

令和 2 年 5 月 26 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2019

課題番号：15K08802

研究課題名(和文) エピジェネティクス理論に基づいて生活習慣病の起源を疫学的に探究する

研究課題名(英文) Epidemiological study on the origin of lifestyle-related diseases based on epigenetic theory

研究代表者

玉腰 浩司 (Tamakoshi, Koji)

名古屋大学・医学系研究科(保健)・教授

研究者番号：30262900

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：エピジェネティクス理論に基づく生活習慣病の疫学的病態解明を目的として、糖尿病、高血圧、脂質代謝異常のいずれの既往歴も持たない男性421名(平均 50.7 ± 6.1 歳)を対象に、出生時体重とHDLコレステロールの生成過程で重要なATP-binding cassette protein A1 (ABCA1) 遺伝子のメチル化との関連を検討した。DNAのメチル化率は、50歳以上では、2500g未満群は2500g以上群に比して有意にDNAのメチル化率が高かった。50歳未満では両群間に有意な差はみられなかった。良好でない胎内環境が成人期後半のABCA1遺伝子のDNAメチル化率を促進する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでの生活習慣病予防対策は、出生以後の生活習慣・環境を良くすることであったが、胎内環境に着目した。胎内環境が高血圧などの生活習慣病の発症に関連することが報告されている。この関連を説明する仕組みの一つとして、胎内環境が遺伝子配列の変化を伴わず、遺伝子の発現のみに変化を与えることが分かっており、その本態は遺伝子のメチル化である。本研究ではHDLコレステロールの生成過程で重要な役割を果たすABCA1遺伝子を取り上げ、良好でない胎内環境が成人期後半における同遺伝子のメチル化率を促進する可能性を明らかにした。公衆衛生的な視点で解釈すると、本研究結果は周産期医療、母子保健の重要性を謳うものである。

研究成果の概要(英文)：Among 421 men (mean 50.7 ± 6.1 years) who had no history of diabetes, hypertension, or abnormal lipid metabolism, the association between birth weight and the methylation of the ATP-binding cassette protein A1 (ABCA1) gene was examined to elucidate the epidemiological pathology of lifestyle-related diseases based on epigenetics theory. The ATP-binding cassette protein A1 (ABCA1) plays an important role in HDL cholesterol production. The methylation rate of DNA was significantly higher in the group of less than 2500 g compared to the group of 2500 g or more among the subjects at age 50 and older, while there was no significant difference between the two groups among those under the age of 50. This finding suggests that the bad prenatal environment may promote the DNA methylation rate of ABCA1 gene in the second half of adulthood.

研究分野：公衆衛生学

キーワード：出生時体重 生活習慣病 エピジェネティクス DNAメチル化

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、成人病胎児期起源発症説 Fetal Origins of Adult Disease (FOAD) に端を発し、Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) という概念即ち「発達期の環境の変化に対応した不可逆的な反応が生じると、発達が完了した時期の環境と合えば健康な生活ができ、そうでなければ成人期の様々な疾患の源になる」という考えが受け入れられつつある。しかしながら、我が国では、この概念の病態についてエビジェネティクスとして基礎的な研究はなされているものの疫学的に解明した研究は少ない。

2. 研究の目的

DOHaD 仮説の病態は、胎生期や新生児期に曝露されていた環境が児にエビジェネティクスな変化をもたらすためと考えられている。この時期の栄養環境などが児の代謝に関連する遺伝子のメチル化やヒストン修飾を介して遺伝子発現制御機構に影響を与えて、将来の生活習慣病や肥満などの代謝性疾患の発症に関わっているとの考えである。胎内環境と DNA メチル化との関連は、これまで母胎のカロリー制限や子宮動脈結紮などによる胎児発育遅延マウスなどの動物実験や低出生体重児の DNA を調べたものが主であり、胎内環境を考慮しながら成人期の検体を用いて検討した研究はない。そこで、本研究は、成人を対象にして出生時体重と代謝関連遺伝子の DNA メチル化との関連を明らかにすることを目的とした。

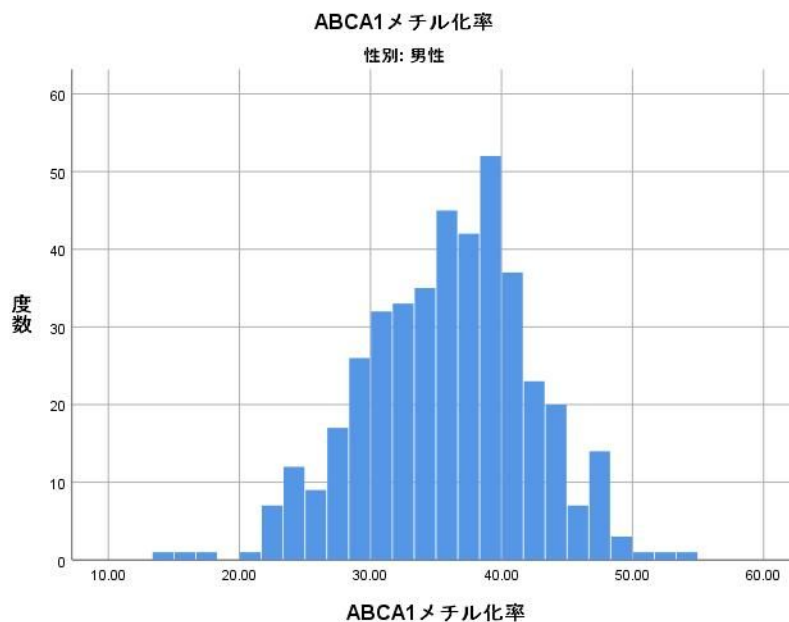
3. 研究の方法

我々は、平成 9 年から「生活習慣病とそれに続く心血管事故の予防を目的としたコホート研究」を行っており、平成 25 年の調査時には 1804 名の DNA を同意の下保存した。また、同時に出生時体重や生活習慣病の既往歴を含む生活習慣アンケートを実施した。本研究では、糖尿病、高血圧、脂質代謝異常のいずれの既往歴も持たない男性 421 名 (35 歳から 59 歳、平均 50.7 ± 6.1 歳) の DNA メチル化を測定した。ターゲットとした分子は ATP-binding cassette protein A1 (ABCA1) であり、この分子は HDL コレステロールの生成過程で重要な役割を果たしていることが知られている。ABCA1 遺伝子が欠損している人では、血清 HDL コレステロール値が著しく低値 (10mg/dL 未満) であり、欠損がない人に比べて循環器疾患のリスクが高いことが報告されている。また、この ABCA1 遺伝子に「DNA のメチル化」が起きると血清 HDL コレステロール値が低下することも分かっている。そこで、定量的メチル化特異的 PCR (定量的 MSP) 法を用いて ABCA1 遺伝子の DNA メチル化率を算出し、出生時体重との関連を検討した。

4. 研究成果

(1) ABCA1 遺伝子の DNA メチル化率

DNA のメチル化率の平均 (標準偏差、最小、25%タイル値、中央値、75%タイル値、最大) は、35.9 (6.3、14.8、31.6、36.5、40.1、54.9) % であり、凡そ平均値を中心とした山型の分布であった。



(2) 年齢と ABCA1 遺伝子の DNA メチル化との関連

35-39 歳、40-44 歳、45-49 歳、50-54 歳、55-59 歳の 5 群に分け、年齢と DNA メチル化率を検討した。同順にメチル化率の平均 (標準偏差) % は、34.3 (6.7)、35.9 (7.3)、35.1 (6.5)、35.8 (5.6)、36.7 (6.4) と年齢階級が上がるほどメチル化率が境界有意に高くなる傾向がみられた ($p=0.061$)。

	35 - 39 歳	40 - 44 歳	45 - 49 歳	50 - 54 歳	55 - 59 歳	差 P 値	傾向性 P 値
男性	n=23 34.3(6.7)	n=46 35.9(7.3)	n=92 35.1(6.5)	n=123 35.8(5.6)	n=137 36.7(6.4)	0.262	0.061

(3) 出生時体重と ABCA1 遺伝子の DNA メチル化率との関連

出生時体重を 2500g 未満、2500 以上 3000g 未満、3000g 以上の 3 群に分けてメチル化率を検討した。同順にメチル化率の平均(標準偏差)%は、36.8(5.6)、35.9(6.5)、35.7(6.3)と統計学的に有意な関連はみられなかった。

	2500g 未満	2500-3000g 未満	3000g 以上	差 P 値	傾向性 P 値
男性	n=31 36.8(5.6)	n=168 35.9(6.5)	n=222 35.7(6.3)	0.625	0.374

(4) 年齢階級別出生時体重と ABCA1 遺伝子の DNA メチル化率との関連

年齢が上昇するにつれて DNA のメチル化率が増えていく傾向がみられることから、50 歳未満と 50 歳以上で層別化して、出生時体重と ABCA1 遺伝子の DNA メチル化率との関連を検討した。

50 歳未満では、メチル化率の平均(標準偏差)%は、2500g 未満、2500 以上 3000g 未満、3000g 以上の順に 33.2(6.9)、35.0(6.9)、35.5(6.6)であり、出生時体重と DNA メチル化率との間に有意な関連はみられなかった。一方、50 歳以上では、同順に 38.3(4.2)、36.4(6.3)、35.8(6.0)であり、出生時体重が低いほどメチル化率が境界有意で高くなる傾向がみられた(p=0.089)。

	2500g 未満	2500-3000g 未満	3000g 以上	差 P 値	傾向性 P 値
男性 50 歳未満	n=9 33.2(6.9)	n=53 35.0(6.9)	n=99 35.5(6.6)	0.564	0.323
50 歳以上	n=22 38.3(4.2)	n=115 36.4(6.3)	n=123 35.8(6.0)	0.181	0.089

臨床的な定義に基づき、低出生体重児である 2500g 未満と 2500g 以上に分け、DNA のメチル化率を比較した。50 歳未満では、2500g 未満群と 2500g 以上群の間に統計学的に有意な差はみられなかった。一方、50 歳以上では、2500g 未満群は 2500g 以上群に比して有意に DNA のメチル化率が高かった(p=0.031)。

	2500g 未満	2500g 以上	差 P 値
男性 50 歳未満	n=9 33.2(6.9)	n=152 35.3(6.7)	0.423
50 歳以上	n=22 38.3(4.2)	n=238 36.1(6.1)	0.031

以上より、出生時体重と ABCA1 遺伝子の DNA メチル化率との間にみられる負の関連は、50 歳以上の群で顕著にみられた。我々の研究では、対象者の出生直後の ABCA1 遺伝子の DNA メチル化率は測定できていないが、50 歳未満群で出生時体重と ABCA1 遺伝子の DNA メチル化率との関連がみられなかったことから、次の二つの推論ができる。一つは、出生時体重すなわち胎内環境は出生後早期から成人期前半では ABCA1 遺伝子の DNA メチル化に影響しないという推論、もう一つは、今回の対象者は 35 歳以上であり、低出生体重でも 35 歳まで生存したという生き残りバイア

スの存在を考慮しなければならない。もしも全ての 2500g 未満者が生存していたら DNA メチル化率はもっと高率になったかもしれないし、そこには胎内環境の影響も否定できないであろう。

本研究では、50 歳以上で出生時体重と ABCA1 遺伝子の DNA メチル化率との負の関連がみられた。この結果は、低出生体重であったという良好とはいえない胎内環境が、児の生体機能形成に何らかの影響を与え、その影響が年齢を重ねるごとに顕著となり、ABCA1 遺伝子の DNA メチル化率を促進したと考えられる。尚、本研究は糖尿病、高血圧、脂質代謝異常のいずれの既往歴も持たない男性を対象としており、そのような集団であっても ABCA1 遺伝子の DNA メチル化率が進んでいるということである。

本研究により、胎内環境が出生直後の ABCA1 遺伝子の DNA メチル化率に対して影響するかどうかは分からないが、良好でない胎内環境が成人期後半の ABCA1 遺伝子の DNA メチル化率を促進する可能性が示唆された。今後は、生活習慣などを考慮した解析をするとともに、他の遺伝子の解析も進めていき、エピジェネティクスの観点から生活習慣病の疫学的病態解明に努める。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kato A, Li Y, Ota A, Naito H, Yamada H, Nihashi T, Hotta Y, Chiang C, Hirakawa Y, Aoyama A, Tamakoshi K, Yatsuya H	4. 巻 12
2. 論文標題 Smoking Results in Accumulation of Ectopic Fat in the Liver	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity	6. 最初と最後の頁 1075-1080
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2147/DMSO.S212495	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kaneko K, Yatsuya H, Li Y, Uemura M, Chiang C, Hirakawa Y, Ota A, Tamakoshi K, Aoyama A.	4. 巻 10
2. 論文標題 Association of Gamma-Glutamyl Transferase and Alanine Aminotransferase With Type 2 Diabetes Mellitus Incidence in Middle-Aged Japanese Men: 12-year Follow Up	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 837-845
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jdi.12930	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yatsuya H, Li Y, Hirakawa Y, Ota A, Matsunaga M, Haregot HE, Chiang C, Zhang Y, Tamakoshi K, Toyoshima H, Aoyama A.	4. 巻 28
2. 論文標題 A Point System for Predicting 10-Year Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus in Japanese Men: Aichi Workers' Cohort Study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Epidemiology	6. 最初と最後の頁 347-352
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2188/jea.JE20170048	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Zhang Y, Yatsuya H, Li Y, Chiang C, Hirakawa Y, Kawazoe N, Tamakoshi K, Toyoshima H, Aoyama A.	4. 巻 20
2. 論文標題 Long-term weight-change slope, weight fluctuation and risk of type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese men and women: findings of Aichi Workers' Cohort Study.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nutrition & Diabetes	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/nutd.2017.5.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Uemura M, Yatsuya H, Hilawe EH, Li Y, Wang C, Chiang C, Otsuka R, Toyoshima H, Tamakoshi K, Aoyama A.	4. 巻 25
2. 論文標題 Breakfast Skipping is Positively Associated With Incidence of Type 2 Diabetes Mellitus: Evidence From the Aichi Workers' Cohort Study.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Journal of Epidemiology	6. 最初と最後の頁 351-358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Wang C, Yatsuya H, Tamakoshi K, Toyoshima H, Wada K, Li Y, Hilawe EH, Uemura M, Chiang C, Zhang Y, Otsuka R, Ota A, Hirakawa Y, Aoyama A.	4. 巻 81
2. 論文標題 Association between parental history of diabetes and the incidence of type 2 diabetes mellitus differs according to the sex of the parent and offspring's body weight: A finding from a Japanese worksite-based cohort study.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Preventive Medicine	6. 最初と最後の頁 49-53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpmed.2015.07.021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 金子 佳世, 八谷 寛, 李 媛英, 上村 真由, 江 啓発, 平川 仁尚, 太田 充彦, 玉腰 浩司, 豊嶋 英明, 青山 温子
2. 発表標題 GTPとALT追加による10年間の2型糖尿病発症リスク予測能の改善 愛知職域コホート
3. 学会等名 第77回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 李 媛英, 八谷 寛, 平川 仁尚, 松永 眞章, 太田 充彦, 江 啓発, 張 燕, Haregot Hilawe Esayas, 玉腰 浩司, 豊嶋 英明, 青山 温子
2. 発表標題 危険因子の変化を考慮した糖尿病発症リスク予測
3. 学会等名 第53回日本循環器病予防学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 李 媛英, 八谷 寛, 平川 仁尚, 松永 眞章, 太田 充彦, 江 啓発, 張 燕, Haregot Hilawe Esayas, 玉腰 浩司, 豊嶋 英明, 青山 温子
2. 発表標題 危険因子の変化を考慮した糖尿病発症リスク予測
3. 学会等名 第52回日本循環器病予防学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 李 媛英, 八谷 寛, 玉腰 浩司, 上村 真由, 王 超辰, 平川 仁尚, Hilawe Esayas Haregot, 江 啓発, 加藤 善士, 太田 充彦, 張 燕, 豊嶋 英明, 青山 温子
2. 発表標題 健診および生活習慣要因による糖尿病発症リスクスコア開発 愛知職域コホート研究
3. 学会等名 第51回日本循環器病予防学会学術集会
4. 発表年 2015年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	八谷 寛 (Yatsuya Hiroshi) (30324437)	藤田医科大学・医学部・教授 (33916)	