

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 20 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25291103

研究課題名(和文) オセアニア集団における肥満・脂質代謝・糖代謝関連変異の探索と進化遺伝学的解析

研究課題名(英文) Polymorphisms associated with obesity/lipid metabolism/carbohydrate metabolism in Oceanic populations

研究代表者

大橋 順 (Ohashi, Jun)

東京大学・理学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：80301141

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,700,000円

研究成果の概要(和文)： Munda, Kusage, Rawakiに居住するソロモン人各25検体についてゲノムワイドSNP解析を行った。他集団のデータを併せて主成分分析を行い、ポリネシア集団の祖先は、東南アジア起源であり、メラネシアで原住民と混血した後、ポリネシア地域に拡散したことが示唆された。

食欲抑制作用をもつオレオイルエタノールアミン(OEA)は、脂肪酸アミド加水分解酵素(FAAH)によって分解される。オセアニア人694人を解析したところ、rs324420-CはBMIの増加と有意に関連していた。FAAHによるOEAの分解が促進することが、オセアニア集団において過食による肥満増加をもたらしている可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)： Analysis of the genome-wide SNP data suggested that the Polynesian ancestor came from Southeast Asia to Melanesia and mixed with indigenous Melanesian. The present-day Polynesian may have had obesity-risk alleles both from Southeast Asians and indigenous Melanesian.

Oleylethanolamide (OEA), an appetite-suppressing mediator, is degraded by an integral membrane enzyme encoded by the fatty acid amide hydrolase (FAAH) gene. A previous study demonstrated that the activity of FAAH enzyme was influenced by a non-synonymous SNP (rs324420; Pro129Thr) in the FAAH gene. The FAAH activity was higher in peripheral blood T-lymphocytes obtained from subjects homozygous for rs324420-C (129Pro) than in those for rs324420-A (129Thr). In the present study, the rs324420-C allele was significantly associated with increase in BMI. Our results suggest that the efficient degradation of OEA caused by FAAH rs324420-C may lead to excessive food intake and significant weight gain in Oceanic populations.

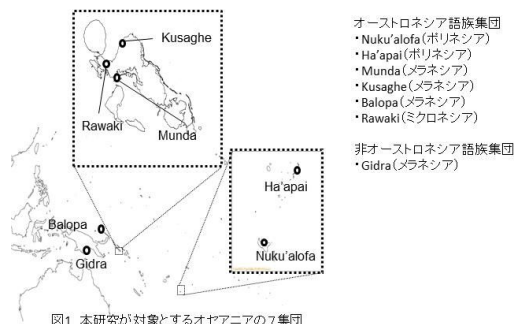
研究分野：人類学

キーワード：オセアニア 肥満 脂質代謝 多様性 進化 自然選択 多型

1. 研究開始当初の背景

近年、オセアニア地域において肥満が急増しており、トンガでは成人の6割以上が肥満と報告されている。また、同地域では、メタボリック症候群も増加しており、深刻な健康問題となっている。その主な原因は、急速な近代化に伴う、生活様式・食事習慣の変化と考えられるが、オセアニア人に特徴的な遺伝因子の存在も指摘されている。すなわち、食物供給が不安定であった過去においては、エネルギーを効率よく利用できる儉約遺伝子が自然選択上有利であり、その対立遺伝子頻度が集団中で増加してきたが、食物が安定的に供給される現在においては、儉約遺伝子を有する個体ではエネルギーが過剰となるため、肥満や糖尿病が増加しているという考え（これを「エネルギー儉約遺伝子仮説」という[Neel, 1963 など]）である。

申請者は、オセアニアに居住する、オーストロネシア語族集団と非オーストロネシア語族集団（図1）を対象に、各種の遺伝マーカーを用い、オセアニア集団間の遺伝的近縁性、およびポリネシア人の進化過程について研究してきた（文献[1-7]）。主な成果として、トンガ人集団とギデラ族（非オーストロネシア語を話すメラネシア原住民）に対するゲノムワイド SNP（single nucleotide polymorphism）解析を施行し、ポリネシア人の70%がアジア人由来であり、残り30%がメラネシア原住民由来であることを明らかにし、ポリネシア人の進化を説明するモデルとして、「slow train model」が適切であることを見出したものがある（文献[8]）。



本研究では、上記のようなオセアニア集団の進化的・歴史的特性を考慮した上で、我々が開発した、進化遺伝学的アプローチを用いることで、オセアニア集団において、肥満・脂質代謝・糖代謝と関連する遺伝子多型を効率よく検出できると考え、本研究の着想に至った。なお、多くの集団で肥満との関連が報告されている LEPR 遺伝子 Q223R 多型は、本研究の対象であるオセアニア集団においても関連していたが（文献[9]）、一方、ヨーロッパ系集団において肥満との関連が確立している FTO 遺伝子変異は、肥満とは関連していなかった（文献[10]）。また、これまで報告されたことのない ADRB2 遺伝子の上流領域多型（rs34623097）と肥満との強い関連

を見いだしており（文献[11]）、オセアニア集団は、少なくとも肥満に関しては、ヨーロッパ系集団とは異なる関連多型を有する可能性は高いといえる。本研究によって、肥満・脂質代謝・糖代謝と強く関連する遺伝子多型を効率的に見いだすとともに、そのような多型がオセアニア人集団に蓄積した経緯についても明らかにしたいと考えた。

2. 研究の目的

ゲノムワイド SNP データを用いた進化遺伝学的解析、および遺伝子-形質関連解析を通して、オセアニア集団、アジア集団において、肥満・脂質代謝・糖代謝と関連する遺伝子多型を、網羅的、かつ包括的に見いだすとともに、その進化的起源と自然選択の役割を明らかにすることを目的とする。さらに、ポリネシア人の祖先集団において、エネルギーを効率よく利用できるタイプの対立遺伝子が正の自然選択によって増加したと考える、いわゆる「エネルギー儉約遺伝子仮説」の検証を行う。

3. 研究の方法

(1) ゲノムワイド SNP 解析

オセアニア人 75 検体について、ゲノムワイド SNP 解析を行った。従前の研究（文献[8]など）で解析済の 80 サンプルも併せて、合計 150 検体（Nuku'alofa に居住するトンガ人 25 検体、Ha'apai に居住するトンガ人 25 検体、Munda に居住するソロモン人 25 検体、Kusaghe に居住するソロモン人 25 検体、Rawaki に居住するソロモン人 25 検体、Gidra 族 25 検体）のゲノムワイド SNP データを取得した。

(2) 進化遺伝学的解析手法による関連解析候補 SNP の絞り込み

まず、(1)で解析した 150 検体のみでゲノムワイド関連解析（肥満・脂質代謝・糖代謝）を行う。重回帰分析、共分散分析などを用いて、肥満・脂質代謝・糖代謝との関連解析を行った。関連解析の対象形質（従属変数）は、身体計測値（身長、体重、BMI、ウエスト周囲、ヒップ周囲など）、HDL コレステロール値、LDL コレステロール値、総コレステロール値、空腹時レプチン濃度、空腹時血糖値、空腹時インスリン濃度、糖負荷試験結果（一部の検体）とした。

多変量重回帰分析（年齢、性別、集団を調整）では、有意水準 0.001（両側検定）を下回る P 値を示した SNP を選んだ。次に、偏回帰係数の傾きをもとに、各 SNP について従属変数の増加と関連するアリルを決定する。さらに、各集団における関連アリルの頻度が、Gidra < Munda, Kusaghe, Balopa < Nuku'alofa, Ha'apai と大きくなる（集団分化している）SNP を選択した（真の関連アリルであれば、集団平均値の高い集団でより高いアリル頻度になっている可能性が高いため）。

(3) オセアニア人集団の関連解析
オセアニア人集団の全検体(694名)について、(2)で絞り込まれた SNP のタイピング(DigiTag2 アッセイ)を行い、肥満・脂質代謝・糖代謝との関連を検討した。

(4) アジア人集団を対象にした関連解析
日本人集団(3013名)およびモンゴル人集団(950名)について、(3)でオセアニア人集団で肥満・脂質代謝・糖代謝との有意な関連が検出された SNP のタイピング(TaqMan アッセイ)を行い、肥満・脂質代謝・糖代謝との関連の再現性を確認した。

(5) 関連多型周辺の連鎖不平衡解析に基づく正の自然選択の検出
オセアニア人集団において、肥満・脂質代謝・糖代謝と正の関連をもつアレルに正の自然選択が作用したとすれば(すなわち俟約遺伝子仮説が正しければ)、当該アレルの頻度は急速に増加したと考えられ、その連鎖不平衡は遠方にまでおよぶと期待される。そこで、(1)で解析したゲノムワイド SNP データをもとに、当該アレルを含むハプロタイプのホモ接合度を集団間で比較した。

<引用文献>

- [1] Ohashi J, Yoshida M, Ohtsuka R, Nakazawa M, Juji T, Tokunaga K (2000) Analysis of HLA-DRB1 polymorphism in Gidra living in South New Guinea. *Human Biology* 72:337-347.
- [2] Tarasenko O, Ohashi J, Ataka Y, Inaoka T, Ohtsuka R, Tokunaga K (2003) HLA-DRB1 polymorphism of Balopa islanders in Papua New Guinea. *Anthropological Science* 111: 157-164.
- [3] Ohashi J, Naka I, Ohtsuka R, Inaoka T, Ataka Y, Nakazawa M, Tokunaga K, Matsumura Y (2004) Molecular polymorphism of ABO blood group gene in Austronesian and Non-Austronesian populations in Oceania. *Tissue Antigens* 63: 355-361.
- [4] Ohashi J, Naka I, Kimura R, Tokunaga K, Yamauchi T, Natsuhara K, Furusawa T, Yamamoto R, Nakazawa M, Ishida T, Ohtsuka R. (2006) Polymorphisms in the ABO blood group gene in three populations in New Georgia Islands, Solomon Islands. *Journal of Human Genetics* 51: 407-411.
- [5] Ohashi J, Naka I, Kimura R, Tokunaga K, Nakazawa M, Ataka Y, Ohtsuka R, Inaoka T, Matsumura Y (2006) HLA-DRB1 polymorphism on Ha'ano Island of the Kingdom of Tonga. *Anthropological Science* 114: 193-198.
- [6] Ohashi J, Naka I, Tokunaga K, Inaoka T, Ataka Y, Nakazawa M, Matsumura Y, Ohtsuka R. (2006) Mitochondrial DNA variation suggests extensive gene flow

from Polynesian ancestors to indigenous Melanesians in the northwestern Bismarck archipelago. *American Journal of Physical Anthropology* 130: 551-556.

- [7] Naka I, Ohashi J, Kimura R, Furusawa T, Yamauchi T, Nakazawa M, Natsuhara K, Ataka Y, Nishida N, Ishida T, Inaoka T, Matsumura Y, Ohtsuka R (2012) DRD4 VNTR polymorphism in Oceanic populations. *Anthropological Science* 120: 151-155.
- [8] Kimura R, Ohashi J, Matsumura Y, Nakazawa M, Inaoka T, Ohtsuka R, Osawa M, Tokunaga K (2008) Gene Flow and Natural Selection in Oceanic Human Populations, Inferred from Genome-wide SNP Typing. *Molecular Biology and Evolution* 25: 1750-1761.
- [9] Furusawa T, Naka I, Yamauchi T, Natsuhara K, Kimura R, Nakazawa M, Ishida T, Inaoka T, Matsumura Y, Ataka Y, Nishida N, Tsuchiya N, Ohtsuka R, Ohashi J (2010) The Q223R polymorphism in LEPR is associated with obesity in Pacific Islanders. *Human Genetics* 127: 287-294.
- [10] Ohashi J, Naka I, Kimura R, Natsuhara K, Yamauchi T, Furusawa T, Nakazawa N, Ataka Y, Patarapotikul J, Nuchnoi P, Tokunaga K, Ishida T, Inaoka T, Matsumura Y, Ohtsuka R (2007) FTO polymorphisms in Oceanic populations. *Journal of Human Genetics* 52: 1031-1035.
- [11] Naka I, Hikami K, Nakayama K, Koga M, Nishida N, Kimura R, Furusawa T, Natsuhara K, Yamauchi T, Nakazawa M, Ataka Y, Ishida T, Inaoka T, Iwamoto S, Matsumura Y, Ohtsuka R, Tsuchiya N, Ohashi J (2013) A functional SNP upstream of the beta-2 adrenergic receptor gene (ADRB2) is associated with obesity in Oceanic populations. *International Journal of Obesity* 37: 1204-1210.

4. 研究成果

Munda に居住するソロモン人 25 検体、Kusage に居住するソロモン人 25 検体、Rawaki に居住するソロモン人 25 検体についてゲノムワイド SNP 解析を行った。これらのデータと、以前我々が解析したギデラ族 25 検体とトンガ人 25 検体の SNP データ、HapMap データベースの YRI 集団、CEU 集団、CHB 集団、JPT 集団、Human Genome Diversity Panel の 53 集団データを併せて主成分分析を行い、(1)本研究の対象である全てのオセアニア集団は HapMap の東アジア集団と遺伝的に近いが、その多様性は高く、同じソロモン人であっても中国人と日本人との遺伝的差異以上の違いがあること、(2)ギデラ族はアジア系集団とは最も遺伝的に離れており、ギデラ族が初期のオセアニア移住者の子孫でること、(3)トンガ人は遺伝的に東南アジア集団(フ

ィリピンやインドネシア)に近く、東南アジア起源であること、(4)ギデラ族とトンガ人との中間にソロモンのメラネシア人集団が位置することなどが確認された。これらの結果から、ポリネシア集団の祖先は、東南アジア起源であり、メラネシアで原住民と混血し、その後ポリネシア地域に拡散したことが示唆された。

肥満は、オセアニア集団における最も深刻な健康問題の一つである。オレオイルエタノールアミン(OEA)は食欲抑制作用をもっており、脂肪酸アミド加水分解酵素(FAAH)によって分解される。FAAHの活性は非同義SNP(rs324420)によって影響を受けることが報告されている。本研究では、694人のオセアニア人を対象にBMIとの関連を調べた。rs324420-Cは、統計学上有意にBMIの増加と関連しており、FAAHによるOEAの分解が促進することが、オセアニア集団において過食による肥満増加をもたらしている可能性が示唆された。

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9件)

Nishida N, Ohashi J, Sugiyama M, Tsuchiura T, Yamamoto K, Hino K, Honda M, Kaneko S, Yatsuhashi H, Koike K, Yokosuka O, Tanaka E, Taketomi A, Kurosaki M, Izumi N, Sakamoto N, Eguchi Y, Sasazuki T, Tokunaga K, Mizokami M (2015) Effects of HLA-DPB1 genotypes on chronic hepatitis B infection in Japanese individuals. *Tissue Antigens* 86(6):406-12. doi: 10.1111/tan.12684. (査読有)

Makishima S, Boonvisut S, Ishizuka Y, Watanabe K, Nakayama K, Iwamoto S (2015) Sin3A-associated protein, 18 kDa, a novel binding partner of TRIB1, regulates MTP expression. *J Lipid Res.* 2015 Jun;56(6):1145-52. doi: 10.1194/jlr.M057802. (査読有)

Iwamoto S, Boonvisut S, Makishima S, Ishizuka Y, Watanabe K, Nakayama K (2015) The role of TRIB1 in lipid metabolism; from genetics to pathways. *Biochem Soc Trans.* 43(5):1063-8. doi: 10.1042/BST20150094. (査読有)

Nishida N, Sawai H, Kashiwase K, Minami M, Sugiyama M, Seto WK, Yuen MF, Posuwan N, Poovorawan Y, Ahn SH, Han KH, Matsuura K, Tanaka Y, Kurosaki M, Asahina Y, Izumi N, Kang JH, Hige S, Ide T, Yamamoto K, Sakaida I, Murawaki Y, Itoh Y, Tamori A, Orito E, Hiasa Y, Honda M, Kaneko S, Mita E, Suzuki K, Hino K, Tanaka E, Mochida S, Watanabe M, Eguchi Y, Masaki N, Murata K, Korenaga M, Mawatari Y, Ohashi J,

Kawashima M, Tokunaga K, Mizokami M (2014) New susceptibility and resistance HLA-DP alleles to HBV-related diseases identified by a trans-ethnic association study in Asia. *PLoS One* 9 (2):e86449. doi: 10.1371/journal.pone.0086449. (査読有)

Khudayberganova D, Sugiyama M, Masaki N, Nishida N, Mukaide M, Sekler D, Latipov R, Nataliya K, Dildora S, Sharapov S, Usmanova G, Raxmanov M, Musabaev E, Mizokami M (2014) IL28B Polymorphisms and Clinical Implications for Hepatitis C Virus Infection in Uzbekistan. *PLoS One* 9(3):e93011. doi: 10.1371/journal.pone.0093011. (査読有)

Ishizuka Y, Nakayama K, Ogawa A, Makishima S, Boonvisut S, Hirao A, Iwasaki Y, Yada T, Yanagisawa Y, Miyashita H, Takahashi M, Iwamoto S; Jichi Medical University Promotion Team of Large-Scale Human Genome Bank for All over Japan (2014) TRIB1 downregulates hepatic lipogenesis and glycogenesis via multiple molecular interactions. *J Mol Endocrinol* 24;52(2):145-58. doi: 10.1530/JME-13-0243. (査読有)

Naka I, Ohashi J, Kimura R, Inaoka T, Matsumura Y (2013) Association of ADRB2 polymorphism with triglyceride levels in Tongans. *Lipids in Health and Disease* 12:110. DOI: 10.1186/1476-511X-12-110. (査読有)

Furusawa T, Naka I, Yamauchi T, Natsuhara K, Eddie R, Kimura R, Nakazawa M, Ishida T, Inaoka T, Matsumura Y, Ataka Y, Ohtsuka R, Ohashi J (2013) Hypertension-susceptibility gene prevalence in the Pacific Islands and associations with hypertension in Melanesia. *J Hum Genet* 58(3):142-9. doi: 10.1038/jhg.2012.147. (査読有)

Nakayama K, Miyashita H, Yanagisawa Y, Iwamoto S (2013) Seasonal Effects of UCP1 Gene Polymorphism on Visceral Fat Accumulation in Japanese Adults. *PLoS One* 8: e74720. doi.org/10.1371/journal.pone.0074720. (査読有)

[学会発表](計5件)

中 伊津美ほか「オセアニア集団におけるFAAH遺伝子Pro129Thr多型とBMIとの関連」日本人類遺伝学会 2014年11月19日~22日。タワーホール船堀(東京都江戸川区)

Naka I et al. Significant association of Pro129Thr polymorphism in the fatty acid amide hydrolase (FAAH) gene with body mass index in Oceanic populations. Annual Meeting of American Society of Human Genetics. Oct 18-22, 2014. San Diego

Convention Center (SDCC) (San Diego, California, USA).

Naka I et al. Significant association of perilipin polymorphisms with LDL-cholesterol level. Annual Meeting of American Society of Human Genetics. Oct 22~26, 2013. Boston Convention & Exhibition Center (BCEC) (Boston, Massachusetts, USA).

中 伊津美ほか「トンガ人集団における PLIN1 遺伝子多型と LDL コレステロールとの関連」日本人類学会 2013 年 11 月 1 日~4 日. 国立科学博物館筑波研究施設 (茨城県つくば市)

中 伊津美ほか「トンガ人集団における PLIN1 遺伝子多型と LDL コレステロールとの関連」日本人類遺伝学会 2013 年 11 月 20 日~23 日. 江陽グランドホテル (宮城県仙台市)

〔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

大橋 順 (Ohashi, Jun)
東京大学・大学院理学系研究科・准教授
研究者番号：80301141

(2) 研究分担者

古澤 拓郎 (Furusawa, Takuro)
京都大学・アジア・アフリカ地域研究研究科・准教授
研究者番号：50422457

西田 奈央 (Nishida, Nao)

国立研究開発法人国立国際医療研究センター・肝炎免疫研究センター・上級研究員
研究者番号：50456109

中山 一大 (Nakayama, Kazuhiro)
自治医科大学・医学部・講師
研究者番号：90433581