

財団法人 日中医学協会

2009 年度共同研究等助成金報告書—調査・共同研究—

2010 年 3 月 5 日

財団法人 日中医学協会 御中

貴財団より助成金を受領して行った調査・共同研究について報告いたします。

添付資料：研究報告書

受給者氏名： 村 松 正 明 
所属機関名： 東京医科歯科大学難治疾患研究所
所属部署名： 分子疫学分野 職名： 教授
所 在 地： 東京都千代田区神田駿河台 2-3-10
電 話： 03-5280-8060 内線：

1. 助成金額： 800,000 円

2. 研究テーマ

中国漢民族における CIDEA 遺伝子多型と肥満との相関に関する研究

3. 成果の概要

CIDEA (Cell Death-inducing DNA Fragmentation Factor Alpha-like Effector A) 遺伝子はミトコンドリアにおける基礎代謝を介して体重調節に重要な役割を果たすことが知られている。私達は日本における先行研究において CIDEA 遺伝子 V115F 変異 (dpSNP:rs45619832) が肥満に影響していることを日本人集団において報告した。そこで本研究においては、CIDEA 遺伝子 V115F 多型が中国間民族集団においてと肥満との相関関係を明らかにすることを目的として研究を行った。

中国漢民族サンプルは北京首都医科大学において、新規に高血圧と診断された患者 (n=351, 男:163、女:188) を用いた。解析の結果、CIDEA 遺伝子 V115F は腹部肥満、メタボリック症候群発症リスクと関連しており、CIDEA 遺伝子 T allele がそれぞれの表現型のリスク因子であることが明らかになった。即ち体重、BMI、ウエスト囲、ヒップ囲、WHR、中性脂肪(TG)において、CIDEA 遺伝子の TT +TG 遺伝子群は GG 遺伝子群に比較して有意に高かった (P<0.05)。脂質代謝異常、腹部肥満とメタボリックシンドロームとの発症率も TT +TG 遺伝子群は GG 遺伝子群に比較して有意に高かった (P<0.05)。ロジスティック解析によると、T アレル優性モデルにおいてガリスク比は過体重 (OR=1.83, 95% CI: 1.13-2.97)、肥満 (同 1.91, 1.08-3.36)、腹部肥満 (同 2.38, 1.45-3.92)、脂質代謝異常 (2.09, 1.28-3.43) とメタボリック症候群 (同 2.36, 1.42-3.92) であった。本研究において中国人においても、日本人と同様な遺伝子-形質の関連を CIDEA 遺伝子に

認めることができた。このようなゲノム情報を取り入れた疫学は、中国においては未だに新しい段階の研究であり、今後より発展して行く事が期待される。

※ 発表論文等

1. Zhang L et al. Cell Death-inducing DNA Fragmentation Factor Alpha-like Effector A (CIDEA) Gene V115F (G/T) Polymorphism Is Associated with Phenotypes of Metabolic Syndrome in Chinese Population. *submitted*
2. Zhang L et al. Cell death-inducing DNA fragmentation factor alpha-like effector A (CIDEA) gene V115F (G/T) polymorphism is associated with obesity and metabolic syndrome in Chinese. Abstracts in International Journal of Cardiology. Vol.137, Suppl.1, pS115. World Hypertension Congress Inconjunction with the 11th International Symposium on Hypertension and Related Diseases. Oct,29-Nov,1,2009, Beijing,China.

4. 研究組織

日本側研究者氏名:村松 正明
所属機関名:東京医科歯科大学
中国側研究者氏名:張 玲
所属機関名:首都医科大学

職名:教授
部署名:難治疾患研究所分子疫学分野
職名:講師
部署名:公衆衛生と家庭医学学院

中国漢民族におけるCIDEA遺伝子V115F多型と肥満との関連に関する研究

| | |
|--------|-----------------------|
| 研究者氏名 | 教授 村松 正明 |
| 日本所属機関 | 東京医科歯科大学難治疾患研究所分子疫学分野 |
| 中国研究機関 | 首都医科大学公衆衛生と家庭医学学院 |
| 指導責任者 | 教授 村松 正明 |
| 共同研究者 | 張 玲、戴 穎、辺 麗麗、王 崑、華 琦 |

要旨

CIDEA遺伝子の非同義一塩基多型V115F (G/T) は、肥満とメタボリック症候群 (MetS) に関連する新しい候補遺伝子であると考えられる。しかし中国漢民族においては、CIDEAの影響は明らかにされていない。そこで本研究では、CIDEAのSNPと、肥満およびMetSの関連を中国において検討した。対象は新規に本態性高血圧と診断された中国漢民族患者351人 (平均年齢51y、男：46%、女：54%) であり、横断研究を行った。理学的所見、生化学検査等およびCIDEA V115F SNPを測定した。その結果、体重、腹囲、血清トリグリセリド値、高脂血症、腹部肥満など複数のMetS形質とCIDEA遺伝子V115Fの関連を認めた。多変量解析の結果、GG遺伝子型グループにおいてはTT+TG遺伝子型グループより高値であり、オッズ比はそれぞれ体重 (OR=1.83, 95%CI: 1.13-2.97)、肥満 (1.91: 1.08-3.36)、腹部肥満 (2.38: 1.45-3.92)、高脂血症 (2.09: 1.28-3.43)、およびMetS発症 (2.36: 1.42-3.92) であった。以上のようにCIDEA遺伝子は中国漢民族においてMetSとその関連した表現型の危険因子であると結論した。

キーワード: CIDEA、一塩基多型、メタボリック症候群、肥満、交互作用

緒言

メタボリック症候群 (MetS) は過食、運動不足といったライフスタイル因子に依るところ大きいものの、遺伝子もその発症に大きく関与しており、この両因子が絡み合って発症すると考えられる。MetSの病態にはインスリン抵抗性、持続的炎症反応が知られており、これによって慢性的な代謝異常が引き起こされる。近年、肥満やMetSに関連する多くの遺伝子が発見されたが、これらの結果は異なった民族でも再現されるかどうか十分に検証される必要がある。

CIDEA遺伝子はモデルマウスの実験より、エネルギー代謝に重要な機能を担っている事が明らかにされた。またCIDEAは脂肪酸代謝にも関連している事が知られている。血中に遊離脂肪酸を過剰に負荷すると、インスリン抵抗性および高脂血症となるが、この理由として最も支持されている仮説は、炎症性サイトカインTNF- α の活性を抑制することを介して、CIDEAが脂肪質の分解を低下させる、あるいはCIDEAが中性脂肪をエステル化することによって、脂肪細胞に脂質滴を保存させることであると考えられている。このようにCIDEAの機能障害によって、MetSに繋がる種々の代謝異常が誘発される可能性が示唆されている。

一方、家系解析等より肥満、中性脂肪濃度、空腹時血糖、糖尿病と関連する連鎖領域として染色体18p11が知られていた。CIDEAはこの領域の中にある候補遺伝子としても見出された。CIDEAは、4つのイントロンと5つのエクソンを持ち長さが23.22キロ塩基対ある。CIDEAには唯一の非同義SNP、V115Fが存在する。スウェーデン人において、Gアレル (Vをコード) が肥満のリスクであることが報告された。一方、日本人における追試実験では、CIDEA Tアレル (Fをコード) が日本人のリスクであることを私達は報告した。これらのCIDEA遺伝子多型と肥満・MetSの形質の関係は相反する結果であり、更なる検討が必要である。そこで本研究では、MetSとその関連した表現型の上で中国人集団内でV115F多型の影響を検討した。私達の知る限りでは、これは中国において実施されたはじめてのCIDEAの疾患関連研究である。

対象と方法

参加者は、2007年に首都医科大学付属玄武病院において新しく本態性高血圧と診断された中から任意に選択された患者である。参加者合計351人、163人の男性と188人の女性であり、年齢は50.86の±6.14年、年齢分布は18歳から86歳である。悪性腫瘍、重度の心血管疾患、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、痴呆、結核、後天性免疫不全症候群、感染症等の重篤な余病を持つ患者は除外した。各々の参加者は面談し、標準化されたアンケート取った。身体検査とインタビューは、訓練された看護婦と医者によって行われた。総コレステロール（TC）、高密度リポタンパク質-コレステロール（HDL-C）、トリグリセリド（TG）と空腹時血糖（FPG）は、ルーチン方法で測定した。すべての参加者より書面によるインフォームドコンセントを得ており、本プロトコルは、首都医科大学の倫理委員会で承認を受けた。

肥満、MetSの定義は中国において推奨されている2005年IDF最新版の基準に従った。即ち、中心肥満（腹囲：男性の90cm、女性の80cmを持ち、且つ1）高血圧：140/90mmHg以上、または高血圧治療の既往；2）高トリグリセリド血症：空腹時トリグリセリド1.7mmol/L、以上；3）低HDL：空腹時のHDLコレステロール男性：1.0mmol/L以下、女性：1.3mmol/L以下、；4）高血糖：空腹時血糖5.6mmol/L以上、のいずれか二項目がある事である。DNAは、-80℃で凍結保存された全血サンプルより標準的な方法により抽出した。PCR反応は50 μL溶液：5μL 10×PCR Buffer（50mM, KCl, 20mM, Tris-HCl）、1μL：Fプライマー（20pmol/L）、1μL：Rプライマー（20pmol/L）、4μL dNTP混合物（2.5mM）、0.25のU Taqポリメラーゼ、2μL DNA、で行った（30秒間の94° C変性、30秒間の52° Cアニーリング、1分間の72° C伸張反応を40回繰り返した。遺伝子タイピングはPSQTM 96 MA機械（ジーン社、HK）で行った。最後に94° Cで変性し、pyrosequencing法にてタイピングをした。統計解析にはソフトウェアSPSS 13.0（SPSS Inc, Chicago, IL, USA）を使用し、カイ二乗検定、フィッシャー正確検定、一方向性分散分析、ロジスティック回帰分析を行った。すべての確率値は両側検定で $p < 0.05$ の時に統計学的に有意である判定した。

結果

CIDEA遺伝子多型V115F(G/T)を測定したところ、GG、GT、TT遺伝子型頻度は、29.91%、50.71%、19.48%であった。遺伝子型分布は、Hardy-Weinbergの平衡に従っていた。体重、腹囲、腰囲、腹腰比率、BMI、および中性脂肪において、TT+TGグループがGGグループより高値だった（ $p < 0.05$ ）。年齢、SBP、DBP、TC、HDL-CとFPGに関しては3つの遺伝子型グループによる有意差はなかった。

MetSの各形質の有病率は、MetS：46.64%、肥満：28.21%、腹部肥満：65.81%、高脂血症：41.10%、高血圧：69.80%、空腹時高血糖：35.04%だった。腹部の肥満と同様にMetSの流行、異脂肪血症はTT+TGグループでGGグループ（ $P < 0.05$ ）のそれより高かった。全体的な肥満において、女性より男性で高かった（32.5%対22.9%）。

TTグループとTGグループはMetSに関連した大部分の変数でGGグループより同じ程度に高いレベルを示したので、以下の分析はTT+TGグループを1つにまとめてTキャリアーとし、GGグループと比較した。GGグループと比較してTキャリアーでは代謝性障害と相関しているパラメータが高値だった。体重（74.08の±17.50対66.76の±12.39）、腹囲（90.26の±12.08対84.64の±12.08）、腰囲（103.07の±9.61対99.55の±11.83）、WHR（0.88.11±0.11対0.85の±0.07）、HDL-C（50.64の±46.18対53.58の±27.72）BMI（26.59の±5.40対24.54の±3.78）、FPG（104.95の±34.12対98.06の±22.01）、TG（176.66の±126.52対138.81の±96.96）で有意差を認めた（ $p < 0.05$ ）。

単純回帰分析の結果、TキャリアーグループがGGグループに比べて持つ危険度は、過体重（OR=1.82, 95%CI: 1.14-2.90）肥満 1.92（1.10-3.36）、腹部肥満 2.16（1.35-3.46）、高脂血症 2.10（1.29-3.42）とMetS 2.17（1.35-3.39）であった。年齢、性、BMIで調節される多重ロジスティック回帰分析では、関連は減弱したが、統計的有意性は維持された。以上よりCIDEA遺伝子V115F(G/T)遺伝子型はMetSの代謝性障害の形質との間に有意な関係があると結論した。

考察

中国において肥満や MetS の人口は急速に拡大しており、その対応が急がれる。本研究において、CIDEA 遺伝子が始めて中国漢民族における MetS 代謝性障害と関連している事を始めて見出した。CIDEA は肥満のための新しい候補遺伝子としてこれまで注目されてきた。始めはスウェーデン人における研究において、CIDEA V115F (G/T) が肥満と関係がある事が報告された。続いて日本人においても CIDEA V115F (G/T) が MetS の形質と関連していることが示された。しかしスウェーデン人においては、リスクアレルはGアレルであり、日本人においては、リスクアレルはTアレルであり、正反対の結果となっていた。今回、中国人を対象とした研究の結果、CIDEA V115F (G/T) が肥満などの代謝障害形質と関連し、Tアレルがリスクアレルであることが明らかとなった。これは日本人を対象とした研究結果と基本的に同じであり、少なくともアジア人においてはTアレルキャリアーが高リスクであることを支持する。中国人、日本人とスウェーデン人の間でこのような違いが生まれた原因は、当該の遺伝子多型を含む haplotype ブロックの異質性あるいは北ヨーロッパとアジアの環境違いによって説明されるかもしれない。本横断研究は高血圧外来受診の患者で行われたが、高血圧の有無で、CIDEA 遺伝子多型の効果を比較すると、明らかに高血圧群の方が肥満・MetS 形質との関連が強く見られた。このことは高血圧が CIDEA 遺伝子多型と交互作用を起こしている事を示唆しており、この点は更なる研究が必要である。

以上、本研究は CIDEA 遺伝子 T アレルが中国人の MetS を起こす代謝性障害の表現形質の危険因子であることを明らかにした。

注：本論文 “Cell Death-inducing DNA Fragmentation Factor Alpha-like Effector A (CIDEA) Gene V115F (G/T) Polymorphism Is Associated with Phenotypes of Metabolic Syndrome in Chinese Population.” Zhang L. et al は現在投稿中。

作成日：2010年3月5日