

平成 23 年 5 月 26 日現在

機関番号：14301  
 研究種目：若手研究（B）  
 研究期間：2009～2010  
 課題番号：21700691  
 研究課題名（和文） 若年者の自律神経機能に関する遺伝要因および生活習慣要因の多面的解析  
 研究課題名（英文） A multifaceted approach to elucidate the associations of genetic polymorphisms and lifestyle factors with autonomic nervous system function.  
 研究代表者  
 松永 哲郎（MATSUNAGA TETSURO）  
 京都大学・農学研究科・研究員  
 研究者番号：10452286

研究成果の概要（和文）：自律神経機能の低下は、循環器および代謝疾患の発症・進展に密接に関連している。自律神経機能低下には、様々な「遺伝要因」と「環境要因」が複雑に関与していると考えられ、これら要因の多面的な解析は、自律神経機能の改善に加えて、関連疾患に対する個人に最適な予防法の確立において重要な情報を提供する。本研究では、複数の遺伝子多型の解析の結果、摂食やエネルギー代謝、消化機能に関係するレプチンおよびレプチン受容体、グレリンおよびグレリン受容体における遺伝子多型が、自律神経活動を始め、エネルギー摂取量、胃運動応答、血圧、体重などと相関を有することが明らかとなった。これら遺伝子多型は関連疾患の潜在的リスクとなる可能性が示唆される。

研究成果の概要（英文）：Hypoactivity of autonomic nervous system (ANS) is closely associated with pathogenesis and progress of cardiovascular or metabolic diseases. Both genetic and environmental factors are intricately related to the hypofunction of ANS. Therefore, multifaceted analyses of these factors can contribute to establishment of the personalized medicine or nutrition. Present study showed that the genetic polymorphisms of leptin, leptin receptor, ghrelin, and growth hormone secretagogue receptor are significantly associated with differences in ANS activity, energy intake, gastric motility, blood pressure, or body weight. These observations suggest that studied polymorphisms may be potential risk of related diseases.

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1020,000	4,420,000

研究分野：健康科学

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：遺伝子多型、自律神経、心拍変動、胃運動、胃電図、食習慣、栄養、生活習慣病

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 現在わが国では、高血圧、糖尿病、循

環器疾患といった生活習慣と関連のある疾病による死亡率がガンを含めると60%を

占めるようになり、生活習慣病の予防が重要課題となっている。また、生活習慣病発症の若年化も問題となっており、より若い時期から生活習慣に気を配ることで発症を防ぐ「一次予防」の重要性が指摘されている。

(2) 生活習慣病の発症には、食習慣など生活習慣の乱れを含む「環境要因」と生まれ持った体質である「遺伝要因」の双方が複雑に関与している。

生活習慣病は数年から数十年を経て健常時から徐々に進展する。その為、その「徴候」をより早期に見つけることは「一次予防」において非常に重要である。

(3) 生活習慣病の重要な「徴候」の一つに自律神経機能の低下があることが最近になってわかってきた。自律神経系は消化、代謝、循環といったほとんどの生理機能の調節と恒常性の維持に機能している。そのため、自律神経の機能低下は、高血圧や心疾患、糖尿病など様々な疾患に関連している。

(4) 自律神経活動には様々な遺伝因子、環境因子が関わっていると考えられるが、それらの多くは明らかになっていない。自律神経機能の低下に関連する遺伝要因や環境要因が解明されることで、その情報を用いて、個々人の遺伝背景に合わせて、自律神経機能改善に働く特定の栄養成分の摂取や制限、限られた生活習慣の改善によって、遺伝素因を克服できる可能性がある。これらの研究成果は、生活習慣病の個人に即した予防（テーラーメイド予防）の実現に大きく貢献するものと思われる。

## 2. 研究の目的

(1) 厚生労働省は「健康日本21」や食育・検診の義務化など、生活習慣病の1次予防に本腰を入れはじめているが、そのためには特に未病段階にある若年者を対象とした調査が必要である。

本研究では、将来の生活習慣病の個別化予防の実現を見据えて、特に若年者を対象として、生活習慣病に関連する遺伝子多型の機能性の解明とそれら遺伝要因の食習慣を中心とする環境因子との相互作用の影響について多面的に解析することを目的とする。

(2) 本研究ではさらに、自律神経機能に加えて、胃運動機能との関連性も検討する。胃を含む消化管運動の機能低下は、胃排泄遅延や消化管吸収障害、摂食障害、血糖コントロールの不安定化など様々な病態と関連して

いる。また、胃運動も自律神経系により調節されているため、自律神経活動との相関も示唆される。本研究では、胃運動機能との関連が考えられる遺伝子多型についても解析対象とした。

(3) 主な解析対象はレプチン、レプチン受容体、グレリン、グレリン受容体における遺伝子多型である。いずれも摂食やエネルギー代謝、胃運動調節において重要な機能を有しており、生活習慣病との関連性も示唆されているが、それを検証した報告は少なく、日本人を対象としたものはほとんどない。本研究では、それら遺伝子多型との関連解析を実施した。

## 3. 研究の方法

若年健常者を対象に、レプチン（受容体）およびグレリン（受容体）遺伝子多型と自律神経および胃運動機能との関連性について、生活習慣との関連において解析を実施した。

(1) 大学生を中心とする若年健常男性を約250名リクルートした。本学の倫理委員会の承認の下、被験者に対しては、文書と口頭により十分な説明を行い、自由意志に基づく文書による同意を得た。

(2) 基礎的な臨床データとして、身長および体重、体脂肪率、血圧、心拍数を測定した。食習慣および生活習慣は、自記式の半定量食物摂取頻度調査票、生活習慣調査票により評価した。

(3) 被験者の口腔粘膜細胞より、ゲノムDNAを抽出した。これを用いて各遺伝子多型のgenotypingを行った。

(4) 自律神経活動は心拍変動解析により評価した。

① 安静臥位で10分間、立位で10分間の心電図を記録した。

② 連続480秒間の心拍変動データについて、パワースペクトル解析を行い、各周波数成分（VLF、LF、HF）のパワーを算出し、自律神経活動（交感、副交感神経活動値）を求めた。

(5) 胃運動機能は胃電図解析により評価した。

① 空腹時および白飯200g（約300kcal）摂取後の胃電図の変化を記録した（各20分間）。

② 胃電図時系列データを周波数解析し、中

心周波数（胃電気活動の周期性）と正常波パワー比（正常胃電気活動の大きさ）を算出した。

（6）各遺伝子多型と生活習慣との関連性、各自律神経指標値、胃電図指標値との相関について統計解析を実施した。

#### 4. 研究成果

##### （1）レプチン、レプチン受容体

###### 【背景・目的】

レプチン (LEP) は、レプチン受容体 (LEPR) を介して、摂食抑制や交感神経系によるエネルギー消費亢進作用のほか、胃運動の抑制に作用する。LEP および LEPR における遺伝子には、複数の遺伝子多型が同定されており、肥満や脂質代謝異常、高血圧など多数の疾患との関連が報告されている。一方で、自律神経活動や胃運動機能との関連性については報告が無い。そこで、本研究では、若年健常者を対象に、LEP 遺伝子多型 (-2548 A/G) および LEPR 多型 (223 Gln/Arg) とエネルギー摂取量、自律神経活動、胃運動機能との関連性を検討した。

###### 【方法】

対象は、健常な若年日本人男性 265 名 (21.6 ± 0.1 歳) である。各遺伝子多型の遺伝子型を決定し、身長、体重、血圧を測定した ( $n = 225$ )。エネルギー摂取量は、自記式の食物摂取頻度調査票により調べた ( $n = 123$ )。胃運動は、空腹時および白飯 200g (約 300kcal) 摂取後の胃電図解析により評価した ( $n = 71$ )。自律神経活動は心拍変動パワースペクトル解析により評価した。

###### 【成績】

- ① LEP -2548A/G 多型および LEPR Gln223Arg 多型のアリル頻度は各々、19.8%と 13.6%であった。
- ② 関連解析の結果、LEP -2548G アリル保有者 (GA, GG) で、非保有者 (AA) に比して、BMI、収縮期血圧、空腹時の胃電図指標値 (中心周波数、正常波パワー比率) がいずれも有意に低値を示した。
- ③ LEPR Gln223Arg 多型の Arg 保有者で、標準体重 (BMI = 22) 以上の群において、非保有者 (Gln/Gln) に比して、拡張期・平均血圧、交感神経指標値 (臥位時) が有意に低値を示した。また、胃電図との関連では、食後の正常波パワー比率が有意に高値を示した。
- ④ エネルギー摂取量は、両多型ともに有意差はみられなかった。一方、脂質エネルギー比率では、標準体重以上の群で、LEP 多型の G アリル保有者または LEPR 多型の Arg 保有者で各々の非保有者に比して、低値であった。

###### 【結論】

LEP -2548A/G、LEPR Gln223Arg 多型が、自律神経活動や胃運動と関連し、また若年時からすでに BMI や血圧に影響することが明らかとなった。また、LEPR Gln223Arg 多型においては、標準体重以上の群でのみ、血圧や自律神経活動に差が認められたことから、本多型の影響が体重増加によって顕在化する可能性が示唆された。

##### （2）グレリン、グレリン受容体

###### 【背景・目的】

胃運動を含む消化管運動には様々な遺伝因子が関与しており、消化器障害や肥満、糖尿病など多くの疾患と関連する。グレリンは主に胃で産生され、摂食亢進や消化管運動調節のほか、心血管保護、糖脂質代謝制御など多彩な生理作用を有する。グレリンおよびグレリン受容体 (GHSR) には、遺伝子多型が同定されており、肥満や糖尿病との関連性が示唆されているが、摂食量や胃運動、自律神経機能への影響については明らかになっていない。そこで、若年健常者を対象に、グレリン Leu72Met 多型および GHSR 遺伝子多型 (171 T/C、477 G/A) に関して、関連解析を実施した。

###### 【方法】

対象は、健常な若年日本人男性 265 名 (21.6 ± 0.1 歳) である。各遺伝子多型の遺伝子型を決定し、身長、体重、血圧を測定した ( $n = 225$ )。食週間は、自記式の食物摂取頻度調査票により調べた ( $n = 115$ )。胃運動は、空腹時 15 分間および白飯 200g (約 300kcal) 摂取後 20 分間の胃電図解析により評価した ( $n = 109$ )。自律神経活動は、仰臥位 10 分間の心拍変動パワースペクトル解析により評価した ( $n = 265$ )。

###### 【成績】

- ① グレリン多型の Met、GHSR171C、GHSR477A の各アリル頻度は、22.5%、33.1%、43.7%であった。BMI や血圧に各遺伝子多型による有意差はみられなかった。
- ② エネルギー摂取量は、グレリン多型の Met 保有者で、非保有者に比して有意に高値を示した ( $\Delta 255$  kcal/day)。
- ③ 胃電図解析の結果、Met 保有者で非保有者に比して、食後の胃電気活動の周期性 (中心周波数) が有意に高値を示した。また、食後の正常波パワー比率においても、Met 保有者で非保有者に比して有意に高値であった。
- ④ 心拍変動解析において、心機能・熱産生増加との関連が示唆されている very low frequency 値が、Met 保有者で非保有者に比して高値を認めた。
- ⑤ グレリン Leu72Met 多型で観察された有意な関連性 (エネルギー摂取量、胃電図指標値) は、標準体重 (BMI = 22) 未満の群で顕著で

あった。また、*GHSR*多型との交互作用を有し、C-Gハプロタイプ保有者でのみ、Metの影響は有意であり、グレリンLeu72Met多型の影響は、*GHSR*多型によって変化しうることが明らかとなった。

#### 【結論】

Met保有者では血中のグレリン濃度が高値であることが報告されている。よって、Met保有によりグレリン分泌量が増加し、エネルギー摂取量の増加や胃運動の亢進をもたらしていることが考えられた。また、これらグレリンLeu72Met多型の影響は、BMIや*GHSR*遺伝子多型によって有意に修飾を受ける可能性が示唆された。以上より、グレリンおよび*GHSR*遺伝子多型は、摂食量や胃運動機能への影響を介して肥満、糖尿病など関連疾患の潜在的リスクとなっている可能性が考えられた。

グレリンまたは*GHSR*における遺伝子多型に関して、肥満や糖尿病との関連性を示唆する報告はあったが、エネルギー摂取量や消化管機能といった中間形質との関連性については不明であった。本研究により、グレリンLeu72Met多型が若年健常時よりすでにエネルギー摂取量の増加、胃運動に機能的差異をもたらしていることが明らかとなり、これらの形質は*GHSR*多型のC-Gハプロタイプが重複して顕在化するという興味深い知見も得られた。一方で、BMIには差が見られなかったことから、何らかの代償作用（基礎代謝の亢進？）が示唆され、今後の詳細な検討が期待される。

#### (4) まとめ

自律神経系は生体の恒常性維持に重要な役割を有しているため、その機能低下は、様々な疾患のリスクとなり得る。

自律神経活動には個人差があるが、これには多くの遺伝因子と環境因子が関与している。これらを理解することは、関連する疾患の予防や治療において非常に有益な情報を提供するものと考えられる。しかし、自律神経活動と遺伝因子との関連性についてはほとんど報告が無いのが現状である。

本研究では、レプチンやその受容体、グレリン、*GHSR*の遺伝子多型が自律神経活動を始め、胃運動機能、エネルギー摂取量に関与していることを明らかにした。これまで、これら遺伝子多型が肥満や糖尿病などの疾患に関連する報告はあったが、その機序を示唆する知見が得られたのは初めてである。また、各遺伝子多型との関連においては、BMIや各多型間の交互作用も重要であることも明らかにできた。今後はさらに研究を進展させて、遺伝子-遺伝子、遺伝子-環境の相互作用についてより体系的な解析を進めていく予定で

ある。

#### 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 1件)

① Tetsuro Matsunaga, Ning Gu, Hanae Yamazaki, Tetsuya Adachi, Koichiro Yasuda, Toshio Moritani, Kinsuke Tsuda, Tohru Nishiyama and Masahiko Nonaka  
Association of estrogen receptor- $\alpha$  polymorphisms with cardiac autonomic nervous activity in healthy young Japanese males.  
*Clinica Chimica Acta*, 411: 505-509, 2010,  
査読有

[学会発表] (計 3件)

#### ① 松永 哲郎

レプチンおよびレプチン受容体における遺伝子多型と自律神経活動、胃運動機能との関連解析  
第64回日本栄養・食糧学会大会  
2010年5月22日、徳島

#### ② 松永 哲郎

レプチンおよびレプチン受容体遺伝子多型とエネルギー摂取量、自律神経機能との関連解析  
第13回日本病態栄養学会年次学術集会  
2010年1月9日、京都

#### ③ 松永 哲郎

グレリンLeu72Met多型とエネルギー摂取量、胃運動機能、自律神経機能との関連解析  
第63回日本栄養・食糧学会大会  
2009年5月22日、長崎

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

松永 哲郎 (MATSUNAGA TETSURO)  
京都大学・大学院農学研究科・助教  
研究者番号：10452286

##### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

##### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：