

令和元年6月18日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09092

研究課題名(和文)生活習慣との相互作用を考慮した生活習慣病発症感受性遺伝因子の検索及び応用

研究課題名(英文) Searching genes susceptible for life-style related diseases in consideration with gene-environmental relationship

研究代表者

大門 眞 (DAIMON, Makoto)

弘前大学・医学研究科・教授

研究者番号：20241698

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：生活習慣病は種々の生活習慣と遺伝因子が関与する多因子疾患であり、それらの相互作用が重要である。そこで、生活習慣の詳細なデータを踏まえて疾患感受性遺伝因子を検索し、実臨床に役に立つ手法の開発を目的とした。期間中の成果は以下：1)コホートの追跡：山形県舟形町にてコホートの追跡調査を行い、データの拡充を行った。2)ゲノムワイド関連解析(GWAS)解析：DNAチップを用いての網羅的な遺伝型解析を行い対象者全員での解析を終了した。3)個別解析：GWASデータも用いての解析より、Cdkal1遺伝子多型が脂質摂取量に応じて耐糖能に相互的に影響を与える事等を報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生活習慣病の治療に際して、生活習慣の改善は不可欠なポイントだが、個々の人に適した改善すべき生活習慣が何かは不明で、実臨床では一般化した対応が行われている。生活習慣(環境)と遺伝因子の相互作用の情報を含めた疾患感受性遺伝因子の解析結果は個別化した生活習慣改善治療への道(個別化医療)、例えば、塩分制限が有効、運動量増加が有効、脂質制限が有効、等の遺伝子型の発見に繋がる(私達の既報の一部)。私達の生活習慣の詳細なデータを踏まえての疾患感受性遺伝因子の検索は、実臨床に役に立つ手法の開発につながる。

研究成果の概要(英文)：Since type 2 diabetes (DM) is a life-style related disease, life-style should be considered, when association between genetic factors and DM are examined. However, most studies did not examine genetic associations with such consideration. In this project, we proceeded our on-going health care examinations held in Funagata, Yamagata, Japan, to further enrich life-style related data, and, accomplished genotype analysis using DNA chip for genome wide association study. Among the fruits obtained from the genotype data is a association between Cdk5 regulatory associated protein 1-like 1 (CDKAL1) gene and reduce insulin secretion in responses with lipid consumption. Now, we are extending such analyses further.

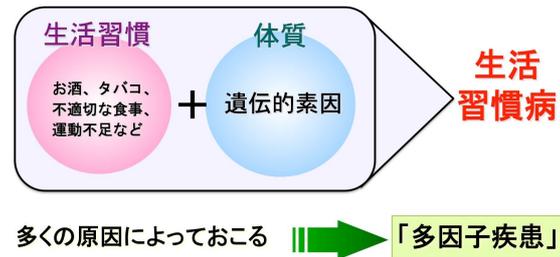
研究分野：医歯薬学

キーワード：分子遺伝疫学

1. 研究開始当初の背景

(1) 生活習慣病危険遺伝因子検索の現況

糖尿病、高血圧、高脂血症、等の生活習慣病は遺伝因子と活動状況、栄養状況等の生活習慣因子が関与して発症する疾患であり、多因子疾患と位置づけられる。これら疾患の疾患感受性遺伝因子として、候補遺伝子解析、ゲノムワイド関連研究(GWAS)から、多数が報告されているが、疾患と関連する程度(オッズ比は1.5-2程度が多い)は高くない。これまでに、種々疾患の疾患感受性遺伝因子が報告され、遺伝因子に基づく個別化医療の期待が広がったが、現在は、少しあきらめた雰囲気も広がっている。たとえばGWASで確実に認められた糖尿病疾患感受性遺伝因子でさえも100個を越える数となったが、これら遺伝因子の大半を考慮しても糖尿病の遺伝率を6%程度しか説明出来ないとの報告もある(Wray NR, et al. PLoS Genet. 2010; 6:e1000864.)。その理由として、これまでの解析には含まれていない多型、すなわち、より大きな遺伝子変異、頻度の少ない多型(現在、生活習慣病疾患感受性遺伝因子の解析は、Common disease common variant 仮説に基づいて行われているが、Common disease rare variant 仮説が正しいのではとの発想)、あるいは、エピゲノム修飾の関与、等が考えられ、現在、その方向へ研究は進んでいる。しかし、環境因子との相互作用を考慮せず、平均的なリスクとして検索している事も、その大きな理由と考え、私達は、環境因子との相互作用を考慮した危険遺伝子の解析を進めてきた。



(2) 環境因子との相互作用を考慮した危険遺伝因子の検索の必要性

既報の研究結果は多様である。ある研究で関連が指摘されても、他の研究で否定される遺伝子型は多数ある。かかる場合、再現性がないとして否定的に捉えられる事が多いが、対象群の背景である、環境因子の違いによる場合も考えられる。例えば、塩分摂取量が多い場合のみ高血圧の危険因子として働く遺伝子多型(塩分摂取量の多くない対象では、検出出来ない)、あるいは、摂取エネルギー量が多い場合のみに、肥満、糖尿病の危険因子として働く遺伝子多型(摂取エネルギー量の多くない対象では検出出来ない)、の場合は、環境因子を考慮しない解析では、認めるのは難しいかもしれない。また、たまたま有る解析で有意な関連が認められたとしても、その背景にある環境と遺伝因子との相互作用については不明のままである。環境と遺伝因子との関連についての情報は、実際診療の場での活用性が高い。例えば、塩分摂取量が多い場合のみ高血圧の危険因子となる遺伝因子の場合は、減塩の重要性を強調した栄養指導を行い、また、塩分摂取量が多くない例に対しては危険遺伝因子を持っていない例と同様に対応できることとなる。そこで、環境因子を詳細に調べ、そのデータを用いて、補正、あるいは、階層化して、解析し、環境因子との関連を含めて、危険遺伝因子を検索することが重要となる。

(3) これまでの研究成果

私達は、山形県舟形町の35歳以上の全住民を対象とし、1979年より健診を行っている。これらを対象として生活習慣病を中心とした各種疾患の発症についての追跡調査を始めている。ベースラインで、アディポネクチン等の生活習慣病の血清マーカーを含めた詳細な検査や、栄養食事、及び、身体活動、等の生活習慣についての詳細な調査(国立健康・栄養研究所の方法; BDHQ 及びJALPAQ)をおこなっている。また、2001, 2002, 2005年には、参加者より同意の上、約3,000名よりDNAを抽出済みで、内約1,600名を対象にDNAチップ(Illumina 660W-Quad)を用いて既に約60万単塩基多型(SNP)を解析済みである。これらデータを用いて、生活習慣因子との相互作用を考慮して遺伝子解析を進める。また、前段階として、候補遺伝子解析より、GNB3 遺伝子が、塩分摂取量特異的に糖尿病発症と関連する事(Daimon M, et al. Biochem Biophys Res Commun 2008; 374: 576-580.)や、FTO 遺伝子が中程度以上の運動強度の運動の多寡に特異的に肥満と関連する事(Karasawa S, et al. Endocr J 2010; 57: 293-301)を認め報告しており、解析の手法、準備は整っている。

2. 研究の目的

生活習慣病は種々の環境、及び、遺伝因子が関与する多因子疾患であるが、その発症、増悪に関連する危険因子の検索は、これら因子の相互作用は考慮されずに行われる事が多い。殊に、遺伝因子の解析では、生活習慣病についての解析にも関わらず、生活習慣を考慮しては行われることは殆どなく、これまでの報告が実臨床に応用可能な結果であったかは疑問である。そこで、本研究では、生活習慣の詳細なデータを踏まえて危険遺伝因子を検索したい。

3. 研究の方法

(1) コホートの追跡

本コホートを対象に追跡調査を行い、各種検査データ、疾患の新規発症状況、死亡、等の追跡データを整える。合わせて、各種疾患の発症をエンドポイントとした、危険遺伝因子の解析も、生活習慣を考慮しても行う。

(2)ゲノムワイド関連解析(GWAS)解析

これまで行って来た、候補遺伝子法による解析の他に、DNAチップを用いた網羅的に遺伝子型データ(2016年度中に終了予定)を元にGWAS解析を行う。絞り込んだ遺伝子に関しては、契機と成った多型(TagSNP)の周囲の多型も新たに調べ、それを用いたハプロタイプ解析等、関連解析の精度を高める。

(3)生活習慣との相互作用を考量した関連解析

これまで行って来た断面調査に基づく疾患感受性遺伝子の検索の他に、各種疾患の発症をエンドポイントとした解析も行う。その際、生活習慣の指標、例えば、摂取エネルギー量、塩分摂取量、エネルギー消費量、等により、統計学的に補正、あるいは、階層化して、関連解析を行う。

(4)生活習慣及び遺伝因子を用いた、将来の生活習慣病発症リスクの評価法の考案。

既報の遺伝因子の報告、あらたに検索した遺伝因子に、生活習慣因子を加えて統合的に将来の生活習慣病発症リスクの評価を行う方法を開発する。

(5)認められた遺伝子多型の有る遺伝子の機能と疾患との関連についての解析。

関連は確実だが、関連を説明出来る機能が明らかではない遺伝子を対象に疾患関連機能解析を行う。

4. 研究成果

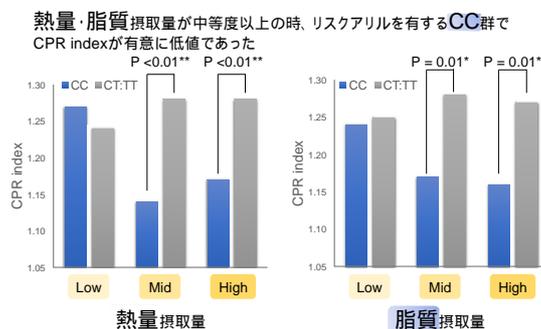
住民検診のデータを用いて種々解析した。以下に、幾つか概説する。

(1)横断的研究

Cdk5 regulatory associated protein 1-like 1 (Cdkal1)遺伝子多型と栄養素別摂取量の相互作用が耐糖能に及ぼす影響の検討

【目的】Cdk5 regulatory associated protein 1-like 1 (Cdkal1)の一塩基多型(SNP)はアジア人型2型糖尿病発症に関与しているとされる。今回、一般住民を対象における本遺伝子SNPと耐糖能及びインスリン分泌能との関連を各栄養素摂取量別に検討した。【方法】2014-2016年に青森県弘前市岩木地区健康増進プロジェクト検診を受診した1656人(男/女:657/1045人、年齢:54.1±16.3歳)が対象。解析した本遺伝子SNP(C/T)はrs9465871。【結果】1. HbA1cはCC:CT:TT=5.88±0.66:5.84±0.63:5.77±0.53とTT群と比較してCC群で有意に高値であった(P=0.02)。2. 脂質摂取量に基づいて三分位し、脂質摂取量が高値の時、CC群ではCT+TT群と比較しCPR indexが有意に低値であった(CC vs CT+TT, 1.15±0.38 vs 1.27±0.55, P<0.01)。糖尿病(糖尿病治療薬使用中、FBG 126 mg/dl 又はHbA1c 6.5%)の有病率はCC群で有意に高値であった(CC vs CT+TT, 17.4 vs 9.90, P<0.05)。

【結語】Cdkal1の多型と脂質摂取量が、インスリン分泌及び耐糖能に相互的に影響を与える可能性が示唆された。糖尿病のリスクとしての、遺伝子と環境要因との相互作用を示した本研究は、遺伝子環境要因相互作用のさらなる研究に繋がるものと思われた。



(2)追跡研究

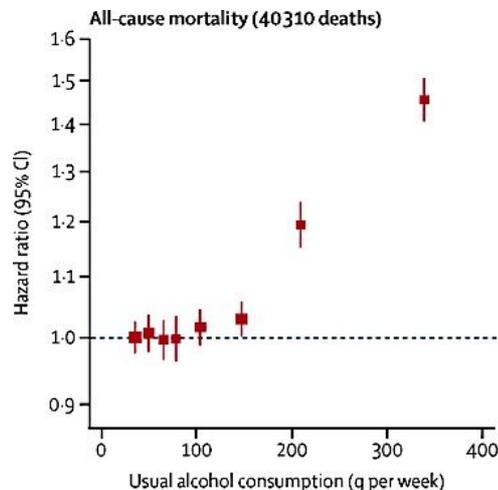
平成28年6月、山形県舟形町にてコホートの追跡調査を行い、データの拡充を行った。結果概要は以下:参加者は347名(男/女:156/191、年齢63.4±11.3)。糖尿病有病率は男14.4%、女11.6%で、男女ともに有為に増加していた。

全死亡を指標としたアルコール摂取量の検討(国際共同研究)

【目的】全死亡及び大血管障害発症のリスクとしてのアルコールの摂取の下限値の基準は国により種々あるが、グローバルに種々のコホートデータを集めて統一した値を提唱する事を目的とした。

【方法】対象:山形県舟形町住民検診の2004-2006年参加者を含む先進国19カ国の83のコホートの参加者のうちデータが完備し大血管障害の既往が無いものを合わせて解析した(計599,912人)。追跡調査:死亡、及び、大血管障害の発症を、2011年末まで追跡調査した(追跡中央値:5.6年)。全死亡、大血管障害発症との関連をCox比例ハザード法で解析し、リスクとなる1週間あたりのアルコールの摂取量を検討した。

【結果】1.アルコールの摂取量が100グラムを越え



ると全死亡が有意に増えた。2.1週間あたりのアルコールの摂取量が100-200, 200-350,>350グラムの人は<100の人に比して、40歳時で各々6ヶ月、1-2年、4-5年余命が短いと推定された。3. アルコールの摂取量の心血管障害への影響は疾患毎に異なる、脳卒中、心不全等はアルコールの摂取量に応じて直線的にリスクが増加したが、心筋梗塞では逆にアルコールの摂取量が多い方がリスクが低かった。【結語】先進国でのアルコールの摂取量の閾値は1週間あたり100グラムと思われた。

5. 主な発表論文等 (研究代表者及び研究分担者には下線)

[雑誌論文](計11件)

Nakamura S, Narimatsu H, Sato H, ...Daimon M (8番目), (他11名). Gene-environment interactions in obesity: implication for future applications in preventive medicine. *J Hum Genet.* 2016;61:317-22. doi: 10.1038/jhg.2015.148. 査読有

Otaki Y, Watanabe T, Nishiyama S, Daimon M (12番目), (他4名). The Impact of Superoxide Dismutase-1 Genetic Variation on Cardiovascular and All-Cause Mortality in a Prospective Cohort Study: The Yamagata (Takahata) Study. *PLoS One.* 2016 Oct 18;11(10):e0164732. doi: 10.1371/journal.pone.0164732. 査読有

Kamba A, Daimon M, et al. Association between Higher Serum Cortisol Levels and Decreased Insulin Secretion in a General Population. *PLoS One.* 2016 Nov 18;11(11):e0166077. doi: 10.1371/journal.pone.0166077. 査読有

Yokoyama M, Watanabe T, Otaki Y,Daimon M (10番目), (他4名). Association of the Aspartate Aminotransferase to Alanine Aminotransferase Ratio with BNP Level and Cardiovascular Mortality in the General Population: The Yamagata Study 10-Year Follow-Up. *Dis Markers.* 2016;2016: 4857917. 査読有

Daimon M, et al. Association between serum prolactin levels and insulin resistance in non-diabetic men. *PLoS One.* 2017 Apr 6;12(4):e0175204. doi: 10.1371/journal.pone.0175204. 査読有

Honda Y, Watanabe T, Shibata Y,....Daimon M (18番目), (他4名). Impact of restrictive lung disorder on cardiovascular mortality in a general population: The Yamagata (Takahata) study. *Int J Cardiol.* 2017 Aug 15;241: 395-400. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.04.049. 査読有

Daimon M, Kamba A, Murakami H, et al. Dominance of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis over the renin-angiotensin-aldosterone system is a risk factor for decreased insulin secretion. *Sci Rep.* 2017 Sep 12;7(1):11360. doi: 10.1038/s41598-017-10815-y. 査読有

Honda Y, Watanabe T, Otaki Y, Daimon M (13番目), (他4名). Gender differences in the impact of anemia on subclinical myocardial damage and cardiovascular mortality in the general population: The Yamagata (Takahata) study. *Int J Cardiol.* 2018 Feb 1;252:207-212. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.11.019. 査読有

Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, (他54名), Daimon M (58番目), (他62名); Emerging Risk Factors Collaboration/ EPIC-CVD/UK Biobank Alcohol Study Group. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet.* 2018 Apr 14;391(10129):1513-1523. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30134-X. 査読有

Mizushiri S, Daimon M, et al. Lower serum calcium levels are a risk factor for a decrease in eGFR in a general non-chronic kidney disease population. *Sci Rep.* 2018 Sep 21;8(1):14213. doi: 10.1038/s41598-018-32627-4. 査読有

Pennells L, Kaptoge S, Wood A, Khan H, (他55名), Daimon M (59番目), (他41名); Emerging Risk Factors Collaboration. Equalization of four cardiovascular risk algorithms after systematic recalibration: individual-participant meta-analysis of 86 prospective studies. *Eur Heart J.* 2019 Feb 14;40(7):621-631. doi: 10.1093/eurheartj/ehy653. 査読有

[学会発表](計8件)

大門 眞, (他13名). 生理的レベルの血清プロラクチン値と耐糖能との関連 第59回日本糖尿病学会年次学術集会、2016年5月19日、京都国際会館(京都府、京都市)。

神庭 文, 大門 眞, (他12名). 生理的レベルのコルチゾール増加は、インスリン抵抗性ではなくインスリン分泌低下と関連している 第59回日本糖尿病学会年次学術集会、2016年5月19日、京都国際会館(京都府、京都市)。

大門 眞, (他14名). 血清コーチゾール、アルドステロン値は生理的なレベルでも、その比の高値はインスリン分泌低下の危険因子。第60回日本糖尿病学会年次学術集会、2017年5月18日、名古屋国際会議場(愛知県、名古屋市)。

水尻 諭, 大門 眞, (他8名) 血清Ca濃度の増加は血糖値等の既報の関連因子と独立して、eGFR低下と関連している。2017年5月19日、名古屋国際会議場(愛知県、名古屋市)。

Daimon M., et al. Dominance of Pituitary-Adrenal Axis over the Renin-Angiotensin-Aldosterone System is a Risk Factor for a Decreased Insulin Secretion. 77th Scientific Sessions, American Diabetes Association. June 9-13 2017. San Diego Convention Center, San Diego, USA
水尻 諭, **大門 眞**, (他4名). Cdk5 regulatory associated protein 1-like 1(Cdkal1)の1塩基多型と栄養素別摂取量の耐糖能に及ぼす相互作用の検討. **大門 眞**, 大泉 俊英, (他5名). 第61回日本糖尿病学会年次学術集会. 2018年5月24日、東京国際フォーラム(東京都).
村林 公哉, **大門 眞**, (他4名). 生理的なレベルでのカテコールアミン系が耐糖能へ及ぼす影響. 第61回日本糖尿病学会年次学術集会. 2018年5月26日、東京国際フォーラム(東京都).
Mizushiri S, **Daimon M.**, et al. Nutrient dependent association of Cdk5 regulatory associated protein 1-like 1 gene with glucose tolerance. June 9-13 2018. San Diego Convention Center, San Diego, USA.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.med.hirosaki-u.ac.jp/~inter3/>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

- 1) 大泉 俊英 (OIZUMI TOSHIHIDE)
山形大学・大学院医学研究科・講師
研究者番号：00344797
- 2) 諏佐 真治 (SUSA SHINJI)
山形大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号：90322635

(2) 研究協力者

なし