

平成 21 年 5 月 14 日現在

研究種目：若手研究（スタートアップ）  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19800019  
 研究課題名（和文） 生活習慣病に関連する遺伝子多型と食習慣との相互作用が自律神経機能に及ぼす影響  
 研究課題名（英文） Association of genetic polymorphisms for lifestyle-related disease and nutrition with autonomic nervous system function.  
 研究代表者  
 松永 哲郎（MATSUNAGA TETSURO）  
 京都大学・農学研究科・研究員  
 研究者番号：10452286

研究成果の概要：自律神経の機能低下は、肥満や糖尿病、高血圧など生活習慣病のリスク因子である。本研究では、将来の生活習慣病の個別化予防への応用を見据えて、若年者を対象に自律神経に関与する遺伝子/生活習慣要因について解析を実施した。エネルギー代謝に関連する遺伝子（UCP3）、エストロゲン受容体、食欲に関連する遺伝子（グレリン）の多型（遺伝子塩基配列の個人差）が自律神経機能への影響を介して関連疾患（循環器疾患、肥満など）の潜在的リスクとなっている可能性が明らかになった。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,320,000	0	1,320,000
2008年度	1,350,000	405,000	1,755,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,670,000	405,000	3,075,000

研究分野：健康科学

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学・応用健康科学

キーワード：遺伝子多型、自律神経、心拍変動、食習慣、栄養、胃運動、胃電図、生活習慣病

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 現在わが国では、生活習慣病の増加が深刻な問題となっている。そのため、厚生労働省が推進する「健康日本21」をはじめ、より若い時期から生活習慣に気を配ることで疾病の発症を防ぐ「1次予防」の重要性が指摘されるようになった。

(2) 生活習慣病は、食習慣など生活習慣の乱れである環境要因と複数の遺伝要因が関与する多因子疾患である。同じような生活習慣を持つ人でも疾患を発症する人としていない

人がいるが、近年の研究により、この環境要因に対する感受性の違いに、一塩基多型（SNP: Single Nucleotide Polymorphism）を中心とする遺伝子多型が関与することが分かってきた。遺伝子の塩基配列の個人差により、各種生理機能や薬物に対する反応性、食事など環境要因に対する応答に個人差が生じるのである。したがって、生活習慣病の遺伝素因が濃厚な人ほど、若い頃から健康的なライフスタイルを身につける予防対策が必要である。

(3) 自律神経系は血圧や体温、代謝、分泌、循環といったほとんどの生理機能の調節や生体の恒常性維持に機能している。そのため、自律神経の機能異常は、高血圧や心疾患、糖尿病、肥満などの循環器・代謝疾患の発症および進展に関与する。自律神経の機能異常には様々な遺伝要因と環境要因が複雑に関わっていると考えられ、これらは生活習慣病のリスク因子となりうる。生活習慣病の多くが、若年期からその徴候を示すと考えられているが、近年の研究により自律神経の機能低下はそれら重要な徴候のひとつであることが分かってきた。

(4) 自律神経の機能低下に関連する遺伝要因および環境要因を明らかにすることで、それらの情報を用いることで個人に最適な生活習慣病の予防法（テーラーメイド予防）への応用が期待できる。

## 2. 研究の目的

(1) 厚生労働省は「健康日本21」や食育・検診の義務化など、生活習慣病の1次予防に本腰を入れはじめているが、そのためには特に未病段階にある若年者を対象とした調査が必要である。

(2) 本研究では、生活習慣病に関連する遺伝因子が若年時の生理機能（自律神経機能）に及ぼす影響について、食習慣など生活習慣との関連において解析することを目的とした。

(3) 解析対象とした遺伝子は、活性酸素抑制やエネルギー代謝亢進に働く UCP2・UCP3、摂食や消化管運動亢進に作用するグレリン、心血管保護に作用するエストロゲン受容体であり、いずれも循環器疾患や肥満など生活習慣病との関連性が示唆されている。

## 3. 研究の方法

若年者を対象に、生活習慣病に関連する遺伝子多型と自律神経機能（心自律神経活動、胃運動機能、末梢血管系自律神経活動）との関連性について、生活習慣との関連において解析を実施した。

(1) 大学生を中心とする若年健常男性を約130名リクルートした。本学の倫理委員会の承認の下、被験者に対しては、文書と口頭により十分な説明を行い、自由意志に基づく

文書による同意を得た。

(2) 基礎的な臨床データとして、身長および体重、体脂肪率、血圧、心拍数を測定した。また、生活習慣病の3親等内家族歴を聞き取り調査した。食習慣および生活習慣は、自記式の半定量食物摂取頻度調査票、生活習慣調査票により評価した。

(3) 被験者の口腔粘膜細胞より、ゲノムDNAを抽出した。これを用いて各遺伝子多型の genotyping を行った。

(4) 自律神経活動は心拍変動解析により評価した。

① 安静臥位で10分間、立位で10分間の心電図を記録した。

② 連続480秒間の心拍変動データについて、パワースペクトル解析を行い、各周波数成分（VLF、LF、HF）のパワーを算出し、自律神経活動（交感、副交感神経活動値）を求めた。

(5) 胃運動機能は胃電図解析により評価した。

① 空腹時および白飯（300kcal）摂取後の胃電図の変化を記録した（各20分間）。

② 胃電図時系列データを周波数解析し、中心周波数（胃電気活動の周期性）と正常波パワー比（正常胃電気活動の大きさ）を算出した。

(6) 末梢血管自律神経活動は、手掌において、冷水負荷試験により、熱電対体温計およびレーザー血流画像化装置により評価した。

## 4. 研究成果

(1) 脱共役タンパク質（UCP2、UCP3）

① UCP2 および UCP3 は、エネルギー消費（熱産生亢進）や活性酸素抑制に働き、自律神経活動の働きを賦活化する作用がある。この遺伝子に多型が同定され、肥満や高血圧との関連が示唆されている。

② 関連解析の結果、UCP2 45bp 挿入/欠失（I/D）多型において、I/I 保有者で非保有者に比して、血圧および交感神経活動値が高値であった。

③ UCP3 プロモーター領域 -55C/T 多型において、T アリル保有者では非保有者に比して体重が低値であり、交感神経活動値は低く、副交感神経活動値が高値を示した。

④ 生活習慣病の家族歴において、UCP2 の I アリル保有群では有意に高頻度であり、UCP3 の T アリル保有群では、低頻度であった。

⑤ UCP2 の I アリルと UCP3 の CC 型を重複して保有すると、交感神経活動値は低値を示し、生活習慣病の家族歴も低頻度であった。

⑥ UCP2 および UCP3 の遺伝子多型は、若年時よりすでに自律神経機能に差異をもたらし、血圧や体重の差に顕在化したことが示唆された初めての知見となった。また、両多型の重複が自律神経活動への影響をより顕著にした。これら遺伝子多型は自律神経との関連において、関連疾患（高血圧、肥満）の遺伝要因である可能性が考えられる。

(2) エストロゲン受容体 (ER- $\alpha$ )

① エストロゲンは ER- $\alpha$  と結合することで、心血管保護作用を有し、その作用は一部自律神経を介したものであることが分かっている。ER- $\alpha$  に PvuII、XbaI 遺伝子多型が同定され、高血圧・心疾患など循環器疾患との関連が示唆されている。

② 関連解析の結果、PvuII 多型の C アリル保有者において、非保有者に比して平均血圧が高値を示し、XbaI 多型の AA 保有者では体重が高値を示した。

③ PvuII 多型の C アリルと XbaI 多型の AA の重複保有者は、非保有者に比して体重、BMI、収縮期・拡張期・平均血圧のいずれにおいても有意に高値を示した。また、心拍変動解析の結果、重複保有者では、安静時の自律神経活動指標値 (Total Power、LF、HF、VLF) のいずれにおいても有意な低値を認めた。

④ エストロゲンは自律神経機能の改善作用を有することから、多型による受容体の機能変化が自律神経機能への影響を介して関連疾患 (循環器疾患など) の潜在的リスクとなっている可能性が考えられた。

(3) グレリン

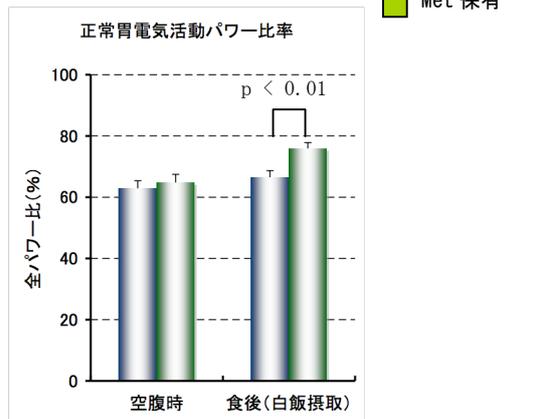
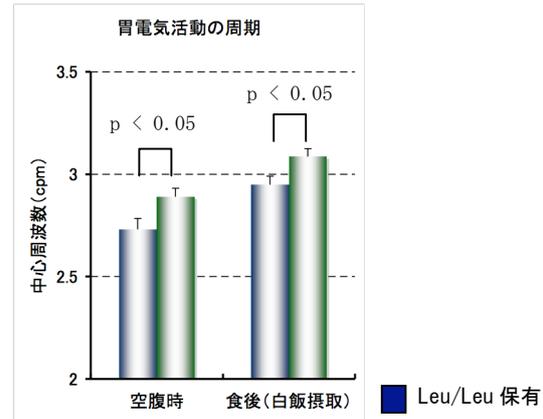
① グレリンは主に胃で産生され、摂食促進、胃運動亢進、心血管保護など多彩な生理作用を有するペプチドである。最近、このグレリンの遺伝子に Leu72Met 多型 (アミノ酸配列の 72 番目のロイシンがメチオニンに置換) が同定され、Met 保有と体重増加や 2 型糖尿病との関連性が報告され、肥満や関連疾患の原因遺伝子の候補として注目されている。本研究では若年日本人男性を対象に、本多型と摂食量、胃運動機能、心自律神経活動との関連性について調査した。

② 1 日あたりの摂取エネルギー量 :

Leu/Leu 保有群 < Met 保有群 (約 250kcal 差)

心拍変動 心機能指標 (VLF 成分) :

Leu/Leu 保有群 < Met 保有群



③ グレリン Leu72Met 多型は、若年時よりすでに摂食量や胃運動機能に個人差をもたらしていることが明らかとなった。Met 保有者では胃運動活動が亢進し、摂食量が増加しやすいと考えられ、将来的に体重増加につながる可能性が示唆される。本多型は肥満の遺伝因子の一つである可能性があり、今後さらに大規模集団での検討が必要である。

(4) まとめと今後の展望

自律神経機能の低下は、高血圧や心疾患、肥満、糖尿病など様々な生活習慣病のリスク要因である。これには遺伝要因と環境要因 (生活習慣など) の両方が関与しており、これらを解明することは、疾患の予防や改善において重要な判断材料になるものと期待される。

本研究により、複数の遺伝子多型やそれらの重複が、若年時より自律神経機能に差異をもたらしていることが明らかとなった。これらの結果は先行研究のない初めての知見であった。また、グレリンの遺伝子多型は食習慣 (摂食量) や胃運動機能にも関連していることが明らかになった。グレリンは食欲や消化管運動に密接に関与している重要なホルモンであるが、遺伝子多型との関連性については不明な点も多く、本研究結果は、グレリ

ン遺伝子多型の関連疾患における重要性を示唆する貴重な知見になったと思われる。

今後は生活習慣病に関連する遺伝要因の機能性の解明に加えて、それら遺伝要因の環境因子（食生活、運動、喫煙など）との相互作用の影響についてより多面的に解析していく予定である、これらの情報の蓄積により、これまでの画一的な1次予防を超えた日本人独自の生活習慣病の「テーラーメイド予防（個別化予防）」への応用が期待される。

#### 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 1件)

- ① Tetsuro Matsunaga, Ning Gu, Hanae Yamazaki, Mariko Tsuda, Tetsuya Adachi, Koichiro Yasuda, Toshio Moritani, Kinsuke Tsuda, Masahiko Nonaka and Tohru Nishiyama Association of UCP2 and UCP3 polymorphisms with heart rate variability in Japanese men.  
Journal of Hypertension, 27: 305-313, 2009,  
査読有

[学会発表] (計 2件)

- ① 松永 哲郎  
エストロゲン受容体遺伝子多型と自律神経活動との関連解析  
第31回日本分子生物学会年会 第81回  
日本生化学会大会 合同大会  
2008年12月9日、神戸
- ② 松永 哲郎  
Uncoupling protein 3 (UCP3)・-55C/T 遺伝子多型と自律神経機能との関連解析  
第50回日本糖尿病学会年次学術集会  
2007年5月25日、仙台

[図書] (計 1件)

- ① 松永哲郎、津田謹輔  
建帛社  
栄養学研究の最前線 (日本栄養・食糧学会  
監修/小川正・河田照雄・寺尾純二責任編集)  
第1編 第7章 若年者の自律神経機能と遺  
伝子多型へアドレナリン受容体・レニン-ア  
ンジオテンシン系へ  
2008、203 ページ (p. 63-77)

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

松永 哲郎 (MATSUNAGA TETSURO)  
京都大学・大学院農学研究科・研究員  
研究者番号：10452286

##### (2) 研究分担者

##### (3) 連携研究者