

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 18 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590748

研究課題名(和文)糖代謝関連遺伝子の効果に影響する食生活要因の解析

研究課題名(英文)glucose metabolism

研究代表者

奥田 昌之 (OKUDA, Masayuki)

山口大学・理工学研究科・教授

研究者番号：50274171

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：炭水化物の質の糖代謝の影響にGCK、G6PC2、MTNR1B遺伝子多型が修飾するか検討した。対象は小学5年生と中学2年生であった。食事は簡易型自記式食事履歴質問票を用い、身体計測も行った。GCK、G6PC2遺伝子多型は、空腹時血糖、ベータ細胞機能と関連があった。低食物繊維摂取群と高グリセミックインデックス群は、空腹時血糖に及ぼす影響がより強かった。MTNR1B遺伝子多型は、男児のみで空腹時血糖、インスリン感受性、ベータ細胞機能と関連があり、低食物繊維摂取群でより強い関係があった。遺伝子食習慣の交互作用があることを明らかにすることができた。

研究成果の概要(英文)：We investigated whether variants in GCK, G6PC2, and MTNR1B interact with the effect of dietary carbohydrate quality on glucose homeostasis. The subjects were fifth and eighth graders. Plasma glucose and serum insulin levels were measured. Dietary intake was assessed using a brief self-administered diet history questionnaire, and anthropometric data were obtained. GCK and G6PC2 variants were significantly associated with fasting glucose levels and β -cell function. In low-dietary-fiber and high-glycemic-index groups, the effect sizes of the GCK and G6PC2 variants on fasting glucose levels were increased. A MTNR1B variant was associated with fasting insulin levels, insulin sensitivity, and β -cell function in boys. These associations were apparent in low-dietary-fiber group. Carbohydrate quality modified the association of variants in these genes with glucose homeostasis. The interaction between genetic factors and dietary quality on fasting glucose levels should be considered.

研究分野：公衆衛生

キーワード：糖代謝 小児 遺伝子多型

1. 研究開始当初の背景

ゲノムワイド解析で、糖代謝に関連する遺伝子が明らかにされている。2 型糖尿病との関連遺伝子として同定された glucose-6-phosphatase catalytic subunit 2 (G6PC2), glucokinase (GCK), melatonin receptor 1B (MTNR1B), glucokinase regulatory protein (GCKR) の single nucleotide polymorphism (SNP) は人種、年齢に関係なく空腹時血糖と関連し、いくつかの研究では膵細胞機能指標である HOMA-B と関連することが最近報告されている。G6PC2、GCK はブドウ糖のリン酸化・脱リン酸化に必要で、血糖の生成やインスリン分泌に関与している。MTNR1B はメラトニン結合によりインスリン分泌に関与している。しかし、これまで食生活などの関連要因について、詳細な報告がない。

これらの遺伝子の発現について、次のようなことが以前から知られている。ひとつは、食事や身体活動や睡眠といった食習慣である。炭水化物や糖の多い食事(糖、グリセミックインデックス)や、高脂質ダイエットでは GCK の遺伝子発現が増えることが動物実験で確認されている。しかし、これらの SNP の糖代謝との関連に影響するかどうかは確認されていない。メラトニンは睡眠と関連があるが、この SNP の効果が睡眠に影響もはっきりしていない。

もう一つは、G6PC2 遺伝子は膵細胞に発現するが、有意な関連が報告されている SNP は近傍の ATP-binding cassette, subfamily B, member 11 (ABCB11) と連鎖不平衡にあり、後者は肝臓に多く発現している。肝臓からは血中 Insulin-growth factor 1 が分泌され、インスリン分泌を抑制し、肝臓とすい臓の連携があることが知られている。

肝臓は肥満、鉄代謝により脂肪を蓄積し、インスリン抵抗性やメタボリックシンドロームとの関連が指摘されている。[1, 2] G6PC2 遺伝子の効果が肝機能に影響されている可能性があるが、これまで検討されていない。

2. 研究の目的

これまでの研究でこれらの要因を調査していないのは、多くの研究が遺伝子に注目しているため、関連要因について調査、測定があまり行われていないのではないかと考えられる。我々は、肥満関連遺伝子 Fat mass and Obesity-associated (FTO) 遺伝子を調べたコホートを立ち上げて、報告している。[3] 一部の試料でインスリン、血糖も測定したが、FTO 遺伝子は肥満だけに関連あり、糖代謝に影響はなかった。そこで本研究では、既存のコホートを用いることで、あらたに G6PC2, GCK, MTNR1B などの SNP を解析し、食生

活、肝機能と関連を明らかにする。

3. 研究の方法

山口県周南市で、小学5年生と中学2年生から得た血液と食生活習慣調査がコホートの基本となる。食生活調査では、簡易型自記式食事歴法質問票を用いて、栄養素摂取量(脂質、炭水化物、食物繊維摂取量、グリセミックインデックス、グリセミックロード)を推定している。[1] 生活習慣調査では身体活動[2]、睡眠などを調査してきた。

上記対象者の約半数となる約 4800 人の遺伝子解析の同意を得て、血球成分を凍結保存してきた。本研究ではそのうち、831 人の遺伝子多型の解析を行った。

2006 年に採取した DNA 試料から、G6PC2, GCK, MTNR1B, GCKR の SNP を解析した。人種によって関連性の異なる SNP がいくつか報告されており、それぞれの遺伝子でタグ SNP と 3 つぐらいの候補 SNP を、Taqman 法でタイピングを行った。タイピングは研究協力者がいる山口大学医学部附属病院臨床検査室に依頼した。測定は、外部機関(SRL(株))に依頼した。[3] [4]

4. 研究成果

GCK, G6PC2/ABCB11 の遺伝子多型は、空腹時血糖と関連があり、MTNR1B の遺伝子多型はインスリン濃度と有意な関連があった。いずれの遺伝子多型も膵細胞機能(HOMA-B)と関連があった。食事調査から得られた食物繊維摂取量、食事のグリセミックインデックス、グリセミックロードは、空腹時血糖、インスリン濃度と関連はなかった。食物繊維摂取量が少ない対象者、食事のグリセミックインデックスの高い対象者では、それぞれそうでない対象者と比べて、遺伝子多型の影響が有意に強かった。遺伝子多型の組み合わせを考慮したとき、それぞれのリスクアレルを合わせた数の空腹時血糖や血清インスリン濃度及ぼす影響は、食物繊維の摂取量と食事のグリセミックインデックスによって差がありそうだった。

食物繊維摂取量を中央値に 2 分して、食物繊維摂取量と GCK や G6PC2/ABCB11 の遺伝子型(優性)との交互作用は層化の条件で一定でなく、偶然誤差の可能性があった。しかし、その中で MTNR1B だけは、食物繊維の低摂取量群で、遺伝子多型の影響がはっきりしていた。遺伝子型はインスリン濃度やインスリン感受性との関連が有意であった。高摂取量群では MTNR1B の遺伝子型とインスリン濃度や感受性との関連ははっきりしなかった。MTNR1B 多型は、男性では空腹時血清インスリン濃度やインスリン感受性の代替指標である homeostatic model assessment, insulin resistance (HOMA-IR)、homeostatic model assessment, cell function (HOMA-B) と

の関連があったが、女性でははっきりしなかった。つまり、男性では食物繊維摂取量の少ない群では、遺伝子多型の影響があり、高摂取量群では MTNR1B の遺伝子型と空腹時インスリン濃度や感受性や分泌の代替指標の関連ははっきりしなかった。食事とくに炭水化物の質の影響は遺伝子の働きによって異なることを示唆する。

引用文献

1. Okuda, M., et al., Variance in the transaminase levels over the body mass index spectrum in 10- and 13-year-olds. *Pediatrics International*, 2010. 52(5): p.813-819.

2. Okuda, M., et al., Iron load and liver enzymes in 10- and 13-year-olds. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2011. 52(3): p.333-338.

3. Okuda, M., et al., Association between the FTO gene and overweight in Japanese children and adolescents. *Pediatric Diabetes*, 2011. 12(5): p.494-500.

4. Okuda, M., et al., Carotenoid, tocopherol, and fatty acid biomarkers and dietary intake estimated by using a brief self-administered diet history questionnaire for older Japanese children and adolescents. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 2009. 55(3): p.231-241.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 10 件)

1. Qi, Q., M. K. Downer, T. O. Kilpelainen, H. R. Taal, S. J. Barton, I. Ntalla, M. Standl, V. Boraska, V. Huikari, J. C. Kieft-de Jong, A. Korner, T. A. Lakka, G. Liu, J. Magnusson, M. Okuda, O. Raitakari, R. Richmond, R. A. Scott, M. E. Bailey, K. Scheuermann, J. W. Holloway, H. Inskip, C. R. Isasi, Y. Mossavar-Rahmani, V. W. Jaddoe, J. Laitinen, V. Lindi, E. Melen, Y. Pitsiladis, N. Pitkanen, H. Snieder, J. Heinrich, N. J. Timpson, T. Wang, H. Yuji, E. Zeggini, G. V. Dedoussis, R. C. Kaplan, J. Wylie-Rosett, R. J. Loos, F. B. Hu and L. Qi (2015). "Dietary intake, FTO genetic variants and adiposity: a combined analysis of over 16,000 children and adolescents." *Diabetes*. DOI : 10.2337/db14-1629. 査読有.

2. Okada, S., S. Hasegawa, Y. Suzuki, T. Matsubara, M. Shimomura, M. Okuda, T. Ichiyama and S. Ohga (2014). "Acute

pericardial effusion representing the TNF- α -mediated severe inflammation but not the coronary artery outcome of Kawasaki disease." *Scandinavian Journal of Rheumatology* 29: 1-6. 査読有.

3. Shinozaki, K., M. Okuda, Y. Hinoda, N. Okayama, T. Fukuda and I. Kunitsugu (2014). "Fat-mass and obesity-associated gene variant and changes of body mass index from ages 3 to 13 years." *Obesity Research and Clinical Practice* 8(4): e382-e387. 査読有.

4. Okuda, M., M. Sekiya, Y. Okuda, I. Kunitsugu and N. Yoshitake (2013). "Psychosocial functioning and self-rated health in Japanese school-aged children: a cross-sectional study." *Nursing and Health Sciences* 15(2): 157-163. 査読有.

5. Shinozaki, K. and M. Okuda (2012). "The effects of fat mass and obesity-associated gene variants on the body mass index among ethnic groups and in children and adults." *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 16(9): 588-595. 査読有.

6. Yoshitake, N., M. Okuda, S. Sasaki, I. Kunitsugu and T. Hobara (2012). "Validity of self-reported body mass index of Japanese children and adolescents." *Pediatrics International* 54(3): 397-401. 査読有.

7. Sugiyama, S., M. Okuda, S. Sasaki, I. Kunitsugu and T. Hobara (2012). "Breakfast habits among adolescents and their association with daily energy and fish, vegetable, and fruit intake: a community-based cross-sectional study." *Environmental Health and Preventive Medicine* 17(5): 408-414. 査読有.

8. Matsushige, T., H. Inoue, S. Fukunaga, S. Hasegawa, M. Okuda and T. Ichiyama (2012). "Serum neurofilament concentrations in children with prolonged febrile seizures." *Journal of the Neurological Sciences* 321(10): 39-42. 査読有.

9. Kunitsugu, I., M. Okuda, S. Sugiyama, N. Yoshitake, Y. Tanizawa, S. Sasaki and T. Hobara (2012). "Meat intake frequency and anemia in Japanese children and adolescents." *Nursing and Health Sciences* 14(2): 197-203. 査読有.

10. Kunitsugu, I., M. Okuda, N. Murakami,

M. Hashimoto, R. Yamanishi, N. Bando, S. Sasaki, J. Terao, S. Sugiyama and T. Hobara (2012). "Self-reported seafood intake and atopy in Japanese school-aged children." Pediatrics International 54(2): 233-237.
査読有.

〔学会発表〕(計 0件)

〔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 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

奥田 昌之 (OKUDA, Masayuki)
山口大学・理工学研究科・教授
研究者番号：50274171

(2) 研究分担者

岡山 直子 (OKAYAMA, Naoko)
山口大学・医学部附属病院・副臨床・衛生
検査技師長
研究者番号：40420541

(3) 連携研究者

なし