

令和元年6月17日現在

機関番号：15201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K00873

研究課題名(和文) 高齢者の健康長寿を目指した栄養学的検討 ～食行動を介した遺伝子多型の影響～

研究課題名(英文) Nutritional study aimed at extension of healthy life expectancy for elderly people

研究代表者

山崎 雅之 (Yamasaki, Masayuki)

島根大学・学術研究院人間科学系・准教授

研究者番号：60379683

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：大規模なゲノムワイド関連解析(GWAS)で見つかった肥満をはじめとする生活習慣病に大きく関わる遺伝子多型は、中枢神経で働き、食行動に関連している可能性が考えられるものが多い。我々もこれらの遺伝子多型と肥満、肥満関連疾患の関係は報告してきたが、食行動、栄養摂取に関する知見を得るに至っていない。そこで我々は中枢神経で作用する遺伝子の多型と栄養素摂取割合、肥満および肥満関連疾患の関連を解析した。CNR1多型、MC4R多型の肥満者の多い遺伝子グループで栄養摂取割合や総エネルギー摂取量に違いがみられた。今回の結果は、遺伝子の影響を排除可能な食生活、栄養指導を考慮する上で基礎となると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

健康日本21(二次)では、高齢社会を見据えて、健康寿命の延長を目指しており、栄養(適正な量と質の食事)の重要性を挙げている。しかし、これまで公表された報告では、日本、外国ともに共通して、断面研究での食事摂取頻度(栄養素割合)調査が多く、食事と健康の因果関係が明確でない。また、肥満、メタボリックシンドローム罹患者の減少を目指しているが、男性の中高年では未だに約30%が肥満である。地域住民を対象として高齢者に焦点を当て、健康寿命の延伸を見据えた栄養学的検討も非常に少ない。本研究では、食行動を中心として、遺伝子の影響を考慮した、さらには遺伝子の影響を排除可能な食生活、栄養指導に貢献できる。

研究成果の概要(英文)：Obesity and obesity-related diseases related genetic polymorphisms that have been found in large-scale genome-wide association studies (GWAS) work in the central nervous system and are considered to be related to eating behavior (such as hyperphagia, abnormal eating between meal and abnormal food rhythm). We have also reported the relation between these genetic polymorphisms and obesity or obesity-related diseases from cross sectional studies and intervention studies, but we have not yet obtained knowledge on relation between genetic polymorphisms and eating behavior. Therefore, we analyzed the association between genetic polymorphisms effect on the central nervous system, nutrient intake rates, obesity or obesity-related diseases. We found that differences in nutrient intake rate among CNR1 gen polymorphism groups, and in total energy intake among MC4R gene polymorphism groups.

研究分野：衛生学

キーワード：栄養摂取割合 食事調査 中枢神経 食行動 遺伝子多型 肥満および肥満関連疾患 コホートベース
ラインデータ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年のゲノムワイド関連解析では、日本人、アジア人(中国、韓国)、欧米人の肥満、肥満関連疾患(糖尿病など)に共通して、中枢神経(Central nervous system: CNS)で食行動に関与している遺伝子の多型の関与が数多く報告されている(Nature. 2000; 404:661-71, Nat Genet. 2008;40:768-75)。これらの遺伝子の多型は既知の遺伝子より非常に強力な因子として肥満に関係していることが報告されている。

申請者もコホート研究(島根スタディ)、教育介入研究で、CNR1(カンナビノイド受容体1)やMC4R(メラノコルチン4受容体)などの中枢神経で作用する遺伝子の多型が肥満、肥満関連疾患に関わっていることを明らかにしてきた(Yamasaki et.al, Nutr Res Pract (2015), J Atheroscler Thromb (2012), Endocr Res (2014))。

健康日本 21(二次)では、高齢社会を見据えて、健康寿命の延長を目指しており、栄養(適正な量と質の食事)の重要性を挙げている。しかし、これまで公表された報告では、日本、外国とも共通して、断面研究での食事摂取頻度(栄養素割合)調査が多く、食事と健康の因果関係が明確でない。遺伝子多型、食行動、肥満の3項目を含めた報告も非常に少ない。また、地域在住の高齢者に焦点を当て、健康寿命の延伸を見据えた栄養学的検討も十分ではない。

2. 研究の目的

これまで申請者のグループは、近似した遺伝的背景をもつ日本人、韓国人、モンゴル人を対象とした民族比較研究を実施してきた。(Shiwaku, Yamasaki et.al, Lancet (2004), Eur J Clin Invest. (2004), Clinica Chimica Acta (2005))。日本人や韓国人では肥満と糖・脂質代謝異常との関係は欧米人と異なっていることが明らかであり、炭水化物の多食が高中性脂肪血症等の脂質代謝異常と脂肪肝(NASH, NAFLD)に寄与していることが考えられた。また、地域住民を対象とした教育介入研究では、肥満、肥満関連遺伝子の多型とBMI変化、糖・脂質代謝パラメータの関係が明らかになった(Mutombo, Yamasaki et.al, Genet Test Mol Biomarkers. (2013), J Lipid Res.(2009), Shimane J Med Sci. (2012), J Rural Med.(2012), 日農医誌(2008))。

以上の研究結果およびゲノムワイド関連解析、メタ解析で示唆されたCNS発現遺伝子と肥満の関連から、申請者はCNS発現遺伝子の多型は食欲、食行動を介して肥満に寄与しているという仮説を立て、検証することを本件研究の目的とした。このメカニズムが解明されれば、肥満関連遺伝子の影響を排除可能な食行動を中心とした介入方法の確立にも繋がる。

3. 研究の方法

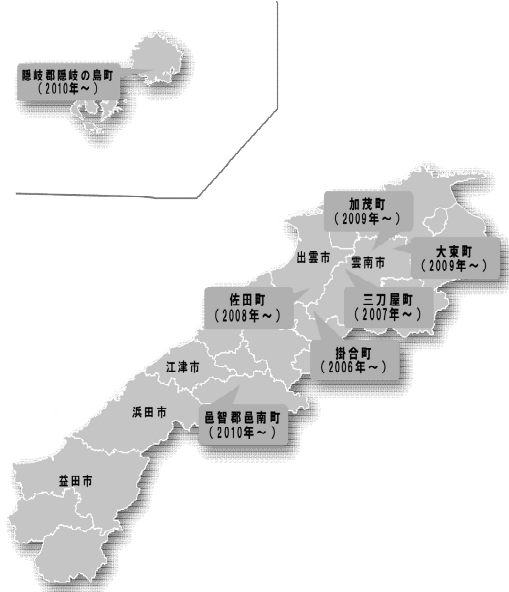
島根スタディは、2006年から2011年にかけて島根県内の各市町村自治体と協力してコホート研究のベースライン調査を実施してきた。平成27年度(2015年度)からは9-11年目の追跡調査を予定している。

調査項目：問診(既往歴、現病歴、服薬状況) 体格指標、血圧、
血液生化学検査、生活習慣調査(運動、仕事内容等)
食事調査(食物摂取頻度等)

本研究では、島根スタディの研究参加同意者のコホート追跡調査として、食事調査、肥満および肥満関連疾患(糖尿病、脂質異常症、高血糖症など)の疾患情報の収集、血液生化学検査を行う。遺伝子多型解析では、中枢神経で作用していると考えられている遺伝子の多型を解析する。遺伝子多型、食行動、肥満および肥満関連疾患の3者のデータを連結し、

- 1) 遺伝子多型と食行動の解析、
- 2) ベースラインと追跡調査時の食事内容と肥満、肥満関連疾患の発症の解析、
- 3) ベースラインから追跡調査まで健康であった研究参加同意者の食行動を明らかにし、遺伝子

島根CoHREスタディの調査地域



多型の影響も明らかにする。

以上の結果を総合的に解釈し、健康長寿の延伸に貢献する食生活を考える。

4. 研究成果

(1) CNR1 多型 (rs806368) と栄養摂取

内因性カナビノイドシステム (ECS) の因子であるカナビノイドレセプター-1 (CNR1) は、麻薬成分、delta-9-tetrahydrocannabinol (9-THC) のレセプターとして発見されたが、近年になって CNR1 多型 (rs806368) が白人で肥満との関係が報告されていた。過去の研究で、我々は日本人男性でも同様に CNR1 多型 rs806368 の CC 遺伝子型をもつ集団は、TT+TC 遺伝子型をもつ集団と比較して、BMI、腹囲、収縮期血圧が有意に高値であったこと、また肥満者 (BMI > 25) の割合も有意に高く、オッズ比も 1.7 (CI95% 1.1-2.6, P=0.01) であったこと、女性でも統計学的な有意差は認められなかったものの、同様の傾向が確認されたことを報告した。本研究では、遺伝子多型データ、肥満 (BMI) および関連疾患の状況、さらに食事摂取頻度 (栄養素割合) 調査データを連結して解析を行った。図 2 に示すように分散分析による 3 群間の比較で統計学的有意差が確認された (ANOVA P=0.016)。さらに年齢、脂質異常症、高血圧症を調整した共分散分析でも、統計学的有意差が確認された (ANCOVA P<0.01)。さらに、表 1 に示すように 3 群間での栄養摂取量、栄養摂取割合の比較でも、違いがみられた。

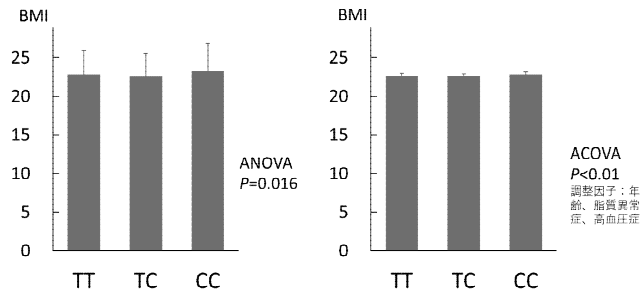


図2 CNR1 多型 rs806368 と BMI

表 1. CNR1 多型 rs806368 と摂取栄養

	TT (n=221)	TC (n=429)	CC (n=191)	P*
総エネルギー (kcal)	2053±489	2044±504	2041±527	NS
タンパク質 (g)	72.4±19.7	70.2±17.1	71.4±19.0	NS
脂質 (g)	50.6±15.0	53.0±15.9	52.1±16.7	NS
炭水化物 (g)	308.9±80.5	297.6±80.2	302.5±85.6	NS
タンパク質比 (%)	14.2±2.1	13.9±2.1	14.2±2.3	NS
脂質比 (%)	22.4±5.2	23.7±5.6	23.3±5.8	< 0.05
炭水化物比 (%)	60.2±6.6	58.3±7.4	59.3±7.3	< 0.01

P*: ANCOVA, adjusted for age, gender and BMI (body mass index)

(2) MC4R 多型 (rs17782313) と栄養摂取

メラノコルチン 4 レセプター (MC4-R) は中枢神経に広く発現しているが、視床下部、脳幹はその発現量が最も多く、エネルギー代謝調節をはじめとする多くの生理作用を有している。POMC から翻訳後プロセッシングを受けて生成されるメラノコルチンのうち、 α -MSH は MC4R に対するもっとも重要な内因性のアゴニストであると考えられている。脂肪細胞由来ホルモンのレプチンは、視床下部でレプチン受容体に結合することにより摂食抑制とエネルギー消費亢進をもたらす抗肥満ホルモンとして知られている。MC4R は中枢神経系に発現し、食欲抑制ホルモンであるレプチンのシグナルの下流に存在するため、食欲やエネルギー代謝調節に密接にかかわるとされている。しかしながら、MC4R 発現ニューロンがどのような神経回路を介して食欲抑制に機能しているのかは不明である。我々は、MC4R 多型 rs17782313 と栄養摂取割合を検討することで、中枢神経系での MC4R が食事内容に及ぼす影響を検討した。

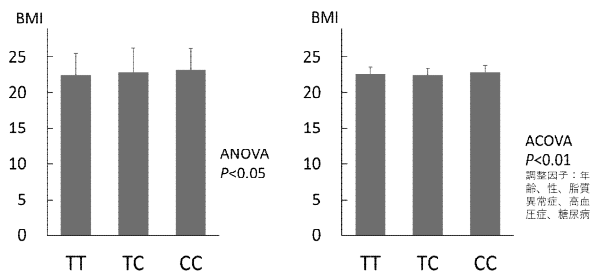


図3 MC4R 多型 rs17782313 と BMI

表 2. MC4R 多型 rs17782313 と摂取栄養

	TT (n=502)	TC (n=239)	CC (n=51)	P*
総エネルギー (kcal)	2014 ± 482	2092 ± 486	2193 ± 663	< 0.01
タンパク質 (g)	70.1 ± 17.9	71.8 ± 17.4	74.5 ± 20.3	NS
脂質 (g)	51.9 ± 15.0	52.5 ± 15.3	56.4 ± 21.1	NS
炭水化物 (g)	297.0 ± 78.8	307.9 ± 83.7	319.8 ± 91.1	NS
タンパク質比 (%)	14.1 ± 2.21	13.9±2.2	13.8 ± 2.0	NS
脂質比 (%)	23.5 ± 5.7	22.9 ± 5.5	23.2 ± 5.5	NS
炭水化物比 (%)	59.1 ± 7.3	58.8 ± 7.4	58.9 ± 6.3	NS

P*: ANCOVA, adjusted for age, gender and BMI (body mass index)

MC4R 多型 rs17782313 の CC 遺伝子型をもつ集団は、図 3 に示すように TT、TC 遺伝子型をもつ集団と比較して、BMI が有意に高値であった。この傾向は、年齢、性、生活習慣（喫煙、アルコール、運動習慣など）脂質異常症、高血圧症、糖尿病を調整した共分散分析でも、確認された。さらに、HDL-コレステロール、中性脂肪（TG）、HbA1c も有意に高値であった。表 2 に示すように栄養摂取割合の比較では、BMI が高値傾向にある CC 遺伝子型をもつ集団の総摂取エネルギーが有意に高値であることが確認された。さらに、総摂取エネルギーに影響をおよぼす因子の推定（重回帰分析）でも、MC4R rs17782313 多型の影響が推定された。

表3.総摂取エネルギーに影響をおよぼす因子の推定

	調整済み R ²	F	β	P	(VIF)
	0.226	11.09		<0.001	
年齢			0.044	0.48	1.395
性別			-0.477	<0.001	1.728
BMI			0.064	<0.001	1.045
運動時間			-0.087	0.11	1.034
喫煙習慣			0.058	0.42	1.823
ストレス			0.113	0.02	1.139
MC4R rs17782313			0.118	0.05	1.040

(3) 中枢神経ではなく、主に消化器での作用が認められる遺伝子の影響

今後の中枢神経で影響を及ぼす遺伝子と中枢神経ではなく主に消化器（肝臓等）で影響する遺伝子の比較の為、肝臓等の脂質代謝、糖代謝に関与が認められている遺伝子多型についても、検討を行った。今回、ApoAV 遺伝子、ACE 遺伝子等の検討を行ったが、脂質代謝、糖代謝に関しての違いは認められたもの、栄養摂取データでの解析では有意な差は確認されなかった。これは、サンプルサイズや今回解析できた遺伝子多型データ数による影響を含んでいることが考えられた。

(4) まとめ

本研究では、中枢神経で作用するカナビノイドレセプター1 (CNR1)、メラノコルチン 4 レセプター (MC4-R) の多型と栄養摂取割合を中心に解析を行った。我々も含め、これまでにこのような遺伝子多型が肥満に及ぼす影響を明らかにしてきたが、今回のようにエネルギー、栄養素摂取割合を絡めて解析を行った報告は非常に少ない。これは、栄養調査の難しさ（費用、バイアス、人的労力）が大きく制限していると考えられる。今回の結果は、今後の遺伝子の影響を考慮した、さらには遺伝子の影響を排除可能な食生活、栄養指導を考慮する上で基礎となる解析であると考えられた。また、食事指導には、今回の解析に使用した栄養摂取割合だけでなく、食行動も重要である。食行動の中には、摂食行動異常として代理摂食、過食：自己制御できていない過食、リズム異常、食べ方（早食い）、異常な高カロリー食の嗜好などがある。今後はこのような摂食行動異常、その原因となる環境要因、心理的要因（ストレスなど）、遺伝子要因を合わせて解析することが必要となる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 4 件)

(1) Yamasaki M, Mutombo PB, Iwamoto M, Nogi A, Hashimoto M, Nabika T, Shiwaku K. The interaction of Apolipoprotein A5 gene promoter region T-1131C polymorphism (rs12286037) and lifestyle modification on plasma triglyceride levels in Japanese. *Nutr Res Pract.* 2015;9(4):379-384.

(2) Ferdaus SI, Kohno K, Hamano T, Takeda M, Yamasaki M, Isomura M, Shiwaku K, Nabika T. Altitudes of residential areas affect salt intake in a rural area in Japan: a Shimane CoHRE Study. *Hypertens Res.* 2015 ; 38(12):895-898.

(3) Ito T, Takeda M, Hamano T, Kijima T, Yamasaki M, Isomura M, Yano S, Shiwaku K, Nabika T. Effect of salt intake on blood pressure in patients receiving antihypertensive therapy: Shimane CoHRE Study. *Eur J Intern Med.* 2016;28:70-73

(4) Notsu Y, Yano S, Takeda M, Yamasaki M, Isomura M, Nabika T, Nagai A. Association of High-Density Lipoprotein Subclasses with Carotid Intima-Media Thickness: Shimane CoHRE Study. *J Atheroscler Thromb.* 2018 ;25(1): 42-54.

〔学会発表〕(計 6 件)

(1) 山崎雅之, Mutombo BPB, 武田美輪子, 磯村実, 並河徹, 塩飽邦憲. 食行動における肥満関連遺伝子多型の影響. 日本 DNA 多型学会第 27 回学術集会. 松江. 2018. 12/5-7.

(2) 山崎雅之, 塩飽邦憲. apoA5 T-1131C 多型 (rs662799) と生活習慣改善が血漿中性脂肪に

及ぼす影響. 日本 DNA 多型学会第 27 回学術集会. 松江.2018.12/5-7.

(3) Masayuki Yamasaki, Shozo Yano, Miwako Takeda, Tsuyoshi Hamano, Kunie Kohno, Shimane CoHRE study members, Kuninori Shiwaku. Prevalence of diseases among agricultural workers in rural areas of Japan: Shimane CoHRE study. The 20th International Congress of the International Association of Rural Health and Medicine (IARM), Tokyo, Japan, October 10th-12th, 2018

(4) 山崎雅之, 矢野彰三, 濱野強, 武田美輪子, 塩飽邦憲. 中枢神経 (Central nervous system) で局在が認められる因子の遺伝子多型が肥満と食行動に及ぼす影響. 第 65 回日本農村医学会学術総会. 三重.2016.10/27-28

(5) Yamasaki Masayuki, Mutombo PBW Bitadi, Iwamoto Mamiko, Nogi Akiko, Shiwaku Kuninori. The interaction of lifestyle modification and Apolipoprotein A5 gene polymorphism on plasma triglyceride levels in Japanese employee. International Society of Environmental Epidemiology Asia Chapter Conference (ISEE-AC2016), Hokkaido, Japan, June 26th-29th, 2016,

(6) 山崎雅之, 塩飽邦憲. 野菜にお多く含まれるケルセチン配糖体の生活習慣病予防効果. 第 64 回日本農村医学会学術総会. 秋田. 2015.10/22-23.

〔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：
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：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

https://www.cohre.jp/operation_policy/

<https://www.shimane-u.ac.jp/education/faculty/ningen/>

<https://www.hmn.shimane-u.ac.jp/health-science/>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：矢野 彰三

ローマ字氏名：(Yano, Shozo)

所属研究機関名：島根大学

部局名：医学部

職名：准教授

研究者番号 (8 桁)：80403450

研究分担者氏名：磯村 実
ローマ字氏名：(Minoru, Isomura)
所属研究機関名：島根大学
部局名：人間科学部
職名：教授
研究者番号(8桁): 40272497

(2)研究協力者

研究協力者氏名：塩飽 邦憲
ローマ字氏名：(Shiwaku, Kuninori)

研究協力者氏名：並河 徹
ローマ字氏名：(Nabika, Toru)

研究協力者氏名：武田 美輪子
ローマ字氏名：(Takeda, Miwako)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。