

令和 6 年度厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

「循環器疾患及び糖尿病、COPD 等の生活習慣病の個人リスクおよび集団リスクの評価
ツールの開発と応用のための研究（23FA1006）」2024 年度分担研究報告書

放射線量とインスリン抵抗性および炎症マーカーとの関連：
放射線影響研究所成人健康調査コホート

研究分担者 立川 佳美 所属 放射線影響研究所臨床研究部 副部長
研究協力者 山田美智子 所属 放射線影響研究所臨床研究部 主任研究員

研究要旨

糖尿病は高線量の放射線治療に伴う晩期障害の一つ考えられている。全身または腹部への放射線照射を受けた小児がん生存者に関する疫学調査では、糖尿病発生の病因として、膵β細胞障害などによるインスリン分泌低下に加え、炎症や体組成の変化を介したインスリン抵抗性の関与も示唆されている。しかし、低-中等度放射線被ばく（4 Gy 未満）とインスリン抵抗性を検討した研究はない。そこで、本研究ではインスリン抵抗性や炎症に関連したマーカーと都市や放射線量との関連について検討した。解析対象者は 2008 年から 2012 年の間に健診を受けた被爆時年齢が 15 歳未満の被爆者 3,152 人である。HOMA-β、HOMA-IR の解析には空腹時に健診を受診し、インスリン治療を受けていなかった 2,127 人を解析対象者とした。HOMA-IR を含むインスリン抵抗性関連指標については、広島と長崎で違いが認められ、インスリン抵抗性は長崎の方が広島よりも高いことが示唆された。インスリン抵抗性の代用指標である HOMA-IR は線量とともに高くなっていた。インスリン抵抗性と関連が報告されているマーカーについては、総・高分子アディポネクチン、HDL-コレステロールは線量とともに低下、トリグリセリドは線量とともに上昇していた。炎症マーカーについては CRP のみが線量とともに高くなっていた。インスリン抵抗性が被爆者における糖尿病発生の要因の一つである可能性が考えられたが、今回の検討項目には放射線との関連に明らかな都市差は見られなかった。

A. 研究目的

放射線影響研究所（放影研）では、広島・長崎の原爆被爆者とその対照から成る約2万人の集団を設定して、1958年から2年に1回の健診を通じて成人健康調査

と呼ばれる追跡調査を行っている。現在の成人健康調査受診者の年齢は最も若い被爆者でも約80歳となっており、高齢化の影響により、受診者数は徐々に減少している。

成人健康調査では、各健診時に既往歴、身体計測、臨床検査、服薬等の情報が取得され、60年以上にわたり蓄積された膨大な臨床・疫学情報はデータベースに保管され、厳重に管理されている。また、研究目的に応じてより詳細に検討する特別臨床調査も実施しており、研究計画書に基づき、通常の検査項目に加え、バイオマーカーなどの測定も行っている。個別研究として、令和6年度は放射線被ばく線量とインスリン抵抗性および炎症マーカーとの関連についての解析を行った。

小児がん生存者を対象とした最近の研究では、糖尿病は高線量の放射線治療に伴う晩期障害の一つ考えられている¹⁻²。原爆被爆者を対象とした我々の最近の糖尿病発生に対する研究では、被ばく線量と糖尿病発生との間に関連が示唆された³。しかしながら、その関連は都市（広島・長崎）により異なっており、放射線の直接影響ではなく、放射線と糖尿病発生に関連した潜在的な交絡因子の可能性が考えられた。

また、全身または腹部への放射線照射を受けた小児がん生存者に関する疫学調査では、糖尿病発生のその病因として、膵β細胞障害などによるインスリン分泌低下あるいは炎症や体組成の変化を介したインスリン抵抗性が関与している可能性が示唆されている。DEXA法を用いた体組成と放射線被ばくとの関連を調べた我々の過去の研究では、広島の15歳未満で被爆した女性における腹部肥満を示唆する体組成の変化が示唆された⁴。したがって、インスリン抵抗性が糖尿病発生のメカニ

ズムの一つである可能性が示唆されるが、放影研の集団のように低-中等度放射線被ばく（4 Gy 未満）とインスリン抵抗性を検討した研究はない。そこで、本研究では被爆時年齢が15歳未満の被爆者に対して、インスリン抵抗性や炎症に関連したマーカーと都市や放射線量との関連について検討した。

B. 研究対象と方法

インスリン分泌能の代用指標であるHOMA-βならびにインスリン抵抗性の代用指標であるHOMA-IRは空腹時に測定したインスリン値と血糖値から算出されるインデックスである。2008年から2012年の間に広島、長崎で健診を受けた3,152人（以下、全体集団）のうち、空腹時に健診を受診し、糖尿病に対するインスリン治療を受けていなかった2,127人（以下、限定集団）をHOMA-βならびにHOMA-IRの解析対象者とした。この限定集団では、糖尿病患者、特に経口血糖降下薬やインスリン療法を受けている患者の多くが除外され、除外の割合は高い線量被ばく者で多かった。限定集団のバイアスを補うため両集団において、HOMA-βとHOMA-IR以外のインスリン抵抗性との関連が報告されている総・高分子アディポネクチンと脂質、ならびに炎症マーカーについても検討した。

統計解析は多変量線形回帰分析を用い、性別、都市、被ばく時年齢、喫煙歴、飲酒歴、肥満度指数（BMI）等を調整した。

（倫理面での配慮）

「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（文部科学省、厚生労

働省、経済産業省)」に準拠して行われ、放射線影響研究所の倫理委員会の承認を得ている。研究者は対象者の個人情報の漏洩を防ぐための細心の注意を払い、その管理に責任を負っている。

C. 研究結果

全体集団と限定集団ともに約6割が広島受診者で、約4割が男性であった。(図1) 全体集団の56%、限定集団の59%が健診時70歳未満であった。また、糖尿病の病歴を有していた人は全体集団で703人(22%)、限定集団では276人(13%)であった。

インスリン抵抗性・炎症マーカーと都市との関連

HOMA- β 、HOMA-IR レベルは都市による異なっていた。(図2) インスリン関連マーカーについては、トリグリセリド値は広島よりも長崎で低値であったが、総・高分子アディポネクチンレベル、HDL コレステロールは長崎の方が広島よりも低かった。この結果からインスリン抵抗性への都市差が示唆された。また、中性脂肪値は食後に高くなるため、空腹時で血液検査を受けた人のみで、同様の解析を行ったが、結果は大きくかわらなかった。炎症マーカーについては、IL-6 における都市間の差異を除いて、都市や性別による差異は認められなかった。

インスリン抵抗性・炎症マーカーと放射線量との関連

多変量調整後、放射線量はCRP、トリグリセリド、HOMA- β 、HOMA-IR レベルと有意かつ正の関連、総・高分子アディポネクチンおよびHDL コレステロール値も放射線量と有意かつ負の関連を示した。こ

れらの炎症およびインスリン抵抗性マーカーに対する放射線反応の修飾について解析した結果、都市は線量修飾因子ではなかった。

D. 考察

本解析では HOMA-IR は線量に伴い高くなっており、さらにインスリン抵抗性と関連が報告されている総・高分子アディポネクチンならびに HDL-コレステロールの低下、トリグリセリドの上昇と放射線量との間に関連が示唆された。この結果から、インスリン抵抗性が被爆者における糖尿病発生の要因の一つである可能性が考えられたが、今回の検討項目には放射線との関連に明らかな都市差は見られなかった。したがって、糖尿病発生における線量反応に対する都市差の原因は不明のままであった。

炎症マーカーの解析については CRP のみに放射線量との関連が示唆されたが、過去の研究では、TNF- α および IL-6 のレベルへの影響が報告されている。また、IL-6 については、両市間に有意な差が観察されており、測定前の手順や保存条件の違いが影響している可能性があるため、両都市における測定前の要因を標準化した上で再評価を行う必要がある。

HOMA-IR を含むインスリン抵抗性関連指標については、広島と長崎で違いが認められた。インスリン抵抗性は長崎の方が広島よりも高いことが示唆されたが、平均 BMI、肥満 (BMI $>25\text{kg/m}^2$)、糖尿病の有病率には明らかな都市間の違いは認められなかった。本研究は横断的研究であったため、糖尿病の期間や BMI の変動は考慮されていない。インスリン抵抗

性に関連する指標における都市間の差異を調べるには、縦断的研究が必要であろうと考えられる。

E. 結論

インスリン抵抗性が被爆者における糖尿病発生の要因の一つである可能性が考えられたが、インスリン抵抗性と放射線量との関連に明らかな都市差は見られず、糖尿病発生における線量反応に対する都市差の原因は未だ不明である。

参考文献

1. Rose SR, Horne VE, Howell J, et al. Late endocrine effects of childhood cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(6):319-36.
2. Friedman DN, Tonorezos ES, Cohen P. Diabetes and Metabolic Syndrome in Survivors of Childhood Cancer. *Horm Res Paediatr*. 2019;91(2):118-127.
3. Tatsukawa Y, Cordova K, Yamada M, Ohishi W, Imaizumi M, Hida A, Sposto R, Sakata R, Fujiwara S, Nakanishi S, Yoneda M. Incidence of diabetes in the atomic bomb survivors: 1969-2015. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022; 107(5): e2148-55.
4. Tatsukawa Y, Misumi M, Yamada M, et

al. Alterations of body mass index and body composition in atomic bomb survivors. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(8):1123-8.

F: 健康危機情報

なし

G: 研究発表

研究発表

1. 論文発表

Tatsukawa Y, Sposto R, Yamada M, Ohishi W, Imaizumi M, Hida A, Sakata R, Fujiwara S, Nakanishi S, Ohno H. Relationship between radiation dose and markers of insulin resistance and inflammation in atomic bomb survivors. *J Clin Endocrinol Metab*, Online ahead of print

2. 学会発表

立川佳美、Richard Sposto、山田美智子、今泉美彩、飛田あゆみ、坂田律、大石和佳、原爆放射線被曝とインスリン抵抗性：成人健康調査、日本放射線影響学会第 67 回大会 2024 年 9 月 25-28 日 北九州

H: 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表 1. 解析集団の特徴

	全体集団 3,152 人	限定集団 2,127 人
広島, 人数 (%)	2,023 (64%)	1,350 (63%)
男性, 人数 (%)	1,402 (44%)	880 (41%)
被ばく時年齢, 人数 (%)		
0-<5 歳	1,517 (48%)	1,062 (50%)
5-<10 歳	1,124 (36%)	811 (38%)
10-<15 歳	511 (16%)	254 (12%)
健診時年齢, 人数 (%)		
62-<70 歳	1,764 (56%)	1,256 (59%)
70-<80 歳	1,231 (39%)	801 (38%)
80+ 歳	157 (5%)	70 (3%)
糖尿病, 人数 (%)	703 (22%)	276 (13%)
インスリン治療	62	0
内服治療	390	78
現喫煙	388 (12%)	236 (11%)
過去喫煙	837 (27%)	522 (25%)
現飲酒	1,583 (54%)	1,081 (53%)
BMI, kg/m ² 平均 (SD)	22.9 (4.2)	22.8 (4.1)

表 2. インスリン抵抗性および炎症マーカーと都市と線量との関連

	%変化 (95% 信頼区間)	
	都市 (長崎 vs 広島)	推定放射線 (脾臓) 線量 (1 Gy vs 0 Gy)
全体集団 3,152 人		
総アディポネクチン	-8.3** (-11.5, -4.9)	-8.3** (-12.3, -4.1)
高分子量アディポネクチン	-6.7* (-11.8, -1.2)	-11.1** (-17.1, -4.7)
CRP	-4.8 (-12.8, 4.0)	18.2** (6.0, 31.9)
TNF- α	2.2 (-3.1, 7.9)	6.3 (-0.4, 13.4)
IL-6	-49.2** (-53.4, -44.7)	6.2 (-4.6, 18.3)
HDL コレステロール	-5.4** (-7.0, -3.8)	-3.1** (-5.1, -1.0)
トリグリセリド	-4.7** (-7.8, -1.4)	7.8** (3.4, 12.3)
限定集団 2,127 人		
HOMA- β	23.5** (18.0, 29.3)	7.7* (0.7, 15.1)
HOMA-IR	32.5** (26.2, 39.2)	10.0** (-12.3, -4.1)

* <0.05 , ** <0.01

性別、都市、被ばく時年齢、放射線量、限定集団の指標（全体集団の解析のみ）、喫煙歴、飲酒歴、BMI で調整