

平成 23 年 5 月 30 日現在

研究種目： 基盤研究(C)  
 研究期間： 2007～2010  
 課題番号： 19500602  
 研究課題名（和文）生活習慣病の発症に関わる食生活と遺伝要因の相互作用に関する研究  
 研究課題名（英文）Interaction of genetic and environmental factors in the development of life-style-related diseases.  
 研究代表者  
 小林公子 (Kimiko Kobayashi)  
 研究者番号： 90215319

研究成果の概要（和文）：生活習慣病の発症に関わる遺伝要因と環境要因の相互作用について調べたところ、高血圧の発症には、ナトリウム・カリウムの摂取量と *WNK1* の遺伝子型の相互作用が重要であること、肥満の発症には脂質摂取量と *PRDX3* の遺伝子型の相互作用が重要であることが明らかとなった。また、糖尿病の発症には単独では効果が小さい複数のリスク遺伝子の積み重なりが重要であり、特に肥満というリスクをもたない群においては、リスク遺伝子の影響が強く現れることがわかった。

研究成果の概要（英文）：The life-style-related diseases are caused by complex interactions among many different genes, and strongly influenced by environmental factors. We found that the interaction of variations in *WNK1* and potassium intake are important for the prevalence of hypertension, and the interaction of variations in *PRDX3* and fat intake for the prevalence of obesity. Furthermore, we found that the cumulative numbers of susceptibility alleles for diabetes were significantly higher in diabetic subjects than that of control subjects.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学, 応用健康科学

キーワード：生活習慣病、高血圧、糖尿病、肥満、遺伝要因、環境要因

## 1. 研究開始当初の背景

高血圧、糖尿病、肥満、メタボリックシンドロームなどに代表される生活習慣病の発症には、食生活、運動といった生活習慣（ライフスタイル）が大きく関与しており、疾患に罹患する前に健康的な生活習慣を確立し、

疾患の予防に努めること（一次予防）が重要である。特に食生活習慣の見直しは、一次予防として重要である。しかし、同じように食生活の改善を行っても、その効果は個体によって異なる場合が多い。

生活習慣病の発症や食生活等の改善効果

に個体差を引き起こす原因の一つに、個体が持つ遺伝要因（体質）の違いが考えられる。ヒトゲノム研究の進展により、生活習慣病発症に関与する感受性遺伝子（リスク遺伝子）の個体差が同定され、従来「体質」というあいまいな概念で捉えられていたものを、ゲノムの個体差という科学的な指標を用いて説明することが可能になりつつある。しかし、生活習慣病の感受性遺伝子は数多く存在し、単独での作用はそれほど大きくはない。実際の生活習慣病発症には、複数の感受性遺伝子の相互作用と食生活等の生活習慣が複雑に絡み合って影響を及ぼしている。しかしながら、どのような遺伝要因（感受性遺伝子）がどのような生活習慣と組み合わせさせた時に、どの程度生活習慣病の発症に関係しているのかといった具体的なことは、ほとんど分かっていないのが現状である。

## 2. 研究の目的

本研究では、健康診断を受診した成人を対象として、高血圧、肥満、糖尿病に着目し、どのような食生活がどのような感受性遺伝子と組み合わせさせたときに、どの程度これらの疾患の発症に関わるのかを明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

健康診断を受診した 65 歳以下の男性 6090 人の中から、高血圧、糖尿病、肥満などの生活習慣病罹患者とコントロールを選択し、被験者とした。なお、被験者からは、本研究への協力に対する同意と血液資料・臨床検査データの提供を受けた。食事調査は、BDHQ（簡易型自記式食事履歴質問表）を用いておこなった。高血圧感受性遺伝子の候補として、腎尿細管での電解質輸送に関わる 5 種類の遺伝子（*SLC12A1*、*KCNJ1*、*SLC12A3*、*WNK1*、*SCNNA1*）の遺伝子型を、糖尿病感受性遺伝子の候補として、全ゲノム関連解析により糖尿病リスク遺伝子として同定された 17 種類の遺伝子（*KCNJ11*、*TCF7L2*、*IGF2BP2*、*SLC30A8*、*HHEX*、*CDKN2A/B*、*CDC123*、*PPARG*、*FTO*、*TAPAN8*、*ADAMTS8*、*JAFZF1*、*TCF2*、*CDKAL1*、*KCNQ1*、*UBE2E2*、*C2CD4A*）の遺伝子型を分析した。また、活性酸素の増加は生活習慣病の発症に影響を与えると考え、活性酸素の生成や消去に関わる 10 種類の酵素の遺伝子（*SOD2*、*MPO*、*CAT*、*GPX1*、*TXN2*、*PRDX3*、*GSTP1*、*GSTT1*、*GSTM1*、*GSTM3*）の遺伝子型を分析した。

## 4. 研究成果

### (1) 高血圧感受性遺伝子

高血圧の成因は複雑であるが、ナトリウムやカリウム摂取量が関与することはよく知られている。しかし、個人レベルでみると、塩分摂取量の影響を受けて血圧値が変動す

る「食塩感受性」の人もいれば、塩分摂取量の増減が血圧値に影響しない「食塩抵抗性」の人もいる。

腎尿細管には、ナトリウムの再吸収やカリウムの排泄に関わる上皮性ナトリウムチャンネル、Na-K-2Cl 共輸送体、Na-Cl 共輸送体、内皮性カリウムチャンネル、セリンスレオニンキナーゼ等が存在するが、これらの働きは血圧調節にとっても重要であり、高血圧感受性遺伝子の候補となりうる。そこで、これらの遺伝子の個体差と血圧値との関連を調べた。その結果、*WNK1* の遺伝子型が血圧値の決定に影響を与えていることがわかった。次に、ナトリウムおよびカリウムの摂取量と *WNK1* の遺伝子型の組み合わせが血圧値に与える影響を分析したところ、特定の遺伝子型（ハプロタイプ 1）を保有する個体の血圧値は、ナトリウムとカリウム摂取量の影響を受けて変動したが、その他の遺伝子型をもつ被験者の血圧値は、ナトリウムとカリウム摂取量の影響を受けなかった。すなわち、*WNK1* のハプロタイプ 1 を保有する人にとっては、減塩が高血圧の予防に役立つ可能性が示唆された (*J. Hum. Genet.* 54:474-478, 2009)。

### (2) 肥満感受性遺伝子

活性酸素の増加によって生じる酸化ストレスは、糖尿病、高血圧、動脈硬化、肥満、がんなどの生活習慣病の発症に影響を与えることが知られている。そこで、活性酸素の生成や消去に関わる 10 種類の酵素遺伝子の個体差が、生活習慣病の発症に影響を与えるかどうかについて分析した。その結果、ミトコンドリア内での  $H_2O_2$  消去を担う酵素ペルオキシレドキシシン (*PRDX3*) の遺伝子型が BMI の決定や肥満に影響を与えることがわかった。また、体内での活性酸素の増加に関与する脂質摂取量と *PRDX3* の遺伝子型の組み合わせが肥満に与える影響を分析したところ、*PRDX3* の遺伝子型と肥満との関連は、脂質摂取量過剰群（脂質%エネルギー  $\geq 25.1$ ）でのみみられ、脂質摂取非過剰群（脂質%エネルギー  $< 25.1$ ）ではみられなかった。以上のことから、*PRDX3* の遺伝子型と脂質摂取量の組み合わせが肥満の発症に影響を与えていることが示唆された。*PRDX3* のハプロタイプ 2 という遺伝子型を持つ個体では、脂質の過剰摂取による活性酸素の増加という負荷がかかったときに、肥満のリスクが高まる可能性が示唆された (*Obesity* 19: 882-887, 2011)。

### (3) 糖尿病感受性遺伝子

最近のゲノム科学と遺伝子分析技術の進歩により、全ゲノムを対象に糖尿病や高血圧などの生活習慣病の感受性遺伝子を網羅的に探索することが可能となった。その結果、糖尿病については、主に欧米人を対象とした

全ゲノム関連解析により、*TCF7L2*、*KCNJ11*、*IGF2BP2*、*SLC30A8*、*HHEX* 遺伝子など約 20 種類の遺伝子が糖尿病リスク遺伝子として同定された。本研究では、17 種類の糖尿病リスク遺伝子が日本人の糖尿病発症に与える影響を分析した。その結果、*SLC30A8*、*CDKN2A/B*、*CDC123*、*KCNQ1* が日本人において糖尿病の独立したリスク因子となっていることが確認できた。残りの 13 種類の遺伝子については、それ単独では糖尿病のリスク因子であることの確認はできなかったが、いずれの遺伝子においても糖尿病群においてコントロール群よりも、リスクアレルを保有している人が多かった。そこで、これらの 17 種類の遺伝子すべてを糖尿病リスク遺伝子とみなし、被験者が保有するリスクアレルの数をカウントすることとした。その結果、糖尿病患者におけるリスクアレルの分布は、コントロール群のそれに較べてリスクアレル保有数の多い方にシフトしていた。被験者をリスクアレル保有数で 4 グループ (Q1- Q4) にわけて、リスクアレル保有数別に糖尿病発症の Odd 比を比較すると、リスクアレル保有数が増えるにしたがって、糖尿病発症の Odd 比が上昇することがわかった。次に、被験者を肥満の有無で 2 群に分けて、同様の解析をおこなったところ、リスクアレル保有数の増加と Odd 比上昇の関係は、肥満のない群でのみみられ、肥満群においてはリスクアレル保有数の増加は糖尿病発症のリスク因子とはなっていないことがわかった。

全ゲノム関連解析により同定された糖尿病のリスク遺伝子は、単独での影響はそれほど大きくはないが、それらが積み重なることで糖尿病の発症リスクとなることがわかった。特に肥満というリスク因子のない群では、リスク遺伝子保有数の影響が強く現れることがわかった。今後は、これらの遺伝子型の違いが、糖尿病の治療効果、食生活や生活習慣の改善効果の違いに影響を与えるかどうかについても分析し、個人に対応したテーラーメイドの健康管理法を開発していく必要がある (論文投稿準備中)。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

- 1) Hiroi M, Nagahara Y, Miyuchi R, Misaki Y, Goda T, Kasezawa N, Sasaki S, Yamakawa-Kobayashi K. The combination of genetic variations in the PRDX3 gene and dietary fat intake contribute to obesity risk. *Obesity* 19: 882-887 (2011)
- 2) Osada Y, Miyuchi R, Goda T, Kasezawa N, Horiike H, Iida M, Sasaki S, Yamakawa

-Kobayashi K: Variations in the WNK1 gene modulates the effect of dietary intake of sodium and potassium on blood pressure determination. *J.Hum.Genet.* 54: 474 - 478 (2009)

[学会発表] (計 16 件)

(シンポジウム)

- 1) 小林公子、遺伝子の個体差と生活習慣病、第 62 回日本栄養・食糧学会、2008 年 5 月 (坂戸)  
(一般講演)
- 2) 青木慎悟、合田敏尚、加瀬沢信彦、佐々木敏、小林公子 Liver X receptor  $\beta$  gene polymorphisms and fat intake affect serum triglyceride level. 第 32 回日本分子生物学会年会 2009 年 12 月 (横浜)
- 3) 青木慎悟、合田敏尚、加瀬沢信彦、佐々木敏、小林公子 脂質代謝関連遺伝子の個体差と脂質摂取量が血中脂質値の決定に与える影響—核内受容体 LXR を中心として— 第 63 回日本栄養・食糧学会大会 2009 年 5 月 (長崎)
- 4) 大原裕也、合田敏尚、加瀬沢信彦、小林公子 アドレナリン受容体 (ADR) 遺伝子の個体差が循環系に与える影響 平成 20 年度科学交流フォーラム 2009 年 3 月 (静岡)
- 5) 稲守朋子、宮内理絵、加瀬沢信彦、合田敏尚、佐々木敏、小林公子 糖代謝関連遺伝子の多型と食生活の組み合わせが生活習慣病発症に与える影響 第 31 回日本分子生物学会年会 2008 年 12 月 (神戸)
- 6) 大原裕也、加瀬沢信彦、合田敏尚、小林公子 アドレナリン受容体 (ADR) 遺伝子の個体差がホメオスタシスの維持に与える影響 第 31 回日本分子生物学会年会 2008 年 12 月 (神戸)
- 7) 稲守朋子、宮内理絵、加瀬沢信彦、合田敏尚、佐々木敏、小林公子 インスリンシグナル伝達関連遺伝子の多型と食生活の組み合わせが生活習慣病発症に与える影響 日本人類遺伝学会 第 53 回大会 2008 年 9 月 (横浜)
- 8) 藤原明希子、小林公子、合田敏尚、加瀬沢信彦、佐々木敏 腹部脂肪面積の決定に影響を与える遺伝要因と食生活の探索 第 30 回日本分子生物学会年会 2007 年 12 月 (横浜)
- 9) 広井雅子、小林公子、合田敏尚、加瀬沢信彦、佐々木敏 酸化ストレス関連遺伝子の個体差と生活習慣病 第 30 回日本分子生物学会年会 2007 年 12 月 (横浜)
- 10) 藤原明希子、小林公子、市川陽子、合田敏尚、佐々木敏 血中トリグリセリド値の決定に与える ApolipoproteinA-5 (*APOA5*)

多型と食生活の影響 第 61 回 日本栄養・食糧学会大会 2007 年 5 月 (京都)

- 11) 稲守朋子、小林公子、市川陽子、合田敏尚、佐々木敏 NAD 生合成経路関連遺伝子の多型と食生活の組み合わせが生活習慣病発症に与える影響 第 61 回 日本栄養・食糧学会大会 2007 年 5 月 (京都)

[図書] (計 1 件)

小林公子「テーラーメイド個人対応栄養学」  
(分担執筆) p15-28 建帛社 2009 年

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

小林 公子 (KOBAYASHI KIMIKO)

静岡県立大学・食品栄養科学部・准教授

研究者番号： 90215319

### (2) 研究分担者

合田 敏尚 (GODA TOSHINAO)

静岡県立大学・食品栄養科学部・教授

研究者番号： 70195923

市川 陽子 (ICHIKAWA YOKO)

静岡県立大学・食品栄養科学部・准教授

研究者番号： 50269495