

平成 26 年 5 月 31 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390247

研究課題名(和文) 味覚受容体遺伝子多型とインクレチン分泌及び食行動代謝障害との関連解析

研究課題名(英文) Investigation on the association between the taste receptor gene polymorphisms, incretin secretion and metabolic disorders involved in eating behavior

研究代表者

高柳 涼一 (TAKAYANAGI, RYOICHI)

九州大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：30154917

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 15,100,000円、(間接経費) 4,530,000円

研究成果の概要(和文)：味覚受容体遺伝子多型の糖代謝や肥満への関与の有無を明らかにするため、地域一般住民の中・高年者(50～74歳)を対象としたコホート集団において遺伝子多型と食事習慣を含む種々の生活習慣や肥満度、糖代謝の指標などとの関連について横断的および縦断的な解析を行った。主成分分析により同定された野菜類、果物、魚貝類などを多く摂取する健康的食事パターンが血清CRP値と負に関連していた。しかし味覚受容体の遺伝子多型と食事パターンや体格指数(BMI)、糖化ヘモグロビン(HbA1c)、さらに新規糖尿病罹患などとは有意な関連は認められなかった。

研究成果の概要(英文)：To explore possible involvement of taste receptor (TR) gene polymorphisms on glucose metabolism and obesity, we investigated the association between the single nucleotide polymorphisms (SNPs) of TR gene and lifestyle-related factors in a community-based cohort study. A healthy dietary pattern identified by the principal component analysis was shown to be inversely associated with serum high-sensitive C-reactive protein (CRP). However, no significant association was observed between TR gene polymorphisms and dietary pattern as well as body mass index (BMI), glycosylated hemoglobin (HbA1c) or the incidence of diabetes mellitus.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内分泌学

キーワード：味覚受容体 遺伝子多型 生活習慣 インクレチン

1. 研究開始当初の背景

舌の味蕾に存在する味覚受容体 (Taste receptor; TR) 遺伝子がクローニングされて以来、甘味、うま味、苦味を受容する機構と中枢への伝達経路の解明が進んでいる。肥満マウスでは甘味に対する感受性が亢進しており、それが旺盛な食行動を起こすことも報告されている。また、甘味受容体の TAS1R (taste receptor, type1) 遺伝子にはアミノ酸置換を伴う多型が5箇所以上存在することが欧米人で報告された。小腸の K 細胞、L 細胞から分泌されるインクレチンである GIP (gastric inhibitory polypeptide) と GLP-1 (glucagon-like peptide 1) は内因性のインスリン分泌刺激因子であり、食後の血糖コントロールに重要であるが、その分泌刺激機構の詳細は未だ不明である。我々は、味覚受容体が小腸の K 細胞、L 細胞にも存在し、味覚受容体欠損マウスの解析から、インクレチンの分泌に K、L 細胞の味覚受容体が必須であることを見いだした。従って、ヒトにおいても食行動や肥満、やせ、糖代謝に大きく関与するインスリン分泌動態が味覚の感受性に遺伝的に規定されている可能性があり、これが、食行動・糖代謝に影響し、肥満あるいは痩せをきたす重要な因子となっている可能性がある。

2. 研究の目的

定量的な生活習慣・臨床情報と血液試料を有する、約 13,000 名のゲノムコホート集団 (九州大学福岡コホート) において、味覚受容体遺伝子群の遺伝子多型の解析を実施し、食後のインクレチン (GLP-1, GIP) 分泌動態、食行動、食事内容パターン、生活習慣、肥満、高血圧、糖尿病のコントロールの程度との相関解析を行うことにより、味覚受容体遺伝子多型の糖代謝、肥満への関与の有無を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) コホートの地域一般住民における味覚受容体遺伝子多型と生活習慣との関連 (横断解析):

地域一般住民の中・高齢者 (50~74 歳) を対象としたコホート集団である九州大学福岡コホート研究の基礎調査の登録者について、味覚受容体遺伝子の一塩基多型 (SNP) のタイピングを TaqMan PCR 法を用いて行う。SNP と生活習慣、肥満、高血圧、糖尿病のコントロールの程度との関連について、多変量解析を用いて横断的に解析を行う。ゲノム DNA 採取と遺伝子解析については十分な説明の後、文書にて同意を取得している。

(2) コホートの食事パターンと味覚受容体遺伝子多型:

前記のコホート登録者に対して基礎調査時に行った食物摂取頻度調査表を用いた食事調査データを用いる。食事パターン解析は、58 食品項目の食物摂取頻度調査表から推定した 29 の食品群・食品の 1 日摂取量を用いた主成分分析により行う。得られた食事パターンについて個人ごとに因子得点を算出し、血清の高感度 CRP や味覚受容体遺伝子の SNP との関連を解析する。

(3) コホートの追跡調査による縦断解析:

糖尿病、がん、心・脳血管障害などの主要疾病の罹患把握を目的とした前記コホート研究の 5 年後の二次調査において、調査表による罹患調査ならびに糖化ヘモグロビン (HbA1c) の測定を行う。糖尿病の新規発症者と非発症者について、味覚受容体遺伝子の SNP ならびに他の生活習慣関連因子を含めて、新規発症との関連を縦断的に解析する。

(4) 味覚受容体遺伝子 (TAS1R, TAS2R) 欠損マウスの作成:

味覚受容体遺伝子 (TAS1R, TAS2R) 各々の欠損マウスを作成し、様々な栄養素に対する GLP-1 及び GIP 分泌反応の検討を行う。

4. 研究成果

(1) コホートの地域一般住民における味覚受容体遺伝子多型と生活習慣との関連：

TAS1R1 遺伝子多型 A372T

味覚受容体遺伝子 TAS1R1 の遺伝子多型の中で、アミノ酸変異を伴い、うま味の知覚閾値との関連が報告されている TAS1R1 遺伝子の多型 A372T (rs34160967, G>A) について genotyping を行った。男性 (5668 名) では GG 型が 2111 名 (37.2%)、GA 型が 2682 名 (47.3%)、AA 型が 875 名 (15.5%)、女性 (6832 名) では GG 型が 2574 名 (37.7%)、GA 型が 3195 名 (46.8%)、AA 型が 1063 名 (15.5%) であり、男女ともにその分布は従来の報告とほぼ同様であった。A372T 多型と肥満度 (BMI)、ウエスト周囲径ならびに血糖コントロールの指標である HbA1c などとの関連について検討を行ったが、遺伝子多型とこれらの生活習慣関連因子の間に統計学的に有意な関連は見られなかった。

TAS1R3 遺伝子多型 R757C

うま味の知覚閾値との関連が報告されている TAS1R3 遺伝子の一塩基多型 R757C (rs307377, C>T) について検討した。男性 (5664 名) では CC 型が 4310 名 (76.1%)、CT 型が 1280 名 (22.6%)、TT 型が 74 名 (1.3%)、女性 (6829 名) では CC 型が 5261 名 (77.0%)、CT 型が 1465 名 (21.5%)、TT 型が 103 名 (1.5%) であり、男女ともにその分布は従来の報告とほぼ同様であった。R757C 多型と肥満度 (BMI)、ウエスト周囲径ならびに HbA1c との関連について検討を行ったが、遺伝子多型とこれらの生活習慣関連因子の間に統計学的に有意な関連は認められなかった。

(2) コホートの食事パターンと味覚受容体遺伝子多型：

地域一般住民のうち心血管病等の既往者を除いた約 10,000 名について、食事パターンと遺伝子多型との関連について検討した。食物摂取頻度調査表を用いた食事パターンに

ついて主成分分析を用いた解析により野菜類、果物、魚貝類などを多く摂取するいわゆる「健康的食事パターン (healthy dietary pattern)」が同定された。この食事パターンは男女とも、他の生活習慣関連因子とは独立して、血清の高感度 CRP 値と負に関連していた。しかしながら検討した味覚受容体の遺伝子多型 (rs34160967、rs307377) と食事パターンの間には有意な関連は認められなかった。

(3) コホートの追跡調査による縦断解析：

コホート集団での 5 年間の新規発症の糖尿病 (HbA1c 6.5% 以上または糖尿病治療薬の新規開始) は 491 例 (約 5%) であった。糖尿病新規発症と味覚受容体遺伝子 TAS1R1 の一塩基多型 A372T (rs34160967) ならびに TAS1R3 の一塩基多型 R757C (rs307377) について検討した。しかしこれらの遺伝子多型と糖尿病発症リスクの間に統計学的に有意な関連は見られなかった。また同コホートにて抗酸化酵素遺伝子多型と 2 型糖尿病リスクについて検討を行った。その結果、抗酸化酵素遺伝子の一部の SNP と 2 型糖尿病リスクに関連性を示唆する成績が、特に肥満を有するもので認められた。

(4) 味覚受容体遺伝子 (TAS1R, TAS2R) 欠損マウスの作成：

味覚受容体遺伝子 (TAS1R, TAS2R) 各々の欠損マウスを作成し、両者を掛け合わせたダブルノックアウトマウスを作成した。様々な栄養素に対する GLP-1 及び GIP 分泌反応の検討を行った。

5. 主な論文発表等

[雑誌論文] (計 9 件)

Ikeda N, Inoguchi T, Sonoda N, Fujii M, Takei R, Hirata E, Yokomizo H, Zheng J, Maeda Y, Kobayashi K, Takayanagi R. Biliverdin protects against the deterioration of glucose tolerance in

db/db mice. *Diabetologia* 54(8): 2183-2191, 2011. 査読有

DOI: 10.1007/s00125-011-2197-2

Cho YS, Chen CH, Hu C, Long J, Ong RT, Sim X, Takeuchi F, Wu Y, Go MJ, Yamauchi T, Chang YC, Kwak SH, Ma RC, Yamamoto K, Adair LS, Aung T, Cai Q, Chang LC, Chen YT, Gao Y, Hu FB, Kim HL, Kim S, Kim YJ, Lee JJ, Lee NR, Li Y, Liu JJ, Lu W, Nakamura J, Nakashima E, Ng DP, Tay WT, Tsai FJ, Wong TY, Yokota M, Zheng W, Zhang R, Wang C, So WY, Ohnaka K, Ikegami H, Hara K, Cho YM, Cho NH, Chang TJ, Bao Y, Hedman ÅK, Morris AP, McCarthy MI; DIAGRAM Consortium; MuTHER Consortium, Takayanagi R, Park KS, Jia W, Chuang LM, Chan JC, Maeda S, Kadowaki T, Lee JY, Wu JY, Teo YY, Tai ES, Shu XO, Mohlke KL, Kato N, Han BG, Seielstad M. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies eight new loci for type 2 diabetes in east Asians. *Nat Genet* 44(1): 67-72, 2012. 査読有

DOI: 10.1038/ng.1019

Hendarto H, Inoguchi T, Maeda Y, Ikeda N, Zheng J, Takei R, Yokomizo H, Hirata E, Sonoda N, Takayanagi R. GLP-1 analog liraglutide protects against oxidative stress and albuminuria in streptozotocin-induced diabetic rats via protein kinase A-mediated inhibition of renal NAD(P)H oxidases. *Metabolism* 61(10): 1422-1434, 2012. 査読有

DOI: 10.1016/j.metabol.2012.03.002

Hirata A, Ohnaka K, Morita M, Toyomura K, Kono S, Yamamoto K, Adachi M, Kawate H, Takayanagi R. Behavioral and clinical correlates of high-sensitivity

C-reactive protein in Japanese men and women. *Clin Chem Lab Med* 50(8): 1469-1476, 2012. 査読有

DOI: 10.1515/cclm-2011-0839

Li H, Kilpeläinen TO, Liu C, Zhu J, Liu Y, Hu C, Yang Z, Zhang W, Bao W, Cha S, Wu Y, Yang T, Sekine A, Choi BY, Yajnik CS, Zhou D, Takeuchi F, Yamamoto K, Chan JC, Mani KR, Been LF, Imamura M, Nakashima E, Lee N, Fujisawa T, Karasawa S, Wen W, Joglekar CV, Lu W, Chang Y, Xiang Y, Gao Y, Liu S, Song Y, Kwak SH, Shin HD, Park KS, Fall CH, Kim JY, Sham PC, Lam KS, Zheng W, Shu X, Deng H, Ikegami H, Krishnaveni GV, Sanghera DK, Chuang L, Liu L, Hu R, Kim Y, Daimon M, Hotta K, Jia W, Kooner JS, Chambers JC, Chandak GR, Ma RC, Maeda S, Dorajoo R, Yokota M, Takayanagi R, Kato N, Lin X, Loos RJ. Association of genetic variation in FTO with risk of obesity and type 2 diabetes with data from 96,551 East and South Asians. *Diabetologia* 55(4): 981-995, 2012. 査読有

DOI: 10.1007/s00125-011-2370-7

Sakamoto R, Matsubara E, Nomura M, Wang L, Kawahara Y, Yanase T, Nawata H, Takayanagi R. Roles for corticotropin-releasing factor receptor type 1 in energy homeostasis in mice. *Metabolism* 62(12): 1739-1748, 2013. 査読有

DOI: 10.1016/j.metabol.2013.08.005

Takeuchi F, Yamamoto K, Isono M, Katsuya T, Akiyama K, Ohnaka K, Rakugi H, Yamori Y, Ogiwara T, Takayanagi R, Kato N. Genetic impact on uric acid concentration and hyperuricemia in the Japanese population. *J Atheroscler Thromb* 20(4): 351-67, 2013. 査読有

Tanaka M, Budhathoki S, Hirata A, Morita

M, Kono S, Adachi M, Kawate H, Ohnaka K, Takayanagi R. Behavioral and clinical correlates of serum bilirubin concentrations in Japanese men and women. BMC Endocr Disord 13(1): 39. 査読有
DOI: 10.1186/1472-6823-13-39.

Nomura M, Zhu HL, Wang L, Morinaga H, Takayanagi R, Teramoto N. SMAD2 disruption in mouse pancreatic beta cells leads to islet hyperplasia and impaired insulin secretion due to the attenuation of ATP-sensitive K⁺ channel activity. Diabetologia 57: 157-166, 2014. 査読有
DOI: 10.1007/s00125-013-3062-2

[学会発表](計5件)

横溝久、井口登與志、園田紀之、藤井雅一、前田泰孝、平田英一、井出誠、武井涼子、池田紀子、井上智彰、月本賢美、南陽平、佐藤美紀子、小林邦久、高柳涼一。妊娠・母乳期の高脂肪食摂取による仔マウスの耐糖能変化に対する検討。第54回日本糖尿病学会年次学術集会。平成23年5月19日 札幌

武井涼子、井口登與志、池田紀子、佐藤美紀子、南陽平、月本賢美、井上智彰、井出誠、横溝久、平田英一、鄭 静、前田泰孝、園田紀之、高柳涼一。ピリベルジンの高脂肪食肥満マウスに対するインスリン抵抗性およびアディポサイトカイン産生以上の改善効果。第55回日本糖尿病学会年次学術集会。平成24年5月17日 横浜

南陽平、井口登與志、園田紀之、平田英一、兵藤文紀、市川和洋、内海英雄、高柳涼一。非侵襲的画像撮像法であるオーバーハウザーMRIを用いた糖尿病モデル動物での脳内酸化ストレスの可視化とその有用性の検討。第55回日本糖尿病学会年次学術集会。平成24年5月19日 横浜

平田英一、井口登與志、園田紀之、南陽平、前田泰孝、加藤隆弘、関善弘、門司晃、鈴木諭、佐藤美紀子、大和真由美、高柳涼一。自然発症糖尿病モデルdb/dbマウス脳の酸化ストレス亢進及び認知機能障害におけるミクログリアの関与についての検討。第55回日本糖尿病学会年次学術集会。平成24年5月19日 横浜

大中佳三、河野倫子、足立雅広、河手久弥、野村政壽、高柳涼一。中高年者における食事習慣と味覚受容体遺伝子多型の関連に関する研究。第55回日本老年医学会学術集会。平成25年6月6日大阪

[図書](計2件)

高柳涼一。薬物療法 7) ステロイド薬と治療。内科学 第10版(矢崎義雄 総編集)、朝倉書店、159-162、2013

高柳涼一。副腎皮質 1) 発生・形態、2) 副腎皮質ステロイドホルモンとその作用、3) ステロイドホルモンの生合成・分泌・代謝、4) 副腎皮質予備能の検査。内科学 第10版(矢崎義雄 総編集)、朝倉書店、1645-1655、2013

[その他]

ホームページ等

<http://www.med.kyushu-u.ac.jp/coe/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高柳 涼一 (TAKAYANAGI, RYOICHI)
九州大学・大学院医学研究院・教授
研究者番号: 30154917

(2) 連携研究者

大中 佳三 (OHNAKA, KEIZO)
研究者番号: 30325518
九州大学・大学院医学研究院・講師

山本 健 (YAMAMOTO, KEN)
九州大学・生体防御医学研究所・准教授
研究者番号: 60274528