

ジェイミック スタディ <佐賀地区>

ニュースレター No. 12 2019年3月発行

2018年度の研究活動状況のご報告

佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野
教授 田中恵太郎

ジェイミック スタディ佐賀地区 ご参加者の皆様へ

春暖の候、皆様方におかれましては健やかに
お過ごしのことと存じます。平素は「日本多施設共
同コーホート研究(ジェイミック スタディ)佐賀地区」
に、ご理解とご協力を賜り、誠に有難うございます。

この研究は、がんをはじめとする生活習慣病の
発生に関わる要因について、生活環境と遺伝的
要因の両方から探り、一人ひとりの体質に最も合
った生活習慣病の予防法、つまりオーダーメイド
予防法の確立に役立つ情報を得ることを目的とし
て実施しています。

調査にご協力いただいた皆様には、調査の
進捗状況とその成果を、年1回お知らせしてあり
ます。

★これまでの調査について★

佐賀地区では、2005年から2007年に約
12,000人の皆様にご協力いただき最初の調査
(ベースライン調査)を行いました。また、5年後の
2010年から2012年に行った第2次調査では、
約8,500人の方に調査会場での調査にご参加い
ただき、調査会場に来られなかった方々にも、
郵送やお電話で健康状態を確認させていただきました。

さらに、10年後調査として、2015年の11月か
ら、2018年8月に郵送・電話による「追跡調査」を
行いました。約11,000人の皆様にご協力をお願い
し、9割以上の方々にご回答いただきました。こ
れまでの調査で得られた情報と、この「追跡調査」
の情報を組み合わせることにより、生活習慣や遺
伝的要因などがどのように病気の発生と関連する
かを明らかにすることができます。

今後も、がんなどの生活習慣病の発症を把握
するために、郵送・電話による「追跡調査」を、およ
そ5年ごとに続けていきますので、皆様方には「追
跡調査」の目的をご理解いただき、これまでと同様、
ジェイミック スタディにご協力いただきますよう、ど
うかよろしくお願い申し上げます。

★研究成果の発表について★

これまでに、ジェイミック スタディから170以上
の成果が研究論文として発表されました。今後も、
さらなる研究を進めていき、将来、これらの研究成
果から、次の世代に確かな病気の予防法を伝えら
れるようになることを願っています。

**** 研究成果の公開ホームページ ****
ジェイミック スタディの研究成果から、論文の内
容に関するわかりやすい解説を、以下のホームペ
ージでご覧いただけます。

- ◆ 佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野
ジェイミック・スタディ佐賀地区参加者の皆様へ
<http://www.prevent.med.saga-u.ac.jp/jmiccsaga.html>
- ◆ ジェイミック スタディホームページ
—J-MICC Plus—(全体研究)
<http://www.jmicc.com/index.html>

★研究成果のご報告★

今回は、ジェイミック スタディの全体研究より、「時計遺伝子の遺伝子多型と2型糖尿病」と「余暇時間の運動習慣に関連するゲノムワイド関連解析」について、佐賀地区の研究成果から、「日常的な身体活動・運動とアディポネクチン」についてご報告いたします。

体内時計を司る Clock 遺伝子の多型は、2型糖尿病の罹りやすさに関連している可能性がある

2型糖尿病にかかっている人は世界的に増加しています。肥満は2型糖尿病を引き起こす主な要因ですが、日本人は肥満頻度が少ないにもかかわらず2型糖尿病が多いことが知られています。多くの生命活動には約24時間周期で変動する概日リズム（体内時計）が存在していますが、その異常が様々な疾患と関連することが報告されています。

そこで私たちは、J-MICC 研究に参加された2,485名（男性1,243名、女性1,242名）の日本人について、概日リズムを司る時計遺伝子のひとつである Clock 遺伝子の3つの多型と2型糖尿病との関連について調べました。

Clock 遺伝子の遺伝子多型のひとつである rs1801260 の TT 型を示す人に比べて、TC 型あるいは CC 型を示す人は糖尿病を有する割合が高く、この関係は、年齢、性別、肥満度や喫煙・飲酒習慣、運動習慣、エネルギー摂取量などの生活習慣の個々の違いとは関係なく認められました（図1）。

2型糖尿病になりやすい遺伝子型を持つ人は、食事や運動などの生活習慣により気を配り、生活リズムを整え、血糖値の上昇に注意する必要があります。

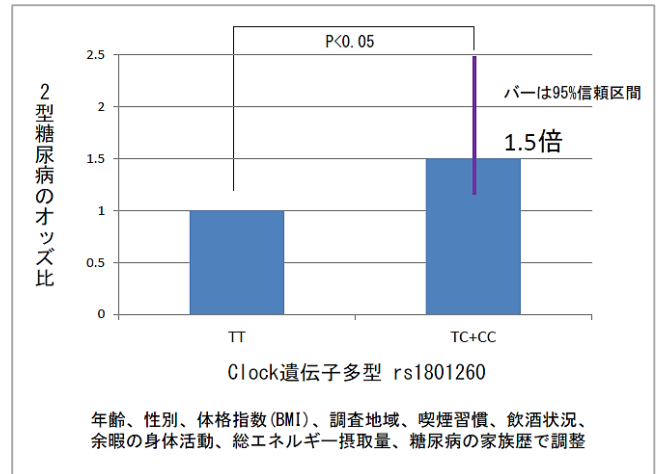


図1. Clock 遺伝子多型 rs1801260 と2型糖尿病との関係

出典：Uemura H, Katsuura-Kamano S, Yamaguchi M, Arisawa K, Hamajima N, Hishida A, Kawai S, Oze I, Shinchi K, Takashima N, Suzuki S, Nakahata N, Mikami H, Ohnaka K, Kuriyama N, Kubo M, Tanaka H; Japan Multi-institutional Collaborative Cohort (J-MICC) Study Group. A variant of the CLOCK gene and related haplotypes are associated with the prevalence of type 2 diabetes in the Japanese population. *J Diabetes*. 2016; 8(5):667-76

日本人の余暇時間の運動習慣に遺伝子多型が関連している可能性

余暇時間の運動習慣は、循環器疾患や糖尿病、がんなどの防御要因であることが疫学研究により明らかにされています。余暇時間の運動習慣は環境要因の他に遺伝的要因に影響を受けることが分かってきましたが、日本人において、余暇時間の運動習慣と関連する遺伝子多型はまだ調べられていませんでした。

そこで、J-MICC 研究10地区（千葉、岡崎、静岡・大幸、高島、京都、静岡桜ヶ丘、愛知県がんセンター、佐賀、鹿児島、徳島）ベースライン調査に2004-2012年に参加された、35歳から69歳の13,980人の方々について、余暇時間の運動習慣と関連した遺伝子多型を調べました。方法には、ゲノムワイド関連解析(GWAS)という全遺伝子情報を網羅的に測定する方法を用いました。余暇時間の運動習慣の有無は、参加者の皆さんにご記入いただいた質問紙より情報を得ました。

軽い身体活動・運動が 血中アディポネクチンを改善する可能性

脂肪細胞は健康上有害ないろいろな物質を分泌しますが、意外なことに有益なものも分泌しています。それがアディポネクチンです。アディポネクチンには、血糖値を改善する効果や動脈硬化を予防する効果が認められており、寿命を延ばす効果も期待されています。では、どうすればアディポネクチンを増やすことが出来るのでしょうか？身体活動・運動がアディポネクチンを増やすという先行研究の報告があります。しかし現時点では、どれぐらいの強さの身体活動・運動が効果的なのか、さらに他の生活習慣が身体活動・運動の効果にどのような影響を与えるのか、未だよく分かっていません。

解析結果を、ゲノムワイド関連解析 (GWAS) の際に結果を示すのに用いられるマンハッタンプロットという図で示しました (図 2)。横軸に染色体番号を、縦軸に $-\log_{10}(\text{p 値})$ を取っています。赤色のラインは p 値が 5.0×10^{-8} のレベルであり、それより上にあるプロットは余暇時間の運動習慣と有意に関連があることを示しています。7 番染色体上の *NPSR1* と *DPY19L1* という遺伝子の間に存在する rs10252228 という遺伝子多型が余暇時間の運動習慣と関連していることが分かりました。この関連は、他の日本人の集団でも確認することができました。

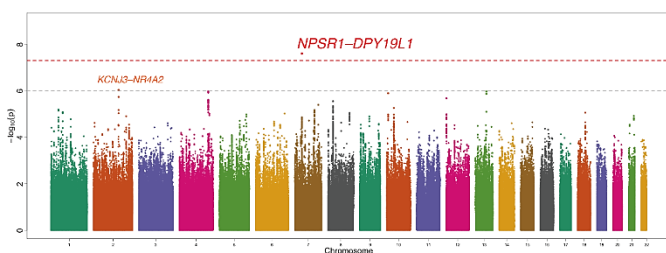


図 2. 余暇時間の運動習慣と関連する遺伝子多型

今回の研究より、余暇時間の運動習慣には遺伝子の影響も関与している、と言えるかもしれません。ただ、今回判明した遺伝子多型が、どのように運動習慣に結びつくのか、詳しいメカニズムはまだ分かっていないため、今後はより詳しいメカニズムの解明が望まれます。

出典：Hara M, Hachiya T, Sutoh Y, Matsuo K, Nishida Y, Shimano C, Tanaka K, Shimizu A, Ohnaka K, Kawaguchi T, Oze I, Matsuda F, Ito H, Kawai S, Hishida A, Okada R, Sasakabe T, Hirata A, Ibusuki R, Nindita Y, Furusyo N, Ikezaki H, Kuriyama N, Ozaki E, Mikami H, Nakamura Y, Suzuki S, Hosono A, Katsuura-Kamano S, Arisawa K, Kuriki K, Endoh K, Takashima N, Kadota A, Nakatochi M, Momozawa Y, Kubo M, Naito M, Wakai K. Genome-wide association study of leisure-time exercise behavior in Japanese adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2018; 50 (12):2433-2411.



そこで今回、J-MICC 佐賀地区研究のベースライン調査に参加された約 12,000 名を対象に、加速度計付き歩数計を使って強度別に評価した身体活動・運動と血中アディポネクチン濃度（総アディポネクチン・高活性型の高分子量アディポネクチン）の関連について検討しました。その結果、座位時間（座っている時間）60 分を低強度の身体活動・運動（歩行レベル以下の軽い活動）60 分に置き換えると、高活性型アディポネクチンの血中濃度が 10%程度高値を示すことが分かりました (図 3)。加えて、コーヒー摂取、喫煙、月経状況により、身体活動・運動によるアディポネクチン上昇効果が増大または減弱することも分かりました。例えば、女性において、コーヒーを 1 日 1 杯以上飲む人の方が殆どコーヒーを飲まない人よりも、低強度身体活動・運動によるアディポネクチンを増やす効果が大きい可能性が示唆されました。一方、男性では、そのようなコーヒー摂取の影響はみられませんでした。

以上の結果より、ウォーキングやランニングでなくても、座っている時間を歩行レベル以下の軽い身体活動・運動に変えるだけで、血中アディポネクチンの増加が期待できます。さらに、女性が1日1杯以上コーヒーを飲むと、低強度の身体活動・運動によるアディポネクチン増加効果がアップするかもしれません。

健康づくりは、身体活動・運動を習慣化できるかどうか鍵です。身体活動・運動が不足している人は、まずは今よりも10分多く、日常的に体を動かすことを実践してみましょう。

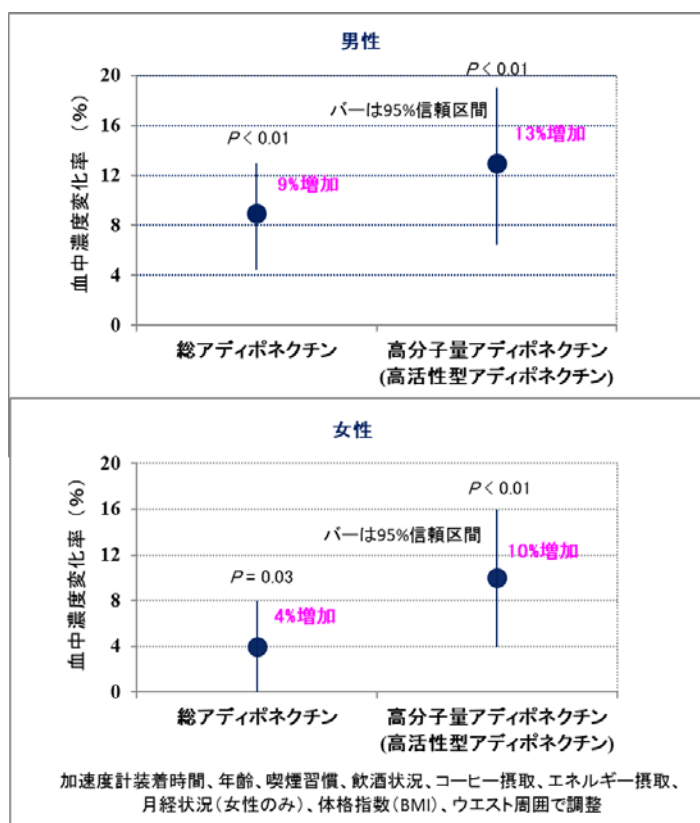


図 3. 座位時間 60 分を低強度活動 60 分に置き換えたときの血中アディポネクチン濃度(総アディポネクチン・高分子量アディポネクチン)に対する効果

出典：Nishida Y, Higaki Y, Taguchi N, Hara M, Nakamura K, Nanri H, Imaizumi T, Sakamoto T, Shimano C, Horita M, Shinchi K, Tanaka K. Intensity-Specific and Modified Effects of Physical Activity on Serum Adiponectin in a Middle-Aged Population. *J Endocr Soc.* 2019; 3 (1)13–26.



佐賀地区では、全国の研究者と協力して、これまでに収集した情報や測定結果をまとめながら、遺伝的素因や生活習慣が血液・尿検査の結果および生活習慣病におよぼす影響についてさらに検討をすすめていきます。

今後とも、ジェイミック スタディへのご理解とご協力をよろしくお願い申し上げます。

【お問い合わせ先】
 佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野
 ジェイミック スタディ担当係
 〒849-8501 佐賀市鍋島 5-1-1
 電話 0952-34-2289
 ファックス 0952-34-2065

