

平成 22 年 4 月 12 日現在

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2007～2008

課題番号：19590595

研究課題名 (和文) 生活習慣関連遺伝要因とメタボリックシンドロームに関する予防医学的研究

研究課題名 (英文) Preventive studies on lifestyle-related genetic factors and development of metabolic syndrome.

研究代表者

竹下 達也 (TAKESHITA TATSUYA)

和歌山県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：20150310

研究成果の概要：大企業男性労働者 731 名を対象として、アルコール感受性および肥満に関連する遺伝要因と生活環境要因との交互作用による健康度への影響を検討した。アルコール感受性に強く関連する ALDH2 遺伝子型以外に ADH1B 遺伝子型も飲酒時の顔面紅潮および飲酒頻度に有意に関連することが示唆された。また ALDH2 遺伝子型と飲酒の交互作用により血清コレステロール値が影響を受けることが示唆された。さらに、内臓脂肪面積が大きく、 β 3ADR が変異型の群において、運動習慣のない人は、ある人よりも肝機能指標の値が高い傾向が示唆された。

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2008年度	1,700,000	510,000	2,210,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：肥満、内臓脂肪、遺伝子、生活習慣、飲酒、予防

1. 研究開始当初の背景

(1) わが国においては近年男性を中心として肥満者の顕著な増加傾向が続いており、今後の糖尿病合併症や循環器疾患の罹患率増加が懸念されている。2001年の米国のコレステロール管理プログラム(NCEP)において、コレステロール以外の循環器疾患危険因子の重要性が指摘され、危険因子の集積状態をメタボリックシンドローム(MS)と呼ぶことが提案された。MSにおいては、インスリン抵抗性を基盤に、脂質異常、高血糖、高血圧

などの病態を呈する。その上流には肥満、とくに内臓脂肪の蓄積があると考えられている。

またMSと並んで肥満と関連が深いのが、脂肪肝、非アルコール性肝炎(NASH)等の肝障害である。わが国では、1人あたりの飲酒量は横ばいになってきたが、肥満の増加に伴い、肥満に起因する肝障害の重要性が高まっている。NASHは、アルコール性肝炎(ASH)と病理組織学的に非常に類似した病態を示すといわれている。従って、飲酒と肥満が、M

Sと肝障害に及ぼす影響を、関連の遺伝要因を含めて包括的に解析することは大きな意義を有する。

(2) 飲酒の健康影響に関しては、日本人においてはアルデヒド脱水素酵素 ALDH2 あるいはアルコール脱水素酵素 ADH1B 等の遺伝子型により様々な健康影響の受け方に差があることが明らかにされてきている。MSとこれらの飲酒関連多型との関係についてはまだ十分に地検が集積されているとは言えない。

(3) 肥満に関連するとされる遺伝子型も多数報告されているが、これらの遺伝要因と生活習慣との交絡影響に関しての集団における知見はまだ十分に集積しているとは言えない状況にある。

2. 研究の目的

事業所労働者の中で、本研究に同意の得られた人を対象として、以下のような調査・測定を行う。

- (1) 生活習慣、心理的ストレス、精神的健康度等について質問紙調査により情報を得る。
- (2) アルコール感受性および肥満に関連する遺伝子型の解析を行う。
- (3) 内臓脂肪量や健診時の身体的健康度の解析を行う。
- (4) 主要なアディポカインなど生理活性物質の測定を行う。
- (5) これらの調査測定項目間の相互関係について断面における統計解析を行う。
- (6) 調査開始時点以後の循環器疾患あるいはその他生活習慣関連疾患の罹患状況と上記諸項目との関連性に関する追跡研究を行う。

3. 研究の方法

- (1) ある大規模事業所の労働者に対して健診時に本研究の概要と意義について文書による説明を行い参加の同意の得られた 731 人を対象として以下の調査と測定を行った。本調査研究に関しては、研究開始前に和歌山県立医科大学の遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会に申請し承認を得た。
- (2) 生活習慣、心理的ストレス、精神的健康度については、自記式質問紙調査票に回答してもらう方法により情報を得た。
- (3) 遺伝子型の解析については、提供を受けた全血より DNA 試料の抽出を行い、PCR の鋳型とした。PCR による増幅の後、RT-PCR 法、あるいは PCR-RFLP 法等により遺伝子型の同定を行った。
- (4) 内臓脂肪量の測定は、同意の得られた人を対象として腹部 CT を用いて断面における内臓脂肪面積の測定を行った。また通常の健診項目に加えて、高感度 CRP

の測定を行った。

- (5) アディポカインの主要なものについて、ELISA 法を用いて測定を行った。
- (6) 追跡研究はまだ緒についたばかりであるが、今後事業所の健康管理部で把握する疾患の罹患率との解析を順次進めていく予定である。

4. 研究成果

- (1) アルコール感受性関連遺伝子型とアルコール感受性、飲酒行動等の関連性

アルコール感受性に最も強く影響するアルデヒド脱水素酵素 ALDH2 およびアルコール脱水素酵素 ADH1B について、対象者全員の遺伝子型の決定を行った。遺伝子型頻度については、すでに日本人集団において報告されている頻度とほぼ同様の結果になった。アルコール感受性の最も特徴的な症状である飲酒時の顔面紅潮について、ALDH2 遺伝子型とともに ADH1B 遺伝子型も軽度に関連していることが示唆された。さらに、飲酒頻度についても、ALDH2 遺伝子型のみでなく、ADH1B 遺伝子型も、とくに ALDH2 変異型において関連していることが示唆された。ADH1B 遺伝子型はわれわれの以前の別の集団における研究では飲酒行動にほとんど影響を与えないことがわかっており、今後さらに検討が必要と思われる。ADH1B 遺伝子型は、アルコール依存症の発症には強く関連していることが明らかになっており、この遺伝子型の健康度に与える影響に関するさらなる検討の重要性が示唆された。

- (2) ALDH2 遺伝子型、飲酒行動と血清脂質値との関連性

対象者の中で、問診票の記入が不完全であった人、高血圧、糖尿病、高脂血症、心疾患、脳血管疾患の薬を内服している人を除き、HBs 抗原と HCV 抗体が陰性で GOT と GPT の値が 100 [IU/ml] 未満であった男性 451 人 (年齢の平均±標準偏差: 52.7±5.4 歳) を対象とした。解析は、ALDH2 遺伝子型が *1/*1 型 (254 人) と *1/*2 型 (154 人) の 2 群に分けて以下のことを行った。(1) 血中総コレステロール値・中性脂肪値・HDL-コレステロール値・LDL-コレステロール値 [mg/dl]、GPT 値 [IU/ml] のそれぞれに対する飲酒量 [合/週] の単回帰分析と、(2) 年齢、Body Mass Index (BMI)、飲酒量 [合/週]、HDL-コレステロール値を独立変数、LDL-コレステロール値を従属変数とした重回帰分析を行った。さらに、(3) ALDH2 の *1/*2 型において、年齢、Body Mass Index (BMI)、飲酒量 [合/週]、HDL-コレステロール値、LDL-コレステロール値を独立変数、GPT 値を従属変数とした重回帰分析も行った。

【結果】(1)ALDH2 の*1/*1 型において有意な関連が認められた項目の回帰係数(p 値)はそれぞれ、HDL-コレステロール値：0.91 ($p < 0.0001$)、LDL-コレステロール値：-0.85 ($p = 0.021$)であった。また、ALDH2 遺伝子型が*1/*2 型において有意な関連が認められた項目の回帰係数(p 値)はそれぞれ、HDL-コレステロール値：0.98 ($p < 0.0001$)、LDL-コレステロール値：-1.17 ($p = 0.007$)、GPT 値：-0.63 ($p = 0.002$)であった。(2) ALDH2 遺伝子型が*1/*1 型において有意な関連が認められた項目の偏回帰係数(p 値)は、BMI：2.689 ($p = 0.002$)で、飲酒量と LDL-コレステロール値との間に有意な関連を認めなかった。また、ALDH2 遺伝子型が*1/*2 型において有意な関連が認められた項目の偏回帰係数(p 値)は、飲酒量：-0.96 ($p = 0.031$)であり、LDL-コレステロール値との間に負の相関を認めた。(3) 有意な関連が認められた項目の偏回帰係数(p 値)はそれぞれ、BMI：2.16 ($p < 0.0001$)、飲酒量：-0.52 ($p = 0.009$)であり、今回の解析においても、飲酒量と GPT の間に負の相関を認めた。

このように今回の解析においては、ALDH2 が*1/*2 型の人々の飲酒量と LDL-コレステロール値との間に負の相関を認めた。今後その背景について詳細な解析を行う必要があると考えられた。

(3) $\beta 3$ アドレナリン受容体遺伝子型別の内臓脂肪面積、運動習慣と肝機能検査値との関連性についての解析

肥満に関連する遺伝子型の中で代表的なもの1つである $\beta 3$ アドレナリン受容体 ($\beta 3$ ADR) 遺伝子型と、内臓脂肪面積、運動習慣などの環境要因が身体的健康度に与える影響について解析を行った。

過去に内臓脂肪面積を測定していない人、高脂血症の薬を内服している人、HBs 抗原または HCV 抗体が陽性であった人を除外した、男性 431 人 (年齢の平均 \pm 標準偏差：52.3 \pm 5.8 歳) を対象とした。内臓脂肪面積は、腹部 CT スキャンで測定した内臓脂肪の臍高の断面積を用いた。統計解析は、(1) 内臓脂肪面積 [mm^2] で 9600 未満と以上の 2 群、 $\beta 3$ ADR で TT 型、TA 型の 2 群に分けた計 4 群で、運動習慣 (週 1 回以上の 30 分以上の全身運動) がない人 (232 人) とある人 (191 人) の GOT 値・GPT 値・ γ -GTP 値・[IU/ml] のそれぞれを比較した。(2) 内臓脂肪面積が 9600 以上で、 $\beta 3$ ADR が TT 型、TA 型の 2 群において、年齢、BMI、飲酒量 [合/週]、運動習慣を独立変数、GOT 値・GPT 値のそれぞれを従属変数とした重回帰分析を行った。

【結果】(1) 内臓脂肪面積が 9600 以上、 $\beta 3$ ADR が TA 型の群において、運動習慣の

ない人 (17 人) は、ある人 (13 人) よりも GOT 値・GPT 値が共に高い傾向であった。運動習慣のない人、ある人の GOT 値 (幾何平均；幾何標準偏差)、GPT 値 (幾何平均；幾何標準偏差) は、それぞれ 36.3；1.34、25.1；1.38 ($p = 0.003$)、53.7；16.9、28.8；16.2 ($p = 0.002$)。(2) 内臓脂肪面積が 9600 以上、 $\beta 3$ ADR が TA 型の群において、年齢と GPT 値の間に負の相関を認めた。 ($p = 0.020$) 内臓脂肪面積が 9600 以上、 $\beta 3$ ADR が TA 型の群において、運動習慣のない人は、ある人よりも GOT 値・GPT 値が共に高い傾向であった。それぞれ、 $p = 0.054$ 、 $p = 0.219$ であった。

以上の結果より、内臓脂肪面積が 9600 以上、 $\beta 3$ ADR が TA 型の群において、運動習慣のない人は、ある人よりも GOT 値・GPT 値が共に高い傾向が示唆された。しかし、今回の対象人数は比較的少人数であったため、今後さらに検討していく必要があると思われる。

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 15 件)

- ① Nishida N, Tanaka M, Sekine S, Takeshita T, Nakayama K, Morimoto K, Shizukuishi S, Association of ALDH2 Genotypes with Periodontitis Progression, J Dental Res, 査読有、89 巻、2010、138-142
- ② Sato K, Umemura T, Tamura T, Kusaka Y, Aoyama K, Ueda A, Harada K, Minamoto K, Otsuki T, Yamashita K, Takeshita T, Shibata E, Dobashi K, Kameo S, Miyagawa M, Kaniwa M, Endo Y, Yuta K, Skin sensitization study by quantitative structure-activity relationships (QSAR), AATEX, 査読有、14 巻、2009、940-946
- ③ Koizumi A, Harada KH, Eslami B, Fujimine Y, Hachiya N, Hirotsawa I, Inoue K, Inoue S, Koda S, Kusaka Y, Murata K, Omae K, Saito N, Shimbo S, Takenaka K, Takeshita T, Todoriki H, Wada Y, Watanabe T, Ikeda M, Paradoxical increases in serum levels of highly chlorinated PCBs in aged women in clear contrast to robust decreases in dietary intakes from 1980 to 2003 in Japan, Environ Health Prev Med, 査読有、14 巻、2009、235-246
- ④ Yanaoka K, Oka M, Yoshimura N, Deguchi H, Mukoubayashi C, Enomoto

- S, Maekita T, Inoue I, Ueda K, Utsunomiya H, Iguchi M, Tamai H, Fujishiro M, Nakamura Y, Tsukamoto T, Inada K, Takeshita T, Ichinose M、Preventive effects of etodolac, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, on cancer development in extensive metaplastic gastritis, a Helicobacter pylori-negative precancerous lesion, Int J Cancer、査読有、126 巻、2009、1467-1473
- ⑤ Yanaoka K, Oka M, Ohata H, Yoshimura N, Deguchi H, Mukoubayashi C, Enomoto S, Inoue I, Iguchi M, Maekita T, Ueda K, Utsunomiya H, Tamai H, Fujishiro M, Iwane M, Takeshita T, Mohara O, Ichinose M、Eradication of Helicobacter pylori prevents cancer development in subjects with mild gastric atrophy identified by serum pepsinogen levels, Int J Cancer、査読有、125 巻、2009、2697-2703
- ⑥ Nishio N, Kouda K, Nishio J, Nakamura H, Sonoda Y, Takeshita T、Smoking prevalence among dentists in Hyogo, Japan 2003, Ind Health、査読有、47 巻、2009、431-435
- ⑦ 池田敬子、羽野卓三、本山 貢、牟礼佳苗、竹下達也、高齢者におけるメンタルストレスへの反応性と運動習慣との関連性、日本循環器病予防学会誌、査読有、44 巻、2009、141-151
- ⑧ 松浦英夫、竹下達也、小中学生の心の健康と生活習慣・家庭環境、学校保健研究、49 巻、2008、417-424
- ⑨ 竹下達也、適正飲酒とは？節度ある適度な飲酒とは、どのくらいですか？、肥満と糖尿病、査読無、7 巻、2008、525-526
- ⑩ Yanaoka K, Oka M, Yoshimura N, Mukoubayashi C, Enomoto S, Iguchi M, Magari H, Utsunomiya H, Tamai H, Arii K, Yamamichi N, Fujishiro M, Takeshita T, Mohara O, Ichinose M、Risk of gastric cancer in asymptomatic, middle-aged Japanese subjects based on serum pepsinogen and Helicobacter pylori antibody levels, Int J Cancer、査読有、123 巻、2008、917-926
- ⑪ Yanaoka K, Oka M, Mukoubayashi C, Yoshimura N, Enomoto S, Iguchi M, Magari H, Utsunomiya H, Tamai H, Arii K, Ohata H, Fujishiro M, Takeshita T, Mohara O, Ichinose M、Cancer high-risk subjects identified by serum pepsinogen tests: outcomes after 10-year follow-up in asymptomatic middle-aged males, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev、査読有、17 巻、2008、838-845
- ⑫ Takahashi Y, Takano K, Suzuki M, Nagai S, Yokosuka M, Takeshita T, Saito A, Yasueda H, and Enomoto T、Two Routes for Pollen Entering Indoors; Ventilation and Clothes、J Invest Allergol Clin Immunol、査読有、18 巻、2008、382-388
- ⑬ 牟礼佳苗、竹下達也、森岡郁晴、有田幹雄、柿酢飲用による血中抗酸化能および尿中イソプロスタンレベルの変化、日本衛生学雑誌、査読有、62 巻、2007、32-38
- ⑭ 谷口明美、牟礼佳苗、竹下達也、看護師の深夜勤務前後の自覚症状に関連する諸要因、和歌山医学、査読有、58 巻、2007、60-68
- ⑮ 畑野富実、竹下達也、有田幹雄、山中順子、虚血性心疾患患者の経時的QOL変化に関連する要因、和歌山医学、査読有、58 巻、2007、126-132
- [学会発表] (計 5 件)
- ① 前田真也、牟礼佳苗、竹下達也、麦谷耕一、大畑 博、岩根幹能、木下藤寿、茂原 治、職域男性におけるALDH2 遺伝子多型別の飲酒量と血清脂質との関連性についての解析、第 81 回日本産業衛生学会、2008.6.、札幌市
- ② 牟礼佳苗、竹下達也、リコペンによるミスマッチ修復異常大腸癌由来細胞内の自然発生突然変異抑制効果について、第 78 回日本衛生学会総会、2008.3.、熊本市
- ③ 有田幹雄、高橋直子、淡路水須、岩田麻衣子、古家彩美、牟礼佳苗、中村千種、運動の血中抗酸化能および循環機能に及ぼす影響、第 18 回日本臨床スポーツ医学会学術集会、2007.11.、別府市
- ④ 牟礼佳苗、竹下達也、トマト由来リコペンがミスマッチ修復関連遺伝子発現に与える影響について、第 14 回日本がん予防学会・第 8 回日本がん分子疫学研究会・第 30 回日本がん疫学研究会合同大会、2007.7.、東京
- ⑤ 前田真也、牟礼佳苗、西尾信宏、竹下達也、麦谷耕一、大畑 博、岩根幹能、木下藤寿、茂原 治、健診受診者におけるALDH2 遺伝子多型と高感度CRPの関連性の解析、第 80 回日本産業衛生学会、2007.4.、大阪市
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
 竹下 達也 (TAKESHITA TATSUYA)
 和歌山県立医科大学・医学部・教授
 研究者番号：20150310

(2)研究分担者

牟礼 佳苗 (MURE KANAE)
和歌山県立医科大学・医学部・講師
研究者番号：90268491
西尾 信宏 (NISHIO NOBUHIRO)
和歌山県立医科大学・医学部・講師
研究者番号：00278631

(3)連携研究者

なし