

## 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 24 年 5 月 15 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009 ～ 2011

課題番号：21570250

研究課題名（和文）生活習慣病関連遺伝子が食習慣ならびに食後の生理的多型性に与える影響

研究課題名（英文）Effects of polymorphisms on genes associated with lifestyle related disease on eating behaviors and postprandial physiological parameters

研究代表者

岸田 邦博 (KISHIDA KUNIHIRO)

近畿大学・生物理工学部・講師

研究者番号：30412703

研究成果の概要（和文）：

ありふれた遺伝子多型と食習慣および生理学的パラメータとの関連について検討した。日本人学生を対象とした研究では、FABP2 の Ala54Thr 多型において、Thr キャリアが三大栄養素の摂取量が有意に高いこと、ミトコンドリア A10398 多型と性別がメンタルヘルスに対して交互作用を示すことが認められた。また、中国系マレーシア人を対象とした研究では、肉と炭水化物に偏った食事パターンと VEGFR-2 多型 (rs1870377) が HbA1c 濃度および血中相対総コレステロール濃度 (TC/HDLC) に対して交互作用を示すことを見出した。

研究成果の概要（英文）：

Association among common SNPs, eating behaviors, physiological parameters was investigated. The Ala54Thr polymorphism in the FABP2 gene led to higher intake of major nutrients, and there was an interactive effect of the mtDNA A10398G polymorphism and sex on anxiety and obsession in Japanese students. The interaction was observed between VEGF receptor-2 gene polymorphisms (rs1870377) and dietary patterns (meat, rice and noodles diet) on HbA1c and relative cholesterol levels (TC/HDLC) in Chinese Malaysian adults.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2010 年度	800,000	240,000	1,040,000
2011 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：人類学・応用人類学

キーワード：生理的多型性

## 1. 研究開始当初の背景

平成 20 年度より特定健診・特定保健指導制度が施行され、生活習慣病の予防は国策と言える。生活習慣病の予防には若年期より健全な食習慣を身につけることが非常に重要であるが、近年の研究により生活習慣病の発症や肥満のリスクの大小には、無視できない程度の個人差（遺伝的・生理的多型性）が大

きく影響することが明らかになりつつある。我が国における食事摂取基準 2005 年度版には、必要量、推奨量、目安量等の個人差を考慮に入れた指標が設定されたものの、これらは単に個人差の存在を明示しているだけで遺伝的背景に対応した基準値ではない。近い将来、個人の実情に応じた個人対応の栄養指導を実施するためには、食行動に影響を与え

る遺伝子多型や、それらの持つ生理的意義を明らかにする必要がある。これまでの研究報告として、小腸上皮細胞に発現している脂肪酸結合タンパク (FABP2) には、アミノ酸置換を伴う Ala54Thr 遺伝子多型が存在する。脂肪酸との親和性が高いことが確認されている Thr キャリアは、脂肪酸の取り込みが高く、特に高脂質食摂取後に血中脂質濃度の上昇や、インスリン感受性低下をはじめとする耐糖能異常、 $\beta$ 酸化の亢進といった脂質代謝の変化など様々な差異が報告されている<sup>1)~4)</sup>。FABP2 の遺伝子多型は、日本人にも広く分布 (ヘテロ接合体を含め約 60%が Thr キャリア) することが明らかにされているが、日本人を対象とした研究は報告がない。また、遺伝子多型と食習慣に関する報告もあり、Prado-Lima らは、セロトニンレセプター (5-HT<sub>2A</sub>) 遺伝子の T102C 多型において、TT タイプは、牛肉および牛肉製品の消費量が高く、栄養素ベースでは、必須アミノ酸であるトリプトファン、スレオニン、リシンの摂取量が高いことを報告し<sup>5)</sup>、Mäestu らはアドレナリン $\alpha_{2A}$ レセプター遺伝子の C-1291G 多型において、GG タイプは、チョコレートやキャンディーといった甘味を呈する嗜好品の摂取量が高く、空腹時血糖は低いことを報告している<sup>6)</sup>。さらに、我々の研究グループも日本人を対象にした研究で、 $\beta_3$ アドレナリンレセプター遺伝子の Trp64Arg 多型、ミトコンドリア NADPH デヒドロゲナーゼサブユニット 2 遺伝子 C5178A 多型において、Trp/Trp + 5178A の組み合わせをもつ被験者は、炭水化物摂取率 (カロリーベース) が高く、動物性タンパクの摂取量が低い伝統的な日本型の食生活をおくっていることを明らかにしている。<sup>7)</sup>

1) Pratley RE et al., Effects of an Ala54Thr polymorphism in the intestinal fatty acid-binding protein on responses to dietary fat in humans., J Lipid Res. 2000, vol 41, pp. 2002-8.

2) Marín C et al., The Ala54Thr polymorphism of the fatty acid-binding protein 2 gene is associated with a change in insulin sensitivity after a change in the type of dietary fat., Am J Clin Nutr. 2005, vol 82, pp. 196-200.

3) Weiss EP et al. FABP2 Ala54Thr genotype is associated with glucoregulatory function and lipid oxidation after a high-fat meal in sedentary nondiabetic men and women., Am J Clin Nutr. 2007, vol 85, pp. 102-8.

4) Morcillo S et al. Effect of the interaction between the fatty acid binding protein 2 gene Ala54Thr polymorphism and dietary fatty acids on peripheral insulin

sensitivity: a cross-sectional study. Am J Clin Nutr. 2007 vol 86 pp. 1232-7.

5) Prado-Lima PS et al., Human food preferences are associated with a 5-HT<sub>2A</sub> serotonergic receptor polymorphism, Mol Psychiatry 2006 vol 11 pp. 889-891.

6) Mäestu J et al., Human adrenergic 2A receptor C-1291G polymorphism leads to higher consumption of sweet food products, Mol Psychiatry 2007 vol 12 pp. 520-521.

7) Aoyama, M et al., Phenotypic linkage between single-nucleotide polymorphisms of beta3-adrenergic receptor gene and NADH dehydrogenase subunit-2 gene, with special reference to eating behavior, Biochem. Biophys. Res. Commun. 2003 vol 309 pp. 261-265

## 2. 研究の目的

ありふれた遺伝子多型が生体内での代謝能だけでなく、食習慣にも影響を与えることがこれまでの研究報告により示唆されている。生活習慣病が増加の一途をたどっている我が国において、予防をより効果的に進めるための一方策として、個人の遺伝的背景に対応した栄養指導が考えられる。本研究は、個人対応栄養指導を実施するための基礎データとして、食品の嗜好、栄養素の摂取量、メンタルヘルスなど食生活全般に影響を与える遺伝子多型を明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

### 【研究 1】

健康な女子大学生 64 名 (20~22 歳) を対象として、複数の生活習慣病関連遺伝子多型が食生活 (栄養素摂取量) に何らかの影響をあたえるのかを検証した。食事調査は、市販の食物摂取頻度調査 (実寸法師) を使用し、遺伝子型は口腔粘膜より抽出した DNA を PCR-RFLP 法で解析した。

### 【研究 2】

20 歳以上の大学生または専門学校生 144 名を対象とし、精神神経疾患やパーソナリティとの関連が報告されているミトコンドリア DNA の遺伝子多型 (A10398G および C5178A) とメンタルヘルスとの関連について検討した。メンタルヘルスは、学生精神的健康調査 (UPI: University Personality Inventory) を用い、身体的愁訴、抑うつ傾向、不安傾向、強迫傾向について評価した。遺伝子型は研究 1 と同様に解析した。

### 【研究 3】

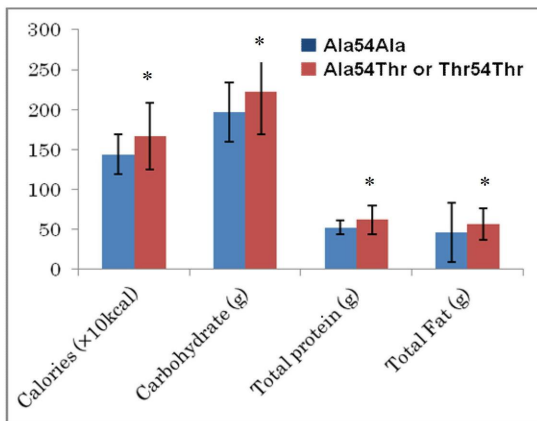
伝統的食生活が守られている発展途上国の 1 つマレーシアに住む、健康な中国系マレーシア人成人男女 179 名を被験者とし、血管内皮細胞増殖因子受容体 2 遺伝子型 (VEGFR-2:

rs1870377 および rs2071559) が食事パターン、生理学的パラメータ (BMI、血圧)、生化学的パラメータ (血糖、HbA1c、血中脂質) に与える影響を評価した。食事パターンは、食物摂取頻度調査により得られた結果に基づき解析し、遺伝子型は、口腔粘膜より抽出した DNA を TaqMan プローブを用いた real-time PCR 法で解析した。

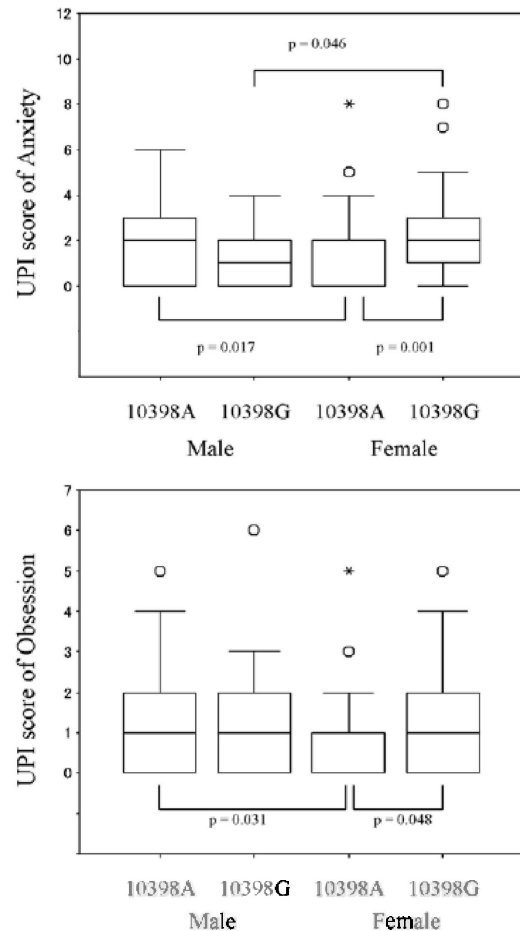
なお、これらの研究は長崎県立大学研究倫理委員会の承認を得た後、被験者に十分な説明を実施して、文書によりインフォームドコンセントを得て実施した。

#### 4. 研究成果

(1) 被験者 64 名を Ala ホモ接合体 (28 名) と Thr キャリア (36 名) の 2 群に分け解析した結果、Thr キャリアが多くの栄養素 (カロリー、糖質、脂質、タンパク質等) において、摂取量が有意に高い ( $p < 0.05$ ) という結果が得られた。食品群別で解析すると、ご飯類の摂取量のみ有意に高かった。これらの結果は食事の量に起因するものと考えられるが、これまで Thr キャリアについて報告されている耐糖能の低下や脂質代謝の亢進との関連を今後明らかにする必要がある。

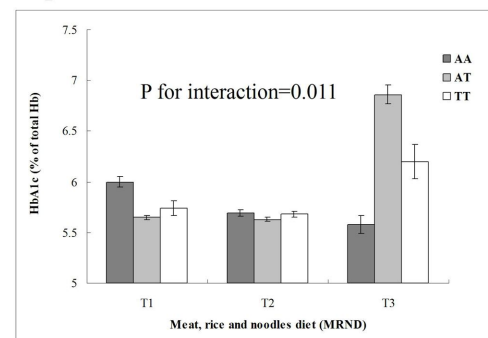


(2) 被験者 144 名を 2 つの遺伝子についてそれぞれの多型 (A10398G および C5178A) ごとに解析した。身体的愁訴、抑うつ傾向については、遺伝子型や性別による差は認められなかったが、不安傾向については、10398A タイプにおいて、男性が女性より得点が高かった (不安気質が強い) のに対し、10398G タイプでは女性が男性より高く、遺伝子型と性別に交互作用が認められた。また女性では、10398A タイプより 10398G タイプの方が高かった。強迫傾向についてもよく似た傾向が認められた。C5178A については、遺伝子型および性別による差異は認められなかった。

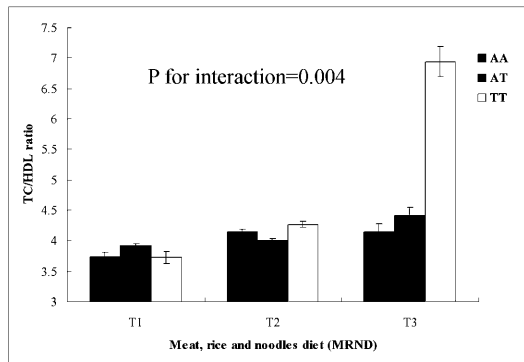


**Figure 1. Box plot of UPI scores calculated by mitochondrial DNA A10398G genotypes and sex.** The line dividing the box indicates the median value. The vertical bars indicate the range and the horizontal boundaries of the box represent the first and third quartiles. Outliers lie more than 1.5 times the interquartile range from the first or third quartile and are indicated by the presence of an open dot. Extreme outliers lie more than 3 times the interquartile range from the first or third quartiles and are indicated by the presence of an asterisk. doi:10.1371/journal.pone.0007763.g001

(3) 中国系マレーシア人の食事パターンは、調和のとれた食事である「バランスダイエット」(BD)と肉と炭水化物に偏った「肉、飯・麺ダイエット」(MRND)の2つに大別できた。一方、rs1870377のアリル頻度は、Aが0.522、Tが0.478となり、すでに報告されている中国の漢民族のアリル頻度(A:0.533、T:0.467)とほぼ一致した。血中糖化ヘモグロビンHbA1c濃度に対して、MRNDとrs1870377は弱い交互作用を示した。



また、このMRNDとrs1870377の交互作用は、血中相対総コレステロール濃度(TC/HDLC)においても観察された。



## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 3 件)

①Roseline Wai Kuan Yap, Yoshihiro Shidoji, Wei Min Hon, Motofumi Masaki, Interaction between VEGF receptor-2 gene polymorphisms and dietary patterns on blood glucose and lipid levels in Chinese Malaysian adults., Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics, 査読有, 4. 309-312 (2012), DOI: 10.1159/000334358

② Kunihiro Kishida, Mihoko Tominaga, Kiminori Matsubara, Masanori Taguchi, Masanori Noguchi, Noriaki Tsunawake, Yoshihiro Shidoji, An association analysis between mitochondrial DNA A10398G polymorphism and temperament in Japanese young adults., PLoS One, 査読有, 4. e7763 (2009)

③ Kunihiro Kishida, Misako Aoyama, Motofumi Masaki, Yoshihiro Shidoji, The Ala54Thr polymorphism in the fatty acid-binding protein 2 gene leads to higher food intake in Japanese women., Molecular Psychiatry, 査読有, 14. 466-467 (2009)

[学会発表] (計 6 件)

①四童子好廣、藪田未美、正木基文、貞森直樹口腔粘膜細胞を用いたモノクロ・マルチ定量 PCR 法によるテロメア長の測定 日本人類遺伝学会第 56 回大会 2011 年 11 月 千葉

② Yoshihiro Shidoji, Suemi Yabuta, Chiharu Sakane, Motofumi Masaki The distribution of telomere length in buccal cells of healthy volunteers 12th International Congress of Human Genetics

2011 年 10 月 Montreal, Canada

③Yap Wai Kuan R, Shidoji Y, and Masaki M Interaction between VEGF receptor (VEGFR2) gene polymorphism and dietary patterns with blood glucose and lipid levels in Malaysian Chinese adults. 4th Congress of the International Society of Nutrigenetics/ Nutrigenomics November 2010 Pamplona, Spain

④Shidoji Y, Urata M, Yap Wai Kuan R, and Masaki M Association between a common polymorphism (rs6564851) near the BCMO1 gene and circulating carotenoid levels in Japanese volunteers. 4th Congress of the International Society of Nutrigenetics/Nutrigenomics November 2010 Pamplona, Spain.

⑤浦田政典、四童子好廣  $\beta$ カロテンモノオキシゲナーゼ遺伝子の一塩基 第 32 回日本臨床栄養学会総会 2010 年 8 月 名古屋

⑥岸田 邦博、富永 美穂子、松原 主典、鈴木 明子、田口 雅徳、野口 正憲、綱分 憲明、四童子好廣 ミトコンドリア遺伝子多型と性別による精神的健康度への交互作用 日本人類遺伝学会第 54 回大会 2009 年 9 月 東京

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

岸田 邦博 (KISHIDA KUNIHIRO)  
近畿大学・生物理工学部・講師  
研究者番号：30412703

### (2) 研究分担者

四童子 好廣 (SHIDOJI YOSHIHIRO)  
長崎県立大学・看護栄養学部・教授  
研究者番号：00111518

綱分 憲明 (TSUNAWAKE NORIAKI)  
長崎県立大学・看護栄養学部・教授  
研究者番号：10172040

### (3) 連携研究者

なし