-85.
2. Kotani K, Kurozawa Y, Sakane N, Adachi S, Ishimaru Y: Sweetened canned coffee cessation intervention for subjects with type 2 diabetes mellitus: a preliminary study. *Fam Med*. 査読有、2007; 39: 83-84.
3. Kotani K, Sakane N, Saiga K, Mu H, Kurozawa Y: Clustered components of the metabolic syndrome and platelet counts in Japanese females. *Clin Chem Lab Med*. 査読有 2007; 45: 376-379.
4. Kotani K, Saiga K, Kurozawa Y, Sakane N, Sano Y, Tabata M: The peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 gene Pro12Ala polymorphism and serum C-reactive protein in general Japanese population. 査読有 *Clin Chim Acta*. 2007; 383: 178-179.
5. Kotani K, Sakane N, Saiga K, Kato M, Ishida K, Kato Y, Kurozawa Y: Serum adiponectin levels and lifestyle factors

- in Japanese men. Heart Vessels. 査読有 2007; 22: 291-296.
6. Hamada T, Kotani K, Tsuzaki K, Sano Y, Murata T, Tabata M, Sato S, Sakane N: Association of Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 gene with small dense low-density lipoprotein in the general population. Metabolism. 査読有 2007; 56: 1345-1349.
 7. Kotani K, Sakane N, Saiga K, Sano Y, Kurozawa Y: Lifestyle-related determinants and serum adiponectin concentrations in a general population of Japanese females. Arch Med Res. 査読有 2007; 38: 887-890.
 8. Tsuzaki K, Kotani K, Fujiwara S, Sano Y, Matsuoka Y, Domichi M, Hamada T, Shimatsu A, Sakane N: The Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene is associated with increased small dense low-density lipoprotein in a rural Japanese population: the Mima study. Metabolism. 査読有 2007; 56: 1689-1693.
 9. Kotani K, Sakane N, Saiga K, Tsuzaki K, Shimohiro H, Tabata M, Kurozawa Y: The uncoupling protein-1 gene -3826A/G polymorphism and hypertension in Japanese subjects. Clin Chem Lab Med. 査読有 2007; 45: 1186-1189.
 10. Kotani K, Saiga K, Kurozawa Y, Sakane N, Tsuzaki K, Hamada T: Adiponectin I164T gene polymorphism and the obesity-related effects on the Japanese female population. Clin Chim Acta. 査読有 2007; 384: 182-183.
 11. Hamada T, Kotani K, Fujiwara S, Sano Y, Domichi M, Tsuzaki K, Takahashi K, Sakane N. The UCP2-866 A/A genotype is associated with low density lipoprotein particle sizes in the general population. Med Sci Monit 査読有 2008; 14: CR107-111.
 12. Hamada T, Kotani K, Fujiwara S, Sano Y, Domichi M, Tsuzaki K, Sakane N. The common -55 C/T polymorphism in the promoter region of the uncoupling protein 3 gene reduces prevalence of obesity and elevates serum high-density lipoprotein cholesterol levels in the general Japanese population. Metabolism 査読有 2008; 57: 410-415.
 13. Kotani K, Sakane N, Tsuzaki K, Matsuoka Y, Sano Y, Hamada T, Yamada K. Lifestyles and oxidative stress in type 2 diabetic patients. Scand J Clin Lab Invest. 査読有 2008; 8: 1-3.
 14. Sakane N, Fujiwara S, Sano Y, Domichi M, Tsuzaki K, Matsuoka Y, Hamada T, Saiga K, Kotani K. Oxidative stress, inflammation, and atherosclerotic changes in retinal arteries in the Japanese population: results from the Mima study. Endocr J. 査読有 2008; 55: 485-488.
 15. Kotani K, Tsuzaki K, Sano Y, Maekawa M, Fujiwara S, Hamada T, Sakane N: The relationship between usual coffee consumption and serum C-reactive protein level in a Japanese female population. Clin Chem Lab Med. 査読有 2008; 46: 1431-1437.
 16. Fujiwara S, Kotani K, Sano Y, Matsuoka Y, Tsuzaki K, Domichi M, Kajii E, Sakane N: S447X polymorphism in the lipoprotein lipase gene and the adiponectin level in the general population: results from the Mima study. 査読有 2009; 16: 188-193.
 17. Tsuzaki K, Kotani K, Fujiwara S, Sakane N: Adiponectin and lipoprotein particle size. Diabetes Care 査読有 2010; 33: e11.
- 〔学会発表〕(計 4 件)
1. 藤原真治, 坂根直樹, 佐野喜子, 小谷和彦: 地域を基盤とした糖尿病による腎不全予防の取り組み MIMA Study、第 66 回日本公衆衛生学会総会、松山、2007.10.25.
 2. 坂根直樹, 小谷和彦, 佐野喜子, 松岡幸代, 津崎ころろ: エクオール産生が BMI、レプチン、高感度 CRP に与える影響 徳島県美馬研究から、第 29 回日本肥満学会、大分、2008. 10. 17-18.
 3. 小谷和彦, 津崎ころろ, 佐野喜子, 松岡幸代, 同道正行, 兼田淳子, 坂根直樹: 慢性腎臓病におよぼす ACE 遺伝子多型と肥満の影響 徳島県美馬研究から、第 29 回日本肥満学会、大分、2008. 10. 17-18.
 4. 津崎ころろ, 小谷和彦, 佐野喜子, 松岡幸代, 同道正行, 兼田淳子, 石井麗子, 藤原真治, 坂根直樹: 時計遺伝子多型と脂質プロファイルとの関連性 徳島県美馬研究から。第 30 回日本肥満学会、浜松、2009.10.19-20.
- 〔図書〕(計 0 件)
 〔産業財産権〕
 ○出願状況 (計 0 件)
 ○取得状況 (計 0 件)
 〔その他〕