

令和 7 年 5 月 8 日

報道機関 各位

特定健診データのエネルギー地形解析により 肥満の有無による糖尿病発症前の経路の違いを解明

■ ポイント

- 肥満のある人となない人では、糖尿病へ至る経路に違いがあることを明らかにしました。
- 富山県の特定健診データをエネルギー地形解析という手法で調べました。
- 健康状態、中間状態、不健康状態（境界型糖尿病）の3つの安定状態が見つかりました。
- 肥満の人は中間状態を経由する経路を取りやすい一方、肥満でない人は健康状態から不健康状態に直接遷移する経路を取りやすいことが分かりました。
- 糖尿病の予防には、経路の違いに応じた適切な対策が大事であることが示唆されました。

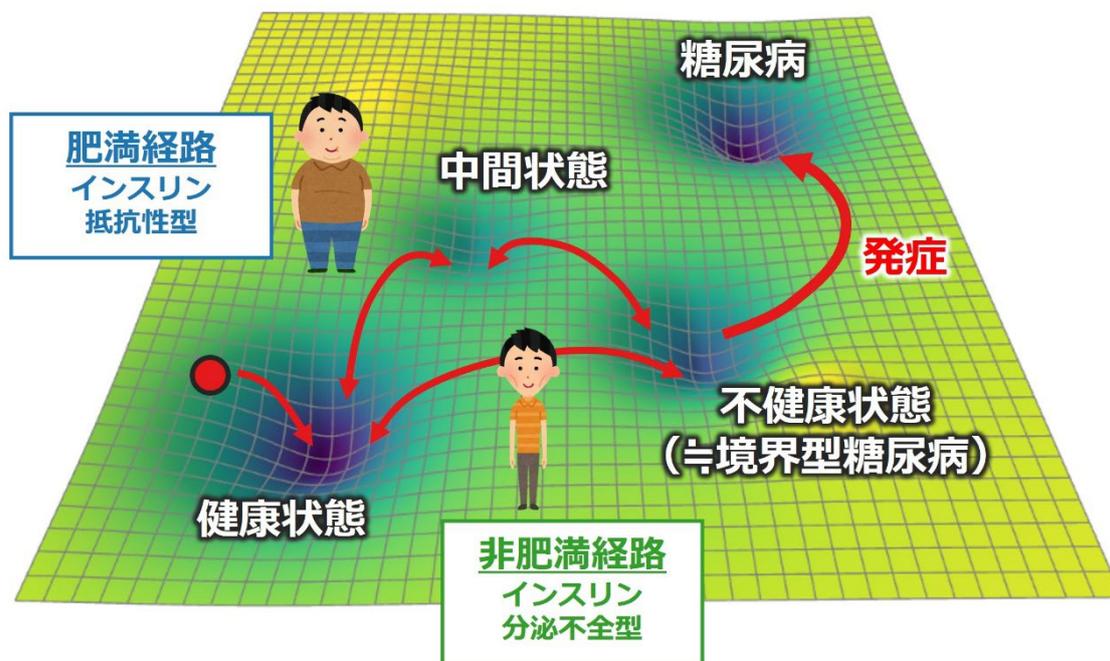


図 1 : 糖尿病発症へ至る肥満経路と非肥満経路のイメージ図

■ 概要

本研究では、健康な状態から未病^{※1)}の段階を経て糖尿病^{※2)}の発症へと至るまでの経路を明らかにするため、富山県で北陸予防医学協会が実施した特定健診のデータのうち4,928名分を、エネルギー地形解析^{※3)}という数理手法を用いて調査しました。その結果、一般的に知られている健康状態と不健康状態(境界型糖尿病^{※4)}に相当)だけでなく、それらの中間状態も安定な状態であることが分かりました(図1)。さらに、肥満のある人は、健康状態から中間状態を経由して不健康状態に至る経路を取りやすい一方で、肥満でない人は、健康状態から不健康状態に直接遷移する経路を取りやすいことも分かりました。これらの結果から、糖尿病の予防においては、経路の違いに応じて、内臓脂肪の減少や膵臓機能の保護といった適切な対策を講じることが重要であると示唆されました。

本研究成果は、「Frontiers in Endocrinology」に2025年5月6日(火)(日本時間)に掲載されました。

■ 研究の背景

糖尿病患者の増加は世界的な問題となっており、それに伴う医療費の増大も大きな課題となっています。糖尿病を予防するためには、発症前の未病の段階で、生活習慣の改善などの適切な対策・介入を行うことが重要です。糖尿病の前段階として、これまで境界型糖尿病が知られていましたが、発症に至る詳細な経路は明らかになっていませんでした。

一方、日本では、労働安全衛生法に基づく健康診断や、40歳以上を対象とした特定健診が広く実施されています。多くの人々が毎年多数の項目を測定するため、これらの健康診断データは、糖尿病発症前の状態を対象とした研究に適しています。従来の研究では、健康診断データを用いた糖尿病の発症予測手法が数多く提案されてきましたが、発症の有無でなく、発症に至る経路を調べるための方法論は、これまで確立されていませんでした。

そこで本研究では、エネルギー地形解析と呼ばれる数理手法に着目しました。エネルギー地形解析とは、多変量時系列データ解析手法の一つで、複数の状態間の遷移を調べることができます。例えば、凸凹のある地形の上にボールを置いた場合、ボールは坂を転がり落ちて、いずれかの谷の底で止まります。ここにノイズを加えることで、ボールは坂を上ることができるようになり、ごく稀に、谷から別の谷へと遷移します。エネルギー地形解析では、このような谷に相当する複数の安定状態をデータから同定することができます。さらに、谷から谷へ遷移する際に超えなければならない山の高さ、すなわち安定状態間の遷移のしづらさも、データから推定することができます。

以上を踏まえ、本研究では、特定健診のデータをエネルギー地形解析によって解析することで、糖尿病発症前の経路を明らかにすることを目的としました。

■研究の内容・成果

富山県で北陸予防医学協会が実施した特定健診のデータの中から、2012年度から2020年度までの期間における、49歳から64歳までの18,373名分（約10万件）のデータを抽出しました。複数の除外条件を適用した結果、最終的に4,928名の男性のデータを解析対象とし、そのうち242名が糖尿病を発症していました。

エネルギー地形解析では、数個程度の変数を選定する必要があります。本研究では、糖尿病との関連性および機械学習を用いた発症予測における重要性を考慮し、HbA1c、血糖値、HDLコレステロール、BMI、尿酸、ALTの6変数を選定しました。

次に、各変数の値を、それぞれ中央値と比較し、中央値より低ければ0、高ければ1に置き換えることで二値化を行いました（0は良好な値、1は悪化を示す値）。ただし、HDLコレステロールは値が高い方が良いため、中央値より高ければ0、低ければ1としました。このように二値化することで、データ全体を $2^6 = 64$ 通りのパターンに分類しました。各パターンには十進数表記に基づく番号を付与しました。例えば、010111というパターンの場合、十進数では $0 + 16 + 0 + 4 + 2 + 1 = 23$ となるので、パターン番号は23となります。以降では、複数のパターンをまとめたものを安定状態または状態と呼ぶことにします。

図2にエネルギー地形解析の結果を示します。詳細は割愛しますが、データの中に3つの安定状態が存在し、それぞれ健康状態、中間状態、不健康状態に対応することが分かりました。また、健康状態と不健康状態は大きな谷に対応する一方、中間状態の谷は比較的小さいことも分かりました。

中間状態の代表パターン（図2B）を見ると、HbA1cと血糖値のみが良好な値を示し、残りの変数が悪い値となっていました。つまり、肥満などの複数のリスク因子を抱えつつも、血糖値はまだ正常な範囲で留まっている状態でした。一般的な観点から、この状態に長く滞在することでインスリン^{※5}抵抗性が増し、不健康状態やその先の糖尿病へ進展するという経路が想定されました。また、予防の観点から、中間状態から健康状態に戻った事例の特徴を調べたところ、BMIと腹囲の有意な減少が確認されました。つまり、肥満のある人は痩せることが糖尿病予防に効果的ということが改めて分かりました。

一方、状態間の遷移回数（図2E）をみると、中間状態を経由せず、健康状態から不健康状態へ直接遷移する事例もかなり多かったことが分かりました。

そこで、初回計測時のBMIが 25 kg/m^2 以上の肥満者とそれ以外の非肥満者を比較しました。その結果、肥満者と非肥満者では、経路選択性が有意に異なっていることが分かりました。すなわち、肥満者は、健康状態から中間状態を経て不健康状態へと至る経路を取りやすい一方、非肥満者は、健康状態から不健康状態へ直接遷移する経路を取りやすいことが分かりました。

さらに、糖尿病発症者に限定して再度エネルギー地形解析を行ったところ、やはり肥満者と非肥満者は糖尿病発症前の経路が異なっていました。

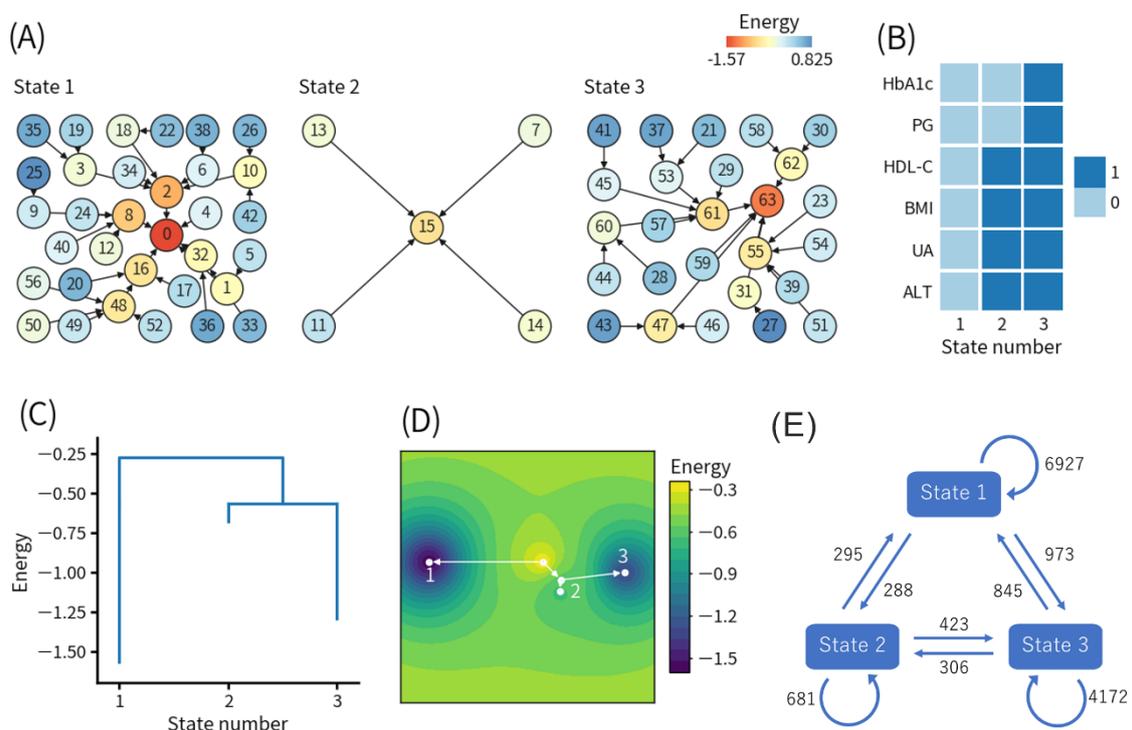


図2：エネルギー地形解析の結果 (Ito, et al. Front. Endocrinol. 2025 より転載)

肥満でない人の糖尿病発症前の経路は、インスリン分泌不全型と想定されます。欧米人と異なり、日本人にはインスリン分泌不全型の糖尿病が多いことは、以前から指摘されてきました。現在の2型糖尿病に対する薬物療法のアルゴリズムにおいても、肥満者にはインスリン抵抗性を、非肥満者にはインスリン分泌不全を想定した治療方針が基本とされています。

本研究は、これらと同様の肥満の有無による違いが、発症後だけでなく発症前の未病期においても当てはまることをデータ駆動的に示した点で重要であるといえます。この結果から、発症経路の違いに応じて、内臓脂肪の減少や膵臓機能の保護など、適切な対策が大事であることが示唆されました。

■今後の展開

本研究では、富山県の高齢男性を対象とした特定健診データを解析しました。今後は、より多様な集団に対してエネルギー地形解析や他の数理手法を適用することで、より多くの知見が得られることが期待されます。一方で、特定健診ではインスリン測定や経口ブドウ糖負荷試験を行わないため、インスリン抵抗性などの詳細な病態把握が困難であるという課題も明らかとなりました。今後は、これらの指標を含む既存または新規の臨床研究データを

利用することで、本研究で得られた知見の検証を進めたいと考えています。

【用語解説】

※1) 未病

健康状態と病気の間。適切な対応によって健康状態に容易に戻ることができる。

※2) 糖尿病

血糖値が慢性的に高い病気。新しい呼称「ダイアベティス」が提案されているが、本稿では一般的な「糖尿病」とした。

※3) エネルギー地形解析

多変量時系列データ解析手法の一つ。複数の状態間の遷移を調べることができる。

※4) 境界型糖尿病

糖尿病の手前の状態。糖尿病予備軍とも呼ばれる。

※5) インスリン

血糖値を下げる作用を持つホルモン。膵臓の β 細胞が分泌する。

【論文詳細】

論文名：

Energy landscape analysis of health checkup data clarified multiple pathways to diabetes development in obese and non-obese subjects

著者：

Ryo Ito, Makito Oku, Iwao Kimura, Takayuki Haruki, Masataka Shikata, Tsuyoshi Teramoto, Daisuke Chujo, Minoru Iwata, Shiho Fujisaka, Yoshiki Nagata, Takashi Yamagami, Makoto Kadowaki, Kazuyuki Tobe, Shigeru Saito, Keiichi Ueda

掲載誌：

Frontiers in Endocrinology

DOI：

<https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1576431>

【本発表資料のお問い合わせ先】

富山大学学術研究部理学系

教授 上田 肇一

TEL : 076-445-6561 Email : kueda@sci.u-toyama.ac.jp

富山大学学術研究部教育研究推進系

特命准教授 奥 牧人

TEL : 076-434-7605 Email : oku@cts.u-toyama.ac.jp