

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 22 日現在

機関番号：23803

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2014

課題番号：24650448

研究課題名(和文)疾患リスク総合指標としての実践的バイオマーカーの開発

研究課題名(英文)Development of practical biomarkers for metabolic disease risks

研究代表者

合田 敏尚 (Goda, Toshinao)

静岡県立大学・食品栄養科学部・教授

研究者番号：70195923

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：代謝性疾患の発症・進展の鍵となることが想定される炎症関連指標に焦点をあて、代謝性疾患リスクの総合指標として有用な、実践的なバイオマーカーを探索した。メタボリック症候群の診断指標を主成分分析によって総合した主成分固有値は、血漿IL-1濃度やIL-6濃度とともに、血漿 γ -GTP値やALT値と強く関連していた。また、健診受診者の5年間の追跡により、血中HbA1cの変化量と有意に正の関係を示したのは、血漿 γ -GTP値とALT値の初期値であった。それゆえ、一般健診においては、血漿 γ -GTP値とALT値の組合せは、代謝性疾患の発症・進展リスクを予測する有効な実践的バイオマーカーであることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：We have explored practical biomarkers for overall evaluation of metabolic disease risks, focusing on the inflammation-related biomarkers that have been suggested to be involved in the onset and development of metabolic diseases. The principal component 1 score from metabolic syndrome diagnostic parameters was strongly associated with not only plasma IL-1 and IL-6 levels, but also with plasma γ -GTP and ALT levels. Follow-up of the health checkup participants for 5 years revealed that the changes in blood HbA1c levels were positively associated with the initial plasma levels of γ -GTP and ALT. The results of this study suggest that plasma γ -GTP and ALT levels in combination, are the valid and practical biomarkers for prediction of metabolic disease risks.

研究分野：保健栄養学

キーワード：バイオマーカー 健康診査 サイトカイン 食習慣 慢性炎症

1. 研究開始当初の背景

(1) 糖尿病などの代謝性疾患の発症・進展には、慢性炎症が大きな意義を持つことが明らかにされつつある。炎症を引き起こす血糖の変化、酸化障害の程度ならびに脂肪組織に由来するインスリン抵抗性を反映する指標を、疾患の発症・進展の中間バイオマーカーとして整備することができれば、健診受診者における代謝性疾患や心血管疾患のリスクを総合的に評価することができると考えられた。

(2) 申請者らは、最近、血漿中の IL-1 や IL-6 の濃度は血漿 γ -GTP 値と強く相関すること、血漿アディポネクチンおよび内臓脂肪面積は血漿 ALT 値と強く相関することを見いだした。それゆえ、内臓脂肪の蓄積は、インスリン抵抗性を介して血漿 ALT 値に反映され、食後高血糖による慢性の炎症は、血漿中の γ -GTP 濃度の上昇によって予測できる可能性が考えられた。

2. 研究の目的

(1) 本研究では、近年明らかにされてきた代謝性疾患の発症・進展機構に基づき、その進展予測の鍵となることが想定される炎症関連指標に焦点をあて、その中間バイオマーカーとしての有用性と妥当性を従来の健康・栄養指標との関連性から検証し、さらに、代謝性疾患リスクの総合指標として有用な、実践的なバイオマーカーの組合せを探索することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 人間ドック健診受診者（男性）の中で、糖尿病リスクがある者を対象として、動脈硬化関連細胞接着因子の血漿濃度を測定し、これらの接着因子と炎症代替候補マーカー（白血球数、CRP 濃度）との関連性を検討した。

(2) 人間ドック健診受診者（男性）の健診データを用い、メタボリック症候群の診断指標である BMI、空腹時血糖値、拡張期血圧、中性脂肪値、HDL-コレステロール値を用いて主成分分析を行い、代謝性疾患リスクを総合的に判定するための総合指標を検討した上で、主成分固有値と酸化傷害代替候補マーカー（ γ -GTP）やインスリン抵抗性代替候補マーカー（ALT）との関連を検討した。

(3) 人間ドック健診受診者（男性）および地域健診受診者（女性）の健診データおよび食物摂取頻度調査票（BDHQ）のデータを用い、

食べる速さと代謝性疾患リスク関連血液生化学指標との関連性を、相関分析および重回帰分析によって検討した。また、代謝性疾患のない男性健診受診者のうち、腹部 CT スキャンによって皮下脂肪面積および内臓脂肪面積を測定した対象者について、食べる速さと腹部の皮下脂肪および内臓脂肪面積との関連性を検討した

(4) 健康診査事業の協力者 71 名に対して、管理栄養士による個別保健・栄養指導の介入事業を 9 か月行い、個別保健・栄養指導の介入によって腹囲を減少させるような行動変容を促した時に、個々の酸化傷害代替候補マーカー（ γ -GTP）あるいは、インスリン抵抗性代替候補マーカー（ALT）が改善するかを検証した。

(5) 人間ドック健診受診者（男性）を 5 年間追跡し、酸化傷害やインスリン抵抗性の代替候補マーカーのリスクが高い対象者が、5 年後に代謝性疾患リスクが高くなっているかを検討した。

4. 研究成果

(1) 健診受診者における代謝性疾患の中間バイオマーカーの選定とその妥当性の検証：
服薬をしていない 30 歳から 75 歳の男性のうち、糖尿病リスクがある者（HbA1c が 6.5% 以上）210 名を対象として可溶性 E-セレクトリン（sE-セレクトリン）、sICAM-1、tPAI-1 の血漿濃度を測定し、これらの接着因子と炎症指標（白血球数、CRP 濃度）との関連性を検討したところ、血漿 sE-セレクトリン濃度は、白血球数の中でも特に好中球数と有意な正の相関を示し、血漿 sE-セレクトリン濃度が高い対象者ほど、空腹時血糖値、中性脂肪値、拡張期血圧が高く、血漿 CRP 濃度が高いことが明らかになった。重回帰分析によって、交絡因子によって調整した上でも、血漿 sE-セレクトリン濃度は、好中球数の有意な説明変数であることが示唆された。

(2) 健診受診者における代謝性疾患リスクの総合指標の検討：

代謝性疾患のない 40 歳から 69 歳の男性健診受診者 308 名の健診データを用い、メタボリック症候群の診断指標である BMI、空腹時血糖値、拡張期血圧、中性脂肪値、HDL-コレステロール値から主成分分析によって主成分固有値を算出したところ、第一主成分固有値は、血漿中の IL-1、IL-6、アディポネクチン濃度のいずれとも強く関連し、酸化傷害代替候補マーカー（ γ -GTP）やインスリン抵抗性代替候補マーカー（ALT）とも強く関連した。それゆえ、第一主成分固有値は代謝性

疾患リスク総合指標として有用であることが示唆された。

(3) 健診受診者における食べる速さと代謝性疾患リスク総合指標との関連性の検討：

代謝性疾患のない40歳から59歳の男性健診受診者3,929名の健診データを用い、食べる速さと代謝性疾患関連血液生化学指標との関連性を検討したところ、食べる速さが速い対象者ほど、BMIや血清中性脂肪値が高く、HDL-コレステロール値が低く、さらに、血中のALT濃度が高いことが明らかになった。

代謝性疾患のない40歳から64歳の女性健診受診者900名の健診データを用いて、食べる速さと代謝性疾患関連指標との関連性を検討した場合でも、食べる速さは、BMIや血清中性脂肪値と正の関連性があるとともに、ALTとも強く関連した。しかしながら、食べる速さとALTとの関連性は、BMIで補正すると著しく減弱した。

それゆえ、血中ALT濃度は、インスリン抵抗性代替候補マーカーとして有用であり、食べる速さは特に内臓脂肪の蓄積を促進することによって血中ALT濃度の上昇をもたらすことが示唆された。

また、代謝性疾患のない男性健診受診者のうち、腹部CTスキャンによって皮下脂肪面積および内臓脂肪面積を測定した320名について、食べる速さと腹部の脂肪面積との関連性を検討したところ、食べる速さは、皮下脂肪面積とは有意に関連性しないのに対し、内臓脂肪面積と有意な関連性を示すことが明らかになった。

(4) 代謝性疾患のない40歳から64歳の男女健診受診者71名を無作為に2群に分け、管理栄養士による個別保健・栄養指導の介入を3か月毎に9か月間行ったところ、介入群では、BMIと腹囲が有意に減少するとともに、血漿中のALT値とγ-GTPが有意に低下した。

それゆえ、個別保健・栄養指導の介入の効果を判断する時には、ALTやγ-GTPは、それぞれインスリン抵抗性および酸化傷害の代替マーカーとして利用できる可能性が示唆された(図1)。

(5) 人間ドック健診を受診した35歳から54歳の男性のうち、5年後に再受診した1,729名について、5年間に糖尿病を発症するまたはHbA1cが0.5%以上上昇するリスクに關与する臨床検査指標を探索したところ、肥満群と非肥満群のいずれでも、血漿ALT値の上昇が最もオッズ比を上昇させる要因であることが明らかになった。また、HbA1cの変化量を目的変数、1回目の健診における臨床検査指

標を説明変数として重回帰分析を行ったところ、HbA1cの変化量に有意な正の影響をもたらしていたのは、ALT値とγ-GTPであった。

それゆえ、一般健診においては、血漿ALT値やγ-GTP値の変動を観察することが、糖尿病リスクを予測するために有効である可能性が示唆された。

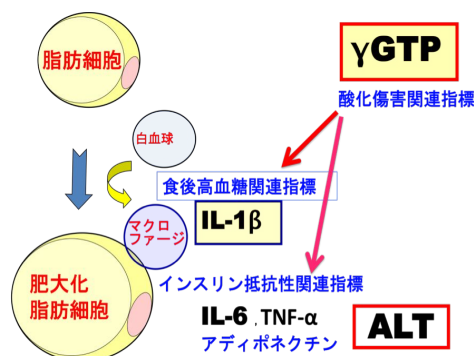


図1 ALTはインスリン抵抗性の代替マーカーとして、γ-GTPは酸化傷害の代替マーカーとして利用できる

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計15件)

- 1) Oe, Y., Mochizuki, K., Miyauchi, R., Misaki, Y., Kasezawa, N., Tohyama, K., and Goda, T., Plasma TNF-α is associated with inflammation and nutritional status in community-dwelling Japanese elderly. J. Nutr. Sci. Vitaminol. 査読有, in press, 2015
- 2) Yamada M., Mochizuki, K., Honma, K., Miyauchi, R., Kasezawa, N., Tohyama, K., and Goda, T., Serum fatty acid binding protein 4 concentrations are positively and independently associated with blood pressure and abdominal fat among parameters health check-ups in middle-aged general Japanese males. J. Nutr. Sci. Vitaminol. 査読有, in press, 2015
- 3) Mochizuki K., Yamada M., Miyauchi R., Misaki Y., Kasezawa N., Tohyama K., and Goda T., Self-reported faster eating is positively associated with accumulation of visceral fat in middle-aged apparently healthy Japanese men. Eur. J. Nutr. 査読有, 53: 1187-1194, 2014
- 4) Hariya N., Mochizuki K., Inoue S., Saito M., Fuchigami M., and Goda T., Switching Insulin α-glucosidase inhibitors to

migliitol reduced glucose fluctuations and circulating cardiovascular disease risk factors in type 2 diabetic Japanese patients. *Drugs R. D.* 査読有, 14: 177-184, 2014

5) Mochizuki, K., Hariya, N., Miyauchi, R., Misaki, Y., Ichikawa, Y., and Goda, T., Self-reported faster eating is associated with higher ALT activity in middle-aged apparently healthy Japanese women. *Nutrition* 30: 69-74, 2014

6) Sunto, A., Mochizuki, K., Miyauchi, R., Misaki, Y., Shimada, M., Kasezawa, N., Tohyama, K., and Goda, T., Serum γ -GTP activity is closely associated with serum CRP levels in non-overweight and overweight middle-aged Japanese men. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 査読有, 59: 108-114, 2013

7) Mochizuki, K., Inoue, S., Miyauchi, R., Misaki, Y., Shimada, M., Kasezawa, N., Tohyama, K., and Goda, T., Plasma sE-selectin level positively correlated with neutrophil count and diastolic blood pressure in Japanese men. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 査読有, 59: 447-453, 2013

8) Yamazaki, J., Mochizuki, K., Miyauchi, R., Ichikawa, Y., and Goda, T., Circulating interleukin-1b concentrations are independently -positively associated with γ -glutamyltransferase activity within the normal range in middle-aged apparently healthy Japanese women. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 査読有, 59: 526-532, 2013

9) Waguri, T., Goda, T., Kasezawa, N., and Yamakawa-Kobayashi, K., The combined effects of genetic variations in the GPR120 gene and dietary fat intake on obesity risk. *Biomed. Res.* 査読有, 34: 69-74, 2013

10) Mochizuki, K., Miyauchi, R., Misaki, Y., Ichikawa, Y., and Goda, T., Principal component 1 score calculated from metabolic syndrome diagnostic parameters is a possible marker for the development of metabolic syndrome in middle-aged Japanese men without treatment for metabolic diseases. *Eur. J. Nutr.* 査読有, 52: 67-74, 2013

11) Mochizuki, K., Miyauchi, R., Hariya, N., Misaki, Kasezawa, N., Tohyama, K., and

Goda, T., Self-reported rate of eating is associated with higher circulating ALT activity in middle-aged apparently healthy Japanese men. *Eur. J. Nutr.* 査読有, 52: 985-990, 2013

12) 合田敏尚, 代謝性疾患リスク総合指標としての実践的バイオマーカー. *New DietTherapy* 28: 85-88, 2013

13) Mochizuki, K., Miyauchi, R., Misaki, Y., Kasezawa, N., Tohyama, K., and Goda, T. Associations between leukocyte counts and cardiovascular disease risk factors in apparently healthy Japanese men. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 査読有, 58: 181-186, 2012

14) Mochizuki, K., Misaki, Y., Miyauchi, R., Takabe, S., Shimada, M., Kuriki, K., Ichikawa, Y., and Goda, T., A higher rate of eating is associated with higher circulating interleukin-1 concentrations in Japanese men not being treated for metabolic diseases. *Nutrition* 査読有, 28: 978-983, 2012

15) Yamakawa-Kobayashi, K., Natsume, M., Aoki, S., Nakano, S., Inamori, T., Kasezawa, N., and Goda, T., The combined effect of the T2DM susceptibility genes is an important risk factor for T2DM in non-obese Japanese: a population based case-control study. *BMC Medical Genetics* 査読有, 13: 11, 2012

〔学会発表〕(計16件)

1) Goda T., Pharm-food efficacy and epigenetic inflammation biomarkers. The 2nd International Conference on Pharma and Food, Nov, 2014, Shizuoka, Japan

2) 合田敏尚、生活習慣病バイオマーカーを活用したDOHaDへの先制医療、第3回日本DOHaD研究会学術集会、シンポジウム「先制医療をみずえた栄養学分野のDOHaDへの取り組み」、2014年7月、東京

3) 青木信悟ら、「日本人女性において血清ALT値は皮下脂肪面積よりも内臓脂肪面積とより強く関連する」第57日本糖尿病学会年次学術集会、2014年5月、大阪

4) Yamada M. et al, Self-reported rate of eating is associated with accumulated visceral fat and circulating ALT activity in middle-aged apparently healthy Japanese men. IUNS 20th International Congress of Nutrition, September, 2013, Granada, Spain

- 5) 合田敏尚「疾病リスクに関連した栄養・代謝状態を総合的に判定するためのバイオマーカーとその応用」(シンポジウム「健康長寿社会の構築に向けた環境科学と食品栄養科学の役割」)環境科学会2013年会、2013年9月、静岡
- 6) 望月和樹ら、「栄養による遺伝子のエピジェネティクス変化」第2回日本DOHaD研究会年会、2013年6月、東京
- 7) 山田真実ら、「日本人健康中年男性において食べる速さと内臓脂肪蓄積面積は正の相関がある」第67回日本栄養・食糧学会大会、2013年5月、名古屋
- 8) 和栗智治ら、「脂肪酸受容体 GPR120 の遺伝子多型と BMI との関連」第67回日本栄養・食糧学会大会、2013年5月、名古屋
- 9) 山田真実ら、「日本人健康中年男性において血清 FABP4 濃度は、脂肪蓄積面積および血圧と正の相関がある」第56日本糖尿病学会年次学術集会、2013年5月、熊本
- 10) Imai C. et al, Cotreatment of miglitol and sitagliptin reduces circulating proteins related to CVD in type 2 diabetic Japanese patients., 9th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress, 4th Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes, November, 2012, Kyoto, Japan
- 11) Hariya N. et al, Improving glucose fluctuation by miglitol reduces serum inflammatory protein levels in type 2 diabetic Japanese patients, 9th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress, 4th Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes, November, 2012, Kyoto, Japan,
- 12) 合田敏尚「代謝性疾患リスク総合指標としての実践的バイオマーカー」(ワークショップ「オーダーメイド栄養学」)第34回日本臨床栄養学会総会、2012年10月、東京
- 13) 合田敏尚「炎症関連遺伝子発現からみた未病バイオマーカー」(シンポジウム「治未病検査の実施にむけて」)第19回日本未病システム学会学術総会、2012年10月、金沢
- 14) 麻植有希子ら、「健康高齢者における低栄養リスクの予測因子に関する研究」第12回日本健康・栄養システム学会、2012年6月、盛岡
- 15) 今井千裕ら、「DPP-4 阻害剤または -GI の長期投与による耐糖能の改善と末梢血白血球における炎症関連遺伝子の発現抑制」第55

日本糖尿病学会年次学術集会、2012年5月、横浜

- 16) 山崎順平ら、「健康中年者において血清 -GTP 活性は、空腹時血糖および血漿 IL-1 と正の関連がある：住民健康診査における横断研究」第55日本糖尿病学会年次学術集会、2012年5月、横浜

〔図書〕

なし

〔産業財産権〕

なし

出願年月日：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://dfns.u-shizuoka-ken.ac.jp/labs/nutrphys/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

合田 敏尚 (GODA, Toshinao)

静岡県立大学・食品栄養科学部・教授

研究者番号：70195923

(2) 研究分担者

望月 和樹 (MOCHIZUKI, Kazuki)

山梨大学・大学院総合研究部・准教授

研究者番号：80423838