

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 30 日現在

機関番号：14301
研究種目：若手研究（B）
研究期間：2011～2012
課題番号：23700831
研究課題名（和文） 食事における自律神経および胃運動応答に関与する遺伝要因および環境要因の解明
研究課題名（英文） Association of genetic polymorphisms and lifestyle factors with postprandial autonomic nervous response and gastric motility.
研究代表者
松永 哲郎（MATSUNAGA TETSURO）
京都大学・人間・環境学研究科・技術補佐員
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・進展に関連し、胃運動の低下は、機能的胃腸症など消化管機能障害に密接に関連している。本研究では、特に食事における自律神経および胃運動応答の個人差に着目し、関連が予想される「遺伝要因」と「環境要因」の解析を実施した。健常人約 120 名を対象に、食事負荷後の胃電図解析などを実施し、遺伝要因（グレリン、グレリン受容体、コレシストキニン受容体、G タンパク質 β 3 サブユニットなどにおける各遺伝子多型）および環境要因（食習慣や運動習慣など）、体格などの基礎データとの関連性を調べた結果、若年時の胃運動応答には BMI、血圧、遺伝因子としてグレリンや G タンパク質 β 3 サブユニットの遺伝子多型がそれぞれ独立して関連することが示唆された。また、個別の食品（コーヒー）を取り上げ、コーヒーが自律神経や胃運動、その他血圧等の生理応答に及ぼす作用を調べるとともに、それら応答にはコーヒーの日常的な摂取頻度が関わることが明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：Hypofunction of autonomic nervous system and gastric motility is closely related to cardiovascular and metabolic diseases and functional gastric disorder, respectively. This study investigated the association of genetic polymorphisms (ghrelin, growth hormone secretagogue receptor, cholecystokinin receptor, and G-protein β 3 subunit (GNB3)) and lifestyle factors (physical activity and dietary habit) with postprandial autonomic nervous response and gastric motility using heart rate variability analysis and electrogastrigraphy in young healthy subjects. The present study showed that body mass index, blood pressure, and polymorphisms in *ghrelin* and *GNB3* genes were independently associated with postprandial gastric motility. In addition, present study investigated the effects of coffee intake on gastric motility and autonomic nervous activity in young healthy subjects. Results suggest that coffee intake enhances gastric motility and autonomic nervous activity, and these effects are different between non-habitual and habitual coffee drinkers.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,400,000	1,020,000	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：自律神経、胃運動、胃電図、遺伝子多型、食習慣

1. 研究開始当初の背景

(1) 同じように食べても太る人と太りにくい人がいるが、これは主に食事に対する生理応答が異なることに起因する。食事における応答の各段階（消化、吸収、代謝）の機能性に個人差が存在するため、同じような食事をしていてもその個人差により最終的な表現型（体重、血圧、血糖値など）に違いが生じる。この個体差をもたらしているのが主に生活習慣（食習慣・運動習慣など）と遺伝要因であり、後者の影響は大きい。例えば、最近になって肥満との関連が注目されているFTO (fat mass and obesity-associated) 遺伝子の多型が、食後の空腹感や満腹感の個人差に関連していることが報告されている。その他、食後血中脂質、胃排出能、食事誘発性熱産生など食事における生理応答の個人差に関与する遺伝要因が多数報告されている。

(2) 食事に伴う各応答段階（消化、吸収、代謝）には、自律神経系が密接に関与している。この食事に伴う自律神経応答には個人差が存在し、様々な要因が関わっている。近年の報告では、若年健常者であっても遺伝的背景が異なれば、その応答性に個人差が表出することが示唆されており、大変興味深い。さらに食事の内容によっても応答が異なることが報告されている。このような食事に伴う自律神経応答の個人差の要因について、より体系的な理解が進めば、これまでの栄養素の含有量にのみ注目した食品選択とは異なった個人にとって最適なオーダーメイドの選択法の開発も可能になるかもしれない。しかし、重要性に反してこのような視点に立った取り組みは少ないのが現状である。

(3) 厚生労働省は「健康日本21」や食育・健診の義務化など、生活習慣病の一次予防に本腰を入れ始めているが、そのためには画一的な指導だけでなく、より個人に即した生活習慣の改善（食事選択、食習慣の改善）を実施することがさらに高い効果が得られるものとする。また、その実現には特に未病段階にある若年者の調査を行うことで、生活習慣病の発症を抑える一次予防への応用につながることを期待される。

2. 研究の目的

(1) 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、若年者を調査対象に食事における生理応答（自律神経応答）に関与する遺伝要因と環境要因、それら相互作用について多面的に解析し、どのような食事

選択が個人にとって最適化かの疑問に答える重要な指標を提示することを目的とする。そのため、若年時の食事に伴う自律神経応答や胃運動調節機能に関与する遺伝因子と生活習慣要因について、相互作用を含めたその影響度の定量的な評価を試みる。

(2) 解析対象の遺伝因子はいずれも循環器疾患や糖尿病、肥満など生活習慣病との関連が示唆され、かつ自律神経系または胃機能における重要なコンポーネントである。現時点では、これら遺伝因子（遺伝子多型）が食物摂取に対する生理応答にどのような機能変化をもたらしているのかほとんど報告が無い。

(3) 主な解析対象はグレリン、グレリン受容体、コレシストキニン受容体、G タンパク質β3サブユニットなどにおける遺伝子多型である。環境要因として、食習慣を中心とする生活習慣を調べ、その他基礎的データ（年齢、身長、体重、血圧など）との関連性について解析した。

(4) さらに、自律神経および胃運動応答において、個別の食品の作用として、様々な作用が報告され最近再び注目されるようになったコーヒーを取り上げ、健常者における作用の検討を実施した。自律神経、胃運動に加え、血圧やエネルギー代謝への効果もあわせて評価を行った。また、コーヒーの常飲性による作用の差異の検討やカフェインレスコーヒーとの作用の比較も行った。

3. 研究の方法

(1) 大学生を中心とする若年健常男性を約120名リクルートした。京都大学農学研究科に設置された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、運動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) 被験者の口腔細胞からゲノムDNAを抽出し、自律神経や胃運動との関連が予想される遺伝子多型（グレリン、グレリン受容体、コレシストキニン受容体、G タンパク質β3

サブユニット) の genotyping を行った。

(4) 心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) 胃運動は胃電図解析により評価した。胃電図は、胃運動に伴う電気活動 (平滑筋筋電図) を経皮的に記録する方法である。

① 6時間以上の絶食の後、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。

(7) コーヒーを取り上げた評価試験においては、若年健常者を対象に、食事におけるコーヒー摂取が胃運動および心自律神経活動に与える効果について検討した。試験飲料として、コーヒーに加えて、カフェインの作用を検討するためにカフェインレスコーヒーを用い、被験者に一般的なロールパンとともに摂取させた。胃運動の変化は、胃電図解析により評価し、心自律神経活動は心拍変動解析により評価した。また、血圧およびエネルギー代謝への作用についても調べた。加えて、コーヒーの摂取頻度の違いによるコーヒー摂取時の効果の差異について比較を行った。

4. 研究成果

(1) 食後の自律神経および胃運動に関連する要因の検討

【背景・目的】

胃運動の低下は、機能的胃腸症などの消化管機能障害と密接に関連している。胃運動の低下には、様々な遺伝要因、環境要因が関与していると考えられるが、その詳細はほとんど分かっていない。本研究では、若年健常者を対象に、特に食後における胃運動に関連する要因について、横断的な検討を行った。

【方法】

1) 対象者

健常男子大学生119名 (平均年齢: 22.0 ± 0.2歳)

2) 身体計測

身長、体重、体脂肪率、腹囲、安静時血圧を測定。

3) 胃運動の評価

6時間以上の絶食の後、空腹時15分間、白飯200g (300kcal) 摂取後20分間、胃電図の計測を行った。その後、周波数解析を実施し、スペクトルのピークを示す周波数 (中心周波数) を求め、周波数成分を徐波成分 (< 2.4cpm)、正常波成分 (2.4cpm - 3.6cpm)、速波成分 (> 3.6cpm) に分け、各領域の積算パワー比率を算出した。

4) 遺伝子多型の解析

口腔細胞からゲノムDNAを抽出し、胃運動との関連が予想される下記の遺伝子多型の genotyping を行った。1. グレリン Leu72Met (rs696217) 2. グレリン受容体 C171T (rs495225), G477A (rs572169) 3. コレストキニン受容体 (CCK-1R) T984C (rs1800857) 4. Gタンパク質β3サブユニット (GNB3) C825T (rs5443)

5) 生活習慣調査

アンケートにより、年齢、身体活動量 (3段階)、当日の朝食摂取の有無を調べた。また、半定量食物摂取頻度調査票により、栄養素等19項目の摂取量 (エネルギー調整) を算出した。

6) 統計解析

各測定・調査項目について、単相関分析を行い、胃電図の指標 (食後の中心周波数、正常波成分比率) と有意な相関または傾向 ($P < 0.07$) がみられた項目について、胃電図の指標を目的変数、各項目を説明変数としてステップワイズ重回帰分析を行った。

【結果】

食後の中心周波数と相関 (ピアソン積率相関係数) が認められたのは、体重 (-0.21)、BMI (-0.21)、腹囲 (-0.21)、体脂肪率 (-0.23)、収縮期血圧 (-0.23)、拡張期血圧 (-0.22)、平均血圧 (-0.25)、グレリン Leu72Met 多型 (0.19)、CCK-1R T984C 多型 (0.20)、GNB3 C825T 多型 (-0.23)、当日朝食 (0.26)、n-3系不飽和脂肪酸 (0.19)、n-6系不飽和脂肪酸 (0.21) であった。食後の正常波成分比率と相関が認められたのは、体重 (-0.35)、BMI (-0.37)、腹囲 (-0.39)、体脂肪率 (-0.36)、収縮期血圧 (-0.35)、拡張期血圧 (-0.27)、平均血圧 (-0.34)、GNB3 C825T 多型 (-0.18)、当日朝食 (0.17)、n-6系不飽和脂肪酸 (0.18) であった。これら相関の認められた項目を説明変数としたステップワイズ重回帰分析の結果、食後の中心周波数では、グレリン Leu72Met 多型、GNB3 C825T 多型、体脂肪率、平均血圧が抽出され、食後の正常波成分比率

では、GNB3 C825T 多型、BMI、平均血圧が抽出された。

【結論】

若年健常男性における食後の胃運動に関連する要因として、BMI、体脂肪率、血圧の他、グレリンやGβ3タンパク質の遺伝子多型が求められた。このことから、若年時においては、食後の胃運動に対して、体格や血圧、遺伝要因の影響が大きい可能性が示唆された。

(2) コーヒー摂取が胃運動および自律神経活動に与える効果

【背景・目的】

コーヒーは幅広く愛飲されている嗜好品の1つであり、様々な生理作用について、多数報告されている。一方、コーヒーの消化管機能に対する作用は不明な点が多い。また、自律神経活動との関連においても、心臓副交感神経活動の増加が報告されているが、その数は多くない。血圧との関連については、カフェインの摂取は交感神経刺激を介した一時的な血圧上昇作用をもたらすが、コーヒーの習慣的な摂取では反対に血圧上昇を抑制するという報告があり、血圧に対する急性作用と慢性作用には異なるメカニズムが考えられる。エネルギー代謝との関連では、カフェインの摂取直後に代謝量が増加し、その効果が数時間持続するという報告がある。

以上のようにコーヒーの作用に関して多くの研究がなされているが、消化管運動および自律神経活動との関連については不明な点が多く、より詳細な検討が必要である。そこで、本研究では、若年健常者を対象に、食事におけるコーヒー摂取が胃運動および心自律神経活動に与える効果について検討した。また、血圧およびエネルギー代謝への作用についても調べた。加えて、コーヒーの摂取頻度の違いによるコーヒー摂取時の効果の差異についても検討を行った。

【方法】

測定日0時から絶食した男性(21.3±0.3歳; 常飲者12名、非常飲者12名)24名を対象に、コーヒー、カフェインレスコーヒーまたはお湯(260 mL)をロールパン(285 kcal)とともに摂取させるクロスオーバー試験を実施した。評価は胃電図解析および心拍変動解析により行い、胃電図は空腹時18分間と食後45分間、心拍変動は空腹時と食後35分後の各10分間測定した。エネルギー消費量の測定は、簡易型呼気ガス分析装置を用いて空腹時と食後35分後の各10分間測定した。血圧は摂取45分後に測定した。

【結果】

①食後10-20分において、胃電図の正常波成分パワーがコーヒー摂取時にお湯と比べて

有意に高値を示した。心拍変動解析による自律神経活動との関連では、摂取35分後の総自律神経活動値がコーヒー摂取時でのみ有意に増加した。血圧との関連では、摂取45分後の収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧のいずれもが、コーヒー摂取時にお湯と比べて有意に増加した。また、摂取35分後のエネルギー消費量では、コーヒーの方がお湯と比べて有意に高値を示した。

②半定量食物摂取頻度調査票より、コーヒーの摂取頻度を調べた。非常飲者(1<cup/day: n=12)と常飲者(1≥cup/day: n=12)に分類し、コーヒー摂取後の各指標について比較を行った。胃電図の食後0-10分において、非正常波成分パワーである徐波パワーが非常飲者で常飲者と比べて有意に高値を示した。自律神経活動との関連では、コーヒー摂取35分後の総自律神経活動値が常飲者で非常飲者より有意に高値を示した。一方、摂取後の血圧の変化では、摂取45分後の収縮期血圧はコーヒー常飲性に関わらず有意な増加を示したが、拡張期血圧、平均血圧は非常飲者でのみ有意に増加した。

【結論】

コーヒーが胃運動、自律神経活動、エネルギー代謝に及ぼす効果については、不明な点が多く、一致した見解は報告されていなかった。本研究の結果より、胃運動への効果については、胃電図解析の結果から、胃運動亢進作用を有する可能性が示唆された。また、自律神経活動とエネルギー消費量においても、コーヒー摂取により有意に増加し、これらはカフェインの作用を介したものである可能性がある。さらに、コーヒーの常飲性による比較では、コーヒー常飲者ではコーヒー摂取後の血圧上昇作用が減弱している一方で、自律神経活動は非常飲群よりも有意に増加していることが明らかになった。また、胃電図との関連では、非常飲群では摂取後の徐波パワーが高値を示しており、胃運動リズムの乱れをもたらす可能性がある。これらの効果の作用機序については不明であり、日常的なコーヒー摂取との効果の違いなどさらに検討を進める必要がある。

(3) まとめ

食事における胃運動応答に関する要因の多面的な解析を実施した。その結果、若年時では、体格や血圧、遺伝要因の影響が環境要因よりも大きい可能性が示唆された。そのため、各種関連疾患の予防や進展防止において、遺伝的要因を考慮することが重要であると考えられる。一方で加齢による環境要因の影響度の増加(するか否か)については検討し

ておらず、今後の検討課題である。また、本研究で対象とした遺伝因子はごく一部であり、さらに網羅的な解析が期待される。環境要因として、食習慣を中心に調べたが、身体活動量の実測などその他の生活習慣の詳細な調査も必要であると考えられる。

本研究で個別の食品として解析対象としたコーヒーの自律神経、胃運動、血圧、エネルギー代謝への作用の評価では、常飲性の違いによる効果の差異やカフェインレスコーヒーとの比較など興味深い結果が多数得られた。本研究結果はコーヒーの機能性について新たな知見を提供するものと期待される。今後はカフェインの代謝に関わる CYP1A2 などの遺伝子多型とあわせて関連性を検討することで、コーヒー摂取の機能性における個人差の一端を解明できるものと期待している。

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種村一識, 松永哲郎, 山崎英恵, 李子帆, 城尾恵里奈, 足達哲也, 近藤高史, 津田謹輔

コーヒー摂取が胃運動および自律神経活動に与える効果の検討

日本栄養・食糧学会誌, 査読有, 65, 2012, 113-121

DOI : 10.4327/jsnfs.65.113

[学会発表] (計 5 件)

① 松永 哲郎

男子大学生における食後の胃運動に関連する要因の検討

第 59 回近畿学校保健学会

2012 年 6 月 23 日、京都教育大学

② 松永 哲郎

G タンパク質 $\beta 3$ サブユニットの C825T 遺伝子多型と胃電気活動との関連解析

第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会

2012 年 5 月 19 日、パシフィコ横浜

③ 松永 哲郎

若年日本人における G タンパク質 $\beta 3$ サブユニットの C825T 遺伝子多型と胃電気活動との関連解析

第 15 回日本病態栄養学会年次学術集会

2012 年 1 月 14 日、国立京都国際会館

④ 松永 哲郎

Association of G-protein beta3 (GNB3) subunit C825T polymorphism with gastric myoelectrical activity in young healthy Japanese males

第 34 回日本分子生物学会年会

2011 年 12 月 14 日、パシフィコ横浜

⑤ 松永 哲郎

グレリンおよびグレリン受容体における遺伝子多型と摂取エネルギー量、胃運動機能、自律神経活動との関連解析

第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会

2011 年 5 月 19 日、札幌プリンスホテル

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松永 哲郎 (MATSUNAGA TETSURO)

京都大学・大学院人間・環境学研究所・技術補佐員

研究者番号 : 10452286