

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 26 日現在

機関番号：84305

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590704

研究課題名(和文)メタボリック症候群の発症と減量治療抵抗性に関連する新規バイオマーカーの探索

研究課題名(英文) Search for novel biomarkers associated with onset of metabolic syndrome and resistance to body weight reduction

研究代表者

宮永 史子 (MIYANAGA, Fumiko)

独立行政法人国立病院機構(京都医療センター臨床研究センター)・臨床研究企画運営部・研究員

研究者番号：80378760

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病・メタボリック症候群の遺伝素因には複数の遺伝子変異が重複する多因子遺伝が示唆されているが、このような遺伝的素因には人種差があり、今まで日本人をはじめとした東アジア人の強力な関連遺伝子は不明であった。本研究では症例対照前向き研究により日本人の肥満・メタボリック症候群に関連する5つの遺伝子を同定した。我々はそのうちの1つであるPTP1B遺伝子について遺伝子多型の解析を行い、日本人の肥満発症や減量効果、糖代謝に関与することを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：The multifactorial inheritance, that plural gene variation is known in a hereditary factor, is involved in diabetes and metabolic syndrome. But there are racial differences in such a hereditary factor, so that the strongly associated gene in East Asian and Japanese is unknown so far. In this study, we identified five genes which participated in Japanese obesity and metabolic syndrome by a case-control prospective study. The genetic polymorphism of PTP1B gene was strongly associated with obesity. We clarified the effect of PTP1B genetic variations on the risk of type 2 diabetes, obesity, resistance in weight reduction and on the variability of metabolic phenotypes in Japanese population.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・病態検査学

キーワード：メタボリック症候群 遺伝子多型 バイオマーカー 肥満 減量 糖尿病 インスリン感受性

1. 研究開始当初の背景

(1) 糖尿病・メタボリック症候群(MetS)などの生活習慣病の遺伝素因には、複数の遺伝子変異が重積して発症する多因子遺伝の関与が示唆されている。肥満は、エネルギー摂取量消費量、脂肪組織への易蓄積性により規定されるが、近年ゲノムワイドの遺伝子多型(SNPs)解析が進み、各々の要因に関して肥満・糖尿病やメタボリック症候群に関連するSNPsが複数同定されている。2007年以来、欧米の研究より、欧米人の2型糖尿病の有力な関連遺伝子 TCF7L2などは報告されていたが、このような遺伝的要素には人種差があり、今まで、日本人をはじめとした東アジア人の2型糖尿病の強力な関連遺伝子は知られていなかった。最近、文部科学省のオーダーメイド医療実現化プロジェクトにより、KCNQ1遺伝子のSNPが2型糖尿病発症の2割に強く関与していると報告された。一方、日本人の肥満・メタボリック症候群発症に関与する遺伝子の同定には至っていない。さらに、同程度の減量指導において、肥満者各人の減量治療効果には差異があるが、この減量治療効果や治療抵抗性に関連する遺伝素因の詳細は不明である。

(2) 従来関与があまり知られていなかった代謝疾患にも、後天的なエピジェネティック異常が関与する可能性が示唆されている。がんでのエピジェネティック異常は診断・治療の標的として応用されはじめています。

(3) ヒト PTP1B 遺伝子は 20 番染色体長腕(20q13.1-q13.2)に位置し、マウスの相同遺伝子はマウスにおける肥満の QTL (quantitative trait locus)に位置することから、ヒト遺伝子においても肥満との関連が示唆される。PTP1B はインスリン受容体キナーゼドメインとの結合に関して特に高い特異性を有することが知られており、PTP1B はインスリン感受性を制御する標的分子である可能性が想定される。PTP1B 欠損マウスではインスリン感受性かつ高脂肪食負荷においても肥満抵抗性であり、体脂肪の減少や治療抵抗性への関与が示唆される。

2. 研究の目的

(1) 症例対照研究により日本人の肥満発症や減量効果に関連する遺伝素因を検索する。

(2) 肥満・メタボリック症候群においてのエピジェネティック異常の関与を明らかにし、日本人肥満の遺伝的感受性(肥満しやすさ)を定量的に評価し、療法の選択(オーダーメイド医療)の確立を目指す。

2. 研究の方法

肥満・メタボリック症候群に関連する可能性が考えられる複数の候補遺伝子 712SNPs について一般住民コホートと肥満症コホート集団における症例対照前向き研究を行い、日本人肥満・メタボリック症候群発症に関連する遺伝素因を探索する。

(1) 肥満・メタボリック症候群の多施設共同肥満症前向きコホート集団のデータベースを構築する。

登録対象は正常および BMI25 以上の肥満症(20 歳以上 80 歳未満)。

治療指針は食事・運動療法による減量治療を基本とし、必要に応じ薬物療法を併用する。日本肥満学会・日本動脈硬化学会等の各診療ガイドラインに準拠する。

観察ポイントは減量前、減量治療 3,6,12 ヶ月後とする。

(2) 肥満の遺伝素因(SNPs)の探索を行う。

吹田コホート(1 次スクリーニング)：吹田市一般住民より無作為抽出の 1880 例を対象に、同意取得者の DNA にて、肥満関連候補遺伝子 272 遺伝子 712SNPs を TaqMan 法で網羅的に遺伝子型タイピングを実施する。男女別に 5 歳年齢階層別に分け、各層の BMI の第 1 四分位の和集合を対照群、第 4 四分位の和集合を症例群とし、SNP との関連性の解析を行う。

肥満症コホート(2 次スクリーニング)：申請者施設及び協力施設における肥満症例(BMI 25)と一般集団を対象に、統計的に有意な 143 遺伝子の 217SNPs について、タイピングを実施し比較検討する。

(3) 減量治療反応性に対するメタボリック症候群関連ホルモン・CVD リスク指標と各肥満候補遺伝子 SNPs との関連解析を行う。肥満症コホートにおいて、日本肥満学会・肥満症治療ガイドラインに基づいた食事療法(25kcal/kg/日)と運動療法(30 分以上・週 3 回以上の有酸素運動)による減量治療を 12 ヶ月間施行する。1 次・2 次スクリーニングにより有意な候補多型として抽出された SNPs について減量治療反応性(体重低下度)との関連を短期・長期に前向きに解析する。同時に MetS・CVD 関連ホルモンの変化も検討する。

4. 研究成果

(1) 一般住民コホートと肥満症コホート集団を対象に各評価項目に関するデータベースの構築を行った。

(2) 肥満の遺伝素因(SNPs)の検索：

吹田コホート(1次スクリーニング): 吹田市一般住民より無作為抽出の1880例を対象に、同意取得者のDNAにて、肥満関連候補遺伝子272遺伝子712SNPsをTaqMan法で網羅的に遺伝子型タイピングを実施した。男女別に5歳年齢階層別に分け、各層のBMIの第1四分位の和集合を症例群とし、SNPとの関連性の解析を行った(図1)。

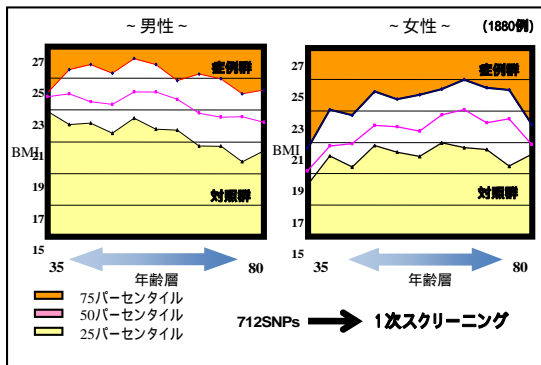


図1 吹田研究コホート - 年齢化階層別のBMI 4分位 -

肥満症コホート(2次スクリーニング): 申請者施設及び協力施設における肥満症例(BMI 25)178例と一般集団393例を対象に、統計的に有意な143遺伝子の217SNPsについて、タイピングを実施した結果、5遺伝子55SNPsが抽出された(図2)。

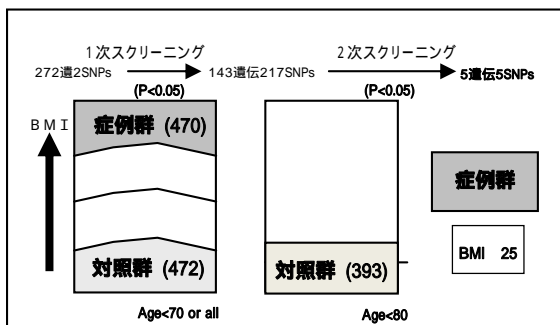


図2 1次・2次スクリーニング

(3)抽出された5遺伝子のうち、インスリン抵抗性やレプチン抵抗性への関与が示唆されるPTPN1遺伝子について、肥満症例において、肥満における減量治療反応性(体重低下度)との関連を検討した。PTPN1遺伝子SNPは各症例の過去に最大であったBMIとの関連が有意であり、肥満症例の減量治療3,6,12ヶ月後のBMIは、GG多型ではGT, TT多型より有意に低下していた(図3)。同様に腹囲、殿囲においてもGG多型では有意な低下を認めた。また、減量治療12ヶ月のHbA1cはGG多型ではGT, TT多型より有意な低下を認めた。

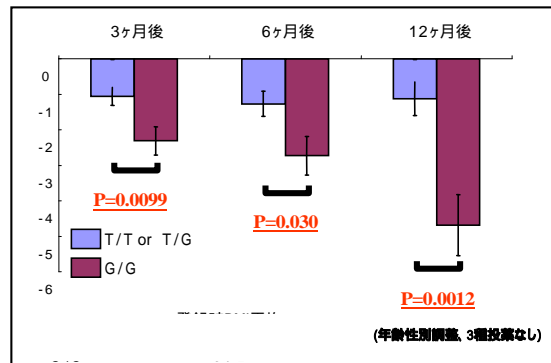


図3 肥満症減量治療前後の多型別BMIの変化

以上よりPTPN1遺伝子は日本人の肥満発症や減量効果、糖代謝に関与する可能性が示唆された。これらは国内外において初めて日本人での肥満・減量治療における関連遺伝子を示唆する報告である。今後は関与があまり知られていなかったエピジェネティック異常についても検索を重ねることにより、診断・治療の標的として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)

[学会発表](計4件)

宮永史子、「チロシンホスファターゼ1B遺伝子多型は日本人の肥満発症及び減量治療抵抗性に関連する」、日本糖尿病学会、2012年5月19日、パシフィコ横浜(神奈川県)

宮永史子、「チロシンホスファターゼ1B遺伝子多型は日本人の肥満発症及び減量治療抵抗性に関連する」、日本肥満学会、2011年9月23日、淡路夢舞台国際会議場(兵庫県)

宮永史子、「PTPN1遺伝子多型の日本人の肥満発症及び減量効果との関連 - 糖脂質代謝への影響 -」、日本糖尿病学会、2011年5月21日、札幌市教育文化会館(北海道)

宮永史子、「日本人の肥満発症及び減量効果の遺伝素因の検索 - PTP1Bの影響 -」、日本内分泌学会、2011年4月22日、神戸国際会議場(兵庫県)

[産業財産権]
出願状況(計0件)
取得状況(計0件)

[その他]
なし

6 . 研究組織

(1)研究代表者

宮永 史子 (MIYANAGA, Fumiko)
独立行政法人国立病院機構京都医療センター・臨床研究センター・臨床研究企画運営部・研究員
研究者番号：80378760

(2)研究分担者

佐藤 哲子 (SATO, Noriko)
独立行政法人国立病院機構京都医療センター・臨床研究センター・糖尿病研究部・研究室長 (臨床代謝栄養)
研究者番号：80373512

(3)連携研究者

森崎 隆幸 (MORISAKI, Takayuki)
独立行政法人国立循環器病研究センター
研究所・バイオサイエンス部・部長
研究者番号：40311451