

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20390181

研究課題名(和文)メタボリック症候群に関する遺伝子多型の疾病リスクと予防医学的評価

研究課題名(英文) Preventive medical evaluation for the illness risk of genetic polymorphism related to metabolic syndrome

研究代表者

諏訪園 靖(SUWAZONO YASUSHI)

千葉大学・大学院医学研究院・准教授

研究者番号：90302546

研究成果の概要(和文)：

本研究では、日本の一般人の大規模コホートを用いて、メタボリック症候群並びに関連する高血圧、糖尿病、肥満、高脂血症等の発症のリスクに関連する遺伝子を明らかにすることを目的とした。結果として、レジスチン遺伝子の-420C/G、アディポネクチン遺伝子の45T>G、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 γ の161C>T多型がメタボリック症候群関連疾患の発症に関連することが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：

The aim of this study was to evaluate the illness risk for metabolic syndrome of genetic polymorphism in a large Japanese cohort. This study suggested that the genetic polymorphisms for resistin(-420C/G), adiponectin(45T>G) and peroxisome proliferator-activated receptor gamma(161C>T) are associated with the risk for the diseases constituting the metabolic syndrome.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	5,200,000	1,560,000	6,760,000
2009年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
2010年度	5,200,000	1,560,000	6,760,000
年度			
年度			
総計	13,900,000	4,170,000	18,070,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学・健康科学

キーワード：成人保健、メタボリック症候群、アディポカイン、レジスチン、アディポネクチン、遺伝子多型、縦断調査、多変量解析、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体

1. 研究開始当初の背景

脂肪細胞から分泌される生理活性物質であるアディポカインが肥満に伴うインスリ

ン抵抗性に関連することが解明されつつあり、メタボリック症候群から、脳血管疾患への進展に大きな役割を果たしていることが示唆されている。一方、厚生労働省は糖尿病、

高血圧等の生活習慣病有病者や予備群を減らし、心筋梗塞、脳卒中などの心臓血管病を予防するため、メタボリック症候群の概念を導入し、平成20年4月から医療保険者に対し、特定健康診査と、その結果に基づいた特定保健指導の実施を義務付けることとなった。以上の状況から、大規模な一般集団を対象にして、メタボリック症候群発症リスクの高い体質を正確に予測できる遺伝子マーカーを検索し、これを利用して生活習慣改善などの介入を積極的に行うことが重要である。

一方、メタボリック症候群に関連する高血圧症、肥満、心疾患等の慢性疾患の遺伝は多因子遺伝と考えられており、複数の遺伝子が相互作用しつつ、あるいは環境因子や宿主側の要因(生活習慣等)から影響を受けつつその相互作用によって発症すると考えられる。したがって大規模な一般人の集団に対しこれらの遺伝子の影響とその組み合わせによる効果の検討、および遺伝子と宿主側の要因(生活習慣等)との組み合わせによる効果の検討を、縦断的な追跡調査により行う必要がある。

同時に、長期にわたる縦断研究においては、飲酒や喫煙などの生活習慣の経時的な変動が、調査結果にバイアスをかけることが懸念されるため、適切な統計学的手法を導入することも重要である。

そして、現在までに、われわれの研究グループは、アンジオテンシノーゲン、アンジオテンシン変換酵素、アドレナリンβ3受容体、G蛋白β3サブユニット、LDL受容体関連蛋白5、セロトニン受容体の遺伝多型を分析し、高血圧、肥満、糖尿病、高脂血症等の疾患との関連性についての横断的調査研究、さらに生活習慣等の変動も考慮した pooled logistic regression analysis による縦断的調査研究を継続している。現在のところ、この pooled logistic regression analysis を適応して、遺伝子多型の健康影響を調査した報告は、国内、国外でも我々のほかにはない、独自のものである。

結果として、それぞれの遺伝子がどのようにこれらの疾患に関連しているか、また各遺伝子の相互作用についても明らかとなり、多数の論文において報告を続けてきたが、さらに、アディポカイン関連遺伝子の多型とすでに測定した遺伝子多型との健康影響の比較や、組み合わせによる相互作用の検討が重要であり、新たにアディポカイン関連遺伝子の多型の測定が必須であるとの考えにいたった。

2. 研究の目的

アディポカイン関連の遺伝子多型として、レジスチン、アディポネクチン、アディポネクチン受容体2、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体γは、高血圧、糖尿病、肥満、高脂血症などのメタボリック症候群に関連する遺伝子として注目されているが、日本人での大規模な縦断研究は行われていない。

そこで、本研究では、日本の一般人でこれらの遺伝子が、高血圧、糖尿病、肥満、高脂血症といったメタボリック症候群の発症に影響を与えているのか、そしてその影響が、生活習慣など、これまでのリスクファクターや、すでに測定した遺伝子多型と比較して、どの程度であるか明らかにし、また遺伝子同士の組み合わせによる相互作用を予防医学的に評価することを目的とした。

3. 研究の方法

対象者は、男性1458人、女性1192人で各対象者にはコード番号を付し、個人情報保護されている。対象者に関し6年間の健康診断時の年齢、既往歴、家族歴、生活習慣、身体計測値、血圧測定値、および尿、血液の測定結果を結合した。

また、レジスチン(-420C>G)、アディポネクチン(SNP45T>G、276G>T)、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体γ(161C>T)、アディポネクチン受容体2(650_20GA)について、プライマー、アンプダイレクトバッファー(Ampdirect® Plus/NovaTaq Hot Start DNA Polymerase)による直接PCR法を行い、制限酵素を使用して、RFLP法にて遺伝子多型を検索した。電気泳動においては、MultiNAを利用した。アディポネクチン受容体2の870C>A、963C>T、+999C>T、1249C>A、1032+310G>A、1032+411C>Aについてはシーケンサーで測定した。

分析した遺伝子多型と健康診断データを集積し、高血圧(140/90mmHg以上)、過体重(Body Mass Index 25kg/m²以上)、肥満(BMI 30kg/m²以上)糖尿病(HbA_{1c}6%超)、高脂血症(総コレステロール値240mg/dl以上、HDL40mg/dl未満)、高γ-GTP血症(男60IU/l以上、女30IU/l以上)、高尿酸血症(7mg/dl超)との関連について、logistic regression による横断調査並びに、pooled logistic regression analysis を行い、生活習慣等の他の要因と、その変動を考慮した多変量解析による追跡調査を行った。

4. 研究成果

レジスチン遺伝子の-420C/Gについては、男性ではGG型125人(8.6%)、CG型612人(41.9%)、CC型722人で、女性ではGG型93人(7.8%)、CG型537人(45.1%)、CC型562人(47.1%)であった。

アディポネクチン遺伝子の45T>Gについては、男性TT型625人(52.4%)、TG型487人(40.9%)、GG型80人(6.7%)、女性TT型782人(53.6%)、GT型569人(39.0%)、GG型108人(7.4%)、276G>Tは、男性GG型609人(51.1%)、GT型477人(40.0%)、TT型106人(8.9%)、女性GG型700人(48.0%)、GT型628人(43.1%)、TT型129人(8.9%)であった。

ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 γ 遺伝子(161C>T)については、男性CC型820人(68.8%)、CT型344人(28.9%)、TT型28人(2.3%)、女性CC型1,000人(68.6%)、CT型421人(28.9%)、TT型37人(2.5%)であった。

アディポネクチン受容体遺伝子については、650+20G>AをRFLP法により測定し、870C>A、963C>T、+999C>T、1249C>A、1032+310G>A、1032+411C>Aをシーケンスにより測定した。結果として、650+20G>Aは、男性では、GG型9人(0.6%)、GA型180人(12.4%)、AA型1264人(87.0%)、女性では、GG型4人(0.3%)、GA型138人(11.6%)、AA型1050人(88.1%)であった。

また、96検体の、部分的シーケンスにおいて、870C>Aは、男女ともすべてCC型で、963C>Tは男性でCC型63人(91.3%)、CT型6人(8.7%)、女性では、CC型24人(88.9%)、CT型3人(11.1%)、+999C>Tは男性でCC型66人(95.7%)、CT型3人(4.3%)、女性ではC型27人(100.0%)、1249C>Aは、男性でCC型68人(98.6%)、CT型1人(1.4%)、女性ではCC型27人(100.0%)、1032+310G>Aは、男性でGG型63人(91.3%)、GA型6人(8.7%)、女性ではGG型24人(88.9%)、GA型3人(11.1%)、1032+411C>Aは男性でCC型14人(20.3%)、CA型40人(58.0%)、AA型15人(21.7%)、女性ではCC型4人(14.8%)、CA型16人(59.3%)、AA型7人(25.9%)、であった。

生活習慣との交互作用を含めて、メタボリック症候群および関連する高血圧などについて横断的に関連性を検討したところ、レジスチン遺伝子(-420C/G)のGG型で、男性の軽度肥満(BMI25kg/m²以上)について、CC型に

対し、オッズ比1.59(1.03-2.46)、p=0.036であった。

アディポネクチン遺伝子(45T>G)のGT型では、男性の軽度肥満について、TT型に対し、オッズ比0.71(0.54-0.94)、p=0.014であった。また、276G>TのGT型で、女性の肥満(BMI30kg/m²以上)の肥満について、GG型に対し、オッズ比3.83(1.37-10.74)、p=0.011であった。また、GT型で、男性の低HDLコレステロール(40mg/dl未満)については、GG型に対し、オッズ比0.54(0.31-0.92)、p=0.023であった。

ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 γ (161C>T)のCT型は、男性の軽度肥満についてCC型に対し、オッズ比1.39(1.06-1.83)、p=0.016であった。

一方、縦断的な評価の結果については、レジスチン遺伝子(-420C/G)では、男性でBMI30kg/m²以上の肥満発症について、GG型がCC型に比し、オッズ比4.14(1.15-14.97)、p=0.030であった。

アディポネクチン遺伝子(45T>G)のGG型では、女性の高コレステロール血症(240mg/dl以上)発症について、TT型に対し、オッズ比0.11(0.01-0.78)、p=0.028であった。ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 γ (161C>T)のCT型は、女性の高コレステロール血症(240mg/dl以上)発症について、CC型に比し、オッズ比1.56(1.02-2.37)、p=0.040であった。

横断調査および縦断調査の両者で関連していた遺伝子としてみると、レジスチン遺伝子(-420C/G)のGG型で、CC型に比してより肥満のリスクが高いこと、アディポネクチン遺伝子(45T>G)のGアレルでTアレルより肥満、高コレステロールのリスクが低いこと、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 γ (161C>T)のCT型で、TT型より肥満、高コレステロールのリスクが高いことがあきらかになった。今後、これまで測定した遺伝子多型の情報と結合し、遺伝子の組合せなどについてさらに検討を加える予定である。

これまで、予防医学的に遺伝子多型を十分なエビデンスの元に活用するには至っていない。それは、単一遺伝子病とは異なり、そのリスクを明確にし、有用性を評価するには大規模集団を用い、生活習慣等の他の要因を考慮した追跡研究が必須であるにもかかわらず、良好な対象集団確保が非常に困難なことが一因である。

本研究は労働者約2,600人を対象に追跡調

査を行い、pooled logistic regression analysis を用いることで、経時的に変化する生活習慣を考慮した上で、労働者や一般住民において新しい遺伝子多型のリスクを明確にし、健康診断等の予防衛生活動に活用しうるか検証する事に特色と意義がある。さらに遺伝子を組み合わせる際、その変異型を同時に持つ対象者が一定数以上必要であり、対象集団の規模が大きいことが重要である。この点もこの研究の特徴である。

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)

今後、これまで測定した遺伝子多型の情報と結合し、遺伝子の組合せなどについてさらに検討を加え、論文作成、発表を行う予定である。

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 0 件)

[その他]

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

諏訪園 靖 (SUWAZONO YASUSHI)
千葉大学・大学院医学研究院・准教授
研究者番号：90302546

(2) 研究分担者

小林 悦子 (KOBAYASHI ETSUKO)
千葉大学・大学院・医学研究院・講師
研究者番号：80097427
中川 秀昭 (NAKAGAWA HIDEAKI)
研究者番号：00097437
金沢医科大学・医学部・教授
上谷 実礼 (UETANI MIREI)
千葉大学・大学院・医学研究院・講師
研究者番号：30376371