

平成 21 年 5 月 29 日現在

研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19770214
 研究課題名（和文）生活習慣病遺伝子からみたモンゴロイドの自然史
 研究課題名（英文）Lifestyle Related Diseases Gene Variants and
 The Natural History of Mongoloids
 研究代表者
 中山 一大（NAKAYAMA KAZUHIRO）
 自治医科大学・医学部・助教
 研究者番号：90433581

研究成果の概要：

アジア・太平洋地域の人類集団について、糖尿病・肥満・高脂血症・高血圧症などとの関連が指摘されている遺伝子多型の分布および生物学的意義を調査したところ、太平洋地域の人類集団では、インスリン抵抗性や肥満と関連する遺伝子多型が他の人類集団よりも高頻度で見いだされ、また、モンゴル人やチベット人などの中央アジアの人類集団では、遊牧生活に伴う高脂肪食に適応的であると考えられる遺伝子多型の蓄積が確認された。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,700,000	0	1,700,000
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	480,000	3,780,000

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：人類学

キーワード：進化人類学・人類遺伝学・生活習慣病・遺伝子多型・節約遺伝子

1. 研究開始当初の背景

我々人類は、紀元前には極地を除く地球上のあらゆる地域への進出を果たしたが、環境の変化に伴う栄養源の変化に対応した遺伝子型・表現型を獲得することが、適応放散の成功に大きな貢献をしたものと考えられる。

昨今、本邦においても肥満とそれに関連する生活習慣病の有病率は増加の一途を辿っている。これらのありふれた疾患群は、祖先集団においては適応的であった遺伝子型・表現型が、現代の生活様式に不適応

であるために顕在化したものであると考えられる。従って、生活習慣病の遺伝的背景を理解することは、我々の祖先集団の適応放散の歴史を紐解く上で非常に重要な意義を有する。

生活習慣病の増加が社会問題となっているのは、他のアジア・オセアニア諸国においても同様であるが、興味深いことに、民族間でその感受性が異なっている。例を挙げると、日本人では肥満者の割合が欧米と比較して非常に低いが、過体重者でも高脂血症やインスリン抵抗性などの代謝異

常を引き起こす危険性が著しく増加する。一方、モンゴル人では肥満がより進行した状態でなければ、これらの代謝異常の危険性が大きく増加しない。また、パラオ人のようなオセアニアの人類集団では肥満者の割合が非常に多く、各種代謝異常も高い割合で併発している。

日本人、モンゴル人、パラオ人はいずれも、いわゆる“モンゴロイド”に分類されるが、その自然史・伝統的な生活様式は全く異質である。温暖湿潤な日本の環境が高度な水稲栽培を可能にした一方、乾燥して寒暖差が極めて厳しい中央アジアでは、遊牧が生業の中心となった。また、太平洋への拡散を果たした人類集団は、航海の最中には慢性的な飢餓と寒冷ストレスに晒され、いわゆる儉約的な表現型が生存上重要な役割を果たしたと考えられている。現在の民族間での代謝特性ならびに生活習慣病感受性の相違が、果たして、このような異なった環境への適応の結果形成されたものなのか、そして遺伝的多様性がどの程度これに関与しているのかは未だに明らかになっていない。

2. 研究の目的

本研究では、アジア・オセアニアのモンゴロイド諸民族について、生活習慣病の感受性に関与する遺伝子多型を調査し、各種生活習慣病の有症率・生体計測値・血液生化学検査値などとの関連を検証することにより、各民族の代謝特性の遺伝的基盤を明らかにすること、そしてこれらの遺伝子多型がモンゴロイド集団の適応放散にどのような役割を果たしてきたのかについて、集団遺伝学的解析を通して新たな知見を得る事を目的とした。

3. 研究の方法

研究対象としたのは、生体計測値・血液生化学検査値などの表現型情報が参照可能なアジア・太平洋地域の人類集団 2,311 人（内訳：日本人 670 人・モンゴル人 1203 人・タイ人 212 人。中国人 388 人・パラオ人 119 人）の DNA 試料、自治医科大学 21 世紀 COE 『大規模地域ゲノムバンクによる生活習慣病の分子遺伝学的解析』に登録された日本人計 21,010 人の DNA 試料、およびアフリカ・南アジア・中央アジア・東アジア、東南アジア・オセアニア地域の 14 人類集団 1356 人の DNA 試料である。

単一塩基多型（SNP）の解析には TaqMan 法、dHPLC 法、Hi-Resolution Melting 法、直接塩基配列決定法などの手法を用いた。各 SNP 遺伝子型と量的表現型の相関は直線重回帰分析を用いて行った。

集団遺伝学的解析には、Arlequin, MEGA,

HaploView などのソフトウェアを用いた。

4. 研究成果

1) **アジア・太平洋地域の人類集団を対照とした生活習慣病関連 SNP の比較研究：**生活習慣病の感受性に関わる遺伝子多型の頻度分布は、ヨーロッパ人・アフリカ人・日本人などの頻りに研究対象となる集団ではよく知られているが、アジア・太平洋地域の他の人類集団については、未知の部分が多い。そこで、アジア・太平洋地域の5民族集団（モンゴル人、中国人、日本人、タイ人、パラオ人）からなる計1878人）について、生活習慣病との関連性が指摘されている既知の106の遺伝子多型の遺伝子型判定を行い、その分布比較を行うことによって、民族特異的な代謝特性の遺伝的背景の調査を行った。その結果、パラオ人はアジア人集団から遺伝的大きく隔たっていることが支持された(図1)。

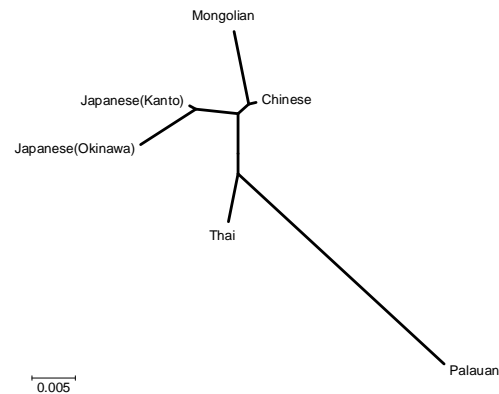


図1 106の生活習慣病関連遺伝子多型の対立遺伝子頻度から推定した集団間の遺伝距離（Slatkinのlinearized *Fst*）ネットワーク図は近隣接合法を用いて作成した。

また、この集団間の遺伝的分化に大きく影響している遺伝子多型をAMOVA法で解析したところ、*TRIB3*, *PTGS2*, *ADIPOR1*, *DGAT1*, *UCP2*, *FOXO2*, *ESR1*などの肥満やインスリン抵抗性との関連が指摘されている遺伝子多型が高い遺伝的分化度を示すことが明らかになった。また、これらの遺伝子多型の疾患感受性対立遺伝子が、アジア人集団と比してパラオ人において高頻度で存在していることが明らかになった。ミクロネシア・ポリネシアなどの太平洋地域の諸民族では、肥満とそれに起因する疾病の罹患率の急増が大きな問題となっている。これらの民族集団では、祖先集団が長期航海によって太平洋に拡散していく過程で節約的な表現型が有利なために集積し、これ

が摂取エネルギー過剰な現代において、肥満の蔓延を引き起こしていると考えられている。今回の結果は、太平洋地域の人類集団の適応放散過程における、いわゆる節約遺伝子の存在と意義を支持するものである。

2) 正の自然淘汰の痕跡を指標とした2型糖尿病感受性遺伝子多型の検索：節約遺伝子仮説に則れば、肥満や糖尿病などのエネルギー代謝異常に関連する疾病の感受性遺伝子多型は、食糧資源が乏しい期間には適応的であったが故に、集団中に高頻度で存在しているものと考えられる。よって、ゲノム上の正の自然淘汰の痕跡を指標とすることにより、未知の生活習慣病感受性遺伝子を同定できるかもしれない。HapMap計画で公表されているヒト全ゲノムSNP遺伝子型データより推定したVoightらのiHS統計量を参考に、過去に人類集団において正の自然淘汰が作用したと推定される2つのエネルギー代謝関連遺伝子 *ACSF2*・*FATP4* を選出、同遺伝子の多様性とモンゴル人集団における2型糖尿病との関連性を調査した。同遺伝子領域の連鎖不平衡状態を考慮して選出したタグSNPをモンゴル人2型糖尿病患者281人・対照群666人について遺伝子型判定し、その結果、両遺伝子において、患者群-対照群間で有意な頻度の差を示すSNPが同定された ($P < 0.005$)。さらに *ACSF2* の当該SNPの遺伝子型は、対照集団においてインスリン抵抗性の指標であるHOMA-IRとの相関を示した ($P < 0.05$)。以上の結果から、正の自然淘汰が作用した領域には機能的に意義のある遺伝的多型が潜在している可能性が高く、このような進化的アプローチが疾患感受性遺伝子多型の検索に有用であることが示された。

3) 血清脂質量関連遺伝子多型の比較民族研究：2008年初頭、主にヨーロッパ人を対象としたゲノムワイド関連解析研究によって、ヒトの血清脂質量を支配する新規の遺伝子座位が複数同定された。新規座位の中にはエネルギー代謝調節に非常に重要な役割を果たすと予想される遺伝子も含まれていたが、それらの座位が果たしてモンゴロイド集団でも血清脂質量に影響を与えているかは不明であった。この点を明らかにするために、日本人21,010人分のDNA試料をもちいて、新規座位のモンゴロイド集団における交差妥当性を検

証した。新規7遺伝子座位のうち、*MLXIPL*、*GALNT2*、*ANGPTL3*、*TRIB1*が血清トリグリセライド量と強い関連を認め、*TRIB1*と*SORT1*がLDLコレステロール量と強い相関を示すことが明らかになった。

日本人集団で血清脂質量と強い相関を示した新規座位ならびに既知の座位のSNPについて、前出のアジア・太平洋地域のモンゴロイド集団での頻度分布ならびに血清脂質量との相関を調査したところ、*MLXIPL*の非同義SNPであるGln241Hisと血清トリグリセライド量との相関が非常に強いことが明らかになった。さらに興味深いことに、低いトリグリセライド量と関連するHis型対立遺伝子が、モンゴル人で他の集団と比して高頻度で存在することが明らかになった。さらにアフリカ・南アジア・中央アジア・東南アジア・東アジア・太平洋地域の14人類集団計1356人についてHis型の頻度を調査したところ、多くの集団でHis型の対立遺伝子頻度は10%前後であるのに対して、前述のモンゴル人、チベット人、ウイグル人では20%以上と高い頻度で存在していた。一方、パラオ人ではHis型は皆無であった (図2)。

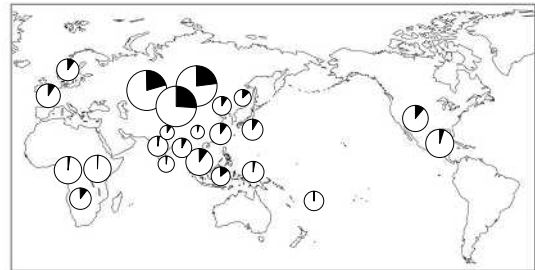


図2 Gln241His多型の頻度分布 円グラフはHis型の対立遺伝子頻度 (%) を示す。中央アジアの3人類集団 (モンゴル人、ウイグル人、チベット人) については拡大した円グラフにて示す。

*MLXIPL*タンパク質は、主に肝臓で発現する転写因子で、肝臓で余剰のグルコースを脂肪酸に変換し、脂肪組織に蓄えるための一連の代謝経路の統合的な制御に関わっている。Gln241Hisは*MLXIPL*タンパク質のグルコース感知モジュールとして知られる機能的ドメインの内部に位置しており、進化上高度に保存されたグルタミン残基上に生じている (図3)。PolyPhen解析でGln241Hisは*MLXIPL*の高次構造に影響を与える可能性が高いことが示された。よってHis型は*MLXIPL*の活性を変化させ

、肝臓での脂肪酸合成効率を低下させることにより低い血清トリグリセライド量と結びついていることが予測できる。

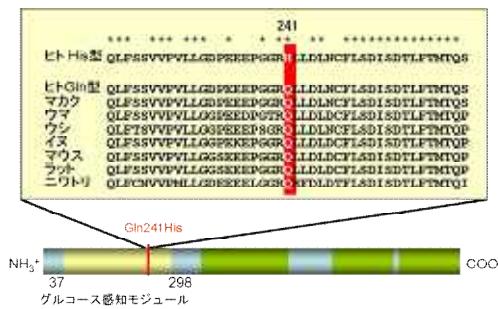


図3 MLXIPLタンパク質Gln241His多型周辺の恒温動物ホモログ配列のアライメント 配列アライメント上のアスタリスクは完全に保存されている残基を示す。

モンゴル人・チベット人そしてウイグル人は伝統的に牧畜を生業としている（あるいはしてきた）民族集団で、特にモンゴル人では畜産物への依存が現代でも非常に強い。カロリー源が脂質優勢である場合、グルコースを肝臓での脂肪酸合成よりもむしろ脳や赤血球などの組織で優先的に利用できることは、高地での遊牧生活を営んできたこれらの人類集団にとっては適応的意義があったと考えられる。一方、グルコースをより長期の貯蓄に適したトリグリセライドへ変換するという本来の機能を鑑みれば、*MLXIPL*はいわゆる儉約的遺伝子の一つと見なすことができ、His型がサモア人で非常に低いのは理にかなってよう。現在、Gln241His多型周辺のゲノム領域の多様性を調査することにより、同多型に作用した自然淘汰の検出を試みている。本研究の成果により、これまで謎に包まれてきた儉約的遺伝子の実態の一部が明らかになったのみならず、アジア人における脂質異常症の遺伝的基盤の解明が進んだ。

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10件)

Nakayama K, Tumenbayar B, Yamanaka K, Kumada M, Gotoh T, Utsumi N, Yanagisawa Y, Okayama M, Kajii E, Ishibashi S, Iwamoto S, The Jichi

Community Genetics Team (JCOG) (2009) Large scale replication analysis of loci associated with lipid concentrations in a Japanese population. *Journal of Medical Genetics* published online 11 Mar 2009 査読有

Nakayama K, Lkhagvasuren M, Yanagisawa Y, Utsumi N, Gotoh T, Kumada M, Iwamoto S, Kagawa Y (2008) Comparative Study of Polymorphisms on Genes Associated with Lifestyle Related Diseases in Asian and Pacific Populations. *Asia-Pacific Journal of Public Health*. 20: 173-179 査読有

Yanagisawa Y, Munkhtulga L, Nakayama K, Iwamoto S, Charupoonphol P, Supannatas S, Kuartei S, Chimedregzen U, Kawabata T, Kaneko Y, Watanabe S, Sakuma M, Miyagi S, Komatsu F, Hasegawa K, Kagawa Y (2008) Diversity in genes responsible for lifestyle-related diseases in Asia-Pacific region. *Asia-Pacific Journal of Public Health*. 20: 257-261 査読有

Higasa S, Tsujimura M, Hiraoka M, Nakayama K, Yanagisawa Y, Iwamoto S, Kagawa Y (2008) Genetic polymorphisms of xenobiotic enzymes affect human vitamin C excretion. *Asia-Pacific Journal of Public Health*. 20: 70-79 査読有

Nakayama K, Shotake T, Takeneka O, Ishida T (2008) Variation of the Melanocortin 1 Receptor Gene in the Macaques. *American Journal of Primatology* 70: 1-8 査読有

Tsujimura M, Higasa S, Nakayama K, Yanagisawa Y, Iwamoto S, Kagawa Y (2008) Vitamin C Activity of Dehydroascorbic Acid in Humans ;Association between Changes

in the Blood Vitamin C Concentration or Urinary Excretion after Oral Loading-. Journal of Nutritional Science and Vitaminology 54 315-320
査読有

Kagawa Y, Higasa S, Tsujimura M, Kageyama M, Yurimoto M, Kontai Y, Kojima S, Ishii Y, Yanagisawa Y, Nakayama K, Iwamoto S, Kagawa Y (2008) Polymorphisms of enzyme related to vitamins and tailor-made nutrition. Vitamin 82 (3) 165-172 査読無

Higasa S, Tsujimura M, Hiraoka M, Nakayama K, Yanagisawa Y, Iwamoto S, Kagawa Y (2007) Polymorphism of glutathione S-transferase P1 gene affects human vitamin C metabolism. Biochemical and Biophysical Research Communications 364 708-713 査読有

Nakayama K, Lkhagvasuren M, Gotoh T, Utsumi N, Kumada M, Iwamoto S (2007) Association study of the APPL1 gene polymorphisms and type 2 diabetes and obesity. DNA polymorphism. 15 323-326
査読有

Munkhtulga L, Nakayama K, Utsumi N, Yanagisawa Y, Gotoh T, Omi T, Kumada M, Erdenebulgan B, Zolzaya K, Lkhagvasuren T, Iwamoto S. (2007) Identification of a regulatory SNP in the retinol binding protein 4 gene associated with type 2 diabetes in Mongolia. Human Genetics. 120(6) 879-88 査読有

[学会発表](計6件)

中山 一大 アジア・太平洋地域の人類集団における血中脂質関連遺伝子多型の分布とその機能的意義 第62回日本人類学会大会 2008年11月1日~2日 愛知県名古屋市

中山 一大 アジア・太平洋地域の民族集団における *MLX1PLG1n241His* 多型と血

中脂質との関連性 日本人類遺伝学会 第53回大会 2008年9月27日~30日 神奈川県横浜市

Nakayama K et al. SNP genotyping of the lifestyle related diseases loci provides a new insight into the ethnicity of Asia-Pacific region. 7th International Symposium Advances in Legal Medicine September 1-9 2008 Osaka, Japan

Nakayama K Comparative study of polymorphisms on genes associated with lifestyle related diseases in Asian and Pacific populations The 39th Conference of Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health November 22-25, Saitama, Japan

中山 一大 モンゴル人における Fatty acid transporter protein-4 遺伝子多型と2型糖尿病の関連解析研究 第52回日本人類遺伝学会 2007年9月12日~15日 東京都新宿区

中山 一大 テナガザル科におけるアグチシグナルタンパク質の消失 : 反復配列 *Alu* と霊長類ゲノム進化 第23回日本霊長類学会 2007年7月14日~16日 滋賀県彦根市

[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

中山 一大 (NAKAYAMA KAZUHIRO)
自治医科大学・医学部・助教
研究者番号：90433581