

令和元年6月10日現在

機関番号：16301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19539

研究課題名(和文)レジスチンSNP・環境因子相互作用を標的としたインスリン抵抗性疾患の個別化医療

研究課題名(英文) Precision medicine for insulin resistance using resistin SNP-environmental interaction

研究代表者

川村 良一 (Kawamura, Ryoichi)

愛媛大学・医学系研究科・講師

研究者番号：90533092

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：レジスチンはインスリン抵抗性を惹起するサイトカインである。血中レジスチンは、レジスチン遺伝子の一塩基多型(SNP)-420によって強く規定されている。本研究では、地域一般住民において、レジスチンSNP・環境因子相互作用を解析した。レジスチンの主たる産生部位である白血球数とSNP-420は、相互に血中レジスチンを高めた。n-3多価不飽和脂肪酸摂取量と血中レジスチンとの負の関連は、SNP-420のG/G型で最も強かった。血中レジスチンと身体活動時間との負の関連は、G/G型で最も強かった。即ち、血中レジスチンは、レジスチンSNPと栄養・身体活動等の環境因子との相互作用により、強く規定されていた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

当研究室では、レジスチンSNP-420のG/G遺伝子型を有すると、C/C型と比べ、2型糖尿病のリスクが約1.8倍になることを報告している。本研究では、血中レジスチンは、レジスチンSNP・環境因子相互作用によって強く規定されていることを明らかにした。レジスチンSNPを標的とし、栄養や身体活動などの環境因子に介入することで、2型糖尿病をはじめとするインスリン抵抗性疾患の個別化予防・治療への発展が期待できる。

研究成果の概要(英文)：Resistin is a cytokine associated with insulin resistance, inflammation, and cardiovascular diseases. In the Japanese cohort, serum resistin is tightly associated with a single nucleotide polymorphism (SNP) at -420 in the human resistin gene. The aim of this study is to investigate the association between serum resistin levels and environmental factors, and the effect of SNP-420 on this association. White blood cell count and SNP-420 genotype interactively increased serum resistin. The inverse association between serum resistin and n-3 polyunsaturated fatty acids intake was strongest in the SNP-420 G/G genotype. The inverse association between serum resistin and physical activity was strongest in the G/G genotype. In conclusion, serum resistin was associated with SNP-environmental interactions.

研究分野：糖尿病学

キーワード：インスリン抵抗性 遺伝子 環境因子 レジスチン 糖尿病 遺伝疫学 SNP

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

1. 研究開始当初の背景

インスリン抵抗性とは、血糖値を下げるホルモンであるインスリンの”効き”が悪いことを言う。原因となる遺伝子に、肥満や運動不足等の環境因子が作用して発症する。2型糖尿病の発症予防には、先行する病態であるインスリン抵抗性への早期介入が重要である。

レジスチンは、インスリン抵抗性を惹起するサイトカインである。申請者らは、世界に先駆けて、レジスチン遺伝子転写調節領域の一塩基多型(SNP)-420が、2型糖尿病の原因遺伝子であることを見出した(Am J Hum Genet 2004)。一般住民において、血中レジスチンはインスリン抵抗性と正に関連した(Diabetes Care 2007)。さらに、SNP-420と近傍のSNP-358に転写因子が特異的に結合し、血中レジスチンを非常に強く規定していた(Diabetologia2010. PLoS ONE 2010. Physiol Genomics 2016)。一般住民において、血中レジスチン濃度は、SNP-420のC/C型<C/G型<G/G型の順に高くなった。

このように血中レジスチンはSNPによって強く規定されている。一方、血中レジスチンを規定する環境因子や、遺伝子・環境因子相互作用については、ほとんど明らかになっていない。

2. 研究の目的

本研究では、インスリン抵抗性関連遺伝子レジスチンの一塩基多型(SNP)を標的とする。環境因子がどのようにSNPと相互作用し、2型糖尿病を進展させるのか、そのメカニズムを解明することを目的とした。血糖値の上昇した糖尿病患者では、既にインスリン分泌低下が進行しているため、インスリン抵抗性の評価には適さない。さらに、遺伝子を発症予防に応用するためには、より若くて健康な集団の前向き追跡研究が必須である。そこで、本研究では、経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)でほとんどが非糖尿病で、比較的若い一般住民を対象とした。

3. 研究の方法

地域一般住民約2000名において、血中レジスチンを従属変数とした重回帰分析により、SNP-420の遺伝子型と相互作用を有する環境因子を同定した。本集団では、食品摂取頻度調査(FFQ)による栄養摂取量、加速度計測機能付歩数計による1週間の身体活動量、睡眠・自律神経機能、歯周病検査、サルコペニア・認知機能評価等、日常生活における詳細な環境因子を定量化した。対象者のほとんど全員に75g経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)を施行し、インスリン抵抗性・分泌能を評価した。

この集団を前向きに追跡し、5年後、10年後に再度75g OGTTを含む健診と、疾患の発症調査を計画した。

4. 研究成果

横断研究の結果より、レジスチンの主たる産生部位である白血球数とSNP-420は、相互に血中レジスチンを高めた。n-3多価不飽和脂肪酸摂取量と血中レジスチンとの負の関連は、SNP-420のG/G型で最も強かった。血中レジスチンと身体活動時間との負の関連、座位時間との正の関連は、SNP-420のG/G型で最も強かった。以上より、血中レジスチンは、レジスチンSNPと栄養・身体活動等の環境因子との相互作用により、強く規定されていることが示唆された。

レジスチンSNPを標的とし、栄養や身体活動などの環境因子に介入することで、2型糖尿病をはじめとするインスリン抵抗性疾患の個別化予防・治療への発展が期待できる。

今後は本集団を前向きに追跡中であり、インスリン抵抗性関連疾患発症との関連が解析可能となる。また、遺伝子・環境因子相互作用のメカニズムについて解析していく。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

1、川村良一 , 高田康徳 , 大澤春彦

ヒトにおける SNP と epigenetics による血中レジスチン調節機構 (総説)

愛媛医学 36: 128-131, 2017

〔学会発表〕(計 9 件 [国際学会 3 件、国内学会 6 件])

1、Kawamura R, Tabara Y, Takata Y, Takakado M, Matsushita Y, Hadate T, Onuma H, Maruyama K, Tanigawa T, Saito I, Osawa H.

Serum resistin was inversely associated with physical activity in the C/C genotype of SNP-420 in the general Japanese population: The Toon Genome Study.

American Diabetes Association 78th scientific sessions. Jun 22-26, 2018, Orlando, FL, USA.

2、Kawamura R, Noumi Y, Tabara Y, Maruyama K, Takata Y, Nishida W, Okamoto A, Nishimiya T, Onuma H, Saito I, Tanigawa T, Osawa H.

Serum resistin was inversely associated with n-3 polyunsaturated fatty acid intake interacting with SNP-420: The Toon Genome Study.

American Diabetes Association 77th scientific sessions. Jun 9-13, 2017, San Diego, CA, USA.

3、Kawamura R, Noumi Y, Maruyama K, Saito I, Takata Y, Nishida W, Minamoto M, Matsushita Y, Sano M, Doi M, Okamoto A, Nishimiya T, Onuma H, Tanigawa T, Osawa H.

Serum resistin was inversely associated with n-3 polyunsaturated fatty acid intake in a general Japanese population: The Toon Health Study.

American Diabetes Association 76th scientific sessions. Jun 10-14, 2016, New Orleans, LA, USA.

4、川村良一 , 松下由美 , 田原康玄 , 高田康徳 , 丸山広達 , 高門美沙季 , 西田 亙 , 大沼 裕 , 谷川 武 , 斉藤 功 , 大澤 春彦 .

血中レジスチンは SNP-420 の C/C 型において身体活動と負に関連する【東温ゲノムスタディ】第 61 回日本糖尿病学会年次学術集会 平成 30 年 5 月 24 日(木) ~ 26 日(土) 東京

5、川村良一 , 高田康徳 , 丸山広達 , 田原康玄 , 高門美沙季 , 羽立登志美 , 松下由美 , 西田 亙 , 大沼 裕 , 谷川 武 , 斉藤 功 , 大澤 春彦 .

3 METs 以上の身体活動は血中レジスチン及びインスリン抵抗性と負に関連する【東温スタディ】

第 68 回日本体質医学会総会 平成 30 年 9 月 1 日(土) ~ 2 日(日) 横浜

6、川村良一 , 高田康徳 , 丸山広達 , 田原康玄 , 高門美沙季 , 羽立登志美 , 松下由美 , 西田 亙 , 大沼 裕 , 谷川 武 , 斉藤 功 , 大澤 春彦 .

血中レジスチンは 5 年間の身体活動時間及び座位時間の変化と関連する【東温スタディ】

日本糖尿病学会中国四国地方会第 56 回総会 平成 30 年 10 月 26 日(金) ~ 27 日(土) 下関

7、川村良一，田原康玄，斉藤 功，高田康徳，丸山広達，西田 互，高門美沙季，佐野まどか，東岡真由，松下由美，能美幸信，大沼 裕，谷川 武，大澤春彦。

白血球数・高感度 CRP の高い肥満とレジスチン SNP-420 は、相互作用により血中レジスチンを高める【東温ゲノムスタディ】

第 60 回日本糖尿病学会年次学術集会 2017 年 5 月 18 日-20 日，名古屋

8、川村良一，能美幸信，田原康玄，丸山広達，高田康徳，西田 互，岡本 愛，西宮達也，大沼 裕，斉藤 功，谷川 武，大澤春彦。

血中レジスチンと n-3 PUFA 摂取量の負の関連は SNP-420 G/G 型で最も強い

第 67 回日本体質医学会総会 2017 年 9 月 2 日-3 日，愛媛

9、川村良一、斉藤 功、高田康徳、丸山広達、西田 互、高門美沙季、佐野まどか、源本真由、松下由美、能美幸信、田原康玄、大沼 裕、谷川 武、大澤春彦

慢性炎症のある肥満では、血中レジスチンは白血球数とより強く関連する【東温スタディ】

日本糖尿病学会中国四国地方会第 54 回総会、11/11-12,2016. 高知

〔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 なし

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号(8桁)：

(2)研究協力者 なし

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

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。