

Title	2型糖尿病における民族差 : 東アジア人を対象としたメタアナリシス
Author(s)	竹内, 雅和
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/57961
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	たけうちまさかず 竹内雅和
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第24083号
学位授与年月日	平成22年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	2型糖尿病における民族差：東アジア人を対象としたメタアナリシス
論文審査委員	(主査) 教授 高木 達也 (副査) 教授 那須 正夫 教授 上島 悦子 教授 小比賀 聡

論文内容の要旨

糖尿病はインスリン作用の不足により起こる慢性高血糖を主徴とし、種々の特徴的な代謝異常を伴う疾患群である。代謝異常の長期間にわたる持続は「糖尿病性網膜症」、「糖尿病性腎症」、「糖尿病性神経障害」といった特有の合併症を来しやすく、動脈硬化症をも促進する。糖尿病はその成因ごとに、1型糖尿病（自己免疫機序による膵β細胞破壊に基づく糖尿病）、2型糖尿病（インスリン分泌低下又は/及びインスリン抵抗性増大に基づく糖尿病）、その他の特定の機序、疾患による糖尿病（特定の遺伝子異常や他の疾患や病態に伴う糖尿病）、妊娠糖尿病（妊娠中に発症もしくは初めて発見された糖尿病）の4群に分類されている。このうち2型糖尿病は日本人の糖尿病の大多数を占め、その発症及び増悪には遺伝的素因や環境因子の影響を受けていることが知られている。またT2DMには民族差があることが知られており、一般に白色人種（白人）のT2DM患者ではインスリン抵抗性増大を伴った肥満型の患者が多いのに対し、アジア人種（アジア人）、特に東アジア人ではインスリン分泌低下を伴ったやせ型（もしくは正常型）の患者が多い。

2型糖尿病の民族差については、ハワイに移住した日系移民で2型糖尿病や血管の合併症が多いということが1979年に報告されて以降、数多くの日系移民に関する研究が行われてきた。さらに2001年から2003年にかけて報告された国際的な疫学調査では、白人とアジア人の比較のみならず、東アジア人（日本人、中国人）と南アジア人（インド人）の比較も行われ、南アジア人の2型糖尿病患者は東アジア人よりも肥満の患者が多く、東アジア人と白人の中間のような特徴を示すことが示された。このように、2型糖尿病はその発症過程や病態に民族差があることが明らかであるため、より厳密な薬効評価を行うことを目的として、製薬企業各社は民族差が比較的小さいと考えられる東アジア圏（日本、韓国、中国、台湾、香港など）の2型糖尿病患者を対象と

した臨床試験を行っている。しかしながら、本研究を開始した段階（2006年11月）で東アジア人における2型糖尿病の民族差に関する報告は全くなく、東アジア人の中で2型糖尿病の民族差がどの程度あるかは不明であった。そのため、本研究では東アジア人（日本人、韓国人又は中国人）を対象とした2型糖尿病に関連した研究報告（論文）を系統的にレビューし、得られたデータを民族ごとに統合し、比較することによって、東アジア人における2型糖尿病の民族差について検討を行った。

第一章では2001年から2006年の間に発表された東アジア人における2型糖尿病に関する論文をMEDLINE及びEMBASEで検索し、996報の論文を特定した。これらの論文を事前に設定した選択基準に照らし合わせ、最終的に選択基準に合致した7報の論文についてメタアナリシスを行った。メタアナリシスではモンテカルロ法を用いて民族ごとの被験者背景データをシミュレートし、民族間の比較を行った。その結果、インスリン抵抗性の指標のひとつである空腹時インスリン値（FSI）が日本人2型糖尿病患者で低いことを世界で初めてデータで示した。また、追加の検討として、東アジア各国における食事摂取量及びその内容をFAOSTATのデータを利用して調査し、日本人の動物性食物（豚肉、鶏肉、牛肉、羊肉）摂取量が中国人の半分であることや、日本人の魚介類の摂取量が日本人で多いことを示した。

第二章では2001年から2007年の間に発表された、東アジア人における耐糖能異常又は2型糖尿病に関する論文をMEDLINE及びEMBASEで検索し、876報の論文を特定した。これらの論文を事前に設定した選択基準に照らし合わせ、最終的に選択基準に合致した22報の論文についてメタアナリシスを行った。メタアナリシスではモンテカルロ法を用いて民族ごとの被験者背景データをシミュレートし、民族間の比較を行った。その結果、インスリン抵抗性の指標のひとつであるFSI値が、正常耐糖能を有する被験者、血糖調整異常を有する被験者、2型糖尿病患者のいずれにおいても、日本人で低いことを示した。

第三章では2001年1月から2008年10月の間に発表された、東アジア人における4つの2型糖尿病関連遺伝子peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPARG), inward-rectifying potassium channel Kir6.2 (KCNJ11), Calpain 10 (CAPN10), transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) の一塩基多型に関する研究報告の系統的レビュー及びメタアナリシスを行い、民族ごとのminor allele frequencyを集計し、耐糖能が正常な被験者とT2DM患者間のオッズ比について民族間の比較を行った。その結果、いずれの遺伝子についても統計学的に有意な民族差は認められなかった。

これらの結果から、東アジア人で認められたFSIの民族差は遺伝素因よりも環境因子、特に食習慣の違いが要因になっている可能性が高いことが示唆された。

東アジア人の民族差は白人とアジア人の民族差に比べると小さい。しかしながら、このような民族差の存在を知らないまま臨床試験を実施した場合、予測と異なる結果が得られる可能性がある。例えば、インスリン抵抗性を改善する薬剤の用量反応試験を日本で実施し、その結果に基づいて検証試験をアジア地域で行った場合、必要以上に症例数を見積もってしまう可能性がある。逆にインスリン分泌不全を改善する薬剤の場合であれば、有意差が検出するに足りない症例数を設定してしまう危険性がある。本研究の中で我々が報告した東アジア人の民族差の情報が、今後の臨床試験の立案に役立てば幸いである。

なお、本研究では患者背景データを民族ごとに統合するためにモンテカルロ法を用いた。この統計手法は糖尿病領域においては費用対効果分析や連鎖・関連分析などに用いられているが、疾患の疫学データを統合するために用いたのは、本研究が世界で初めてであった。この手法の利点は原データにアクセスすることなく、データを統合できることであり、他の疾患領域においても応用可能な手法と考えられた。

論文審査の結果の要旨

2型糖尿病はその発症過程や病態に民族差があることが明らかであるため、製薬企業各社は民族差が比較的小さいと考えられる東アジア圏（日本、韓国、中国、台湾、香港など）の2型糖尿病患者を対象とした臨床試験を行っている。しかしながら、本研究を開始した段階（2006年11月）で東アジア人における2型糖尿病の民族差に関する報告は全くなく、東アジア人の中で2型糖尿病の民族差がどの程度あるかは不明であった。

そこでまず申請者は、2001年から2006年の間に発表された東アジア人における2型糖尿病に関する996報の論文を特定し、事前に設定した選択基準に合致した7報の論文についてメタアナリシスを行った。その結果、インスリン抵抗性の指標のひとつである空腹時インスリン値（FSI）が日本人2型糖尿病患者で低いことを世界で初めてデータとして示した。また、食事摂取量及びその内容を調査し、日本人の動物性食物（豚肉、鶏肉、牛肉、羊肉）摂取量が中国人の半分であることや、魚介類の摂取量が日本人で多いことを示した。

次に、2001年から2007年の間に発表された、東アジア人における耐糖能異常又は2型糖尿病に関する、876報の論文を特定し、事前に設定した選択基準に合致した22報の論文についてメタアナリシスを行った。その結果、FSI値が、正常耐糖能を有する被験者、血糖調整異常を有する被験者、2型糖尿病患者のいずれにおいても、日本人で低いことを示した。

さらに、2001年1月から2008年10月の間に発表された、東アジア人における4つの2型糖尿病関連遺伝子の一塩基多型に関する研究報告の系統的レビュー及びメタアナリシスを行い、民族ごとのminor allele frequencyを集計し、耐糖能が正常な被験者とT2DM患者間のオッズ比について民族間の比較を行った。その結果、いずれの遺伝子についても統計学的に有意な民族差は認められなかった。

これらの結果から、東アジア人で認められたFSIの民族差は遺伝素因よりも環境因子、特に食習慣の違いが要因になっている可能性が高いことが示唆された。東アジア人の民族差は白人とアジア人の民族差に比べると小さい。しかしながら、このような民族差の存在を知らないまま臨床試験を実施した場合、予測と異なる結果が得られる可能性がある。申請者が明らかにした東アジア人の民族差の情報は、今後の臨床試験の立案への応用が非常に期待される。

以上のように、申請者が明らかにした東アジア圏における民族差とその要因の可能性は、今後の2型糖尿病に関連する臨床試験、研究の基礎となる重要な知見であり、博士（薬学）の学位授与に値するものと判断する。