

令和元年6月1日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2015～2018

課題番号：15H04778

研究課題名（和文）メタボロームワイドな代謝プロファイリングに基づく生活習慣病予防の地域コホート研究

研究課題名（英文）Metabolome-wide metabolic profiling and non-communicable disease prevention in a population-based cohort study

研究代表者

武林 亨（Takebayashi, Toru）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・教授

研究者番号：30265780

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 11,900,000円

研究成果の概要（和文）：鶴岡メタボロームコホート研究において、生活習慣病予防に資する代謝プロファイリングとバイオマーカー探索を行った。成果として、年齢35歳～74歳の地域在住一般集団8413名分の血漿中メタボロームに関するデータベースが構築され、学術誌に、性別・年齢階級別に整理した94代謝物質の平均値及び標準偏差値とともにその成果を報告、公開した。また、閉経後女性のメタボリックシンドロームに血漿中分岐鎖アミノ酸（BCAA）を含む13代謝物が有意に関連していること、またBCAAが、インスリン抵抗性とは独立して脂質代謝の変化に関連しており、脂質代謝異常症の病態に関連したバイオマーカーとなりうることを示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、定量性の高い解析手法であるキャピラリー電気泳動質量分析法を用いて94種類の極性代謝物の血漿中濃度に関する日本人一般住民集団での年齢群別の平均値/分布を明らかにし、その精度が十分に高いことを示した。また統計学的解析により、閉経後女性のメタボリックシンドロームに血漿中分岐鎖アミノ酸が関連していること、さらに、分岐鎖アミノ酸がインスリン抵抗性とは独立して脂質異常症と関連していることを明らかにしたことから、今後、これらの疾患の予測やリスク評価に用いることが可能かを検証する予定である。

研究成果の概要（英文）：We explored plasma biomarker candidates for non-communicable disease prevention by metabolomic profiling in the Tsuruoka Metabolomics Cohort Study. First, the mean and SD values for each metabolite by 5-yr age group were reported to the open-access, academic journal. Then the significant association between metabolic syndrome and 13 polar metabolites including branched chain amino acids (BCAA) was found. Further, BCAA was found to be a subclinical biomarker candidate for dyslipidemia.

研究分野：疫学、予防医学、公衆衛生学

キーワード：メタボローム コホート研究 分岐鎖アミノ酸

1. 研究開始当初の背景

生活習慣病の疫学研究において、大規模コホートをを用いたゲノムワイド関連研究が行われ、その成果が報告されつつある一方、多因子遺伝病であり環境要因との交互作用によって発症する生活習慣病では、検出されるエフェクトサイズが小さい上、発症機序が不明であることが課題であり、これを克服する方法として、疾病機序に密接に関連したメタボロームの網羅的解析を疫学研究へと適用するアプローチが注目されている。本課題開始時まで、研究代表者らは、疫学研究チームとメタボローム解析チームの融合型研究組織を立ち上げ、地域住民を対象とした前向きコホート研究「鶴岡メタボロームコホート研究」を開始したことから、本研究では、その分析を進め、生活習慣病予防に資する代謝プロファイリングとバイオマーカー探索を行う本研究計画への展開を目指した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、(1) 地域在住一般集団のメタボロームワイド代謝プロファイルのデータベース作成、(2) メタボロームワイド関連解析による動脈硬化、インスリン抵抗性バイオマーカーの検討、(3) 代謝プロファイルの個人内変動、地域差の検討、である。

3. 研究の方法

(1) 地域在住一般集団のメタボロームワイド代謝プロファイルのデータベース作成

コホート参加者のうち、国保参加者 500 名 (平均年齢 63 歳) および職域参加者 1000 名 (平均年齢 50 歳) のメタボローム測定を、CE/MS 法ならびに LC/MS/MS 法により実施する。また、代謝プロファイルのデータベース化のため、測定の質の評価指標として、QC サンプルの測定変動 (CV) を算出し、測定精度のバリデーションマニュアルを策定する。

(2) メタボロームワイド関連解析による動脈硬化、インスリン抵抗性バイオマーカーの検討
まず、女性において、閉経とともに有病率が増加し、心疾患リスク上昇の一因となっているメタボリック症候群 (MetS) を取り上げ、閉経後の血漿メタボロームとの関連について検討する。さらに、主要な血漿極性メタボロームである血中分岐鎖アミノ酸 (BCAA) と脂質代謝物及び脂質代謝異常症との関連性についても検討する。

(3) 代謝プロファイルの個人内変動、地域差の検討

コホート参加者のうち 300 名程度について、ベースラインから 3 年後の生体試料を収集し、個人内変動について検討する。また、生活習慣病罹患パターンの異なる他地域のコホートからも 300 名程度の生体試料を収集し、地域間比較の準備を進める。

4. 研究成果

(1) 地域在住一般集団のメタボロームワイド代謝プロファイルのデータベース作成

本研究によって実施したメタボローム測定に、これまでに完了していた測定値を統合し、8413 名分のメタボロームデータベースが構築された。このデータベースの極性メタボローム 94 代謝物について、10 検体ごとに繰り返し測定した精度管理 (QC) サンプルの結果を用い、データの信頼性を評価するための統計学的解析を行った結果、QC サンプルの変動係数は、64 物質で 20% 未満、バッチ間変動係数 81 物質で 20% 未満であった。推定した級内相関係数の結果と併せ、大規模コホート研究の検体を測定しているインターナショナルの他の 3 つのラボの結果と比肩しうるものであった。以上の成果を PLoS One 誌に投稿し、採択・掲載された (PLoS One. 2018 Jan 18; 13(1): e0191230.)。また、その supplemental table 3 (Table S3) に、性別・年齢階級別に整理した 94 代謝物質の平均値及び標準偏差値を記載して公開した。以上により、本研究の目標であった地域在住一般集団のメタボロームワイド代謝プロファイルのデータベース作成と公開について一定の成果が得られた。

(2) メタボロームワイド関連解析による動脈硬化、インスリン抵抗性バイオマーカーの検討
閉経後女性の MetS と血漿メタボロームとの関連の検討では、877 名の自然閉経女性 (平均年齢 64.6 歳、平均 BMI 23.0 kg/m²、平均血清 HDL 濃度 72.1 mg/dL、平均血清 HDL 濃度 126.1 mg/dL) を対象とした解析を行ったところ、104 代謝物のうち、分岐鎖アミノ酸 (BCAA)、アラニン、グルタミン酸、プロリン、アミノアジピン酸を含む 13 代謝物が有意に変化していた。以上の成果を Menopause 誌に投稿し、採択・掲載された (Menopause. 2016; 23(7): 749-58.)。さらに、血中 BCAA と脂質代謝物及び脂質代謝異常症との関連性についての検討により、男女共に総 BCAA は中性脂肪 (TG)、HDL-コレステロール (HDL-C)、LDL-C、nonHDL-C のすべてと相関関係を認めた。男女共に各 BCAA (Val, Ile, Leu) は、TG、HDL-C、nonHDL-C と相関関係を認め、さらに Val と Leu は LDL-C と相関関係を認めた。ロジスティック回帰分析では、総 BCAA 濃度の増加は、男女共に高 TG 血症、低 HDL 血症、高 LDL-C 血症、高 nonHDL-C 血症のすべての脂質代謝異常症と関連を認めた。男性では各 BCAA は高 TG 血症、低 HDL-C 血症との関連を認め、Val、Leu は高 LDL-C 血症、高 nonHDL-C 血症と関連を認めた。女性では各 BCAA は高 TG 血症、低 HDL-C 血症、高 nonHDL-C 血症との関連を認め、Val、Leu は高 LDL-C 血症と関連を認めた。これらの関連性は年齢、喫煙歴、飲酒の有無、身体活動度、総カロリー摂取量に加え、HbA1c や BMI のインスリン抵抗性を示す因子を調整後も独立に認めた。以上から、BCAA は脂質代謝にインスリン抵抗性とは独立して関連している可能性があり、BCAA が脂質代謝異常症の潜在的なバイオマ

ーカーとなりうることが示唆された。この成果は、Journal of Clinical Lipidology に投稿中である。

(3) 代謝プロファイルの個人内変動、地域差の検討

代謝プロファイルの3年間の個人内変動および生活習慣病罹患パターンの異なる地域間の代謝プロファイルの差については、測定値データベースの整備を終え、現在、詳細な解析を進めている。エイジングによるメタボロームの変動を検討した時間断面データによる予備的解析では、Cystine, Citrulline, Choline, Glutamine の4物質が男女共通で、年齢と関連しており、今後は、これらの物質の個人内変動を中心に解析を進める。生活習慣病罹患パターンの異なる地域間の比較研究では、研究の進捗ともなって、米国の Baltimore Longitudinal Study of Aging-Neuro のコホート参加者とのメタボロームプロファイルの比較を行う機会を得たことから、現在も国際比較の検討を進めており、その成果を待って、公表する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 4 件)

1. Sasaki M, Harada S, Kawasaki Y, Watanabe M, Ito H, Tanaka H, Takeuchi A, Tsubota K, Takebayashi T, Nishiwaki Y, Kawasaki R. Gender-specific association of early age-related macular degeneration with systemic and genetic factors in a Japanese population. Sci Rep. 2018 Jan 15;8(1):785. doi:10.1038/s41598-017-18487-4. (査読あり)
2. Harada S, Hirayama A, Chan Q, Kurihara A, Fukai K, Iida M, Kato S, Sugiyama D, Kuwabara K, Takeuchi A, Akiyama M, Okamura T, Ebbels TMD, Elliott P, Tomita M, Sato A, Suzuki C, Sugimoto M, Soga T, Takebayashi T. Reliability of plasma polar metabolite concentrations in a large-scale cohort study using capillary electrophoresis-mass spectrometry. PLoS One. 2018 Jan 18;13(1):e0191230. doi:10.1371/journal.pone.0191230. (査読あり)
3. 原田成, 武林亨. ヒト疾患のデータベースとバイオバンク:鶴岡メタボロームコホート研究. 実験医学 2017;35(17): 2888-2892. (査読なし)
4. Iida M, Harada S, Kurihara A, Fukai K, Kuwabara K, Sugiyama D, Takeuchi A, Okamura T, Akiyama M, Nishiwaki Y, Suzuki A, Hirayama A, Sugimoto M, Soga T, Tomita M, Banno K, Aoki D, Takebayashi T. Profiling of plasma metabolites in postmenopausal women with metabolic syndrome. Menopause. 2016;23(7):749-58. doi: 10.1097/GME.0000000000000630. (査読あり)

〔学会発表〕(計 17 件)

1. Kurihara A. Plasma metabolome associated with obesity in community dwellers: Tsuruoka metabolomic cohort study IUNS 21st International Congress of Nutrition (ICN).2017
2. 武林亨. 鶴岡メタボロームコホート研究:進捗と今後 .日本人類遺伝学会第 62 回大会 .2017
3. 武林亨 . 高血圧とメタボロミクス疫学研究 . 第 40 回日本高血圧学会 . 2017
4. Harada S . Plasma metabolome associated with chronic kidney disease in general population.第 12 回メタボロミクス学会学術集会 . 2016
5. Iida M. Profiling of plasma metabolites in postmenopausal women with metabolic syndrome.第 12 回メタボロミクス学会学術集会 . 2016

ほか 12 件

〔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

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：岡村 智教
ローマ字氏名：OKAMURA, Tomonori
所属研究機関名：慶應義塾大学
部局名：医学部
職名：教授
研究者番号（8桁）：00324567

研究分担者氏名：原田 成
ローマ字氏名：HARADA, Sei
所属研究機関名：慶應義塾大学
部局名：医学部
職名：助教
研究者番号（8桁）：10738090

研究分担者氏名：西脇 祐司
ローマ字氏名：NISHIWAKI, Yuji
所属研究機関名：東邦大学
部局名：医学部
職名：教授
研究者番号（8桁）：40237764

研究分担者氏名：曽我 朋義
ローマ字氏名：SOGA, Tomoyoshi
所属研究機関名：慶應義塾大学
部局名：環境情報学部
職名：教授
研究者番号（8桁）：60338217

研究分担者氏名：竹内 文乃

ローマ字氏名：TAKEUCHI, Ayano

所属研究機関名：慶應義塾大学

部局名：医学部

職名：専任講師

研究者番号(8桁): 80511196

(2)研究協力者

研究協力者氏名：飯田美穂

ローマ字氏名：IIDA, Miho

研究協力者氏名：平山明由

ローマ字氏名：HIRAYAMA, Akiyoshi

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。