

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：17301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26650174

研究課題名(和文)内蔵脂肪症候群による遺伝子不安定性の解析

研究課題名(英文)Metabolic syndrome and genetic influence

研究代表者

草野 洋介 (KUSANO, Yosuke)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・客員研究員

研究者番号：70325637

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)：「内蔵脂肪が関与する遺伝子不安定性の存在」を明らかにする事を最終目的に横断的検討と縦断的解析に耐えうる長期観察開始時点での研究同意と生体試料の取得と観察項目情報の取得と解析を行った。過不足なく説明された研究への協力を倫理審査委員会の承認を経た書面にて確認した。横断的検討では内蔵脂肪症候群と健常群の遺伝子不安定性に由来する観察項目を比較検討し、BMIで層別化した男性群1150名の多変量解析から、糖化ヘモグロビン濃度と頸動脈硬化症の関連などを明らかにした。本研究では「内蔵脂肪が関与する遺伝子不安定性の存在」を明らかにする知見は得られなかった。縦断研究を含めた今後の更なる研究が期待される。

研究成果の概要(英文)：Metabolic syndrome is a critical problem not only for the individuals but also public health. It closes to biochemical and physiological risk factors for serious vascular events, arising from abdominal obesity, dyslipidemia, insulin resistance and elevated blood pressure. In this study, we analyzed the influence towards to genetic modification. Unfortunately, it might be the multi-factorial nature of these disorders. We had few evidence of the influence. In future, it may be possible to analyze the influences from further longitudinal study with adjustment for the confounders include comorbidities, environmental factors, gene-gene interactions and gene-environment interactions.

研究分野：メタボリックシンドローム

キーワード：ダイエット 内蔵脂肪 高血糖

1. 研究開始当初の背景

メタボリックシンドローム(内臓脂肪症候群)の打倒は現代の重要課題である。我が国において肥満状態の頻度は経年的に増加している。特に内臓脂肪型肥満に軽度でも高血糖、脂質異常症、高血圧が合併した状態は致死的な血管病発症の頻度が高まる。2005年には関連する8学会(日本内科学会、日本糖尿病学会、日本循環器学会、日本動脈硬化学会、日本高血圧学会、日本肥満学学会、日本腎臓病学会、日本血栓止血学会)は合同で定義と診断基準を発表した。積極的対策として厚生労働省は内臓脂肪症候群を軸にした疾病予防対策を進めていくことを発表し、健康診断と保健指導が導入されている。

2. 研究の目的

「内臓脂肪が関与する遺伝子不安定性の存在」を明らかにする事を最終目的とした。

第一の検討では内臓脂肪症候群と健常群の遺伝子不安定性を比較し、第二の検討では内臓脂肪症候群を有する参加者における正常血糖状態と高血糖状態での遺伝子不安定性を司る遺伝子群の発現量を比較した。

3. 研究の方法

「内臓脂肪が関与する遺伝子不安定性の存在」を明らかにする事を最終目的に横断的検討と縦断的解析に耐えうる長期観察開始時点での研究同意と生体試料の取得と観察項目情報の取得を行った。新たに3515名(男性1253名、女性2262名)の過不足なく説明された研究への協力を長崎大学大学院医歯薬学研究科研究倫理審査委員会の承認を経た書面にて確認した。生体試料はそれぞれ適正な手法で取得された。・血清試料:血清試料用血液検体は血液凝固促進剤による血液凝固が完全に完了する、最低でも室温30分間経過後に遠心分離によって血清が上清として分離された。得られた血清試料は速やかに深低温下に保管された。・血漿試料:血漿試料用血液検体は抗血液凝固剤の存在下で成功的な転倒混和が行われた後に可及的速やかに遠心分離によって血漿が上清として分離された。得られた血漿試料は速やかに深低温化に保管された。遺伝子試料:遺伝子生体資料はヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会の承認を受けた方法で採取、連結可能匿名化、精製、保管、運搬、解析が行われた。以下の観察項目が取得された。肥満学的観察項目、形態学的観察項目、機能学的観察項目、遺伝子学的観察項目、血液生化学解析項目、血液肥満学解析項目。

4. 研究成果

横断的検討では内臓脂肪症候群と健常群の遺伝子不安定性に由来する観察項目を比較検討し、BMIで層別化した男性群1150名の年齢、収縮期血圧、降圧薬服用、などの危険

因子を調整した多変量解析から、糖化ヘモグロビン濃度と頸動脈硬化症の関連を明らかにした。関連する研究成果を論文発表した。本研究では「内臓脂肪が関与する遺伝子不安定性の存在」を明らかにする知見は得られなかった。縦断研究を含めた今後の更なる研究が期待される。

本研究により、生理的な内臓脂肪の量的および質的多型性への理解が深まるだけでなく、内臓脂肪症候群が遺伝子不安定性を介して、広く遺伝子関連病態へ影響を与えている事を明らかとする研究の萌芽的成果がえられた。

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23件)

1. Kusano Y, Crews DE, Iwamoto A, Sone Y, Aoyagi K, Maeda T, Leahy R. Allostatic load differs by sex and diet, but not age in older Japanese from the Goto Islands. *Ann Hum Biol.* 査読有り 2016;43(1):34-41. doi: 10.3109/03014460.2015.1013985.
2. Nishimura T, Arima K, Okabe T, Mizukami S, Tomita Y, Kanagae M, Goto H, Horiguchi I, Abe Y, Aoyagi K. Usefulness of chair stand time as a surrogate of gait speed in diagnosing sarcopenia. *Geriatr Gerontol Int.* 査読有り 2016. doi: 10.1111/ggi.12766.
3. Shimizu Y, Kadota K, Nakazato M, Noguchi Y, Koyamatsu J, Yamanashi H, Nagayoshi M, Nagata S, Arima K, Maeda T. Hemoglobin as a possible biochemical index of hypertension-induced vascular damage. *J Physiol Anthropol.* 査読有り 2016 28;35(1):4. doi: 10.1186/s40101-016-0085-7.
4. Ichinose K, Arima K, Umeda M, Fukui S, Nishino A, Nakashima Y, Suzuki T, Horai Y, Koga T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Tamai M, Nakamura H, Sato S, Origuchi T, Kawakami A. Predictors of clinical outcomes in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Cytokine.* 査読有り 2016;79:31-7. doi: 10.1016/j.cyto.2015.12.010.
5. Akahoshi E, Arima K, Miura K, Nishimura T, Abe Y, Yamamoto N, Oishi

- K, Masuzaki H, Aoyagi K. Association of maternal pre-pregnancy weight, weight gain during pregnancy, and smoking with small-for-gestational-age infants in Japan. *Early Hum Dev.* 査読有り 2016;92:33-6. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2015.10.022.
6. Ichinose K, Ushigusa T, Nishino A, Nakashima Y, Suzuki T, Horai Y, Koga T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Tamai M, Arima K, Nakamura H, Obata Y, Yamamoto K, Origuchi T, Nishino T, Kawakami A, Tsokos GC. Lupus Nephritis IgG Induction of Calcium/Calmodulin-Dependent Protein Kinase IV Expression in Podocytes and Alteration of Their Function. *Arthritis Rheumatol.* 査読有り 2016;68(4):944-52. doi: 10.1002/art.39499.
  7. Shimizu Y, Nakazato M, Sato S, Koyamatsu J, Yamanashi H, Nagayoshi M, Kadota K, Hayashida N, Yamasaki H, Kusano Y, Takamura N, Aoyagi K, Maeda T. Association between hemoglobin A1c and carotid atherosclerosis in rural community-dwelling elderly Japanese men. *J Physiol Anthropol.* 査読有り 2015; 34: 16. doi: 10.1186/s40101-015-0054-6.
  8. 6: Nishimura T, Arima K, Abe Y, Kanagae M, Mizukami S, Okabe T, Tomita Y, Goto H, Horiguchi I, Aoyagi K. Relationship Between Urinary Cross-Linked N-Telopeptide of Type-I Collagen and Heel Stiffness Index Measured by Quantitative Ultrasound in Middle-Aged and Elderly Men. *Medicine (Baltimore).* 査読有り 2015;94(44):e1797. doi: 10.1097/MD.0000000000001797.
  9. Tomita Y, Arima K, Kanagae M, Okabe T, Mizukami S, Nishimura T, Abe Y, Goto H, Horiguchi I, Aoyagi K. Association of Physical Performance and Pain With Fear of Falling Among Community-Dwelling Japanese Women Aged 65 Years and Older. *Medicine (Baltimore).* 査読有り 2015;94(35):e1449. doi: 10.1097/MD.0000000000001449.
  10. Suzuki T, Iwamoto N, Yamasaki S, Nishino A, Nakashima Y, Horai Y, Kawashiri SY, Ichinose K, Arima K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Miyamoto C, Osaki M, Ohyama K, Kuroda N, Kawakami A. Upregulation of Thrombospondin 1 Expression in Synovial Tissues and Plasma of Rheumatoid Arthritis: Role of Transforming Growth Factor-1 toward Fibroblast-like Synovial Cells. *J Rheumatol.* 査読有り 2015;42(6):943-7. doi: 10.3899/jrheum.141292.
  11. Ichinose K, Arima K, Ushigusa T, Nishino A, Nakashima Y, Suzuki T, Horai Y, Nakajima H, Kawashiri SY, Iwamoto N, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Motomura M, Kawakami A. Distinguishing the cerebrospinal fluid cytokine profile in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus from other autoimmune 査読有り neurological diseases. *Clin Immunol.* 2015;157(2):114-20. doi: 10.1016/j.clim.2015.01.010.
  12. Nakamura H, Takahashi Y, Yamamoto-Fukuda T, Horai Y, Nakashima Y, Arima K, Nakamura T, Koji T, Kawakami A. Direct infection of primary salivary gland epithelial cells by human T lymphotropic virus type I in patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 査読有り 2015;67(4):1096-106. doi: 10.1002/art.39009.
  13. Shimizu Y, Nakazato M, Sekita T, Kadota K, Miura Y, Arima K, Yamasaki H, Goto H, Takamura N, Aoyagi K, Maeda T. Height and drinking status in relation to risk of anemia in rural adult healthy Japanese men: the Nagasaki Islands study. *Aging Male.* 査読有り 2015;18(2):100-5. doi: 10.3109/13685538.2014.942841.
  14. Shimizu Y, Sato S, Koyamatsu J, Yamanashi H, Nagayoshi M, Kadota K, Tamai M, Arima K, Yamasaki H, Kusano Y, Takamura N, Maeda T. Associations between renal impairment and anemia in older, rural Japanese men: the Nagasaki Island study. *J Physiol Anthropol.* 査読有り 2014;33:7. doi: 10.1186/1880-6805-33-7.
  15. Yamamoto N, Abe Y, Arima K, Nishimura T, Akahoshi E, Oishi K, Aoyagi K. Mental health problems and influencing factors in Japanese women

- 4 months after delivery. *J Physiol Anthropol.* 査読有り 2014 29;33:32. doi: 10.1186/1880-6805-33-32.
16. Tamai M, Kita J, Nakashima Y, Suzuki T, Horai Y, Okada A, Koga T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Arima K, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Fukushima A, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A. Combination of MRI-detected bone marrow oedema with 2010 rheumatoid arthritis classification criteria improves the diagnostic probability of early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 査読有り 2014 ;73(12):2219-20. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205074.
17. Shimizu Y, Sato S, Koyamatsu J, Yamanashi H, Nagayoshi M, Kadota K, Tamai M, Arima K, Yamasaki H, Kusano Y, Takamura N, Maeda T. Associations between renal impairment and anemia in older, rural Japanese men: the Nagasaki Island study. *J Physiol Anthropol.* 査読有り 2014;33:7. doi: 10.1186/1880-6805-33-7.
18. Iwanaga N, Arima K, Terada K, Ueki Y, Horai Y, Suzuki T, Nakashima Y, Kawashiri SY, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Aoyagi K, Kawakami A, Origuchi T. Risk factors of adverse events during treatment in elderly patients with rheumatoid arthritis: an observational study. *Int J Rheum Dis.* 査読有り 2014 10. doi: 10.1111/1756-185X.12348.
19. Mizukami S, Abe Y, Tsujimoto R, Arima K, Kanagae M, Chiba G, Aoyagi K. Accuracy of spinal curvature assessed by a computer-assisted device and anthropometric indicators in discriminating vertebral fractures among individuals with back pain. *Osteoporos Int.* 査読有り 2014;25(6):1727-34. doi: 10.1007/s00198-014-2680-y.
20. Shimizu Y, Nakazato M, Sekita T, Kadota K, Arima K, Yamasaki H, Takamura N, Aoyagi K, Maeda T. Association between the hemoglobin levels and hypertension in relation to the BMI status in a rural Japanese population: the Nagasaki Islands Study. *Intern Med.* 査読有り 2014;53(5):435-40.
21. Kawashiri SY, Arima K, Suzuki T, Nakashima Y, Horai Y, Okada A, Tamai M, Nakamura H, Kawakami A. Presence of ultrasound subclinical synovitis and increment of serum vascular endothelial growth factor in a patient with rheumatoid arthritis achieved in sustained clinical remission by treatment with adalimumab and methotrexate. *Mod Rheumatol.* 査読有り 2014;24(4):681-4. doi: 10.3109/14397595.2013.874736.
22. Shimizu Y, Sato S, Koyamatsu J, Yamanashi H, Tamai M, Kadota K, Arima K, Yamasaki H, Takamura N, Aoyagi K, Maeda T. Subclinical carotid atherosclerosis and hyperuricemia in relation to renal impairment in a rural Japanese population: the Nagasaki Islands study. *Atherosclerosis.* 査読有り 2014;233(2):525-9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.033.
23. Kawashiri SY, Suzuki T, Nakashima Y, Horai Y, Okada A, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Arima K, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A. Ultrasonographic examination of rheumatoid arthritis patients who are free of physical synovitis: power Doppler subclinical synovitis is associated with bone erosion. *Rheumatology (Oxford).* 査読有り 2014;53(3):562-9. doi: 10.1093/rheumatology/ket405.

〔学会発表〕(計 1件)

K. Arima, T. Nishimura, Y. Abe, K. Aoyagi, LONGITUDINAL ASSOCIATIONS BETWEEN PAINFUL KNEE OSTEOARTHRITIS AND DIFFICULTIES IN PHYSICAL FUNCTIONING AMONG COMMUNITY-DWELLING WOMEN, EULAR2015, 2015年06月13日-2015年06月15日, Rome (Italy)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称：  
 発明者：  
 権利者：  
 種類：  
 番号：  
 出願年月日：  
 国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1)研究代表者

草野 洋介 (KUSANO Yosuke)  
長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・  
客員研究員  
研究者番号：70325637

##### (2)研究分担者

安部 恵代 (ABE Yasuyo)  
長崎大学・医歯薬学総合研究科・准教授  
研究者番号：90372771  
有馬 和彦 (ARIMA Kazuhiko)  
長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・  
講師  
研究者番号：30423635  
西村 貴孝 (NISHIMURA Takayuki)  
長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・  
助教  
研究者番号：80713148