

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 15 日現在

機関番号：32625

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21500794

研究課題名（和文）メタボリックシンドローム関連の遺伝子多型を利用したテイラーム
イド食事療法の開発研究課題名（英文）Development of the diet therapy considering polymorphisms of metabolic
syndrome related gene

研究代表者

田中 明（TANAKA AKIRA）

女子栄養大学・栄養学部・教授

研究者番号：70171733

研究成果の概要（和文）：

メタボリックシンドローム101例を対象にして、6ヶ月間の食事および運動療法による介入を行った。高血圧に関連するアンギオテンシノーゲン遺伝子、肥満に関連するアドレナリン 3受容体遺伝子および脱共役たんぱく質遺伝子の多型を測定し、多型の異常の有無により介入効果が異なるかを検討した。高血圧、肥満に関連する遺伝子多型に異常があっても食事・運動療法を厳格にすれば、血圧、体重、体脂肪率の改善が得られることが明らかになった。

研究成果の概要（英文）：

The intervention study by diet and exercise therapy for 6 months was performed in 101 patients with metabolic syndrome. The effects of polymorphisms of hypertension related gene, angiotensinogen gene and obesity related gene, adrenal in 3 receptor (Ad 3R) gene and uncoupling protein-1 (UCP-1) gene on the change of metabolic syndrome related factors during the intervention were investigated.

Considering the results of the study, the effects of diet and exercise therapy on metabolic syndrome related factors may be larger than that of polymorphism of metabolic syndrome related gene.

交付決定額

（金額単位：円）

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|-----------|-----------|
| 2009年度 | 1,200,000 | 360,000 | 1,560,000 |
| 2010年度 | 1,100,000 | 330,000 | 1,430,000 |
| 2011年度 | 1,100,000 | 330,000 | 1,430,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,400,000 | 1,020,000 | 4,420,000 |

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：生活科学、食生活学

キーワード：メタボリックシンドローム、食事療法、遺伝子多型、アンギオテンシノーゲン、アドレナリン 3受容体、脱共役たんぱく質

1. 研究開始当初の背景

メタボリックシンドロームは過食・運動不足などの生活習慣の乱れにより生じる内臓脂肪蓄積を成因基盤として、耐糖能異常、脂

質異常（高トリグリセリド血症、低HDLコレステロール血症）、高血圧などの動脈硬化危険因子を生じ、最終的に、動脈硬化性疾患を惹起する動脈硬化高リスク状態であり、その

治療法の確立が要請されている。従って、メタボリックシンドロームの成因基盤である生活習慣の乱れを改善する食事及び運動療法は、メタボリックシンドロームを構成する動脈硬化危険因子を同時に治療し、動脈硬化性疾患発症を抑制することが可能であり、その重要性が指摘されている。

また、近年、食事・運動療法の効果には遺伝性素因を背景とする体質が影響することも明らかにされている。すなわち、対象者の遺伝性素因により食事・運動療法の効果が異なることが考えられる。従って、対象者の遺伝性素因を明らかにして食事・運動療法の内容を工夫するテイラーメイドの食事・運動療法はメタボリックシンドローム治療に有用な手段となり得るのではないかとの考えに至った。

研究代表者が所長を務める女子栄養大学の栄養クリニックでは、昭和43年以来40年の長期に渡り3,000例を超える多くのメタボリックシンドローム症例の食事・運動療法の実践に取り組んできており、その豊富な経験を利用することが可能である。また、近年、女子栄養大学ではプレジジョン・システム・サイエンス社との共同研究で、短時間に、安価で、簡便に遺伝子多型の測定が可能である一塩基多型 (SNP) 新規分析法 (マルチプレックス解析ツール) の開発に成功し (香川靖雄、田中明、他：遺伝子多型簡便測定法、BIOINDUSTRY 25、2008)、この方法も利用可能となった。

当大学ではこれまで、高血圧に関連するアンジオテンシノーゲン (AGT)、肥満に関連する 3 アドレナリン受容体 (3AR) および脱共役蛋白質 1 (UCP1)、ホモシステインを介して動脈硬化に関連するメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (MTHFR) の4種類の遺伝子多型を測定しており、その遺伝子異常 (AGT: TT 型、3AR: TA/AA 型、UCP1: GA/GG 型、MTHFR: TT 型) の日本人の頻度は、それぞれ、72%、28%、67%、15%と高率であることを発表している (香川靖雄、田中明、他：遺伝子多型簡便測定法、BIOINDUSTRY 25、2008)。従って、日本人における遺伝子多型を利用したテイラーメイドの食事療法は大きな効果が期待でき、その確立は重要である。

2. 研究の目的

研究の全体構想は、メタボリックシンドロームに関連する遺伝子多型を利用したテイラーメイドの食事療法を開発し、確立することである。本研究では、高血圧に関連するアンジオテンシノーゲン、肥満に関連する 3 アドレナリン受容体および脱共役蛋白質 1、ホモシステインを介して動脈硬化に関連するメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素の4種類の遺伝子多型を測定する。本研究の具体

的な目的は、遺伝子多型の異常に対応した摂取食塩量、エネルギー量、葉酸量を設定し、その効果を確認することである。

3. 研究の方法

3年間の研究機関における1年目には遺伝子多型による血圧低下効果 (AGT)、体重・腹囲・体脂肪率の低下効果 (3AR および UCP1)、ホモシステイン低下効果 (MTHFR) への影響を明らかにする。続く2年目には、遺伝子多型異常例についてそれぞれテイラーメイドの食事療法を設定して、その血圧低下効果 (AGT)、体重・腹囲・体脂肪率の低下効果 (3AR および UCP1)、ホモシステイン低下効果 (MTHFR) への影響を明らかにする。そして3年目には、2年目に行ったそれぞれの食事療法の設定の効果を検討し、それを微調節した食事療法を再度検討する。これらの検討により、遺伝子多型異常例のテイラーメイドの食事療法の有用な利用法を確立することが期待できる。

4. 研究成果

当初対象者を30例としたが、30例では例集が少ないために十分な分析をすることができないために、3年間をかけて例数を101例に増加させた。そのために、メタボリックシンドロームに関連した遺伝子多型を考慮した食事療法を設定して、その効果を見る試験が実施できなかった。また、ホモシステインへの影響を見るためのメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (MTHFR) 遺伝子の解析は行わなかった。

女子栄養大学栄養クリニックのヘルシーダイエットコースに参加したメタボリックシンドローム101例 (男性4例、女性97例、年齢 56.0 ± 11.2 歳) を対象にして、6ヶ月間の食事および運動療法による介入を行った。高血圧に関連するアンジオテンシノーゲン遺伝子、肥満に関連するアドレナリン 3 受容体遺伝子および脱共役たんぱく質遺伝子の多型を測定し、多型の異常の有無により介入効果が異なるかを検討した。

アンジオテンシノーゲン遺伝子多型の異常の有無 (TT 型: TM+MM 型) により食事・運動療法による介入による収縮期血圧および拡張期血圧の変化に有意差を認めなかった。アドレナリン 3 受容体遺伝子多型の異常の有無 (WR+RR 型: WW 型) により食事・運動療法による介入による体重、BMI、体脂肪率、腹囲の変化に有意差を認めなかった。脱共役たんぱく質遺伝子多型の異常の有無 (AG+GG 型: AA 型) により食事・運動療法による介入による体重、BMI、体脂肪率、腹囲の変化に有意さを認めなかった。しかし、アドレナリン 3 受容体遺伝子多型および脱共役たんぱく質遺伝子多型の両者ともに

異常な例と両者共に正常な例を比較すると、体脂肪率の変化に有意差を認めた。

アンジオテンシノーゲン遺伝子多型の異常例には食塩の制限を厳格にし、アドレナリン 3 受容体遺伝子多型の異常例および脱共役たんぱく質遺伝子多型の異常例には摂取エネルギー制限を厳格にした。

以上の結果から高血圧、肥満に関連する遺伝子多型に異常があっても食事・運動療法を厳格にすれば、血圧、体重、体脂肪率の改善が得られることが明らかになった。すなわち、食事・運動療法は遺伝的な体質よりも影響が大きいことが明らかになった。

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10件)

- 1、Nakano T, Nakajima K, Nagamine T, Tokita Y, Sumino H, Nara M, Machida T, Murakami M, Shimomura T, Yatsuzuka S, Tanaka A.: The characteristics of remnant lipoproteins in the fasting and postprandial plasma. Clin Chim Acta (in press) 査読有り
- 2、Tada Hyato, Kawashiri Masa-aki, Tanaka Akira, Nakano Takamitsu, Nakajima Katsuyuki, Noguchi Tohru, Nakanishi Chiaki, Konno Tetsuo, Hayashi Kenshi, Nohara Atsushi, Inazu Akihiro, Kobayashi Junji, Mabuchi Hiroshi, Mamagishi Masakazu. Post-prandial Remnant Lipoprotein Metabolism in Autosomal Recessive Hypercholesterolemia. Eur J Clin Invest (in press) 査読有り
- 3、Nakano T, Tokita Y, Nagamine T, Tanaka A, Okazaki M, Yatsuzuka S, Tamei N, Shimomura Y, Ando Y, Akamatsu S, Fujita Q M, Nakajima K. Measurement of serum remnant-like lipoprotein particle-triglyceride (RLP-TG) and RLP-TG/total TG ratio using highly sensitive triglyceride assay reagent. Clin Chim Acta 412:71-78, 2011 査読有り
- 4、Nakano T, Tanaka A, Okazaki M, Tokita Y, Nagamine T, Nakajima K.: Particle size of apoB-48 carrying lipoproteins in remnant lipoproteins isolated from postprandial plasma. Annals of Clinical Biochemistry 48:57-64, 2011 査読有り
- 5、Nakajima K, Nakano T, Tokita Y, nagamine T, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Stanhope KL, Havel PJ, Okazaki M, Tanaka A.: Postprandial lipoprotein metabolism; VLDLvs chylomicrons. Clin Chim Acta 421:1306-1318, 2011 査読有り
- 6、Kaeriyama Nabeno Y, Fukuchi Y, Hayashi S, Kimura T, Tanaka A, Naito M.: Delayed postprandial metabolism of triglyceride-rich lipoproteins in obese young men compared to lean young men. Clin chim Acta 411:1694-1699, 2010 査読有り
- 7、Keiko Nakamoto, Sanae Watanabe, Hideki Kudo, Akira Tanaka A. A new Japanese vegetarian food guide. Asia-Pacific Journal of Public Health 21 (2): 160-169, April 2009 査読有り
- 8、Otokozawa S, Ai M, van Himbergen T, Asztalos BF, Tanaka A, Stein EA, Jones PH, Schaefer EJ. Effects of Intensive Atorvastatin and Rosuvastatin Treatment on Apolipoprotein B-48 and Remnant Lipoprotein Cholesterol Levels. Atherosclerosis 205(1) Jul:197-201, 2009 査読有り
- 9、Otokozawa S, Ai M, Diffenderfer MR, Tanaka A, Lamon-Fava S, Scafer EJ. Fasting and Postprandial Apolipoprotein B-48 Levels in Normal, Obese, and Hyperlipidemic Subjects. Metabolism 58: 1536-1542, 2009 査読有り
- 10、Ai M, Tanaka A, Shimokado K, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Nakano T, Nakajima K. A deficiency of cholesteryl ester transfer protein whose serum remnant-like particle (RLP)-triglyceride significantly increased, but RLP-cholesterol did not after an oral fat load. Ann Clin Biochem 46: 457-463, 2009 査読有り

[学会発表](計26件)

- 1、藍真澄、朝長修、小川智也、山崎瑞樹、田中明、岡崎三代、吉田雅幸、2型糖尿病と肥満がリポ蛋白亜分画に及ぼす影響に関する検討、第55回日本糖尿病学会、2012年5月17~19日、横浜
- 2、Takeshita M, Kamachi K, Yatsuda M, Kasuga C, Tsujitani M, Kato C, Katashina M, Ai M, Tanaka A. Long-Term Consumption of Catechin-Rich Beverage Has No Impact on Liver Function. %th Annual Meeting & ToxExpo, Society of Toxicology, March 13, 2012, San Francisco

- 3、井部奈生子、井上正子、粕谷健司、田中明、糖尿病患者の栄養教育に使用する食事療法用宅配食品の有効性の検討(第2報)、第15回日本病態栄養学会、2012年1月14~15日、京都
- 4、平井千里、石井由香、石塚陽子、蒲池桂子、田中明、香川靖雄、減量コース受講中の肥満女性におけるIL6(rs8192284)遺伝子多型と身体計測・生化学検査の関連性、第15回日本病態栄養学会、2012年1月14~15日、京都
- 5、八田真奈、蒲池桂子、竹下尚男、富江尚子、春日千加子、榊玲里、辻谷真理子、五位淵可菜、加藤千草、香川靖雄、藍真澄、片嶋充弘、田中明、メタボリックシンドロームを反映する指標の検討、第15回日本病態栄養学会、2012年1月14~15日、京都
- 6、田中明、「肥満・メタボリックシンドロームに対する栄養戦略」、第33回日本臨床栄養学会シンポジウム「代謝疾患に対する栄養戦略」、日本臨床栄養学会、2011年10月29日、東京
- 7、田中明、「解剖学・生理学、生化学、基礎栄養学」、シンポジウム管理栄養士養成過程における教育のあり方に関する検討会第1回報告、日本栄養改善学会、2011年9月8日、広島
- 8、田中明、「コレステロールを再考する」、パネルディスカッションコレステロールを再考する、第20回日本脂質栄養学会、2011年9月2日、坂戸
- 9、田中明、「レムナントリポ蛋白の動脈硬化における意義」、シンポジウム、第20回日本脂質栄養学会、2011年9月3日、坂戸
- 10、Nakajima K, Nakano T, Tokita Y, Nagamine T, Yasuzuka S, Shimomura Y, Tanaka A. The presence of postprandial remnant lipoproteins in the fasting plasma with TG levels below 150mg/dL. American Association of Clinical Chemistry, July 24-27, Atlanta, GA, USA
- 11、Ai M, Tomonaga O, Ogawa T, Yamazaki T, Doi R, Itoh A, Usuda Y, Ito Y, Tomie N, Tanaka A, Yoshida M. Relationship between serum concentrations of small dense Low-density lipoprotein-cholesterol and chplesterol absorption and synthesis markers. 第43回日本動脈硬化学会、2011年7月15-16日、札幌
- 12、Nakajima K, Nakano T, Tokita Y, Nagamine T, Yatsuzuka S, Shimomura Y, Tanaka A. The presence of remnant lipoproteins in plasma with TG levels less than 150 mg/dl. 第43回日本動脈硬化学会、2011年7月15-16日、札幌
- 13、Nakajima K, Nakano T, Tokita Y, Nagamine T, Yatsuzuka S, Shimomura Y, Tanaka A. The presence of remnant lipoproteins in the fasting plasma with TG levels less than 150mg/dL. 79th European Atherosclerosis Society Congress, Gothenburg, Sweden, June 26-29, 2011
- 14、藍真澄、朝永修、小川智也、田中明、山崎瑞樹、土井里紗、田中次郎、岡崎正巳、伊藤顕彦、薄田康広、竹井義純、梅本朋幸、畑明広、諸星政治、村川祐一、丹羽明、羽鳥浩、谷口善郎、森谷茂樹、本間聡起、吉田雅幸、糖尿病や肥満とコレステロール合成マーカーおよび吸収マーカーの関連についての検討、第54回日本糖尿病学会、2011年5月19-21日、札幌
- 15、堀口さやか、土門茉莉奈、白井みさ紀、萩原千絵、広渡祐史、伊藤康樹、田中明、川端輝江：若年女性の卵黄負荷による血清リポたんぱく質の変動、第65回日本栄養・食糧学会大会、2011年5月13-15日、東京
- 16、Nakajima K, Tanaka A. Remnant-TG as a therapeutic target. The XVII International Symposium on drug affecting lipid metabolism(DARM), Feb 1, 2011. Qatar
- 17、田中明、医科栄養学教育を考える～栄養クリニック、管理栄養士養成の立場から～シンポジウム「医科栄養学教育を考える」、日本臨床栄養協会、2010年8月28日、名古屋
- 18、Ai M, Tanaka A, Takeshita M, Hari S, Katsuragi Y.: Diacylglycerol Oil-Rich Diet Induces Lower Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide and Insulin responses in Obese Men. 第42回日本動脈硬化学会総会、2010年7月15-16日、岐阜
- 19、Nakano T, Okazaki M, Tanaka A, Nakajima K.: Determination of remnant-like lipoprotein particle-triglyceride (RLP-TG) in postprandial hyperlipidemic plasma. 第42回日本動脈硬化学会総会、2010年7月15-16日、岐阜
- 20、蒲池桂子、黒澤真奈、露崎可奈、春日千加子、榊玲里、林昌子、由井美和、帰山由佳、新出真理、小川万紀子、下門顕太郎、田中明：栄養相談時にかかる時間による栄養相談効果の差異、第53回日本糖尿病学会年次学術集会、

2010年5月27~29日、岡山

- 2 1、 Ai M, Tanaka A, Takeshita M, Hari S, Katsuragi Y.: Diacylglycerol oil-rich diet induces lower glucose-dependent insulinotropic polypeptide and insulin responses in obese men. 82nd AHA meeting, 2009年11月15-19日、Orland, FL, USA
- 2 2、 田中 明、「医師の視点からみた管理栄養士・栄養士教育の展望」、シンポジウム「管理栄養士教育モデルコアカリキュラムの導入と今後の展望」、第56回日本栄養改善学会学術総会、2009年9月2日~4日、札幌
- 2 3、 Kaeriyama Y, Ai M, Ysuyuzaki K, Jayashi M, Kurosawa M, Sakaki R, Hayashi Y, Kasuga C, Morizono H, Yurimoto M, Kamachi K, Tanaka A, Kagawa Y. The effect of diet intervention on remnant lipoproteins in obese women. 第41回日本動脈硬化学会総会、7月18-19日、2009年、下関
- 2 4、 黒澤真奈、藍真澄、露崎可菜、林裕子、林昌子、塚田愛、春日千加子、榊玲里、森園浩子、百合本真弓、蒲池桂子、田中明、香川靖雄：適切な指導による減量は骨密度を増加させる、第2回日本肥満症治療学会学術集会、2009年7月10-11日、東京
- 2 5、 Otokosawa S, Ai M, Diffenderfer MR, Tanaka A, Lamon-Fava S, Schefer E: Fasting and Postprandial Apolipoprotein B-48 Levels in Normal, Obese, and Hyperlipidemic Subjects, The Xvth International Symposium on Atherosclerosis, June 14-18, 2009, Boston
- 2 6、 Hirano T, Koba S, Tanaka A, Taira T, Ito Y, A simple and precise method for measuring HDL-cholesterol subfractions, and its clinical significance, The Xvth International Symposium on Atherosclerosis, June 14-18, 2009, Boston

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田中 明 (TANAKA AKIRA)

女子栄養大学・栄養学部・教授

研究者番号：70171733