

## 自己評価報告書

平成23年5月13日現在

機関番号：11501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2012

課題番号：20590595

研究課題名(和文)生活習慣を考慮した、糖尿病、高血圧、等の生活習慣病の危険遺伝因子の解析

研究課題名(英文) Search for genes susceptible for life-style related diseases such as diabetes and hypertension in consideration with life-style per se.

研究代表者

大門 真(DAIMON MAKOTO)

山形大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：20241698

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：高血圧研究、住民研究、分子疫学、生活習慣病、糖尿病、肥満

## 1. 研究計画の概要

生活習慣病の危険遺伝子の検索は精力的に行われているが、結論からはほど遠いのが現状である。既報の研究の多くは、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ておらず、解析のパワー、及び、精度に問題があると思われる。本研究では、生活習慣の詳細な解析データを踏まえて危険遺伝子を検索し、新たな遺伝因子を解明することが目的。方法としては、研究に必要な住民ベースでのコホートを整備し追跡調査を行う。また、生活習慣関連候補遺伝子の遺伝子型多型解析を行い関連解析より、候補遺伝子を絞り込み、可能であれば機能解析を行い、疾患の病態解析を進める。

## 2. 研究の進捗状況

研究に必要な住民ベースでのコホート(高血圧コホート)の整備はできており、現在、種々疾患の発症の追跡調査を行う準備中である。なお、死亡については死亡票をもとに追跡調査中である。また、関連解析より、幾つかの生活習慣病関連遺伝子(PI3KC2G, GNB3, hOGG1, FTO)を認め報告してきた。現在、別の遺伝子(MGST1)に関して、機能解析も含めて解析中。以下に解析結果の一部を抄述する。(1)FTO遺伝子rs9939609多型と肥満との関連。【方法】山形県高血圧町の住民検診参加者2,639人(男/女:1168/1470;平均年齢:63.0±10.2)を対象としたアンケートで食事や身体活動(PA)などの生活習慣も調査した。食事はBDHQにて、PAはJALSのPAQにて調査。【結果】BMIは、TT

よりもTA,AA群で有意に高値であった。肥満の割合もTTよりもTA,AA群でより多かった。年齢と性別で補正したTTに比しての肥満のリスクは、TA,AA群で有意に高かった。PA(METs-hour/day)はTTとAAに有意差はなかったが、3METs以上の中等度以上のPAのみで比較すると、<4.3のLowPA群(n=720)、4.3のHighPA群(n=715)に2群化して解析すると、AAはLowPA群で肥満と有意に関連するが、HighPA群では有意ではなかった。【考察】本多型は、運動量依存性に肥満と関連すると考えられた。

(2)塩分摂取量を考慮しての、G蛋白β3サブユニット遺伝子C285T多型と糖尿病との関連。【方法】対象は先の報告と同様。本遺伝子C825T多型、及び、その周囲の8つの多型を解析。塩分摂取量はBDHQを用いて推定。【結果】QT関連解析:空腹時血糖値、及び、HbA1c値と本多型は有意に関連。症例対照関連解析:本多型のTT+TCはCCに比して有意に防御的であった(OR:0.61、p<0.001)。塩分摂取量に基づき、対象群を高値群(14.44 gr/day)と低値群に2分した。QT関連解析では、空腹時血糖値、及び、HbA1c値との関連は、低値群でのみ有意。また、症例対照関連解析でも低値群でのみ有意だった。【考察】本多型は塩分摂取量依存性に糖尿病と関連していた。

## 3. 現在までの達成度

おおむね順調に進展している。

現在行っているのは、断面での研究が中心だが、これは当初の予定通りであり、その成果の分量を考えると、おおむね順調に進捗していると思われる。

#### 4. 今後の研究の推進方策

断面研究は引き続き進めるが、死亡及び発症をエンドポイントとした解析も、追跡期間がある程度取れるようになるので、これを用いた研究も、今後、行う予定である。

#### 5. 代表的な研究成果

(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4件)

Karasawa, S., Daimon, M., Sasaki, S., Toriyama, S., Oizumi, T., Susa, S., Kameda, W., Wada, K., Muramatsu, M., Fukao, A., Kubota, I., Kawata, S., Kayama, T., Kato, T.: Association of the Common Fat Mass and Obesity Associated (FTO) Gene Polymorphism with Obesity in a Japanese Population. *Endocr J.* 57:293-301, 2010  
審査有り

Daimon, M., Oizumi, T., Toriyama, S., Karasawa, S., Jimbu, Y., Wada, K., Kameda, W., Susa, S., Muramatsu, M., Kubota, I., Kawata, S., Kato, T.: Association of the Ser326Cys polymorphism in the OGG1 gene with type 2 DM. *Biochem Biophys Res Commun.* 386:26-29, 2009  
審査有り

Daimon, M., Sato, H., Sasaki, S., Toriyama, S., Emi, M., Muramatsu, M., Hunt, S.C., Hopkins, P.N., Karasawa, S., Wada, K., Jimbu, Y., Kameda, W., Susa, S., Oizumi, T., Fukao, A., Kubota, I., Kawata, S., Kato, T.: Salt consumption-dependent association of the GNB3 gene polymorphism with type 2 DM. *Biochem Biophys Res Commun.* 374:576-580, 2008  
審査有り

Daimon, M., Sato, H., Oizumi, T., Toriyama, S., Saito, T., Karasawa, S., Jimbu, Y., Wada, K., Kameda, W., Susa, S., Yamaguchi, H., Emi, M., Muramatsu, M., Kubota, I., Kawata, S., Kato, T.: Association of the PIK3C2G gene polymorphisms with type 2 DM in a Japanese population. *Biochem Biophys Res Commun.* 365:466-471, 2008  
審査有り

##### [学会発表](計5件)

柄澤繁, 海野航, 高瀬薫, 多田杏子, 神部裕美, 和田輝里子, 亀田亘, 諏佐真治, 大泉俊英, 大門真, 加藤丈夫: Fat mass and obesity associated (FTO) 遺伝子多型は肥満と運動量依存性に関連している. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会, 岡山; 2010年5月28日

大門真, 大泉俊英, 柄澤繁, 海野航, 高瀬薫, 多田杏子, 神部裕美, 和田輝里子, 亀田亘, 諏佐真治, 村松正明, 加藤丈夫: Clusterin/apolipoprotein J 遺伝子多型と2型糖尿病との関連. 第

53回日本糖尿病学会年次学術集会, 岡山; 2010年5月27日

諏佐真治, 柄澤繁, 和田輝里子, 神部裕美, 亀田亘, 大泉俊英, 平田昭彦, 大門真, 加藤丈夫: 糖尿病発症と関連性を示した Microsomal glutathione S-transferase 1 (MGST1) 遺伝子の疫学的解析. 第52回日本糖尿病学会年次学術集会, 大阪; 2009年5月29日

大門真, 大泉俊英, 和田輝里子, 柄澤繁, 神部裕美, 亀田亘, 諏佐真治, 平田昭彦, 村松正明, 加藤丈夫: Human 8-oxoguanin DNA glycosylase (hOGG1) 遺伝子多型は2型糖尿病と関連している. 舟形研究. 第52回日本糖尿病学会年次学術集会, 大阪; 2009年5月24日

大門真, 柄澤繁, 神部裕美, 和田輝里子, 亀田亘, 諏佐真治, 大泉俊英, 山口宏, 江見充, 深尾彰, 加藤丈夫: GNB3 遺伝子 C825T 多型は食塩摂取量依存性に2型糖尿病の危険因子となっている. 第51回日本糖尿病学会年次学術集会, 東京; 2008年5月23日

##### [図書](計0件)

[産業財産権]  
なし

##### 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]

なし