

平成 21 年 5 月 11 日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19590581
 研究課題名（和文）メタボリック症候群と動脈硬化症に共通する炎症関連因子の分子疫学研究
 研究課題名（英文）
 研究代表者
 村松 正明（MURAMATU MASA AKI）
 東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授
 研究者番号：50230008

研究成果の概要：メタボリック症候群および動脈硬化症は、いずれも疾患のベースに炎症性反応の関与があることが明らかになりつつある。炎症性反応は炎症性サイトカインなどに依って惹起されるので、これらの遺伝子の多型と疾患の関連を検討した。その結果、動脈硬化度と炎症性サイトカインである TNF、IL-1 β 、TGF β の機能的な遺伝子多型のとの関連を見出した。この事は動脈硬化を起こしやすい、易炎症性体質が存在する可能性を示唆している。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：

科研費の分科・細目：

キーワード：メタボリック症候群、動脈硬化症、炎症、サイトカイン、遺伝子多型、

1. 研究開始当初の背景

メタボリック症候群は糖尿病、肥満、高血圧、高脂血症が重複して起こる症候群であり、動脈硬化症を進展させて、脳卒中、虚血性心疾患等のイベントを引き起こす重大なリスクファクターである。近年急速に増加している高齢者の健康寿命や QOL を著しく悪化させる大きな原因のひとつであり、病態機序の解明および効果的な予防法・治療法の開発が緊急の課題である。最近、メタボリック症候群の病態の根本に軽度で持続性の炎症があることが明らかになってきた。肥満においても脂肪細胞周辺のアディポカインやサイトカイン

ンによる生体反応としての炎症仮説が提唱されている。一方、動脈硬化症においては Ross 等により血管内壁を場とした持続性炎症説がすでに普く認められている。このようにメタボリック症候群と動脈硬化症は中年の疾患としては一連のものであり、いずれも炎症性反応がバックグラウンドにあるものの、それぞれメタボリック症候群および動脈硬化症を引き起こす炎症の引き金が何に由来するのかは未だに不明であり、かつ各々を惹起する炎症反応の分子機序が同一なのか異なるのか、相互関係があるのかどうかさえ判っていない。そこで易炎症性体質がメタボリック症候群および動脈硬化の発症に関

連する遺伝素因によるとの仮説の元で、炎症関連遺伝子の作用を、分子疫学手法を用いた探索を行った。

2. 研究の目的

研究の目的は1)メタボリック症候群の発症に関する種々の炎症関連遺伝子とライフスタイル(食事、運動量など)の交互作用を明らかにすること、2)動脈硬化進展に関連する遺伝子の解明し、メタボリック症候群の原因となる易炎症性体質との共通点および相違点を分子疫学の視点から検索することとした。また敢てゲノムワイドな SNP 解析手法を取らず、モデル動物やパスウェイ研究の中から候補遺伝子を精選し、かつこれにライフスタイル因子を十全に考慮する事により疾患感受性を決定することとした。これによりメタボリック症候群および動脈硬化症の進展に関する炎症を中心とした新たな作業仮説を提示できることが期待される。また新規に得られた遺伝子の機能および多型による機能の違いについても解明する。

3. 研究の方法

動脈硬化症に関する研究の対象は剖検病理サンプル(n=1500)を用いた。全例において全身の主要な動脈10本の硬化度をそれぞれ半定量的に評価しており、これを元にした病的動脈硬化指数(Pathological Atherosclerosis Index; PAI)を主として解析に用いる。このデータベースには更に生前の臨床診断や各種生化学データも付されており、遺伝子多型との仔細な相関解析が可能である。すでに炎症性サイトカインである TNF、TGF β 、IL-1 のプロモーターにある遺伝子多型と動脈毎に特異的に硬化症の進展と相関をみる。全身の動脈によって炎症が硬化度のリスクファクターになる度合いが異なるかどうかを検討する。またメタボリック症候群においては職域コホート(n=400)を用いた。これらに関しては、食事栄養調査および運動量などのライフスタイルに関する情報が付加されており、これを用いて遺伝子と環境因子の交互作用を検討した。

4. 研究成果

動脈硬化症に関しては TNF、IL-1 β 、TGF β の機能的な遺伝子多型と動脈硬化度との関連を明らかにした。このことは動脈硬化を進展させやすい易炎症性の体質がある可能性を示唆しており、今後さらに大きなコホートで確認をして行く必要がある。メタボリック症候群に関しては、炎症関連遺

伝子の多型がメタボリック症候群の発症のリスクとなっているかどうか、候補遺伝子を抽出して解析を行った。その中で、Cell death-inducing DNA fragmentation factor-like effector A (CIDEA) 遺伝子は細胞死に関連する遺伝子であり、最近ヒト CIDEA 遺伝子に存在する非同義 SNP、V115F (dpSNP:rs45619832) が肥満と関連する事が北欧のコホート研究で報告された。そこで日本人健常者集団(n=300)において、この遺伝子多型が内蔵肥満に影響するかどうかを検討した。その結果 V115F は腹部肥満(OR=1.89, 95%CI, 1.03-3.44) 血糖高値(OR=2.81, 95%CI, 1.03-7.67) およびメタボリック症候群(OR=3.15, 95%CI, 1.05-9.48) と関連している事が明らかになった。しかしながら、日本人とスウェーデン人の間でリスクアレルが異なっており、今後さらに大きな集団を用いた異なる人種での関連研究が必要である。

2. TNF 遺伝子プロモーターの-856G/A レアバリエントは動脈硬化度の高い患者に見出されたレアバリエント(アレル頻度 0.3%)であり、その機能に関しては不明であった。そこで細胞内トランスフェクション実験、ゲルシフトアッセイ等を用いて、レアバリエントが単球/マクロファージ系培養細胞の中で転写因子 C/EBP の結合活性が増大する事により TNF の転写増大を引き起こすことを証明した。これによりレアバリエントが易炎症体質と関係する事が示唆された。

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 5 件)

1. Oda K, Tanaka N, Arai T, Araki J, Song Y, Zhang L, Kuchiba A, Hosoi T, Shirasawa T, Muramatsu M, Sawabe M. Polymorphisms in pro- and anti-inflammatory cytokine genes and susceptibility to atherosclerosis: a pathological study of 1503 consecutive autopsy cases. Hum Mol Genet. 15;16(6):592-599, 2007.

2. Song Y, Miyaki K, Araki J, Zhang L, Omae K, Muramatsu M. The interaction between the interleukin 6 receptor gene genotype and dietary energy intake on abdominal obesity in Japanese men. Metabolism 56:925-930, 2007.

3. Zhang L, Miyaki K, Araki J, Nakayama T, Muramatsu M. The relation between nicotinamide N-methyltransferase gene

polymorphism and plasma homocysteine concentration in healthy Japanese men. Thromb Res. 121:55-58. 2007

4. Zhang L, Miyaki K, Nakayama T, Muramatsu M. Cell death-inducing DNA fragmentation factor alpha-like effector A (CIDEA) gene V115F (G-->T) polymorphism is associated with phenotypes of metabolic syndrome in Japanese men. Metabolism 57:502-505, 2008.

5. Song Y, Miyaki K, Araki J, Zhang L, Takahashi Y, Nakayama T, Muramatsu M. Influence of CYP11B2 Gene Polymorphism on the Prevalence of Hypertension and the Blood Pressure in Japanese Men: Interaction with Dietary Salt Intake. J Nutrigenet Nutrigenomics 1:252-258, 2008.

〔学会発表〕(計 6 件)

1. 田中紀子、沢辺元司、細井孝之、村松正明 . 複数の候補遺伝子領域研究における遺伝子相互作用および遺伝子 - 環境相互作用を探索する方法 . 日本人類遺伝学会第 52 回大会 . 2007.9.12-15 . 東京

2. Muramatsu M, Zhang L, Araki J, Miyaki K. Nicotinamide N-Methyltransferase Gene Polymorphism Is A Novel Modifier Of Plasma Homocysteine Concentration In Healthy Japanese Men. The 9th International Meeting on Human Genome Variation and Complex Genome Analysis. September 6-8, 2007, Barcelona, Spain.

3. Sawabe M, Hamamatsu A, Chida K, Harada K, Ozawa T, Naito T, Oda K, Muramatsu M, Tanaka N. Discordance between carotid and coronary atherosclerosis: A potential Pitfall of carotid ultrasonography. 76th Congress of the European Atherosclerosis Society June 10-13, 2007, Helsinki, Finland.

4. 宋毅暉、宮木幸一、荒木淳吾、張玲、高橋由光、中山健夫、村松正明 . 日本人男性における CYP11B2 遺伝子多型と高血圧との関連性および塩分摂取量との交互作用 . 第 18 回日本疫学会学術総会 . 2008.1.25,26 . 東京

5. Ikeda S, Miyaki K, Song Y, Oo T, Nakayama T, Muramatsu M. Relationship of Gly80Ser Polymorphism in the Phospholipase A2 Group IID Gene and Obesity Indices in Healthy Japanese Men. 第 18 回日本疫学会学術総会 .

2008.1.25,26 . 東京

6. Ikeda S, Arai T, Mieno M, Muramatsu M, Sawabe M, Tanaka N. Genetic variants of constitutive androstane receptor (CAR) gene and the diseases in the Japanese elderly population. HUGO's 13th Human Genome Meeting. September 27-30, Hyderabad, India.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

なし

6 . 研究組織
(1)研究代表者

村松正明 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 教授 50230008

(2)研究分担者

沢辺元司 東京都健康長寿医療センター 部長 30196331

宮木幸一 慶應義塾大学・医学部 助教
20327498

(3)連携研究者

なし

