

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 5 月 24 日現在

機関番号：16101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2010～2011

課題番号：22650181

研究課題名（和文） ニュートリゲノミクス解析に基づく分子食育学の研究基盤の確立

研究課題名（英文） Establishment of research basis for nutrigenomics-based nutritional education

研究代表者 竹谷 豊 (TAKETANI YUTAKA)

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・准教授

研究者番号：30263825

研究成果の概要（和文）：本研究では、リン摂取の食行動を含む生体への影響について個人差を規定する遺伝因子を解明することをモデルケースとして、新しい個人差を踏まえた食教育法開発のための研究手法を確立することを試みた。リン摂取量の違いは、食後血清リン濃度、血管内皮機能、さらには食欲調節に影響を及ぼすことを見いだした。また、血清リン濃度および食後血清リン濃度変化は、遺伝因子により規定されている。今回用いたリン負荷試験の手法は、他の栄養素においてもその栄養素代謝を規定する遺伝要因と食事摂取、血清マーカーおよび生体機能との関連を明らかにし、個人差を解析する上で有用な手法となる。このような手法を応用させていくことで、個人に適した食事指導・食育を進めていくことが可能になると考えられた。

研究成果の概要（英文）： In this study, we attempted to establish a strategy to development a new procedure for nutritional education based on molecular nutrition with genetic factors affecting eating habits, behaviors, and pathogenesis of life-style related diseases. As a representative research model, we investigated the relationships between genetic factors and dietary phosphate intake, post-prandial serum P levels, endothelial function, and appetite. Our results suggest that our strategy was effective to analyze the individual differences in the relationships between dietary intake and nutrient metabolism, eating behavior, serum markers, or patho-physiological function with genetic factors. The strategy may enable us to develop a tailor-made strategy of nutritional education to prevent various life-style related diseases.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	2,200,000	0	2,200,000
2011 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,000,000	240,000	3,240,000

研究分野：食生活学

科研費の分科・細目：生活科学・食生活学

キーワード：栄養学、食品、循環器疾患、食育、リン、遺伝因子、生活習慣病

1. 研究開始当初の背景

肥満症、糖尿病、脂質異常症、高尿酸血症、慢性腎臓病、骨粗鬆症などいずれの生活習慣病患者も増加の一途にあり、これらの諸問題の解決と予防は困難な課題であるが緊要の課題である。とりわけ「ヒトは血管から老いる」の言葉にあるように、これらの生活習慣病の終末像には、血管機能障害とそれを起因とする心血管疾患の発症がある。脳梗塞や心筋梗塞は致死率が高く、たとえ死に至らなくとも寝たきりなど生命予後を極めて悪化させる。我々は、これまでにエネルギー代謝や骨代謝に必須の栄養素であるリンと血管機能障害との関係について研究を行い、過剰なリンの摂取が、食後の血清リン濃度上昇を引き起こし、血管中膜の石灰化を招くだけでなく、血管内皮機能障害を惹起し、動脈硬化の危険因子となり得ることを示してきた(Kidney Int 70:2124-2147, 2006, J Am Soc Nephrol 20:1504-1512, 2009)。このように、糖質、脂質なども含め必須の栄養素であっても過剰な摂取や組み合わせによっては、生体機能を障害することになる。しかし、どのような食時の組み合わせやパターンがどの程度の障害を引き起こすのかは明らかになっておらず、科学的な根拠を背景にしたより効果的な生活習慣病の予防を目指した栄養教育を実践するための取り組みが求められていた。

2. 研究の目的

本研究では、食習慣や食行動が生活習慣病発症に及ぼす影響に個人差を規定する遺伝要因が関与しており、それらを明らかにすることが効果的な栄養教育の実践法を開発していく上で不可欠であると考えている。そこで、我々がこれまでに研究を積み重ねてきたリン摂取と生活習慣病発症という点に焦点を絞り、リン過剰摂取と血清リン濃度上昇あるいは血管内皮機能障害の発現における遺伝的要因の検索を明らかにすべく研究を実施した。

3. 研究の方法

(1)対象者：明らかな動脈硬化性疾患の既往歴がなく、喫煙やアルコール依存症などの経歴がなく、体格指数(BMI)が正常範囲内にある健常者を対象にインフォームドコンセントを実施し、同意の得られた被験者を対象に実施した。なお、本研究の実施にあたっては、徳島大学病院倫理委員会の承認を得て実施した。

(2)介入方法および解析方法：リン 400mg を含む標準食ならびに標準食に 800mg のリン酸サプリメントを加えたリン 1200mg を含む高リン食を被験者に無作為クロスオーバー法により摂取させ、食後の血中リン濃度上昇、尿中リン排泄量、血中リン代謝マーカーなどの測定を行った。血管内皮機能は、Flow-mediated dilation 法 (FMD) 法を用いて評価した。遺伝子多型については、血中リン濃度を規定する遺伝子について検討を行った。

食習慣の影響を検討するために、高リン食とともに、高グリセミックインデックス食(高 GI 食)を摂取した場合と、低グリセミックインデックス食(低 GI 食)を摂取した場合についても併せて検討した。

4. 研究成果

明らかな動脈硬化性疾患の既往歴や喫煙歴、アルコール依存症などの経歴のない 20-25 歳のインフォームドコンセントを得た被験者を対象に、リン 400mg を含む標準食、ならびにリン 1200mg を含む高リン食を投与し、食後の血中リン濃度、血中リン代謝マーカー、血管内皮機能に及ぼす影響について検討した。その結果、試験前の血清リン濃度や他の血清マーカー、BMI などに有意な差がなくても、同じ量のリンを含む食事を摂取しているにもかかわらず、血清リン濃度の上昇度に個人差が認められた。また、血清リン濃度が上昇しやすい人ほど、FMD による血管内皮機能評価においてより内皮機能が低下する傾向を見いだした。この結果は、我々が以前に報告したように血清リン濃度と血管内皮機能が有意な正の相関にあること(Shuto E, et al. J Am Soc Nephrol 20:1504-1512, 2009)と一致するものであった。

また、食習慣の影響との関係を検討するために、食事による血糖上昇度がリン代謝に及ぼす影響をモデルとして解析することとした。血糖上昇しやすいモデルとして白米を用いた高 GI 食を、血糖上昇しにくいモデルとして大麦を主食とした低 GI 食を準備し、それぞれ、標準食あるいは高リン食と組み合わせで摂取させた。同様に血清リン代謝マーカー、糖代謝マーカーおよび血管内皮機能との関係を検討したところ、低 GI 食では、高 GI 食に比べて高リン食摂取時の血清リン濃度上昇が亢進する傾向を見いだした。一方、血管内皮機能に対しては、高 GI 食摂取時の方が低 GI 食負荷時に比べて高リン食負荷時の血管内皮機能障害が増悪する傾向が認められ

た。このように、糖質とリンの摂取パターンの組み合わせにより、リン代謝のみならず、血管内皮機能にも違いが認められることが明らかとなった。

一方、我々がこの研究を進めていたところ、Kestenbaum らは、GWAS 解析により血清リン濃度を規定する遺伝因子の同定に成功した (Kestenbaum B, et al. J Am Soc Nephrol 21: 1223-1232, 2010)。それらの遺伝因子 (SNPs) は、リン酸トランスポーターやリン利尿因子などの遺伝子の近傍に存在し、血清リン濃度と有意に関連するものであった。そこで、我々の対象者においてもこれらの遺伝子多型が血清リン濃度およびリン負荷後の血清リン濃度上昇と相関するかどうかについて検討したところ、一つの遺伝子多型において、高リン食摂取後の血清リン濃度上昇度と有意に関連することを見いだした。まだ、十分な症例を集めることができておらず、遺伝因子の影響を解明するためには、さらに詳細なデータを得る必要があることや、今後論文として発表する上で支障がでるため、詳細なデータを掲載することは、ここではできない。しかしながら、このような解析方法を組み合わせることで、食事が生体に及ぼす作用に影響する遺伝因子を明らかにすることができるようになると考えられる。

一方、リン摂取量は、食欲、すなわち摂食行動にも影響を及ぼす。従来より、Phosphate appetite と呼ばれる現象が知られており、リン摂取が摂食調節にも関与することが予想される。我々は、ラットを用いリン摂取と食欲との関係について検討を行った。その結果、低リン食摂取時には食欲が亢進し、高リン食摂取時には食欲が低下することを見いだした。これは、生体のリン要求性に対する適応反応であると考えられる。驚くべきことに、長期間にわたり高リン食を摂取させると、同じエネルギー量の標準食を摂取した場合に比べて、体重増加が有意に抑制された。その原因の解明を進めたところ、高リン食摂取では、エネルギー消費量が増加すること、食後血糖上昇が抑制され、インスリン分泌量が低下したこと、インスリン感受性が亢進していること、内臓脂肪量の蓄積が抑制されていること、肝臓での脂肪合成が抑制されていることを見いだした。一方で、腎機能の指標である血清尿素窒素や血清クレアチニンはむしろ悪化した。最近、英国の Ellam らは、動脈硬化モデルマウスである ApoE 欠損マウスに高リン食を摂取させると動脈硬化の進行が促進する一方で、インスリン抵抗性が改善することを報告している (Ellam T, et al. Atheroscler Thromb Vasc Bio 31:1951-1952, 2011)。従って、リンの過剰摂取は、腎機能

や血管機能にとっては、悪影響を及ぼす反面、糖代謝や脂質代謝に対しては、改善する方向に作用するものと考えられた。

生体のリン要求性は、食行動を変化させるとともに、過剰に摂取したリンは、血管や腎機能に影響を及ぼすのみならず、糖代謝・脂質代謝にも影響を及ぼすことが明らかとなってきた。また、リンの摂取量そのものが食行動に影響を及ぼすことにもなる。血清リン濃度あるいは食後の血清リン濃度上昇を規定する遺伝子は、リン摂取行動をも規定する可能性が考えられる。このような点からも、本研究により、生体にとって重要な栄養素であるリンをモデルとして、栄養成分の摂取が、自身の栄養素代謝に影響を及ぼすのみならず、他の栄養素代謝にも影響すること、さらには生体機能にも影響を及ぼすことで生活習慣病の発症に寄与することが考えられ、その栄養素の摂取そのものが再び栄養素摂取行動の調節を担うということが示された。そして、そのリンの代謝および生体機能の調節に密接に関わっているのが、血清リン濃度や血清リン濃度変化を感知する機構であり、それらは、特定の遺伝子の支配を受けていることが明らかとなってきた。従って、このようなアプローチにより、栄養素代謝だけでなく食行動に影響する遺伝要因を同定し、より適切な栄養教育・食育を推進するための科学的なデータを集積していくことが可能になると考えられた。

本研究により、慢性腎臓病や心血管疾患の危険因子であるリンの問題について、リン摂取に関する栄養教育を進めるにあたり、どのような人や食行動を行っている人がリンの摂取に注意すべきかを考えるための一つのアプローチを示すことができたと考えている。今回、リンをモデルに研究を進めてきたが、このような研究を他の栄養素にも広く展開し、栄養素摂取、食事摂取行動、栄養素代謝、生体機能調節およびそれらを規定する遺伝因子を統合的に解析することが、これからの生活習慣病を予防するための栄養教育・食育を進めていく上で重要である。

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) 竹谷 豊. リン酸トランスポーターと心血管疾患. 生化学. 査読有り、Vol.82、No.8、2010、pp.727-729

<http://wwwsoc.nii.ac.jp/jbiochem/magazine/82-08-05.pdf>

[学会発表] (計 4 件)

1) Yutaka Taketani, Tan Vu Van, Eriko Watari, Tomoyo Kitamura, Terumi Tanaka, Abuli Maerujiangan, Hirokazu Ohminami, Hironori Yamamoto, Ken-ichi, Miyamoto, Eiji Takeda. Hyperphosphatemia causes endothelial dysfunction by inhibiting Akt-endothelial nitric oxide synthase pathway in chronic kidney disease rats. American Heart Association Scientific Sessions 2011. 2011 年 11 月 12 日-16 日. Orange County Convention Center (Orlando, FL, USA)

1) Yutaka Taketani, Tomoyo Kitamura, Eriko Watari, Tan Vu Van, Terumi Tanaka, Yukari Mori, Michiyo Yamasaki, Haruka Ueda, Hironori Yamamoto, Eiji Takeda. Elevated Extracellular Phosphate Levels Down-Regulate Both Akt and AMP-Dependent Kinase in Endothelial Cells. American Society of Nephrology, Kidney Week 2011. 2011 年 11 月 10 日-13 日. Philadelphia Convention Center (Philadelphia, PA, USA)

2) 竹谷 豊. リン代謝恒常性の破綻と血管疾患. 第 50 回日本栄養・食糧学会近畿支部大会 (シンポジウム・招待講演). 平成 23 年 10 月 15 日. 近畿大学 (奈良市)

3) 竹谷 豊, 首藤恵泉, 山本浩範, 武田英二. 慢性腎臓病における高リン血症と心血管疾患. 第 41 回日本腎臓学会西部学術集会 (ワークショップ・招待講演). 平成 23 年 9 月 30 日-10 月 1 日. あわぎんホール (徳島市)

4) 竹谷 豊. 栄養学的に見た高リン血症の問題. 第 13 回東海 ROD 研究会 (特別講演・招待講演). 平成 22 年 7 月 31 日. キャッスルプラザ (名古屋市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

竹谷 豊 (TAKETANI YUTAKA)
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス
研究部・准教授
研究者番号：30263825

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

大南 博和 (OMINAMI HIROKAZU)
徳島大学・大学院栄養生命科学教育部・
大学院生

Tan Vu Van
徳島大学・大学院栄養生命科学教育部・
大学院生

北村 知世 (TOMOYO KITAMURA)
徳島大学・大学院栄養生命科学教育部・
大学院生

阿望 幾久子 (AMO KIKUKO)
徳島大学・大学院栄養生命科学教育部・
大学院生

谷村 綾子 (TANIMURA AYAKO)
徳島大学・大学院栄養生命科学教育部・
大学院生

田中 輝実 (TANAKA TERUMI)
徳島大学・大学院栄養生命科学教育部・
大学院生

堀江 大輔 (HORIE DAISUKE)
徳島大学・大学院栄養生命科学教育部・
大学院生

山崎 通世 (YAMASAKI MICHIO)
徳島大学・大学院栄養生命科学教育部・
大学院生

上田 遙香 (UEDA HARUKA)
徳島大学・大学院栄養生命科学教育部・
大学院生

Abuli Maerujiangan
徳島大学・大学院栄養生命科学教育部・
大学院生