

学位論文の要約 (研究成果のまとめ)

氏 名 能美 幸信

学位論文名 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

学位論文の要約

【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、インスリン抵抗性および炎症や動脈硬化とも関連する。我々は、レジスチン転写調節領域の一塩基多型(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、レジスチン転写活性、単球 mRNA、血中濃度を上昇させた。

血中レジスチンは SNP-420 により強く規定されている。一方、C/C 型、C/G 型、G/G 型の各群において、血中レジスチン濃度は幅広く分布し、SNP-420 以外の遺伝因子、あるいは何らかの環境因子の影響が示唆される。我々はレジスチンの環境因子として栄養摂取に着目した。近年スペインにおいてレジスチンは飽和脂肪酸の摂取量と正に相関し、一価不飽和脂肪酸の摂取量や地中海食の励行の程度と負に相関する事が報告された。しかしその他の栄養素についてのレジスチンへの関連性は不明であり、レジスチン SNP-420 との関連性も不明である。

そこで我々は日本人においてレジスチンの栄養の関係を調査し、栄養と SNP-420 との関連性を検討した。

【方法】

愛媛県東温市において、観察型疫学研究である東温スタディに参加した 2032 名のうち、同意がとれた 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、栄養素は食事摂取頻度調査票 (FFQ) により計算した。

【結果】

血中レジスチンを 4 分位で 4 つのレベルに分けて各栄養素との関係を検討した。総カロリー、炭水化物、脂質、タンパク質摂取量との関連はみられなかったが、魚、食物繊維、緑黄色野菜の摂取量と負に関連し、肉の摂取量と正に相関した。その後、各食品、栄養素について性、年齢、BMI と、一般にそれらの摂取量は総エネルギー摂取量と関連があるため、総エネルギー摂

取量で調整を行い検討した。血中レジスチンと明らかな関連性は認めなかったものの、魚の摂取量と負に、肉の摂取量と正に相関する傾向があった。

次に魚には 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ため、血中レジスチンと脂肪酸摂取量との関係を検討した。レジスチンは性、年齢、BMI、総エネルギー摂取量で調整後の n-3 多価不飽和脂肪酸摂取量と負に相関し、この関係は、多変量調整後(性、年齢、BMI、総摂取エネルギー、logCRP、logHOMA-IR、HDL コレステロール、eGFR)も有意であった。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相関はみられなかった。

最後に検診受診者を 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。3 群とも負の関連が見られたが、G/G 型において最も関連が強く、次いで C/G 型、C/C 型の順であった。これらの関係は性、年齢、BMI で調整後も変わらず、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 SNP-420 別に交互作用がみられた。

【考察】

EPA は 3T3-L1 マウス脂肪細胞においてレジスチン mRNA の発現を抑制する事が報告されている。また EPA や DHA といった n-3 多価不飽和脂肪酸摂取のインスリン抵抗性や動脈硬化、心疾患に対するベネフィットが多数報告されている。また一方でレジスチンはそれらと正に相関している。n-3 多価不飽和脂肪酸は血中レジスチンを減少させる事で心疾患を減らしている可能性がある。

n-3 多価不飽和脂肪酸がレジスチンを減少させる機序として、第一に EPA が直接レジスチン mRNA を減らしている可能性、第二に ICAM-1 や VCAM-1 などの接着因子や TNF- α や IL-6 という炎症性サイトカインを低下させ、そのため血中レジスチンが低下する可能性、第三に EPA が白血球数を減らしている可能性があることが考えられる。

今回我々は n-3 多価不飽和脂肪酸と SNP-420 G に交互作用がある事を発見した。これまでに心疾患や中性脂肪濃度について遺伝因子、環境要因の交互作用の可能性を示唆した報告例もあり、これらは遺伝子リスクによる個別化治療に役立っていくと考えられる。

【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相関し、この相関はレジスチン SNP-420 G/G 型において最も強かった。

なお、この学位論文の内容は、以下の原著論文に既に公表済である。

主論文： Yukinobu N et al: An inverse association between serum resistin levels and n-3 polyunsaturated fatty acids intake was strongest in the SNP-420 G/G genotype in the Japanese cohort: The Toon Genome Study. Clinical Endocrinology DOI: 無