

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2008～2009

課題番号：20700563

研究課題名（和文） メタボリックシンドローム改善のための遺伝的素因に基づく運動・食事指導法の開発

研究課題名（英文） Development of instructional method of the tailor-made exercise and diet therapies based on gene polymorphism for improvement of metabolic syndrome

研究代表者

家光 素行 (Motoyuki Iemitsu)

立命館大学・スポーツ健康科学部・准教授

研究者番号：90375460

研究成果の概要（和文）：

本研究は、メタボリックシンドローム改善のための運動・食事習慣の行動変容を規定する遺伝子多型を同定し、遺伝的素因に基づくテーラーメイド運動・栄養指導法についての学術的基礎開発を構築することを目的とした。30-65歳を対象に運動指導による介入前後の運動行動変容（加速度計による身体活動量の評価）の評価により、運動行動変容が生じた者と運動行動変容が生じなかった者に分類した結果、運動行動変容群は19名、運動行動変容なし群は13名であった。運動行動変容に関連する遺伝子多型の網羅的解析を実施するため、すべての被験者から採取した血液からDNAを抽出した後、DNAとgene chip (illumina社製 Human660W-Quad Bead Chip) を用いて550,000個の遺伝子多型を網羅的に解析した。その結果、case-control解析において $p < 0.0001$ であったSNPが5箇所検出された。これらには、免疫系に関する遺伝子のSNPが含まれていた。また、身体活動量が1年を通じて多い者、少ない者、および運動指導介入により運動行動変容が大きかった者、小さかった者、計112名を抽出し、同様にgene chipにより解析した結果、case-control解析において $p < 0.0001$ であったSNPが16箇所検出された。これらには、大脳における軸索誘導やイオンチャンネルに関する遺伝子におけるSNPが含まれており、それら遺伝子が運動行動変容に影響を及ぼしている可能性が推測された。今後2段階絞り込み法により、今回検出されたSNPについて、より多くのサンプル数での検討を行う予定である。

研究成果の概要（英文）：

The present study aimed to identify gene polymorphisms that provided for the behavior modification of the exercise and diet for improvement of metabolic syndrome, and these findings may contribute to basic developing of instructional method of the tailor-made exercise and diet therapies based on gene polymorphism. Firstly, we divided into two groups according to the evaluation of the exercise behavior modification (the physical activity measured by accelerometer) before and after intervention by the exercise guidance for 30-65 years old; the exercise behavior modification group (N=19) and the none exercise behavior modification group (N=13). To investigate comparison analysis of 550,000 gene polymorphisms using gene chip (Human660W-Quad Bead Chip made by the illumina company) between two groups, we have extracted genomic DNA from plasma buffy coats and buccal cells. The result using case-control analysis ($p < 0.0001$) detected 5 SNPs from among 550,000 gene polymorphisms. A gene related to immunological system was included in 5 SNPs. Secondly, we examined to comparison analysis of 550,000 gene polymorphisms by using gene chip among four groups, large or little exercise behavior modification groups before and after intervention by the exercise guidance and high or low physical activity groups through one year (total N=112). The result using case-control analysis ($p < 0.0001$)

detected 16 SNPs from among 550,000 gene polymorphisms. Genes related to axon inducement and ion channel in cerebrum were included in 16 SNPs. Thus, these detected SNPs may affect the modification of exercise behavior.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2009年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：総合領域

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：生活習慣病、遺伝子多型、メタボリックシンドローム

1. 研究開始当初の背景

2000年以降国外だけでなく、国内のミレニアム・プロジェクトとしてヒトゲノム全体に分布する遺伝子領域中の塩基配列の多様性（遺伝子多型）、特に一塩基多型（SNP）の探索が行われてきた(Haga et al. J Hum Genet 2002)。ヒト SNP はゲノム上に 100 万-1000 万個存在し、そのタイプにより個々の特性に大きく影響する。そのため現在、遺伝子多型のデータベースを活用し、個々人に対応した診断や治療法、薬剤の処方選択、つまり、「テーラーメイド医療」につながる研究が盛んに行われている(Schwartz et al. Am J Pharmacogenomics 2004)。最近、生理学的指標の運動効果に影響する遺伝子多型が検討されており、申請者らは、中高齢者を対象にした横断的な検討により、動脈硬化度に対する習慣的な運動の効果の個人差に血管拡張・収縮物質や性ホルモンの多型が影響することを報告している (Iemitsu et al. Hypertension 2006, Hayashi, Maeda, Iemitsu, et al. Med Sci Sport Exer 2007, Iemitsu et al. Hypertens Res 2008)。運動・食事介入指導の場において、習慣行動の変容がなければ効果は得られ難く、いかに効果的な運動・栄養改善指導を行うのが重要であるが、運動あるいは食事行動変容が容易なヒトと容易でないヒトといった個人差が認められ、その原因には、環境的要因だけでなく、遺伝的素因が関与していることが考えられる。しかしながら、メタボリックシンドローム改善・予防を目的とした運動や食事指導を個別化、効率化するための遺伝子診断に関する

検討は現在のところ認められない。

2. 研究の目的

本研究は、メタボリックシンドローム改善のための運動・食事習慣の行動変容を規定する遺伝子多型を同定し、遺伝的素因に基づくテーラーメイド運動・栄養指導法についての学術的基礎開発を構築することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 対象：

国立健康・栄養研究所で実施している大規模な疫学的調査フィールドに登録されている 30 歳から 65 歳未満の男女のうち、本研究に参加同意が得られた 285 名を対象とした。

(2) 測定項目：

- ①生活習慣病危険因子…体重、BMI、血圧、血中プロファイル（血糖、HDL-コレステロール、中性脂肪）
- ②身体活動・運動行動…3次元加速度計を用いた1日当たりの歩数および週当たりの身体活動量（メッツ・時）
- ③遺伝子多型…illumina社製の Human660W-Quad BeadChip を用いて 550,000 箇所の遺伝子多型を網羅的に解析した。DNA は血液から抽出した。

(3) 介入：

ベースラインの身体活動量が運動基準の週 23 メッツ・時を満たしている人を活動群、満たしていない人を非活動群とし、非活動群

はさらに1年間の身体活動介入を受ける身体活動介入群、身体活動介入を受けない非活動対照群に無作為に割り付けられた。身体活動介入は、1年間にわたり、2-3ヶ月に1度、計5回の面談が行われた。介入方法は、行動変容理論を基に、個人の行動変容ステージに合った目標が立てられ、それを日常生活の中で実践するように支援されるものである。また、3次元加速度計および手帳が配布され、1年間を通じ、自分の身体活動をセルフモニタリングできるようにした。

(4) 遺伝子多型の決定：

285名のベースラインの身体活動量(メッツ・時/週)を5分位に分け、最上位の下限値(Highカットオフポイント)、および最下位の上限値(Lowカットオフポイント)を求めた。ベースラインおよび1年後の身体活動量ともにHighカットオフポイント以上であった被験者を1y_High群(47名)、ベースライン、1年後ともにLowカットオフポイント以下であった被験者を1y_Low群(42名)として抽出した。また285名の1年間の身体活動量変化(Δ メッツ・時/週)を5分位に分け、最上位の下限値(Δ Highカットオフポイント)、および最下位の上限値(Δ Lowカットオフポイント)を求めた。身体活動介入群において、1年間の変化が Δ Highカットオフポイント以上であった運動行動変容ありの被験者を Δ High群(19名)、1年間の変化が Δ Lowカットオフポイント以下あるいは、ベースライン、1年目ともにLowカットオフポイント以下であった運動行動変容なしの被験者を Δ Low群(13名)として抽出した。上記基準により抽出された被験者において、血液よりDNAを抽出し、その後illumina社のSNPチップにて550,000箇所の遺伝子多型を決定した。

(5) 統計解析：

群間の比較には、対応のないt-testおよび対応のあるt-testを用いた。また身体活動量による群と遺伝子における遺伝子型の頻度の比較には χ^2 検定を用いた。なお有意水準は5%とした。

4. 研究成果

- (1) 本研究における被験者285名において、活動群129名、非活動対照群55名、運動介入群58名、除外群43名であった。ベースラインデータにおいて、身体活動量が運動基準を満たしている群、満たしていない群で生活習慣病危険因子を比較したところ、中性脂肪、HDL-C、リスク数において有意な差を認めており、身体活動量の多少は、生活習慣病危険因子と関連していた。
- (2) 285名のベースラインの身体活動量およ

び1年後の身体活動量の変化量を基に、SNPチップ分析のための被験者の抽出を行った。1y_High群のためのカットオフポイントは、週35.8メッツ・時であり、1y_Low群のためのカットオフポイントは週19.0メッツ・時であった。また Δ High群のカットオフポイントは週7.3メッツ・時の増加であり、 Δ Low群のためのカットオフポイントは週4.9メッツ・時の減少であった。この基準により計112名の被験者が抽出された。1y_High群と1y_Low群、および Δ High群と Δ Low群におけるベースライン時の特性を表1および表2に示した。これら2群において年齢や性別の分布に差は認められなかった。

(表1) 1y_High群と1y_Low群におけるベースライン時の被験者特性

	1y_High群		1y_Low群	
	平均値 ± 標準偏差	平均値 ± 標準偏差	平均値 ± 標準偏差	平均値 ± 標準偏差
年齢	50.9 ± 10.9		52.3 ± 9.6	
男性/女性	14/33		11/31	
身長(cm)	160.6 ± 8.6		159.9 ± 8.2	
体重(kg)	58.6 ± 11.6		60.6 ± 11.5	
BMI	22.5 ± 2.8		23.7 ± 3.7	
歩数(歩/日)*	15819.9 ± 5272.0		8440.1 ± 2558.5	
身体活動量(メッツ・時/週)*	53.6 ± 23.9		13.7 ± 3.8	

*: p<0.01, 1y_High群 vs 1y_Low群

(表2) Δ High群と Δ Low群におけるベースライン時の被験者特性

	Δ High群		Δ Low群	
	平均値 ± 標準偏差	平均値 ± 標準偏差	平均値 ± 標準偏差	平均値 ± 標準偏差
年齢	54.3 ± 6.9		50.2 ± 8.0	
男性/女性	9/16		11/29	
身長(cm)	160.3 ± 8.8		156.5 ± 5.7	
体重(kg)	58.9 ± 11.6		61.7 ± 12.5	
BMI	22.7 ± 2.8		25.2 ± 4.7	
歩数(歩/日)	9025.4 ± 2787.0		9067.4 ± 2938.0	
身体活動量(メッツ・時/週)	16.0 ± 6.3		14.6 ± 3.6	

- (3) 遺伝子多型 550,000 箇所において、1y_High群と1y_Low群、および Δ High群と Δ Low群のCase-Control解析(χ^2 検定)を行った。その結果、p値が0.0001以下であったものが16箇所検出された(表3)。

(表3) 身体活動量と関連が認められたSNPおよび遺伝子

SNP	$-\log_{10}(Pvalue)$	GENE	FUNCTION
1y_High群 vs 1y_Low群			
1	4.42	gene1	イオンチャンネル
2	4.42	gene2	軸索誘導
3	4.38	gene3	細胞運動
4	4.37	gene4	イオンチャンネル
5	4.37	gene4	イオンチャンネル
6	4.23	unknown	
7	4.15	unknown	
8	4.13	unknown	
9	4.08	unknown	
10	4.08	unknown	
11	4.08	unknown	
Δ High群 vs Δ Low群			
12	4.31	gene12	加水分解酵素の活性
13	4.20	unknown	
14	4.20	unknown	
15	4.07	unknown	
16	4.07	gene16	タンパク輸送

- (4) 本研究では、生活習慣病に関与しうる身体活動・運動行動に影響を及ぼしている遺伝

的要因を解明するため、SNP チップを用いて 1 年間の身体活動量に影響を及ぼしている遺伝子多型を検討した。年間を通じて身体活動量が高い被験者、低い被験者については、 $p < 0.0001$ であった SNP として 11 箇所が検出された。そのうち、6 個は遺伝子をコードしていない部分であったが、上位 5 個については遺伝子をコードしている部分であった。また身体活動の介入を行った際の身体活動量の増加に影響を及ぼす可能性のある SNP として 5 箇所検出された。このうち 3 箇所は遺伝子をコードしていない部分であったが、残り 2 箇所に関しては遺伝子をコードしている部分であった。特に gene 2 については、大脳において発現が認められており、軸索の誘導に関係していることが報告されている。生活習慣病に大きく影響する行動として摂食行動が挙げられるが、これらはレプチンやオレキシンを代表として、脳内で作用する物質により影響を受けている。つまり身体活動・運動行動においても同様に脳内において作用する物質の影響を受ける可能性は大きいと考えられる。

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 14 件)

- ① Matsuo T, Nakata Y, Katayama Y, Iemitsu M, Maeda S, Okura T, Kim MK, Ohkubo H, Hotta K, Tanaka K. PPARG genotype accounts for part of individual variation in body weight reduction in response to calorie restriction. *Obesity* 17: 1924-1931, 2009.
- ② Misono M, Maeda S, Iemitsu M, Nakata Y, Otsuki T, Sugawara J, Zempo H, Yoshizawa M, Miyaki A, Kuno S, Matsuda M, Ajisaka R. Combination of polymorphisms in the beta2-adrenergic receptor and nitric oxide synthase 3 genes increases the risk for hypertension. *J Hypertens* 27: 1377-1383, 2009.
- ③ Yamamoto K, Kawano H, Gando Y, Iemitsu M, Murakami H, Sanada K, Tanimoto M, Ohmori Y, Higuchi M, Tabata I, Miyachi M. Poor trunk flexibility is associated with arterial stiffening. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 297: H1314-H1418, 2009.
- ④ Sato K, Iemitsu M, Aizawa K, Ajisaka R. DHEA improves impaired activation of Akt and PKC zeta/lambda-GLUT4 pathway in skeletal muscle and improves hyperglycaemia in streptozotocin-induced diabetes rats. *Acta Physiol* 197: 217-225, 2009.
- ⑤ Park JH, Omi N, Iemitsu M, Maeda S, Kitajima A, Nosaka T, Ezawa I. Relationship between arterial calcification and bone loss in a new combined model rat by ovariectomy and vitamin D(3) plus nicotine. *Calcif Tissue Int* 83: 192-201, 2008.
- ⑥ Iemitsu M, Shimojo N, Maeda S, Irukayama-Tomobe Y, Sakai S, Ohkubo T, Tanaka Y, Miyachi T. The benefit of medium-chain triglyceride (MCT) therapy on cardiac function of SHR is associated with reversal of metabolic and signaling alterations. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 295: H136-H144 2008.
- ⑦ Iemitsu M, Maeda S, Otsuki T, Sugawara J, Kuno S, Ajisaka R, Matsuda M. Arterial Stiffness, Physical Activity, and Atrial Natriuretic Peptide Gene Polymorphism in Older Subjects. *Hypertens Res* 31: 767-774, 2008.
- ⑧ Sato K, Iemitsu M, Aizawa K, Ajisaka R. Testosterone and DHEA activates the glucose metabolism-related signalling pathway in skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 294: E961-E968, 2008.
- ⑨ Saito Y, Iemitsu M, Otsuki T, Maeda S, Ajisaka R. Gender Differences in Brachial Blood Flow during Fatiguing Intermittent Handgrip. *Med Sci Sports Exer* 40: 684-690, 2008.
- ⑩ Aizawa K, Iemitsu M, Otsuki T, Maeda S, Miyachi T, Mesaki N. Sex differences in steroidogenesis in skeletal muscle following a single bout of exercise in rats. *J Appl Physiol* 104: 67-74, 2008.
- ⑪ Park JH, Iemitsu M, Maeda S, Kitajima A, Nosaka T, Omi N. Voluntary running exercise attenuates the progression of endothelial dysfunction and arterial calcification in ovariectomized rats. *Acta Physiol* 193: 47-55, 2008.
- ⑫ Otsuki T, Maeda S, Iemitsu M, Saito Y, Tanimura Y, Ajisaka R, Miyachi T. Systemic arterial compliance, systemic vascular resistance, and effective arterial elastance during exercise in endurance-trained men. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 295: R228-R235, 2008.
- ⑬ Hayashi K, Maeda S, Iemitsu M, Otsuki T, Sugawara J, Tanabe T, Miyachi T, Kuno S, Ajisaka R, Matsuda M. Estrogen receptor-alpha genotype affects exercise-related reduction of arterial stiffness. *Med Sci Sports Exer* 40: 252-257,

2008.

⑭ Yamashita T, Ohneda O, Nagano M, **Iemitsu M**, Makino Y, Tanaka H, Miyauchi T, Goto K, Ohneda K, Fujii-Kuriyama Y, Poellinger L, Yamamoto M. Abnormal heart development and lung remodeling in mice lacking the hypoxia-inducible factor-related basic helix-loop-helix PAS protein NEPAS. *Mol Cell Biol* 28: 1285-1297, 2008.

〔学会発表〕(計 16 件)

① **家光素行**, 村上晴香, 真田樹義, 山元健太, 河野寛, 丸藤祐子, 谷本道哉, 田畑泉, 宮地元彦. 体力レベルの違いが動脈 stiffness と MTHFR 遺伝子多型の関係に及ぼす影響. 第 63 回日本体力医学会, 東京, 2009. 9.

② Yamamoto K, Kawano H, Gando Y, **Iemitsu M**, Murakami H, Sanada K, Tanimoto M, Higuchi M, Tabata I, Miyachi M. Physical activity estimated by triaxial accelerometer is an independent predictor of arterial stiffening. 2009 APS Intersociety Meeting: The Integrative Biology of Exercise V, South Carolina. 2009. 9.

③ Murakami H, **Iemitsu M**, Yamamoto K, Kawano H, Gando Y, Omori Y, Sanada K, Miyachi M. Effects of dietary folate intake and physical activity on the interaction between the plasma homocysteine and MTHFR genotype. 2009 APS Intersociety Meeting: The Integrative Biology of Exercise V, South Carolina. 2009. 9.

④ **家光素行**, 朴鍾薫, 佐藤幸治, 前田清司, 麻見直美, 田畑泉. 閉経後の習慣的な運動は心臓の有酸素性エネルギー代謝能と PPAR α を介した分子調節を改善させる. 第 17 回日本運動生理学会, 東京, 2009. 7.

⑤ **Iemitsu M**, Maeda S. Exercise training improves aging-induced decrease of PPAR-alpha and PGC-1alpha protein levels in cardiac and skeletal muscles, 14th Annual congress of the European college of Sports Science, Oslo, Norway, 2009. 7.

⑥ **家光素行**, 相澤勝治, 前田清司, 目崎登. トレーニングによる心臓の性ステロイドホルモン濃度の変動. 日本体育学会第 59 回大会, 東京, 2008. 9.

⑦ 膳法浩史, 田辺解, 村上晴香, **家光素行**, 前田清司, 久野譜也. 中高年齢女性における alpha-actinin-3 遺伝子多型が筋力トレーニング効果に与える影響. 日本体育学会第 59 回大会, 東京, 2008. 9.

⑧ **家光素行**, 前田清司. スポーツ心肥大の形成機序に関わる細胞内シグナル伝達の調節-MAPK と GSK3 β の活性変動-. 第 63 回日本

体力医学会, 別府, 2008. 9.

⑨ 美園麻衣子, 前田清司, **家光素行**, 中田由夫, 大槻毅, 菅原順, 膳法浩史, 吉澤睦子, 宮木亜沙子, 久野譜也, 松田光生, 鯉坂隆一. B2 アドレナリン受容体と内皮型 NO 合成酵素の遺伝子多型の組み合わせは高血圧の発症リスクを増大させる. 第 63 回日本体力医学会, 別府, 2008. 9.

⑩ 膳法浩史, 田辺解, 村上晴香, **家光素行**, 前田清司, 中野由香利ダニエーラ, 久野譜也. α アクチニン 3 遺伝子多型がサルコペニアに与える影響. 第 63 回日本体力医学会, 別府, 2008. 9.

⑪ 村上晴香, **家光素行**, 山元健太, 河野寛, 丸藤祐子, 真田樹義, 宮地元彦. 血中ホモシステイン濃度と MTHFR 遺伝子多型の関連に対する身体活動および葉酸摂取の影響. 第 63 回日本体力医学会, 別府, 2008. 9.

⑫ Zempo H, Tanabe K, Murakami H, **Iemitsu M**, Maeda S, Fukunaga T, Kuno S. Effects of ACTN3 R577X polymorphism on static torques of knee extensor muscle and leg extensive power in middle aged and older women. 7th World Congress on Aging and Physical Activity, Tsukuba, Japan. 2008.7.

⑬ Sanada K, Miyachi M, **Iemitsu M**, Murakami H, Tabata I, Yamamoto K, Kawano H, Suzuki K, Higuchi M. The PPAR Gamma Gene, Cardiorespiratory Fitness and Metabolic Syndrome in Young and Old Japanese Men and Women. 13th Annual congress of the European college of Sports Science, Estoril, Portugal. 2008.7.

⑭ Tanabe K, Yokoyama N, Maeda S, **Iemitsu M**, Sakato Y, Nanba H, Zempo H, Kuno S. Effects of a lifestyle-based physical activity program on metabolic syndrome in Japanese male office workers. 13th Annual congress of the European college of Sports Science, Estoril, Portugal. 2008.7.

⑮ Zempo H, Tanabe K, Murakami H, **Iemitsu M**, Maeda, S and Kuno S. Association of muscle-related gene polymorphisms and thigh muscle cross-sectional area in Japanese postmenopausal women. 13th Annual congress of the European college of Sports Science, Estoril, Portugal. 2008.7.

⑯ Misono M, Maeda S, **Iemitsu M**, Nakata Y, Otsuki T, Sugawara J, Yoshizawa M, Miyaki A, Kuno S, Matsuda M, and Ajisaka R. Effect of the combination of hypertension-related gene polymorphisms on the risk for hypertension. 13th Annual congress of the European college of Sports Science, Estoril, Portugal. 2008.7.

〔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◇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

家光 素行 (MOTOYUKI IEMITSU)

立命館大学・スポーツ健康科学部・准教授

研究者番号：90 375460

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：