

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 3 月 1 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21590658

研究課題名（和文） メタボリックシンドロームの遺伝疫学的解析と個の健康増進への応用

研究課題名（英文） Genetic epidemiological study on metabolic syndrome and its application to personalized health promotion

研究代表者

竹下 達也 (TAKESHITA TATSUYA)

和歌山県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：20150310

研究成果の概要（和文）：ある事業所の日本人男性労働者 364 人を対象として、コーヒー摂取と、内臓脂肪面積、皮下脂肪面積、アディポネクチン総量(T-Ad)、LMW-、MMW-、HMW-アディポネクチンなどのメタボリックシンドローム（MS）関連指標との関連の解析を行った。年齢、飲酒、喫煙、歩行、BMI を調整した重回帰分析において、少量(1-3 杯/日)あるいは中等量(4 杯以上/日)のコーヒー摂取は、内臓脂肪面積および内臓脂肪/皮下脂肪面積比と負の関連 ($P < 0.0001$) を示した。また中等量のコーヒー摂取は、T-Ad および HMW-Ad の上昇と関連する傾向を示した。

ある自治体の労働者 3284 人 (20-65 歳；男性 2335 人、女性 948 人) を対象として、コーヒー摂取と MS 発症との関連性の解析を行った。MS の基準を満たす人は、男性 364 人 (16.0%)、女性 32 人 (3.4%) であった。ロジスティック回帰分析において、中等量のコーヒー摂取は、男性において MS の存在と負の関連を示した (OR=0.61; 95%CI 0.39-0.95)。また、MS の要素の中では、年齢、BMI、喫煙、飲酒、運動を調整した後に、高血圧と高中性脂肪血症が中等量のコーヒー摂取と負の関連を示した。しかし、女性においてはコーヒー摂取と MS の存在や MS の要素との有意な関連はみられなかった。

研究成果の概要（英文）：The association of coffee consumption and MetS-related biomarkers including visceral and subcutaneous fat area (VFA and SFA), total, low-, medium- and high-molecularweight serum adiponectin (T-, LMW-, MMW- and HMW-Ad) levels were analyzed among a total of 364 Japanese male workers (36 - 61 y old) adjusting for age, alcohol drinking, smoking, walking status and BMI. Both light (1-3 cups/day) and moderate (≥ 4 cups/day) coffee consumption showed significant inverse associations with VFA and VFA/SFA ratio ($P < 0.0001$). Moderate coffee consumption showed a favorable tendency toward these associations with T-Ad ($P = 0.06$) and HMW-Ad ($P = 0.07$) levels.

The relationship between coffee consumption and the prevalence of metabolic syndrome was investigated in Japanese civil servants. The study participants were 3284 employees (2335 men and 948 women) aged 20 to 65 years. Metabolic syndrome was diagnosed in 374 of the 2335 men (16.0%) and 32 of the 948 women (3.4%). In multiple logistic regression analyses, the odds ratios (ORs) among men for the presence of metabolic syndrome were 0.61 (0.39-0.95), among moderate (≥ 4 cups of coffee per day) coffee drinkers as compared with non-coffee drinkers. Among all components of metabolic syndrome, high blood pressure and high triglyceride level were inversely associated with moderate coffee consumption in men, after adjusting for age, body mass index, smoking status, drinking status, and exercise. However, in women, moderate coffee consumption was not significantly associated with the prevalence of metabolic syndrome or its components.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：肥満、メタボリックシンドローム、アディポネクチン、コーヒー、内臓脂肪、生活習慣、遺伝子多型、アルデヒド脱水素酵素、アルコール

1. 研究開始当初の背景

(1) わが国においては近年男性を中心として肥満者の顕著な増加傾向が続いており、今後の糖尿病合併症や循環器疾患の罹患率増加が懸念されている。メタボリックシンドローム (MS) においては、インスリン抵抗性を基盤に、脂質異常、高血糖、高血圧などの病態を呈する。その上流には肥満、とくに内臓脂肪の蓄積があると考えられている。

(2) 飲酒の健康影響に関しては、日本人においてはアルデヒド脱水素酵素 ALDH2 あるいはアルコール脱水素酵素 ADH1B 等の遺伝子多型により様々な健康影響の受け方に差があることが明らかにされてきている。MS とこれらの飲酒関連遺伝子多型との関係についてはまだ十分に知見が集積されているとは言えない。

(3) コーヒー摂取のMSに関連した健康影響に関しては、例えば海外では血圧値には変化を与えない、あるいは上昇させるなどの報告が散見されるが、国内外ともにまだ十分には検討されていない。

2. 研究の目的

事業所および自治体の労働者を対象として、飲酒およびコーヒー摂取がMSに関連した健康度に与える影響を、遺伝子多型と健康行動との交互作用に着目しながら調査解析を行った。

2. 研究の方法

(1) 大規模事業所労働者におけるコーヒー摂取、飲酒等の生活習慣とMSに関わる健康指標との関連性

ある大規模事業所の労働者に対して健診時に本研究の概要と意義について文書によ

る説明を行い、参加の同意の得られた731人を対象として調査解析を行った。本調査研究に関しては、研究開始前に和歌山県立医科大学の遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会に申請し承認を得た。生活習慣等については、自記式質問紙調査票に回答してもらう方法により情報を得た。遺伝子型の解析については、提供を受けた全血よりDNA試料の抽出を行い、PCRの鋳型とした。RT-PCR法あるいはPCR-RFLP法等により、アルコール感受性関連、および肥満関連の遺伝子型の同定を行った。内臓脂肪量の測定は、同意の得られた人を対象として腹部CTを用いて断面における内臓脂肪面積の測定を行った。代表的なアディポカインであるアディポネクチン (Total, HMW, MMW, LMW) についてELISA法を用いて測定を行った。

(2) 自治体労働者におけるコーヒー摂取とMS及びMSの要素との関連性

ある自治体の労働者3284人 (男性2335人、女性948人) を対象として、健診におけるMSの要素 (腹囲、血圧、空腹時血糖、中性脂肪、HDL-コレステロール) およびMSの発症に対してコーヒー摂取が与える影響の解析を行った。MSの基準としては、我が国で用いられている基準を用いた。生活習慣等については、自記式質問紙に回答してもらう方法により情報を得た。本研究は、和歌山県立医科大学倫理委員会の承認を得て行われた。

4. 研究成果

(1) 大規模事業所労働者におけるコーヒー摂取、飲酒等の生活習慣とMSに関わる健康指標との関連性

a) コーヒー摂取とMSに関わる健康指標との関連性

大規模事業所731人の対象者のうち、CT

による内臓脂肪面積等すべての重要な情報の得られた男性 364 人 (平均年齢 51.8 歳) を対象として解析を行った。

コーヒー摂取について、ほとんど飲まない、軽度摂取 (1 - 3 杯/日)、中等度摂取 (4 杯以上/日) の 3 群に分けて解析を行った。年齢、BMI、喫煙、飲酒、運動を調整した重回帰分析において、コーヒー摂取は、内臓脂肪面積と量反応関係をもって有意な関連 ($p < 0.001$) を示した。また、また、コーヒーの中等量摂取がアディポネクチン値 (Total および HMW) と関連する傾向 (それぞれ $p = 0.06$ および 0.07) が示された。一方、コーヒーの軽度摂取とアディポネクチン値との関連はみられなかった (Mure et al., in press)。

以上より、コーヒー中等量摂取により、アディポネクチン等のアディポカイン分泌を介して MS に予防的に働く可能性が示唆された。しかし今回の結果は断面研究における結果であり、今後は follow-up design により更に検討していきたいと考えている。

b) ALDH2 遺伝子型、飲酒と MS に関わる健康指標との関連性

同じ対象者のうちアルコール感受性に強く関連する ALDH2 遺伝子型と内臓脂肪面積等の情報の得られた男性 470 人について、ALDH2 遺伝子型と飲酒が、MS 関連指標、とくに内臓脂肪面積、皮下脂肪面積、内臓脂肪/皮下脂肪の面積比に及ぼす影響についての解析を行った。

解析には、多重ロジスティック回帰分析を用いて、年齢、喫煙、運動についての調整を行った。

有意な関連を認めた項目のオッズ比 (95% 信頼区間) は、それぞれ、① 従属変数: 内臓脂肪面積の場合、年齢: 1.07 (1.04 - 1.11)、ALDH2 1/1 型: 1.89 (1.08 - 3.34) であり、② 従属変数: 皮下脂肪面積の場合、ALDH2 1/1 型: 2.00 (1.14 - 3.51) であり、③ 従属変数: 内臓脂肪面積/皮下脂肪面積比の場合、年齢: 1.11 (1.07 - 1.14)、ALDH2 1/1 型: 1.54 (0.87 - 2.73) であった。

内臓脂肪面積や皮下脂肪面積と ALDH2 1/1 型との間には、有意な関連が認められた。しかし、飲酒量との間には、有意な関連が認められなかった。従って、今回みられた ALDH2 遺伝子型と内臓脂肪面積等との関連性は、飲酒行動以外の要因の関与を考えねばならず、他の要因についての検討が必要と考えられた。

(2) 自治体労働者におけるコーヒー摂取と MS 及び MS の要素との関連性

自治体労働者において、MS の頻度は、男性が 374 人 (16.0%)、女性が 32 人 (3.4%) であった。

男性における共分散分析 (ANCOVA) において、中等量 (1 日 4 杯以上) のコーヒー摂取は、年齢、BMI、喫煙、飲酒、運動の調整

後に、MS の要素である高血圧の頻度および高中性脂肪血症の頻度と負の関連を示した。さらに中等量のコーヒー摂取は、ロジスティック回帰分析において、MS と負の関連 ($OR = 0.61$ (95%CI: 0.39-0.95)) を示し、MS に対して予防的に働く可能性が示唆された。

女性 (平均年齢 46.4 歳) においては、男性と同様の ANCOVA において、中等量のコーヒー摂取は、MS のいずれの要素とも有意な関連を示さなかった。また中等量のコーヒー摂取と MS との関連も有意ではなかった ($OR = 0.48$ (95%CI: 0.11-2.09))。 (Matsuura et al, 2012)

また、MS の要素ではないが、中等量のコーヒー摂取と LDL-コレステロール値とは、男女ともに正の関連を示す傾向にあり、男性では ANCOVA において有意であった。

従って、中等量のコーヒー摂取の MS および血管疾患に及ぼす影響については、今後コホート研究において引き続き研究を進める必要があると考えられた。

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 16 件)

- ① Mure K, Maeda S, Mukoubayashi C, Mugitani K, Iwane M, Kinoshita F, Mohara O, Takeshita T. Inverse association of habitual coffee consumption with metabolic syndrome-related biomarkers involving adiponectin, Nutrition、査読有、(in press).
- ② Matsuura H, Mure K, Nishio N, Kitano N, Nagai N and Takeshita T. Relationship between coffee consumption and prevalence of metabolic syndrome among Japanese civil servants, J Epidemiol、査読有、22 巻、2012、160-166, doi:10.2188/jea.JE20110068
- ③ Watanabe M, Kato J, Inoue I, Yoshimura N, Yoshida T, Mukoubayashi C, Deguchi H, Enomoto S, Ueda K, Maekita T, Iguchi M, Tamai H, Utsunomiya H, Yamamichi N, Fujishiro M, Iwane M, Takeshita T, Mohara O, Ushijima T, Ichinose M. Development of gastric cancer in nonatrophic stomach with highly active inflammation identified by serum levels of pepsinogen and Helicobacter pylori antibody together with endoscopic rugal hyperplastic gastritis, Int J Cancer、査読有、131 巻、2012、2632-2642, doi:10.1002/ijc.27514

- ④ Sato K, Umemura T, Tamura T, Kusaka Y, Aoyama K, Ueda A, Harada K, Minamoto K, Otsuki T, Yamashita K, Haituka M, Takeshita T, Shibata E, Dobashi K, Kameo S, Miyagawa M, Kaniwa M, Yoshida T, Fukushima T, Yuta K. Skin sensitization study by a new qualitative structure-toxicity relationships (QSTR) approach: K-step Yard sampling (KY) methods, *J Oral Tissue Eng*, 査読有、9巻、2012、167-173
- ⑤ 竹下達也 : アルコールと生活習慣病予防. 分子疫学研究の成果とその応用、公衆衛生、査読無、76巻、2012、205-209
- ⑥ Nishio N, Tanaka H, Nishio J, Kouda K, Takeshita T. Autopsy Cases of Lung Cancer and Liver Cancer among Japanese Dentists-A Review of the Annual of the Pathological Autopsy Cases in Japan-, *Ind Health*, 査読有、49巻、2011、663-671
<http://dx.doi.org/10.2486/indhealth.MS943>
- ⑦ Inoue I, Mukoubayashi C, Yoshimura N, Niwa T, Deguchi H, Watanabe M, Enomoto S, Maekita T, Ueda K, Iguchi M, Yanaoka K, Tamai H, Arii K, Oka M, Fujishiro M, Takeshita T, Iwane M, Mohara O, Ichinose M. Elevated risk of colorectal adenoma with Helicobacter pylori-related chronic gastritis: a population-based case-control study, 査読有、129巻、2011、2704-2711
doi: 10.1002/ijc.25931
- ⑧ Ikeda W, Inaba Y, Takeshita T, Yoshida K, Ogoshi K, Okamoto K. Does the Japanese Society for Hygiene need its own Code of Conduct?—A comparison of questionnaire between councilors and junior members—, *Environ Health Prev Med*, 査読有、16巻、2011、178-184
doi: 10.1007/s12199-010-0175-9
- ⑨ Imanishi T, Ikejima H, Tsujioka H, Kuroi A, Ishibashi K, Komukai K, Tanimoto T, Ino Y, Takeshita T, Akasaka T. Association of monocyte subset counts with coronary fibrous cap thickness in patients with unstable angina pectoris, Atherosclerosis., 査読有、212巻、2010、628-635
<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.06.025>
- ⑩ Sato K, Umemura T, Tamura T, Kusaka Y, Ido T, Aoyama K, Ueda A, Harada K, Minamoto K, Otsuki T, Yamashita K, Takeshita T, Shibata E, Dobashi K, Kameo S, Miyagawa M, Kaniwa M, Yoshida T, Fukushima T, Yuta K. A respiratory sensitization study by a new quantitative structure-activity relationships (QSAR), *AATEX*, 査読有、15巻、2010、124-130
- ⑪ Takarada S, Imanishi T, Goto M, Mochizuki S, Ikejima H, Tsujioka H, Kuroi A, Takeshita T, Akasaka T. First evaluation of real-time nitric oxide changes in the coronary circulation in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy using a catheter-type sensor, *Eur Heart J*, 査読有、31巻、2010、2862-2870
doi: 10.1093/eurheartj/ehq156
- ⑫ Ikejima H, Imanishi T, Tsujioka H, Kashiwagi M, Kuroi A, Tanimoto T, Kitabata H, Ishibashi K, Komukai K, Takeshita T, Akasaka T. Upregulation of fractalkine and its receptor, CX3CR1, is associated with coronary plaque rupture in patients with unstable angina pectoris, *Circ J*, 査読有、74巻、2010、337-345
<http://dx.doi.org/10.1253/circj.CJ-09-0484>
- ⑬ Yanaoka K, Oka M, Yoshimura N, Deguchi H, Mukoubayashi C, Enomoto S, Maekita T, Inoue I, Ueda K, Utsunomiya H, Iguchi M, Tamai H, Fujishiro M, Nakamura Y, Tsukamoto T, Inada K, Takeshita T, Ichinose M. Preventive effects of etodolac, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, on cancer development in extensive metaplastic gastritis, a Helicobacter pylori-negative precancerous lesion, *Int J Cancer*, 査読有、126巻、2010、1467-1473
doi: 10.1002/ijc.24862
- ⑭ Nishida N, Tanaka M, Sekine S, Takeshita T, Nakayama K, Morimoto K, Shizukuishi S: Association of ALDH2 Genotypes with Periodontitis Progression, *J Dental Res*, 査読有、89巻、2010、138-142
doi: 10.1177/0022034509356045
- ⑮ 牟礼佳苗, 竹下達也 : 植物由来物質による紫外線誘発細胞障害抑制効果について、*EICA*, 15巻、2010、9-12
- ⑯ 竹下達也 : ライフスタイル医学と分子遺伝疫学、公衆衛生、査読無、74巻、2010、772-775

[学会発表] (計 7 件)

- ① 前田真也, 牟礼佳苗, 竹下達也, 麦谷耕

- 一，岩根幹能，木下藤寿，茂原治：職域男性におけるコーヒー摂取量および飲酒量と血清総アディポネクチン値との関連性、第84回日本産業衛生学会、2011.5、東京
- ② 牟礼佳苗，竹下達也，前田真也，麦谷耕一，岩根幹能，木下藤寿，茂原 治：コーヒー摂取等の生活習慣とメタボリックシンドロームとの関連性について、第81回日本衛生学会総会、2011.3、誌上発表
- ③ 牟礼佳苗，竹下達也，前田真也，麦谷耕一，岩根幹能，木下藤寿，茂原 治：肥満関連遺伝子多型とメタボリックシンドロームの関連性. 第10回分子予防環境医学研究会大会、2011.1、京都市
- ④ 牟礼佳苗，竹下達也：植物由来物質による紫外線誘発細胞障害抑制効果について. 環境システム計測制御学会第22回EICA研究発表会、2010.10、滋賀県草津市
- ⑤ 前田真也，牟礼佳苗，竹下達也，渡辺実香，向林知津，麦谷耕一，渡辺豊，岩根幹能，木下藤寿，湯川修也，茂原治：職域男性における飲酒量と血清総アディポネクチン値との関連性の解析、第83回日本産業衛生学会、2010.5、福井市
- ⑥ 牟礼佳苗，前田真也，麦谷耕一，岩根幹能，木下藤寿，茂原 治，竹下達也：コーヒー摂取とメタボリックシンドロームの関連性について、第80回日本衛生学会総会、2010.5、仙台市
- ⑦ 前田真也，牟礼佳苗，竹下達也，麦谷耕一，岩根幹能，木下藤寿，茂原 治：職域男性における $\beta 3$ アドレナリン受容体遺伝子多型別の内臓脂肪面積、運動習慣と肝機能検査値との関連性についての解析、第82回日本産業衛生学会、2009.5、福岡市

6. 研究組織

(1) 研究代表者

竹下 達也 (TAKESHITA TATSUYA)
和歌山県立医科大学・医学部・教授
研究者番号：20150310

(2) 研究分担者

牟礼 佳苗 (MURE KANAE)
和歌山県立医科大学・医学部・講師
研究者番号：90268491