

令和元年6月13日現在

機関番号：43202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K00893

研究課題名(和文) テーラーメイド脂質栄養学の確立を目指した遺伝子多型と脂質摂取との相互作用の解明

研究課題名(英文) Study of interaction between gene polymorphism and lipid intake

研究代表者

竹内 弘幸 (TAKEUCHI, hiroyuki)

富山短期大学・食物栄養学科・教授

研究者番号：80551689

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)： $\beta$ -3-アドレナリン受容体遺伝子およびFTO遺伝子の変異を持たない人と持つ人に分けて、血中脂質濃度および血圧に対する脂質摂取の影響を調べた。その結果、エネルギー消費量が減少する $\beta$ -3-アドレナリン受容体遺伝子のタイプを持つ人は、脂質摂取の割合が高いほうがLDL-/HDL-コレステロール比が低くなること、肥満になりやすいFTO遺伝子タイプを持つ人は、多価不飽和脂肪酸の摂取によりHDL-コレステロールが低下すること、などが示唆された。以上の結果から、肥満遺伝子のタイプによって、血中脂質濃度および血圧に対する食事脂質の影響は異なることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生活習慣病の発症には、肥満遺伝子など遺伝的な素因が深く関わっていることが知られている。適正な脂質摂取は、生活習慣病予防に重要である。個々人が持っている遺伝子のタイプ(多型)によって望ましい脂質摂取量は、異なるかもしれない。遺伝素因別に望ましい脂質摂取量を明らかにすることは、テーラーメイド脂質栄養学の確立に繋がる。今回の研究成果によって、 $\beta$ -3-アドレナリン受容体遺伝子やFTO遺伝子のタイプによって、血中脂質濃度や血圧に対する総脂質や脂肪酸摂取量の影響が異なる可能性のあることを示すことができた。

研究成果の概要(英文)：The effects on blood lipid level and blood pressure were examined by dividing into people without the  $\beta$ -3-adrenoceptor gene and mutations of the FTO gene and those with the mutation. As a result, it was indicated that, for example, in persons with FTO hereditary type prone to obesity, intake of polyunsaturated fatty acids lowers HDL-cholesterol. In addition, it was shown that people with the type of  $\beta$ -3-adrenoceptor gene whose energy consumption is decreased have a lower LDL-/HDL-cholesterol ratio as the ratio of lipid intake is higher. From the above results, it was suggested that the effects of dietary lipids on blood lipid levels and blood pressure differ depending on the type of obesity gene.

研究分野：脂質栄養学

キーワード：脂質栄養学 脂質摂取 遺伝子多型

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

### 1. 研究開始当初の背景

ゲノム研究の進歩により、個人間におけるゲノムの差が、生活習慣病の発症などと密接に関係していることが明らかになってきた。遺伝子の個人差にはいくつかのタイプがあるが、一塩基多型 (SNP, single nucleotide polymorphism) はその中の一つであり、遺伝子の塩基配列においてたった1個の塩基だけが異なるものである。SNPは、1000塩基に1個程度の割合で存在すると言われているが、そのほとんどが遺伝子発現に直接影響を及ぼすことはない。しかし、特定の遺伝子の特定の箇所でSNPが存在すると、肥満や糖尿病などの発症リスクが変動することがわかっている。近年、個々人における遺伝素因の情報を活用して、より効果的な栄養指導を行うことを目指した“テーラーメイド栄養学”が注目されている<sup>1)</sup>。

3-アドレナリン受容体は、白色および褐色脂肪細胞における脂肪分解や熱産生に大きな役割を果たしている<sup>2)</sup>。この受容体遺伝子のSNPが、アメリカ在住のピマインディアンで発見され、変異を有すると肥満、高血糖、血圧上昇など、いわゆるメタボリックシンドロームになりやすいことが報告された。この変異を持つ人は1日の消費エネルギーが200kcal程度少ないことから、肥満遺伝子とも呼ばれている。3-アドレナリン受容体遺伝子のSNPを持つ人の割合は、日本人では約35%とピマインディアンに次いで多い。その他にも、肥満に関連する遺伝子としてFTO (fat mass and obesity associated) 遺伝子がよく知られている<sup>3)</sup>。

生活習慣病の予防には、総エネルギー摂取量だけでなく、脂質のエネルギー摂取比率や各脂肪酸の摂取量などにも配慮することが重要である。2015年版日本人の食事摂取基準では、生活習慣病予防のため、脂肪エネルギー摂取比率を20~30%、飽和脂肪酸摂取量を7%以下にすべきと記されている<sup>4)</sup>。脂質および飽和脂肪酸は、過剰な摂取が国民の健康に栄養を与えているものとして、厚生労働省令第八十六号で定められている<sup>4)</sup>。Corellaら<sup>5)</sup>は、肥満発症と関連していることが知られているFTO遺伝子の多型、飽和脂肪酸摂取量、そしてBMIの3つの関係について米国人を対象に調査を行った結果、飽和脂肪酸摂取の影響は、多型の有無によって異なると報告している。

### 2. 研究の目的

前項で述べたように、生活習慣病の発症には、肥満遺伝子など遺伝的な素因が関わっていることが知られている。本研究の最終的な目標は、各人の遺伝素因を含めて望ましい脂質摂取について明らかにし、生活習慣病予防を目的とした食事指導をより効果的に行えるようにすることである。本研究の目的は、脂質および脂肪酸摂取量と血中脂質および血圧との関連について、肥満関連遺伝子のタイプと合わせて解析を行うことである。本研究では、20歳~60歳代の一般成人女性241名を対象に調査を行った。

### 3. 研究の方法

#### (1) 食事調査

本調査の対象者は富山県在住の20代~60代の一般成人女性241名であった。食事調査は食事記録法とし、食事記録表及び食事写真を用いて連続した3日間(平日2日、休日1日)で実施した。毎食摂取した料理名、材料名、分量や間食、飲料物などを食事記録表に記入してもらった。食事写真は大きさの目安となるスケール(5cm×7.5cm)を置いて撮影してもらった。食事を食べ残した場合は残量を記入するか、写真を撮影するよう指示した。各栄養素摂取量の計算は市販の栄養計算ソフト(エクセル栄養君 Ver.8)を用いて計算した。なお、本研究はヘルシンキ宣言の精神に則り、富山短期大学倫理委員会の承諾を得て実施した。本研究への参加は本人の自由意志とし、文書を用いて説明したのちに文書による同意を得た。

#### (2) 検査方法

食事調査と同時期に、一般社団法人北陸予防医学協会にて早朝空腹時に採血および血圧測定を行い、血清総コレステロール、血清LDL-コレステロール、血清HDL-コレステロールおよび血清中性脂肪の測定を行った。

3-アドレナリン受容体およびFTO遺伝子の検査は、EBS株式会社製の遺伝子分析キットを用いて検査を依頼した。

#### (3) 統計解析

データは、平均値±標準偏差で示した。対象者を変異ありと変異なしの群に分けて、平均値の差について対応のないt検定により行った(表1)。対象者を遺伝子の変異を持たない人と持つ人(ホモおよびヘテロ)別に、総脂質および脂肪酸(飽和、一価不飽和、多価不飽和)の摂取を基準に3グループに分け、低摂取グループと高摂取グループの測定について平均値の比較をt検定により行った。危険率5%未満を有意差ありとした。

### 4. 研究成果

対象者の特性を表1に示した。83-アドレナリン受容体遺伝子の変異を持つ人は、持たない人に比べて、HDL-コレステロール濃度が有意に低く、LDL-/HDL-コレステロール濃度比は、有意に高かった。BMIおよびLDL-コレステロール濃度は、83-アドレナリン受容体およびFTO遺伝子変異の有無とは、関係しないことが示された。

表1. 対象者の特性

項目	β3 アドレナリン受容体遺伝子		FTO 遺伝子	
	変異なし (n = 167)	変異あり (n = 74)	変異なし (n = 162)	変異あり (n = 79)
年齢, 歳	40.3 ± 11.8	39.2 ± 12.7	40.6 ± 11.9	38.8 ± 12.3
身長, cm	159 ± 6	159 ± 6	159 ± 6	159 ± 6
BMI, kg/m <sup>2</sup>	21.5 ± 3.1	21.4 ± 2.9	21.4 ± 3.0	21.6 ± 3.3
LDL-C, mg/100mL	111 ± 28	114 ± 28	111 ± 29	114 ± 25
HDL-C, mg/100mL	67.8 ± 12.8	63.8 ± 11.3*	65.9 ± 11.9	67.7 ± 13.7
LDL-/HDL-C 比	1.70 ± 0.55	1.86 ± 0.58*	1.75 ± 0.59	1.75 ± 0.50
中性脂肪, mg/100mL	70.3 ± 35.0	75.1 ± 44.1	71.5 ± 41.0	72.3 ± 31.1

平均値 ± 標準偏差。変異なし群との比較; \*p<0.05

FTO; fat mass and obesity associated, C; コレステロール。

表2では β3 アドレナリン受容体遺伝子のタイプ別に、血中脂質濃度に対する総脂質摂取量の影響について示した。遺伝子変異を持たない人においては、低摂取群と高摂取群で、血中脂質濃度に有意な差は認められなかった。しかしながら、遺伝子変異を持った人において、LDL-/HDL-C 比は、低摂取群に比べて高摂取群において有意に高い値を示した。表3では β3 アドレナリン受容体遺伝子のタイプ別に、血圧に対する飽和脂肪酸摂取量の影響について示した。遺伝子変異を持たない人では、低摂取群に比べて高摂取群で、拡張期血圧は有意に低く、収縮期血圧は有意に高い値を示した。しかしながら、遺伝子変異を持つ人においては、低摂取群と高摂取群で、血圧に有意な差は認められなかった。表には示していないが、血中脂質濃度に対する飽和脂肪酸摂取の影響は、遺伝子変異ありとなしで異なる影響は認められなかった。以上の結果から、血中脂質に対する総脂質摂取量の影響および血圧に対する飽和脂肪酸の影響は、β3 アドレナリン受容体遺伝子のタイプによって異なるかもしれないことが示唆された。

表2. β3 アドレナリン受容体遺伝子: 血中脂質濃度に対する総脂質摂取量の影響

項目	低摂取群	中摂取群	高摂取群
遺伝子変異なし (n = 56)		(n = 55)	(n = 56)
総脂質, %E	23.8 ± 2.8	29.3 ± 1.3	34.9 ± 3.7
LDL-C, mg/100mL	110 ± 25	113 ± 30	111 ± 29
HDL-C, mg/100mL	67.5 ± 10.9	67.7 ± 14.3	68.0 ± 13.3
LDL-/HDL-C 比	1.68 ± 0.46	1.75 ± 0.65	1.68 ± 0.55
中性脂肪, mg/100mL	72.6 ± 38.0	69.5 ± 31.6	68.8 ± 35.5
遺伝子変異あり (n = 25)		(n = 24)	(n = 25)
総脂質, %E	22.9 ± 3.2	28.7 ± 1.2	33.9 ± 3.0
LDL-C, mg/100mL	119 ± 28	116 ± 31	108 ± 24
HDL-C, mg/100mL	60.7 ± 10.0	66.5 ± 13.0	64.5 ± 10.3
LDL-/HDL-C 比	2.01 ± 0.55	1.83 ± 0.66	1.72 ± 0.50*
中性脂肪, mg/100mL	84.6 ± 58.0	68.5 ± 27.8	71.1 ± 40.0

平均値 ± 標準偏差。変異なし群との比較; \*p<0.05。C; コレステロール。

表3. β3 アドレナリン受容体遺伝子: 拡張期および収縮期血圧に対する飽和脂肪酸摂取量の影響

項目	低摂取群	中摂取群	高摂取群
遺伝子変異なし (n = 56)		(n = 55)	(n = 56)
飽和脂肪酸, %E	6.5 ± 1.2	8.6 ± 0.5	11.0 ± 1.3
拡張期血圧, mmHg	79 ± 26	73 ± 17	65 ± 11**
収縮期血圧, mmHg	95 ± 20	100 ± 22	103 ± 16*
遺伝子変異あり (n = 25)		(n = 24)	(n = 25)
飽和脂肪酸, %E	6.0 ± 0.9	7.9 ± 0.6	10.8 ± 1.2
拡張期血圧, mmHg	75 ± 12	84 ± 28	73 ± 17
収縮期血圧, mmHg	108 ± 26	89 ± 20	102 ± 22

平均値 ± 標準偏差。低摂取群との比較; \*p<0.05, \*\*p<0.01。C; コレステロール。

表4では FTO 遺伝子のタイプ別に、血中脂質濃度に対する多価不飽和脂肪酸摂取量の影響について示した。遺伝子変異を持たない人においては、低摂取群と高摂取群で、血中脂質濃度に有意な差は認められなかった。しかしながら、遺伝子変異を持った人において、HDL-コレステロール濃度は、低摂取群に比べて高摂取群において有意に低い値を示した。表5では FTO

遺伝子のタイプ別に、血圧に対する一価不飽和脂肪酸摂取量の影響について示した。遺伝子変異を持たない人では、低摂取群に比べて高摂取群で、拡張期血圧は有意に高い値を示した。それに対して、遺伝子変異を持った人では、低摂取群に比べて高摂取群で、収縮期血圧が有意に低い値を示した。表には示していないが、血中脂質濃度に対する飽和脂肪酸摂取の影響は、FTO 遺伝子変異ありとなしで異なる影響は認められなかった。以上の結果から、血中脂質に対する多価不飽和脂肪酸摂取量の影響および血圧に対する一価不飽和脂肪酸の影響も、FTO 遺伝子のタイプによって異なるかもしれないことが示唆された。

表4 . FTO 遺伝子: 血清脂質濃度に対する多価不飽和脂肪酸摂取量の影響

項目	低摂取群	中摂取群	高摂取群
遺伝子変異なし	(n = 54)	(n = 54)	(n = 54)
多価不飽和脂肪酸, %E	4.4 ± 0.6	6.0 ± 0.4	7.7 ± 0.8
LDL-C, mg/100mL	109 ± 27	110 ± 32	116 ± 30
HDL-C, mg/100mL	64.5 ± 10.5	68.9 ± 13.6	64.4 ± 10.9
LDL-/HDL-C 比	1.73 ± 0.51	1.66 ± 0.61	1.87 ± 0.65
中性脂肪, mg/100mL	73.3 ± 41.8	70.0 ± 46.4	71.3 ± 34.6
遺伝子変異あり	(n = 26)	(n = 27)	(n = 26)
多価不飽和脂肪酸, %E	4.6 ± 0.8	6.0 ± 0.3	7.7 ± 1.0
LDL-C, mg/100mL	117 ± 22	116 ± 31	107 ± 18
HDL-C, mg/100mL	67.7 ± 13.0	74.8 ± 14.1	60.5 ± 10.0*
LDL-/HDL-C 比	1.81 ± 0.56	1.62 ± 0.53	1.80 ± 0.39
中性脂肪, mg/100mL	72.8 ± 30.1	68.9 ± 29.9	75.3 ± 34.0

平均値 ± 標準偏差。低摂取群との比較; \*p<0.05。FTO; fat mass and obesity associated, C; コレステロール。

表5 . FTO 遺伝子: 拡張期および収縮期血圧に対する一価不飽和脂肪酸摂取量の影響

項目	低摂取群	中摂取群	高摂取群
遺伝子変異なし	(n = 54)	(n = 54)	(n = 54)
一価不飽和脂肪酸, %E	8.0 ± 1.2	10.5 ± 0.6	13.1 ± 1.8
拡張期血圧, mmHg	70 ± 14	72 ± 19	79 ± 22*
収縮期血圧, mmHg	102 ± 23	103 ± 18	99 ± 24
遺伝子変異あり	(n = 26)	(n = 27)	(n = 26)
一価不飽和脂肪酸, %E	8.0 ± 1.2	10.5 ± 0.7	13.6 ± 2.1
拡張期血圧, mmHg	73 ± 18	71 ± 21	77 ± 26
収縮期血圧, mmHg	102 ± 20	103 ± 18	89 ± 19*

平均値 ± 標準偏差。低摂取群との比較; \*p<0.05。FTO; fat mass and obesity associated, C; コレステロール。

#### < 引用文献 >

- 合田敏尚, 岡崎光子編, テーラーメイド個人対応栄養学 (日本栄養・食糧学会監修), 建帛社 (2009)
- 坂根直樹, 肥満の分子遺伝学的研究と治療効果, 日本栄養・食糧学会誌 54, 101-109 (2001)
- 吉田俊秀, 肥満治療の最前線, 生活衛生 47, 3-9 (2003)
- 菱田明, 佐々木敏監修, 日本人の食事摂取基準, 第一出版 (2014)
- Corrella, D. et al., A high intake of saturated fatty acids strengthens association between the fat mass and obesity-associated gene and BMI, Journal of Nutrition 141, 2219-2225 (2011)

#### 5 . 主な発表論文等

{ 雑誌論文 } (計 1 件)

Takeuchi H, Futatsuya C, Miki A, Tabuchi E, Sugano M. Supplementation with trans fatty acid at 1% energy did not increase serum cholesterol irrespective of the obesity-related genotypes in healthy adult Japanese, Asia Pacific journal of clinical nutrition, 査読有, 27, 2018, 797-803  
DOI: 10.6133/apjcn.112017.04.

〔学会発表〕(計 2件)

神保紘子、住吉藍、田淵英一、竹内弘幸、一般成人女性における糖代謝マーカー及び血圧に対するトランス脂肪酸 1.5%エネルギー摂取の影響、第 65 回日本栄養改善学会学術総会(新潟)、2018 年

住吉藍、神保紘子、田淵英一、竹内弘幸、脂質摂取と血中脂質および糖代謝マーカーとの関係 -  $\beta$ 3 アドレナリン受容体遺伝子のタイプ別解析 -、第 65 回日本栄養改善学会学術総会(新潟)、2018

〔図書〕(計 1件)

竹内弘幸、トランス脂肪酸、食品機能性脂質の基礎と応用(池田郁男監修)、シーエムシー出版、2018

## 6. 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：田淵英一

ローマ字氏名：(TABUCHI, eiich)

所属研究機関名：富山短期大学

部局名：食物栄養学科

職名：教授

研究者番号(8桁): 70272911

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。