

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：37119

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08718

研究課題名(和文) コーヒー摂取習慣関連遺伝子多型と2型糖尿病に関する分子疫学研究

研究課題名(英文) Molecule epidemiology research on coffee intake relation polymorphisms and type 2 diabetes

研究代表者

銀光(Yin, Guang)

西南女学院大学・保健福祉学部・准教授

研究者番号：90444786

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：この研究では、日本多施設共同コホート研究のデータセットを用いて横断解析を行った。対象者は35-69歳の名古屋市住民5151人である。2015-2016年度はADH1BとALDH2遺伝子多型と2型糖尿病リスクとの関連を解析し、これらの遺伝子多型とコーヒー、飲酒摂取量との交互作用を検討し、それを論文にまとめた(Yin G et al, Nagoya J Med Sci 78:183-93, 2016)。2017年度は、コーヒー摂取習慣と関連する遺伝子多型CYP1A2, PAPSS1, GRIN2A, CAB36L及びLBMA4の実験が終了し、これらの遺伝子多型と2型糖尿病との関連を統計解析した。

研究成果の概要(英文)：In this research, we analyzed cross-sectional study using the data set of Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study. This study subjects were includes 5151 person, aged 35-69 years of Nagoya city residence. In 2015-2016, we analyzed the relationship between ADH1B and ALDH2 gene polymorphism and the risk of type 2 diabetes, examined the interaction between these genetic polymorphisms, coffee intake and alcohol consumption, and compiled them in a paper (Yin G et al, Nagoya J Med Sci 78(2):183-93, 2016). In 2017, the experiments of candidate gene polymorphisms CYP1A2, PAPSS1, GRIN2A, CAB36L and LBMA4 related to coffee intake habits were completed and statistical analysis was made on the relationship between these polymorphisms and type 2 diabetes.

研究分野：疫学・予防医学

キーワード：2型糖尿病 コーヒー摂取 遺伝子多型 分子疫学

1. 研究開始当初の背景

欧米やアジアの研究では、コーヒー摂取と2型糖尿病リスク低下との関連が報告されている。また、最近、欧米の二つの Genome-Wide Association Study (Sulem P et al, *Hum Mol Genet* 2011; Amin N et al, *Mol psychiatry* 2012) で、コーヒー摂取習慣と関連する候補遺伝子多型(カフェイン代謝酵素遺伝子多型を含む)がいくつか推定されている。しかしながら、今までに、これらの候補遺伝子多型と2型糖尿病との関連を検討した研究はほとんど報告されていない。

2. 研究の目的

コーヒー摂取と2型糖尿病リスク低下との関連が報告されているが、そのメカニズムは定かではない。最近の研究で、いくつかのコーヒー摂取習慣関連遺伝子多型は推定されているが、これらの遺伝子多型と2型糖尿病との関連はほとんど検討されていない。研究目的は、コーヒー摂取習慣関連遺伝子多型と2型糖尿病との関連を解析し、コーヒー摂取と飲酒など生活習慣要因との交互作用を検討して、コーヒー摂取と2型糖尿病の関連を遺伝子多型レベルで明らかにする。この計画では、遺伝子多型解析の同意が得られた名古屋市住民 5,151 名を研究対象にして、PCR-CTPP 法或は TaqMan 法による遺伝子多型の解析を行う。遺伝子多型と生活習慣要因との交互作用を検討することで、2型糖尿病の個別化予防への知見が得られるものと考えられる。

3. 研究の方法

日本多施設共同コホート研究(J-MICC Study)の一つの地区である名古屋大学大幸研究のベースラインデータを活用する。大幸研究の研究対象者は、2008年6月から2009年5月の期間に面接調査方法により募集された35-69歳の名古屋市一般住民である。生活習慣要因、生体試料及び遺伝子多型解析の同意が得られた男女 5,151 名を解析対象とする。現在、生活習慣要因データ、生体資料及びDNA試料が保存されている。これらの既存資料を活用し、PCR-CTPP 法あるいは TaqMan 法により Genome-Wide Association Study で報

告されているコーヒー摂取習慣関連遺伝子多型と2型糖尿病との関連を解析し、横断研究を行う。J-MICC 研究デザインと実施方法はすでに論文としてまとめて、報告されている(Hamajima N et al, *Asian Pacific J Cancer*, 2007)。平成27年度から29年度にかけて、研究を進め、成果を論文としてまとめる。具体的には以下の通りである。

平成27年度

研究対象：2008年6月から2009年5月の期間に面接調査方法で募集した35-69歳の名古屋市一般住民で、生活習慣要因資料、生体試料及びDNA試料が収集され、遺伝子多型解析の同意が得られた5,151名の男女である。

遺伝子多型解析：最近の Genome-Wide Association Study により報告されたコーヒー摂取習慣と関連する候補遺伝子多型 *CPLX3/ULK3* (rs6495122), *LAMB4/NRCAM* (rs382140), *AHR* (rs4410790)及び *CAB39L* (rs9526558)、*ADH1B* と *ALDH2* と2型糖尿病リスクとの関連を解析する。これらの遺伝子多型とコーヒー摂取、飲酒及び脂肪酸摂取量など生活習慣要因との交互作用を検討する。

生活習慣要因及び生体試料：コーヒー摂取、喫煙、飲酒、エネルギー摂取、脂肪酸摂取、運動、肥満度及び病気の既往歴など生活習慣要因は面接調査票で詳細に調査されている。生体資料である空腹血糖値、HbA1c、血中総コレステロール値、LDL コレステロール値、HDL コレステロール値及び中性脂肪はすでに測定され、データが整備されている。

平成27年度研究体制

代表・分担等	氏名	主な業務
研究代表者	銀光	研究総括、論文作成
研究連携者	浜島信之	データの管理、論文作成

成果の取りまとめ：研究代表者は、遺伝子多型解析の実験のプロトコール作成から遺

伝子多型解析、統計解析及び論文作成を行う。データ管理と論文作成については、連携研究者と共同で行う。これらの遺伝子多型とコーヒー摂取、飲酒及び脂肪酸摂取量など生活習慣要因との交互作用を検討することで、コーヒー摂取と2型糖尿病リスクとの関連を遺伝子多型レベルで明らかにし、論文にまとめる。

[平成28 - 29年度]

研究対象：2008年6月から2009年5月の期間に面接調査方法で募集した35-69歳の名古屋市一般住民で、生活習慣要因資料、生体試料及びDNA試料が収集され、遺伝子多型解析の同意が得られた5,151名の男女である。

遺伝子多型解析：平成28年度は最近のGenome-Wide Association Studyにより報告されたコーヒー摂取習慣と関連する候補遺伝子多型 *NCALD* (rs16868941), *PAPSS1* (rs3733633)及び *GRIN2A* (rs4998386)と2型糖尿病との関連を解析する。平成29年度は従来からカフェイン代謝酵素遺伝子と指摘されている *CYP1A1* 及び *CYP1A2* 遺伝子多型と2型糖尿病との関連を解析する。これらの遺伝子多型とコーヒー摂取、飲酒及び脂肪酸摂取量など生活習慣要因との交互作用を検討する。

生活習慣要因及び生体試料：コーヒー摂取、喫煙、飲酒、エネルギー摂取、脂肪酸摂取、運動、肥満度及び病気の既往歴など生活習慣要因は面接調査票で詳細に調査されている。生化学指標である空腹時血糖値、HbA1c、血中総コレステロール値、LDLコレステロール値、HDLコレステロール値及び中性脂肪はすでに測定され、データが整備されている。

成果の取りまとめ：研究代表者は、実験のプロトコール作成、遺伝子多型解析、統計解析および論文作成を行う。データ管理と論文作成については連携研究者と共同で行う。遺伝子多型と生活習慣要因との交互作用を検討することで、コーヒー摂取またはカフェイ

ン摂取と2型糖尿病リスクとの関連を遺伝子多型レベルで明らかにし、論文としてまとめる。

平成28 - 29年度研究体制

代表・分担等	氏名	主な業務
研究代表者	銀光	研究総括、論文作成
分担者	内藤真理子	データの管理、論文作成

研究完遂の見込み：本研究では、研究対象者の面接調査資料、生体資料及びDNA試料がすでに整備され、実験環境も整っている。研究代表者は遺伝子多型解析方法や統計解析にも熟練し、研究期間内研究が順序に進み、完成すると見込まれる。

4. 研究成果

この研究では、日本多施設共同コホート研究 (Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study) のデータセットを用いて横断解析を行った。研究対象者は2008年6月から2009年5月の期間に面接調査方法で募集した35-69歳の名古屋市一般住民で、生活習慣要因資料、生体試料及びDNA試料が収集され、遺伝子多型解析の同意が得られた男女である。コーヒー摂取習慣と関連する候補遺伝子多型 *AHR* (rs4410790)、 *CYP1A2* (rs2472304)、 *NCALD* (rs16868941), *PAPSS1* (rs3733633)、 *GRIN2A* (rs4998386) *CAB36L*, *LBMA4*及び飲酒関連遺伝子多型 *ADH1B*と *ALDH2*の解析を行った。平成27-28年度は実験が順調に進み、データの収集ができ、論文作成も順調であった。*ADH1B*と *ALDH2*遺伝子多型と2型糖尿病リスクとの関連を解析し、これらの遺伝子多型とコーヒー摂取、飲酒摂取量との交互作用を検討し、それを論文にまとめた (*Nagoya J Med Sci.* 2016 May;78(2):183-93)。具体的には、コーヒー摂取量は *ADH1B*遺伝子多型や *ALDH2*遺伝子多型により違いが見られた。男性では飲酒量が多くな

るほど、空腹時血糖値が上昇した（傾向性 $P=0.02$ ）が、女性では見られなかった。男性では、*ALDH2* 遺伝子多型と空腹時血糖値との関連が見られた。結論として、日本人男性に限り、*ALDH2*遺伝子多型は飲酒習慣を介して空腹時血糖値と関連していることを示したものである。

しかしながら、平成 29 年度は遺伝子多型の測定や再測定に時間がかかり、現在、コーヒー摂取習慣と関連する候補遺伝子多型 *CYP1A2*, *NCALD* (rs16868941), *PAPSS1* (rs3733633)、*GRIN2A* (rs4998386)、*CAB36L* 及び *LBMA4* などの遺伝子解析が終了し、これらの遺伝子多型と 2 型糖尿病リスクとの関連を統計解析し、論文作成中である。

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 2 件)

1. Yin G, Naito M, Wakai K, Morita E, Kawai S, Hamajima N, Suzuki S, Kita Y, Takezaki T, Tanaka K, Morita M, Uemura H, Ozaki E, Hosono S, Mikami H, Kubo M, Tanaka H; Japan Multi-institutional Collaborative Cohort (J-MICC) Study Group.

ALDH2 polymorphism is associated with fasting blood glucose through alcohol consumption in Japanese men.

Nagoya J Med Sci. 78(2):183-93, 2016 査読有

2. Seiki T, Naito M, Hishida A, Takagi S, Matsunaga T, Sasakabe T, Hattori Y, Kawai S, Okada R, Yin G, Hamajima N, Wakai K. Association of genetic polymorphisms with erythrocyte traits: Verification of SNPs reported in a previous GWAS in a Japanese population. *Gene.* 5;642:172-177, 2018 査読有
doi: 10.1016/j.gene.2017.11.031. Epub 2017 Nov 10.

〔学会発表〕(計 1 件)

第 26 回疫学会学術総会 2016 年 1 月 21 - 23 日(米子コンベンションセンター)清木俊雄、内藤真理子、銀光、他 9 名。遺伝子多型と赤血球系検査値との関連：既報ゲノムワイド関連解析結果の検証

〔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

銀光(Yin Guang)

研究者番号：90444786

西南女学院大学・保健福学部栄養学科・准教授

(2)研究分担者

内藤 真理子(Naito Mariko)

研究者番号：10378010

名古屋大学・医学研究科予防医学・准教授

(3)連携研究者

浜島 信之(Hamajima Nobuyuki)

研究者番号：30172969

名古屋大学・医学研究科医療行政学・教授

(4)研究協力者

()