

分担研究報告書

長期観察地域コホートにおける感覚機能異常の実態調査に関する研究

研究分担者 水上浩哉 弘前大学医学研究科 分子病態病理学講座・教授

研究要旨

一般住民における小径神経障害は非糖尿病症例では酸化ストレスが、空腹時高血糖では代謝性エンドトキセミアが関連する可能性がある。長期観察地域コホートにおける感覚機能異常の実態調査において酸化ストレスおよびエンドトキセミアを評価し小径神経障害の促進・原因因子を明らかにした。

A. 研究目的

小径神経障害の促進、原因因子を地域住民の健康診断を利用して明らかにする。

B. 研究方法

2017年度岩木健康増進プログラムの参加者1037症例を対照とした。正常耐糖能 894症例、空腹時高血糖 55症例、2型糖尿病 81症例であった。小径神経機能検査であるPINT検査を行い、血液学的検査、理学的所見との相関を検討した。

（倫理面への配慮）

対象患者には、書面による同意を取得した。

C. 研究結果

非糖尿病症例では、PINT値とBMI、腹囲、収縮期高血圧、HbA1c、アキレス腱反射の低下、酸化ストレスマーカー（尿中8-OHdG）との相関が認められた。これら因子で多変量解析を行ったところ、HbA1cと8-OHd

Gが有意に相関を示した。

一方、糖尿病症例を加えて検討を行ったところ、非糖尿病症例と同様にメタボリックシンドロームの因子とともに、血中リポポリサッカライド結合タンパク（LBP）がPINT値と正の相関を示した。

多変量解析でもLBPがPINT値と有意な相関を示していた。

D. 考察

非糖尿病症例では酸化ストレスが、糖尿病症例ではLBPが小径神経障害の促進因子であると考えられた。特にLBPは腸管からのエンドトキシンを反映するマーカーであり、炎症の指標でもある。腸内細菌と糖尿病性神経障害の関連はいまだ不明であるが、その可能性を大いに示唆する所見と考えられた。

E. 結論

非糖尿病症例、空腹時高血糖症例でも生活習慣に介入し、糖代謝、腸内細菌を改善する

ことは小径神経障害の進展阻止に重要である可能性がある。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Mizukami H, Osonoi S. Pathogenesis and Molecular Treatment Strategies of Diabetic Neuropathy Collateral Glucose-Utilizing Pathways in Diabetic Polyneuropathy. *Int J Mol Sci.* 2020 Dec 24;22(1):94. doi: 10.3390/ijms22010094.

Osonoi S, Mizukami H, Itabashi C, Wada K, Kudoh K, Igawa A, Ogasawara S, Ishibashi Y, Daimon M, Yagihashi S, Nakaji S. Increased Oxidative Stress Underlies Abnormal Pain Threshold in a Normoglycemic Japanese Population. *Int J Mol Sci.* 2020 Nov 5;21(21):8306. doi: 10.3390/ijms21218306.

Kudoh K, Mizukami H, Itabashi C, Fuke N, Osonoi S, Takeuchi Y, Wada K, Igawa A, Ogasawara S, Ishibashi Y, Hakamada K, Yagihashi S, Nakaji S. Lipopolysaccharide-binding protein is a distinctive biomarker of abnormal pain threshold in the general Japanese population. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020 Oct;8(1):e001739. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001739.

### 2. 学会発表

1. 第63回日本糖尿病学会年次学術集会

2. 第35回日本糖尿病合併症学会/第26回日本糖尿病眼学会総会

## H. 知的財産

なし