

# 論文内容要旨

Low high density lipoprotein cholesterol level is a significant risk factor for development of type 2 diabetes: Data from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima study

(低 HDL コレステロール値は、2 型糖尿病発症の危険因子である：ハワイ・ロサンゼルス・広島スタディより)

Journal of Diabetes Investigation, in press

主指導教員：河野 修興教授  
(応用生命科学部門 分子内科学)

副指導教員：服部 登准教授  
(応用生命科学部門 分子内科学)

副指導教員：松本 昌泰教授  
(応用生命科学部門 脳神経内科学)

平野 雅俊

(医歯薬学総合研究科 展開医科学専攻)

#### 緒言:

日本人と同一の遺伝的背景を有しながら、生活習慣が早期にかつ高度に欧米化した日系米人は、日本人と比較して血清 HDL コレステロール値が有意に低く、メタボリックシンドロームおよび 2 型糖尿病有病率が有意に高いことを、我々はこれまでに報告してきた。低 HDL コレステロール血症はメタボリックシンドロームで通常みられる特徴であるが、HDL コレステロール値と 2 型糖尿病の関連については明らかではない。ゆえに、本研究では血清 HDL コレステロール値と 2 型糖尿病発症の関連を検討し、またその関連が生活習慣の影響を受けるのかについて日系米人と日本人の各々を対象に検討を行った。

#### 対象と方法:

フォローアップ開始時に、75gOGTT 結果より糖尿病ではないと診断された 1133 人の日系米人(男性 487 人、女性 646 人)と 1072 人の日本人(男性 438 人、女性 634 人)を対象とし、それぞれ平均 8.8 年間、7.0 年間のフォローアップを行った。日系米人はフォローアップ受診のたびに 75gOGTT を施行した。日本人は空腹時血糖値 $\geq 5.55$  mmol/L、食後 1.5 時間以内の血糖値 $\geq 7.21$  mmol/L、食後 1.5 時間~2.5 時間の血糖値 $\geq 6.66$  mmol/L、食後 2.5 時間以上の血糖値 $\geq 6.10$  mmol/L、あるいは尿糖陽性のとき、その数日後に再度受診して 75gOGTT を施行した。2 型糖尿病発症は全例 75gOGTT 結果によって判定した。Cox 比例ハザードモデルを用いて血清コレステロール値が 2 型糖尿病発症の危険因子になるかどうかを解析検討した。

#### 結果:

性・年齢で調整後、血清 HDL コレステロール値 1mmol/L あたりの糖尿病発症のハザード比は、日系米人:0.292 (95% 信頼区間、0.186-0.458;  $P < 0.0001$ )、日本人:0.551 (95%信頼区間、0.375-0.88;  $P = 0.0023$ )であり、さらに性・年齢に加えて、OGTT のカテゴリーおよび BMI を調整因子に入れると、ハザード比は、日系米人:0.981 (0.970-0.993;  $P = 0.0018$ )、日本人:0.991 (0.980-1.002;  $P = 0.112$ )であった。HDL コレステロール値を 4 分位し、最も低値のグループを対照群(第 1 分位)として、第 2 分位、第 3 分位、第 4 分位のハザード比は、日系米人:1.0、0.587 (0.404-0.851)、0.468 (0.307-0.714)、0.358 (0.229-0.558) ( $P < 0.0001$  for trend)、日本人:1.0、0.558 (0.371-0.840)、0.620 (0.415-0.926)、0.533 (0.350-0.814) ( $P = 0.0038$  for trend)であり、さらに性・年齢に加えて、OGTT のカテゴリーおよび BMI を調整因子に入れると、日系米人:1.0、0.821 (0.560-1.204)、0.722 (0.468-1.115)、0.565 (0.355-0.898) ( $P = 0.012$  for trend)、日本人:1.0、0.601 (0.401-0.904)、0.799 (0.531-1.204)、0.818 (0.527-1.271) ( $P = 0.936$  for trend)であった。

#### 考察:

本研究では、日系米人、日本人ともに血清 HDL コレステロール値と 2 型糖尿病発症に関連があることが判明した。性・年齢調整後の傾向分析では、日系米人、日本人ともに HDL コレステロール値と 2 型糖尿病発症に有意な関連があったが、OGTT カテゴリーと BMI を調整因子に加えると、日系米人でのみ有意な関連があった。本研究では、日本人と比較して日系米人で HDL コレステロール値が低値であり、日系米人でより強い関連を認めたことから、HDL

コレステロールは 2 型糖尿病発症に対して抑制的に作用するが、その効果は HDL コレステロール値が低い場合に影響が強まることが示唆された。

HDL はストレス誘発性膵  $\beta$  細胞アポトーシスを抑制し、膵ランゲルハンス島の炎症を抑制する機能を有するとする報告や、また骨格筋において AMPK 活性化を介するブドウ糖取り込みに関わるとする報告があることから、HDL と耐糖能の関連が示されたと推察される。

結論：

日系米人、日本人ともに、血清 HDL コレステロール値は 2 型糖尿病発症と関連がある。HDL は心血管疾患を抑制する作用のみならず、2 型糖尿病発症を抑制する作用を有することが示唆された。ただ、日系米人と日本人で血清 HDL コレステロール値と 2 型糖尿病発症の関連がやや異なっており、HDL コレステロールが糖代謝に与える影響は生活習慣によって修飾される可能性がある。