

学位論文要旨

氏名 能美 幸信

論文名 日本人において、n-3 多価不飽和脂肪酸摂取量と血中レジスチンとの負の関連は SNP-420 G/G 型において最も強い：東温ゲノムスタディ

学位論文要旨

【背景・目的】

レジスチンは、マウスにおいて脂肪細胞から分泌され、インスリン抵抗性を惹起するサイトカインである。ヒトでは、主に単球やマクロファージに発現し、インスリン抵抗性、及び炎症や動脈硬化とも関連する。我々は、レジスチン遺伝子の転写調節領域に存在する一塩基多型(single nucleotide polymorphism: SNP) -420 が G/G 型の場合に、2 型糖尿病のリスクが高まることを見出した。機能的には、SNP-420 が G の場合に、転写因子 Sp1/3 が特異的に結合し、レジスチンの転写活性、単球 mRNA、及び血中濃度を上昇させた。一般住民において、血中レジスチンは SNP-420 C/C 型 < C/G 型 < G/G 型の順に高かった。一方、各群、特に G/G 型において、血中レジスチン値のレンジは幅広く、SNP-420 以外の遺伝子や環境因子の影響が示唆された。

そこで、日本人の一般住民において、環境因子としての栄養摂取量と SNP-420 が、血中レジスチンに及ぼす影響を解析した。

【方法】

愛媛県東温市における観察型疫学研究である東温ゲノムスタディの参加者のうち、遺伝子解析の同意が得られた 1981 名 (30-79 歳、平均 58 歳、男性 714 名、女性 1267 名) を対象とした。血中レジスチンは ELISA 法で測定した。SNP-420 は TaqMan 法でタイピングした。各栄養摂取量は食事摂取頻度調査票 (food frequency questionnaire: FFQ) により算出した。総エネルギー摂取量は、残差法を用いて調整した。

【結果】

各栄養摂取量を 4 分位で 4 群に分け、血中レジスチンとの関係を解析した。血中レジスチンは、総エネルギー、炭水化物、脂質、タンパク質摂取量とは関連しなかったが、魚、食物繊維、緑黄色野菜の摂取量と負に、肉の摂取量と正に関連した。これらの関連は、性、年齢、BMI、総エネ

氏名 能美 幸信

ルギー摂取量で多変量調整後は有意ではなかったが、血中レジスチンは魚の摂取量と負に、肉の摂取量と正に関連する傾向があった。

魚には n-3 多価不飽和脂肪酸、肉には飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸、n-6 多価不飽和脂肪酸が多く含まれていることから、次に血中レジスチンと脂肪酸摂取量との関係を解析した。血中レジスチンは、性、年齢、BMI、総エネルギー摂取量で調整後、n-3 多価不飽和脂肪酸摂取量と負に関連した。この関連は、多変量調整後(性、年齢、BMI、総摂取エネルギー、CRP、インスリン抵抗性指数(HOMA-IR)、HDL コレステロール、推算糸球体濾過量(eGFR)も有意であった。血中レジスチンと飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸、多価不飽和脂肪酸、n-6 多価不飽和脂肪酸との関連は認めなかった。

最後に、対象者を SNP-420 の C/C 型、C/G 型、G/G 型の 3 群に分け、血中レジスチンと n-3 多価不飽和脂肪酸摂取量との関係を検討した。血中レジスチンと n-3 多価不飽和脂肪酸摂取量との負の関連は、G/G 型において最も強く、次いで C/G 型、C/C 型の順であり、有意な交互作用を認めた。これらの関連は、多変量調整後も変わらなかった。

【考察】

血中レジスチンは、インスリン抵抗性、及び動脈硬化や心血管病と関連する。一方、n-3 多価不飽和脂肪酸であるエイコサペンタ塩酸(EPA)やドコサヘキサエン酸(DHA)のこれらの疾患に対する抑制効果については多数の報告がある。また、EPA は 3T3-L1 マウス脂肪細胞において、レジスチン mRNA を低下させる事が報告されている。したがって、n-3 多価不飽和脂肪酸摂取は、血中レジスチンの減少を介して心血管病を抑制する可能性がある。

n-3 多価不飽和脂肪酸が血中レジスチンを低下させる機序として、第一に n-3 多価不飽和脂肪酸が直接作用する可能性、第二に ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1)や VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1)などの接着因子や TNF- α や IL-6 などの炎症性サイトカインの低下を介して血中レジスチンが低下する可能性、第三に n-3 多価不飽和脂肪酸が血中レジスチンの主たる発現部位である白血球数を減らす可能性が考えられる。

今回、我々は、n-3 多価不飽和脂肪酸摂取と SNP-420 G が相互に作用し、血中レジスチンを高める事を見出した。n-3 多価不飽和脂肪酸は、転写因子の NF κ B を抑制し、炎症性サイトカインを低下させることが報告されている。n-3 多価不飽和脂肪酸が、NF κ B や SNP-420 の塩基の違いにより結合が変化する転写因子を介して、レジスチンの遺伝子発現及び血中濃度を低下させる可能性が想定された。レジスチンは、インスリン抵抗性関連疾患における、遺伝子・環境因子相互作用の良いモデルになりうると考えられる。

【結語】

日本人において、n-3 多価不飽和脂肪酸摂取量と血中レジスチンとは負に関連し、この関連はレジスチン SNP-420 G/G 型において最も強かった。

キーワード (3~5)	レジスチン 栄養 インスリン抵抗性 SNP 遺伝子
-------------	---------------------------------------