

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 13 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2011～2015

課題番号：23249037

研究課題名(和文) 一般地域住民を含む糖尿病患者データベース構築による前向きゲノムコホート研究

研究課題名(英文) The Fukuoka Diabetes Registry

研究代表者

岩瀬 正典 (Iwase, Masanori)

九州大学・医学(系)研究科(研究院)・研究員

研究者番号：00203381

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 32,000,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病治療の目標は糖尿病患者の予後をできるだけ健常者の予後に近づけることである。そのためには糖尿病患者と健常者を比較する疫学研究が必要である。我々は福岡県内の糖尿病専門施設に通院中の糖尿病患者5131人(福岡県糖尿病患者データベース研究、追跡期間5年間 追跡率97%)と耐糖能正常者を含む福岡県久山町住民3351人(久山町研究)からなるデータベースを構築した。

本研究期間では生活習慣(早食い、食物繊維・マグネシウム摂取量、運動、飲酒、喫煙、睡眠時間、うつ症状、生活習慣スコア)、2型糖尿病患者の膵島自己抗体、2型糖尿病感受性遺伝子、重症低血糖、慢性腎臓病、癌、遺伝子-環境相互作用について報告した。

研究成果の概要(英文)：Diabetes mellitus is rapidly epidemic in Japan, although its effective treatment remains to be established. Since the goal of treatment is to approximate the prognosis of diabetic patients to that of healthy subjects as close as possible, the prospective study to compare diabetic and nondiabetic subjects should be mandatory.

The database has been developed comprising 5,131 diabetic patients (The Fukuoka Diabetes Registry, follow-up period 5 years, follow-up rate 97%) and 3,351 community-dwelling residents including those with normal glucose tolerance (The Hisayama Study). We have investigated the lifestyle such as the speed of eating, intakes of dietary fiber and magnesium, physical activity, alcohol consumption, smoking, sleeping time, depressive symptoms and the accumulation of lifestyle risks, islet autoantibody in type 2 diabetic patients, genetic variants susceptible to type 2 diabetes, severe hypoglycemia, chronic kidney disease, cancer, and gene-environment interactions.

研究分野：糖尿病学

キーワード：コホート研究 生活習慣病 低血糖 慢性腎臓病 睡眠 一塩基多型 肥満 遺伝子-環境相互作用

研究成果の概要

1. 研究開始当初の背景

我が国における糖尿病患者は 1997 年 680 万人から 2007 年 890 万人に、糖尿病予備軍は 1997 年 690 万人から 2007 年 1320 万人と急増している。その結果、糖尿病腎症による透析導入は年間 1 万 6 千人で原因疾患の第 1 位、糖尿病網膜症による失明は年間 3 千人で後天性失明の原因第 2 位、下肢切断は年間 3 千人で非外傷性切断原因の第一位である。死因の 30% が糖尿病関連であり、医療費も総医療費の 10% の 4.7 兆円に上っている。糖尿病の発症と進展には環境要因と遺伝要因が重要な役割を果たしている。2 型糖尿病の主要な環境要因として、肥満、食事、運動、ストレスがあげられる。欧米人では肥満の関与が大きい、日本人の 2 型糖尿病患者の過半数は肥満していない。したがって、日本人特有の環境要因、特に食事因子が考えられる。一方、遺伝要因については、主要な糖尿病原因遺伝子が長く希求されてきたが、最近の全ゲノムスキャン(GWAS)によっても主要な遺伝子マーカーは見つかっていない。しかし、低リスクの多くの遺伝子マーカーが GWAS で発見され、特に日本人特有の遺伝子マーカーも報告されている。日本人糖尿病における環境要因と遺伝要因を検討するためには、この両者を十分に評価した集団で、糖尿病患者群と非糖尿病対照群を前向きに比較検討することが必要である。我が国の糖尿病分野の疫学研究にこのような研究は未だない。

2. 研究の目的

現在、我が国では 2 型糖尿病患者が急増しており、その病因の解明、重症化予防や効果的な治療法の開発は喫緊の課題となっている。2 型糖尿病の発症や病態には遺伝要因と環境要因が深く関係しているため、両者を含む疫学研究は非常に重要である。また、日本人の 2 型糖尿病患者は欧米人と比較して肥満の合併が少なく、生活習慣も異なることから、日本人集団における前向きコホート研究が必要とされる。さらに、糖尿病患者の特性を明らかにするためには、非糖尿病の対照群が必要である。今回、我々は福岡県内の糖尿病専門施設に通院中の糖尿病患者と耐糖能正常者を含む福岡県久山町住民の遺伝要因と環境要因を評価し、5 年間の前向きゲノムコホート研究を計画した。

3. 研究の方法

(1) 対象

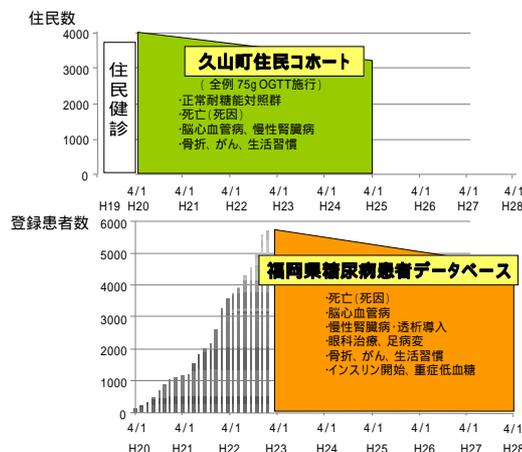
糖尿病患者(福岡県糖尿病患者データベース研究 Fukuoka Diabetes Registry, FDR)

平成 20 年度から 22 年度にかけて福岡県内の日本糖尿病学会研修認定施設と認定専門医の診療所 合計 16 施設に通院中の糖尿病患者 5131 人。

一般地域住民(久山町研究)

平成 19 年度の久山町健診受診者 3351 人。

研究デザイン



(2) 調査項目

登録時調査

糖尿病患者は生活習慣、うつ症状、家族歴、糖尿病合併症発症状況、糖尿病治療薬やその他の処方薬を調査した。久山町住民にも同様の生活習慣調査を行い、両者において血液、尿、DNA 検体を収集した。

追跡調査

糖尿病患者は毎年合併症(死亡、脳心血管障害、腎機能、網膜症、足病変、重症低血糖、骨折、癌など)の発症状況、検査値や処方を調査した(5 年間の追跡率は 97%)。久山町住民は毎年の住民調査で健康状態を調査し、死亡者は剖検を行った。

4. 研究成果

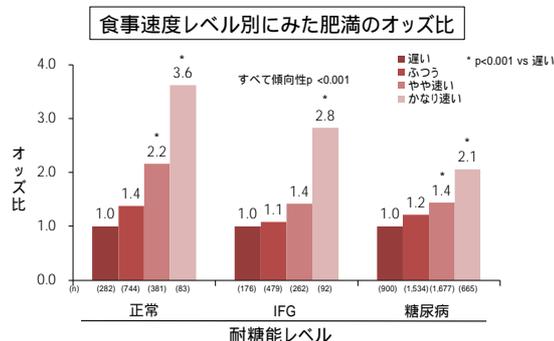
(1) データベース構築

糖尿病患者 5131 人と正常耐糖能者を含む一般地域住民 3351 人を合わせた 8482 人からなるデータベースの基礎を構築した。

(2) 生活習慣と糖尿病

食事摂取速度

正常耐糖能、境界型、2 型糖尿病のいずれにおいても、食事速度が速いほど肥満やメタボリック症候群の合併が増加していた。さらに、インスリン治療患者では食事摂取速度が速いほど HbA1c が高値であった。



食物繊維

食物繊維摂取量を四分位に分けて検討したところ、食物繊維摂取量が多いほど、肥満者が少なく、血糖、血圧、脂質、インスリン感受性が良好であり、メタボリック症候群の合併、高感度CRPや尿中アルブミン排泄量が減少していた。

マグネシウム摂取量

マグネシウム摂取量は上記の食物繊維と同様の効果を認めた。さらに、マグネシウム摂取量の増加は網膜症の悪化(光凝固施行)や生命予後を有意に改善した。

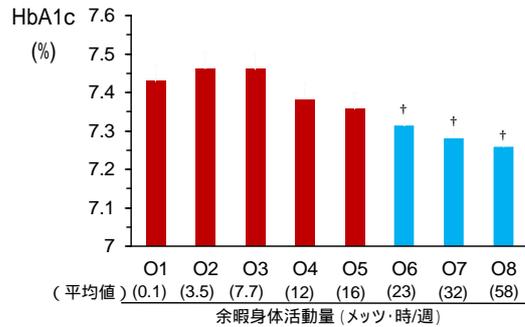
マグネシウム摂取量と死亡率

Cox比例ハザードモデル				
マグネシウム摂取量三分位				
ハザード比	第1分位 (low) (n=1613)	第2分位 (n=1613)	第3分位 (high) (n=1614)	P for trend
性・年齢調整	1 (reference)	0.70	0.51	0.0012
多変量調整	1 (reference)	0.79	0.62	0.0287

運動

身体活動量の増加は肥満、血糖、血圧、脂質、インスリン感受性、メタボリック症候群、高感度CRP、うつ症状の改善と関連していた。ただし、血糖コントロールの改善には中強度以上の強度で平均23メッツ・時/週の運動が必要であった。

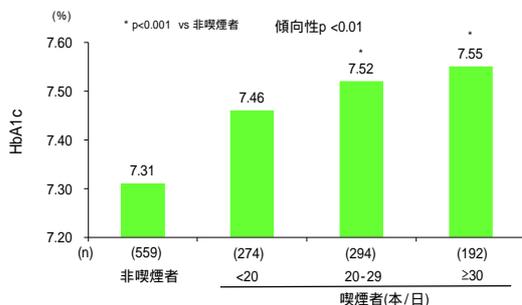
身体活動量レベル別(8分位)にみたHbA1c



喫煙

喫煙本数が増加する程、血糖コントロールが悪化し、慢性腎臓病の合併が増加した。しかし、禁煙後は血糖コントロールが改善し、慢性腎臓病の合併は減少していた。これらの変化はインスリン抵抗性、高感度CRP、アディポネクチンなどの変化と一致していた。

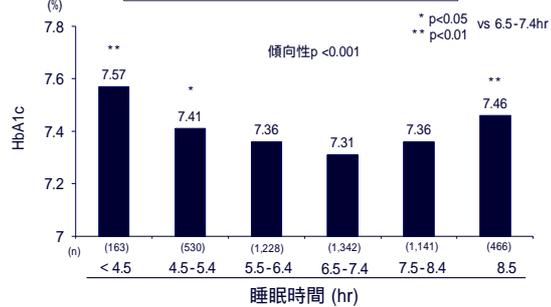
喫煙本数別にみたHbA1c (男性)



睡眠時間

睡眠時間が短過ぎても(5.5時間未満)長過ぎて(8.5時間以上)も肥満が多く、血糖コントロールが不良で、メタボリック症候群の合併や尿中アルブミン排泄量が多かった。さらに、短時間睡眠は網膜症の悪化(光凝固施行)と有意に関連していた。

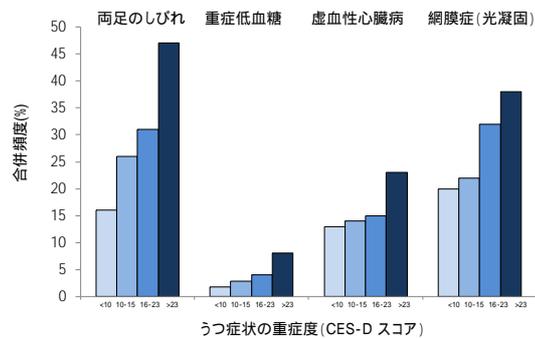
睡眠時間レベル別にみたHbA1c値



うつ症状

糖尿病患者では久山町の正常耐糖能者と比べ、うつ症状を有する人が2.6倍多かった。うつ症状を有する糖尿病患者は、肥満が多く、血糖コントロールが不良で、糖尿病合併症が進行していた。また、うつ症状が強い患者では重症低血糖が有意に増加していた。

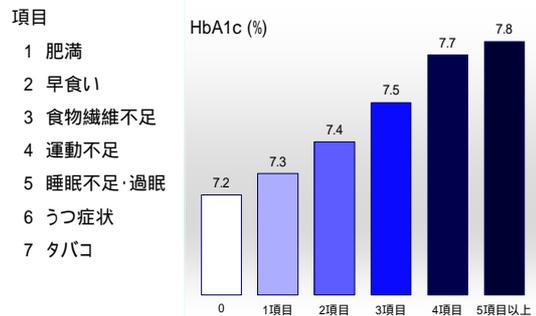
うつ症状の重症度と糖尿病合併症



生活習慣スコア

肥満、早食い、食物繊維不足、運動不足、睡眠不足・過眠、うつ症状、喫煙の7項目よりなる生活習慣スコアを作成した。生活習慣スコアが悪化する程、インスリン抵抗性や高感度CRPが上昇し、アディポネクチンが低下し、血糖コントロールが悪化した。インスリン分泌障害が強い患者には特にこれらの影響が大きかった。

生活習慣スコア



(3) 2型糖尿病患者の膵島自己抗体

2型糖尿病(インスリン非依存性)患者の4%に抗 GAD 抗体が陽性であり、陽性者は女性が多く、インスリン分泌能が低下し、インスリン治療者が多かった。

(4) 2型糖尿病感受性遺伝子

インスリン分泌能への影響

2型糖尿病感受性遺伝子のうちインスリン分泌に関連する10個の一塩基多型(SNP)、*IGF2BP2*、*UBE2E2*、*DGKB/TMEM195*、*SLC30A8*、*CDKN2A/2B*、*HHEX*、*TCF7L2*、*KCNJ11*、*KCNQ1*、*C2CD4A/B* からなる遺伝的リスクスコア(Genetic risk score, GRS)を作成した。GRSが高い程、発症年齢が若く、インスリン分泌が低下していた。さらに、GRS高値で、かつ抗 GAD 抗体が陽性であると、インスリン分泌がさらに減少し、インスリン治療者の割合が抗 GAD 抗体陰性 GRS 低値者に比べ6倍増加していた。

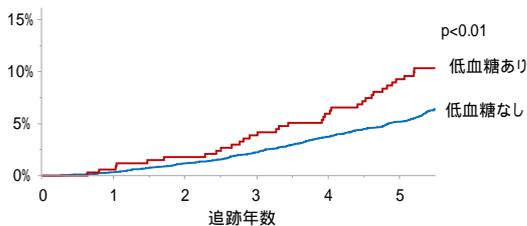
グルコキナーゼ調節蛋白質(GCKR)遺伝子多型の多面的な影響

グルコキナーゼ活性が増加する *GCKR* (rs780094)A アレル保有者では、中性脂肪、血圧、高感度 CRP、尿中アルブミン排泄量が増加していたが、HOMA2-IR は低下していた。

(5) 重症低血糖

重症低血糖(100人年あたり)の頻度は1型糖尿病 9.1、インスリン治療2型糖尿病 2.0であった。インスリン治療2型糖尿病患者における重症低血糖の危険因子として、重症低血糖の既往、やせ、神経障害、高齢、腎機能低下があげられた。重症低血糖は心疾患の発症や死亡の有意なリスクであり、さらに、骨折や認知症の発症とも関連していた。

重症低血糖と死亡リスク

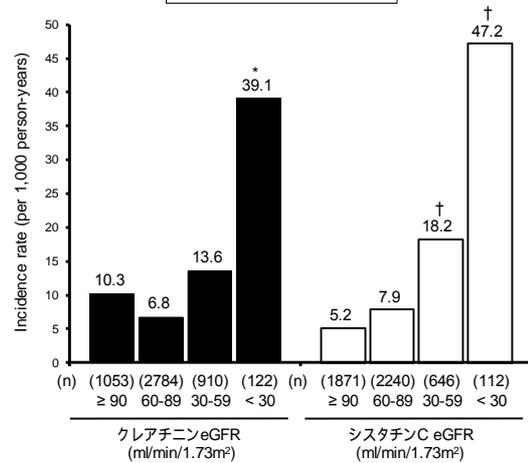


(6) 慢性腎臓病 (CKD)

微量アルブミン尿以上の糖尿病腎症は38%に認められた。推算糸球体濾過率(eGFR)をクレアチニンあるいはシスタチンCで推算したところ、60 ml/min/1.73m²未満のCKDはそれぞれ21%と16%に認められた。死亡リスクの予測能をクレアチニン推算式とシスタチンC推算式で比較したところ、後者の方が有意に優れていた。

糖尿病腎症の遺伝子マーカーとして、5個のSNP、*ELMO1*、*SLC12A3*、*ACACB*、*IRS2*、*IL-6*を検討したところ、糖尿病罹病期間15年未満の患者で*ELMO1*が腎症と有意に関連していた。

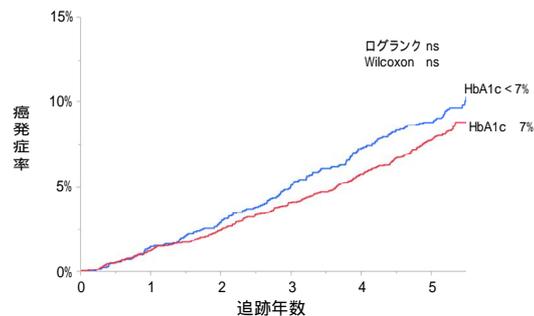
CKDと死亡リスク



(7) 癌

新規発症の癌の発症率(1000人年あたり)は65歳から74歳で男性26.4、女性12.2、75歳以上で男性24.6、女性12.4であった。癌部位は男性で前立腺、大腸、胃、肺、女性で大腸、胃、乳腺、肺の順に多かった。癌発症のリスク因子として、男性、加齢、喫煙、癌家族歴、低栄養状態があげられたが、血糖コントロールとは関連がなかった。

血糖コントロールと癌発症



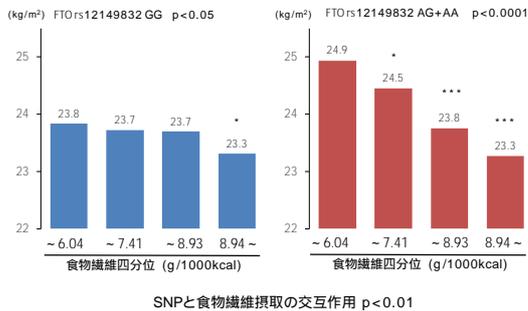
(8) 遺伝子 環境相互作用

肥満遺伝子と食事、運動

肥満関連遺伝子マーカーとして、7個のSNP、*FTO*、*BDNF*、*GIPR*、*CDKAL1*、*MC4R*、*KLF9*、*SEC16B* を検討した。肥満は食物繊維摂取量や身体活動量の増加に伴って減少したが、*FTO* のリスク SNP 群でその減少の程度がより大きかった。BMI への *FTO* 遺伝子多型と食物繊維摂取量または身体活動量の交互作用は統計的に有意であった(次ページに図示)。

2型糖尿病感受性遺伝子と生活習慣スコア
UBE2E2 (rs6780569) GG アレルを有すると、生活習慣スコア増加に伴う血糖コントロール悪化の程度がより大きかった。HbA1c への遺伝子多型と生活習慣スコアの交互作用は統計的に有意であった。リスクアレル保有者は生活習慣悪化に伴うインスリン抵抗性増大に対する代償性インスリン分泌が不良であった。

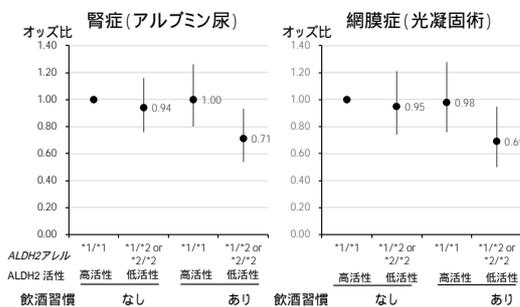
肥満関連遺伝子(*FTO*)と食物繊維のBMIへの相互作用



アルコール代謝酵素遺伝子と飲酒

日本人には飲酒後に顔面紅潮を呈するアセトアルデヒド分解酵素活性が低い遺伝子多型が認められる(*ALDH2*2* rs671)。*ALDH2*2*を有する人は飲酒の有無にかかわらず心筋梗塞のリスクが高かったが、飲酒者では細小血管障害(網膜症や腎症)の合併が有意になかった。

細小血管症に対するALDH2活性と飲酒の関連



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 11件)

Ide H(1番目)、Iwase M(2番目)、Fujii H(3番目)、Ohkuma T(4番目)、Nakamura U(10番目)、Kitazono T(11番目) 11人 Comparison of cystatin C- and creatinine-based estimated glomerular filtration rates for predicting all-cause mortality in Japanese patients with type 2 diabetes: The Fukuoka Diabetes Registry. Clinical and Experimental Nephrology 査読有り in press

Ohkuma T(1番目)、Nakamura U(2番目)、Iwase M(3番目)、Fujii H(5番目)、Kitazono T(12番目) 12人 Effects of smoking and its cessation on creatinine- and cystatin C-based estimated glomerular filtration rate and albuminuria in male patients with type 2 diabetes mellitus: the Fukuoka Diabetes Registry. Hypertension Research 査読有り, in press

Ohkuma T(1番目)、Iwase M(2番目)、Fujii H(3番目)、Nakamura U(10番目)、Kitazono T(11番目) 11人 Dose- and time-dependent association of smoking and its cessation with glycemic control and insulin resistance in male patients with type 2 diabetes mellitus: the Fukuoka Diabetes Registry. PLoS ONE 査読有り 10(3): e0122023, 2015
doi:10.1371/journal.pone.0122023

Kikuchi Y(1番目)、Iwase M(2番目)、Fujii H(3番目)、Ohkuma T(3番目)、Nakamura U(9番目)、Kitazono T(10番目) 10人 Association of severe hypoglycemia with depressive symptoms in patients with type 2 diabetes: the Fukuoka Diabetes Registry. BMJ Open Diabetes Research and Care 査読有り 3:e000063, 2015
doi:10.1136/bmjdr-2014-000063

Ide H(1番目)、Iwase M(2番目)、Fujii H(3番目)、Ohkuma T(4番目)、Nakamura U(10番目)、Kubo M(11番目)、Kitazono T(12番目) 12人 Association of genetically determined aldehyde dehydrogenase 2 activity with diabetic complications in relation to alcohol consumption in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: the Fukuoka Diabetes Registry. PLoS ONE 査読有り 10(11): e0143288, 2015
doi:10.1371/journal.pone.0143288

Ohkuma T(1番目)、Fujii H(2番目)、Iwase M(3番目)、Nakamura U(10番目)、Kitazono T(11番目) 11人 U-shaped association of sleep duration with metabolic syndrome and insulin resistance in patients with type 2 diabetes: The Fukuoka Diabetes Registry. Metabolism 査読有り 63:484-491, 2014

Kaizu S(1番目)、Iwase M(3番目)、Fujii H(4番目)、Ohkuma T(5番目)、Nakamura U(11番目)、Kitazono T(12番目) 12人 Impact of leisure-time physical activity on glycemic control and cardiovascular risk factors in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: the Fukuoka Diabetes Registry. PLoS ONE 査読有り 9(6): e98768, 2014
doi:10.1371/journal.pone.0098768

Fujii H(1番目)、Iwase M(2番目)、Ohkuma T(3番目)、Sasaki S(11番目)、Nakamura U(12番目)、Kitazono T(13番目) 13人 Impact of dietary fiber intake on glycemic control, cardiovascular risk factors and chronic kidney disease in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: the Fukuoka Diabetes Registry. Nutrition Journal

査読有 12:159, 2013
doi:10.1186/1475-2891-12-159

Ohkuma T(1 番目)、Fujii H(2 番目)、Iwase M
(3 番目)、Nakamura U(10 番目)、Kitazono T(11
番目) 11 人 Association between sleep duration
and urinary albumin excretion in patients with
type 2 diabetes: the Fukuoka diabetes registry.
PLoS One 査読有 12;8(11):e78968, 2013
doi:10.1371/journal.pone.0078968

Ohkuma T(1 番目)、Fujii H(2 番目)、Iwase M
(3 番目)、Doi Y(8 番目)、Nakamura U(10 番目)、
Kitazono T(11 番目) 11 人 Impact of sleep
duration on glycemic level in patients with type 2
diabetes mellitus: Fukuoka Diabetes Registry.
Diabetes Care 査読有 36:611-617, 2013

Ohkuma T(1 番目)、Fujii H(2 番目)、Iwase M
(3 番目)、Doi Y(8 番目)、Nakamura U(13 番目)、
Sasaki S(14 番目)、Kiyohara Y(15 番目)、
Kitazono T(16 番目) 16 人 Impact of eating rate
on obesity, metabolic syndrome, and glycaemia in
different glucose tolerance status: Fukuoka
Diabetes Registry and the Hisayama Study
Diabetologia 査読有 56:70-77, 2013

(学会発表)(計 60 件)

岩瀬正典 低血糖の病態と対策 福岡県糖
尿病患者データベース研究(Fukuoka Diabetes
Registry)より 第 50 回糖尿病学の進歩、2016 年
2 月 18 日 東京

Ohkuma T. Interactions of lifestyle and
diabetes susceptibility genes on glycemic control
in patients with type 2 diabetes mellitus :
Fukuoka Diabetes Registry (FDR) The 2nd
Japan-Korea Diabetes Forum, 2015 年 5 月 22
日 山口県下関市

Ohkuma T. A U-shaped association between
sleep duration and urinary albumin excretion in
patients with type 2 diabetes: The Fukuoka
Diabetes Registry. 国際糖尿病学会 2013、
2013 年 12 月 3 日 メルボルン(オーストラリア)

Ohkuma T. Impact of eating rate on glycemic
levels in subjects with and without type 2
diabetes mellitus :Fukuoka Diabetes Registry 第
71 回米国糖尿病学会 2011 年 6 月 24 日 サン
ディエゴ(米国)

Iwase M. Prevalence of depressive symptoms
in Japanese with type 2 diabetes
mellitus :Fukuoka Diabetes Registry 第 71 回米
国糖尿病学会 2011 年 6 月 24 日 サンディエゴ
(米国)

(図書)(計 1 件)

岩瀬正典 医薬ジャーナル 臨床高血圧ワ
ークブック 2012 pp72-78

(その他)

ホームページ等

<http://www.diabetes.med.kyushu-u.ac.jp/fdr/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岩瀬 正典 (IWASE, Masanori)
九州大学・医学研究院・研究員
研究者番号:203381

(2) 研究分担者

北園 孝成 (KITAZONO, Takanari)
九州大学・医学研究院・教授
研究者番号:70284487

久保 充明 (KUBO, Michiaki)
理化学研究所・ゲノム医科学研究センタ
ー・センター長代行
研究者番号:30442958

清原 裕 (KIYOHARA, Yutaka)
九州大学・医学研究院・教授
研究者番号:80161602

康 東天 (KANG, Dongchon)
九州大学・医学研究院・教授
研究者番号:80214716

大隈 俊明 (OHKUMA, Toshiaki)
九州大学・医学研究院・助教
研究者番号:20709258

土井 康文 (DOI, Yasufumi)
麻生飯塚病院・医務室
研究者番号:00419566

(3) 連携研究者

佐々木 敏 (SASAKI, Satoshi)
東京大学・医学系研究科・教授
研究者番号:70275121

神庭 重信 (KANBA, Shigenobu)
九州大学・医学研究院・教授
研究者番号:5019587