

12	自然発症糖尿病ラットの骨格筋繊維組成について。	第53回 日本栄養・食糧学会 1999,05,28-30, 東京		12. 田中紀子、菊谷 歩、市川みね子、小林美佳子、宮坂京子、船越顕博、堀清記
13	インスリン非依存性糖尿病ラットにおける脳下垂体-精巣系の加齢変化	第24回日本比較内分泌学会大会 1999. 7.22-24. 名古屋		13. 新海 正, 服部明德, 船越顕博, 宮坂京子.
14	インスリン非依存性糖尿病ラットにおける肥満と視床下部-脳下垂体-精巣系の加齢変化	下垂体研究会第14回学術集会		14. 新海 正, 服部明德, 市川みね子, 船越顕博, 宮坂京子
15	NIDDM自然発症肥満(OLETF)ラットの脂質の腸管リンパへの輸送の増加とそれに対する食餌制限、運動の効果	第30回日本消化吸収学会。1999. 7.9. 大津		15. 佐藤裕子、林洋、宮坂京子、船越顕博
16	CCK-A受容体異常のOLETFラットの病態へのかかわり合い。	指名演題。第5回OLETFラット研究会 1999. 8.7. 大阪		16. 船越顕博、宮坂京子
17	OLETFラットにおけるラ氏島の形態異常	指名演題。第5回OLETFラット研究会 1999. 8.7. 大阪	1999	17. 自見厚郎、宮坂京子、船越顕博

18	OLETFラットの行動様式	指名演題。第5回 OLETFラット研究 会 1999. 8.7. 大阪	1999	18. 小林悟、宮坂 京子、船越顕博
19	OLETFラットにおけるエネルギー代謝 日内変動性の加齢変化についての検討	第5回OLETFラッ ト研究会1999. 8.7. 大阪	1999	19. 市川みね子、 市丸雄平、小林美 佳子、宮坂京子、 船越顕博
20	OLETFラットの記憶学習能力と海馬長 期増強	第5回OLETFラッ ト研究会1999. 8.7. 大阪		20. 野本茂樹、宮 坂京子、太田 稔、船越顕博
21	OLETFラットにみられる肥満に対する 運動と食餌制限の改善効果	第5回OLETFラッ ト研究会1999. 8.7. 大阪		21. 川波賢子、船 越顕博、市川みね 子、宮坂京子
22	OLETFラットにみられた脂肪の腸管内 腔-リンパ管移送亢進に対する、運動 と食餌制限の改善効果	第5回OLETFラッ ト研究会1999. 8.7. 大阪		22. 宮坂京子、佐 藤裕子、市川みね 子、林洋、今泉勝 巳、船越顕博
23	ヒトCholecystokinin A型受容体遺伝子 のメチル化とその発現について	第58回日本癌学会 1999. 10.1. 広島		23. 高田 豊、川 波賢子、松末公 彦、瀧口総一、河 野 彬、船越顕博

24	CCK-A receptor欠損 (OLETF)ラットの膵臓における細胞内情報伝達系の変化	第30回日本膵臓学会大会 1999. 10.28-31. 広島		24. 増田正雄、篠崎博嗣、宮坂京子、船越頭博
25	CCK-A 受容体遺伝子ターゲティングマウスの胆汁、膵外分泌機能	第30回日本膵臓学会大会 1999. 10.28-31. 広島		25. 鈴木伸治、増田正雄、宮坂京子、吉田由紀、自見厚郎、篠崎博嗣、船越頭博
26	STC-1細胞におけるgastrin releasing peptide (GRP) によるcholecystokinin (CCK)分泌調節	第41回日本消化器病学会大会。1999. 10.28-31. 広島		26. 国吉政美、宮坂京子、自見厚郎、篠崎博嗣、若杉英之、船越頭博
27	血清レプチン濃度 (肥満) と肝障害の関係。	第41回日本消化器病学会大会		27. 横田昌樹、船越頭博、福富真理恵、若杉英之、宮坂京子
28	ラット90%膵切除の胃に対する影響について	第41回日本消化器病学会大会。1999. 10.28-31. 広島		渡部広明、角昭一郎、北村義則、仁尾義則、田村勝洋、船越頭博
29	ソマトスタチンと膵外分泌	ワークショップ (消化器疾患と自律神経)。1999. 11. 4. 広島		29. 宮坂京子、増田正雄、船越頭博

<p>糖尿病モデルOtuska Long Evans Tokushima Fatty (OLETF)ラットの光同 調機能低下におけるセロトニン神経系 の関与</p>	<p>第6回日本時間生 物学会。1999.11. 仙台</p>		<p>30. 中村佐智子、 島添隆雄、山之内 志郎、宮坂京子、 河野 彬、船越顕 博、渡辺繁紀。</p>
<p>血管造営を行った高齢者肝細胞癌の特 徴について</p>	<p>第41回日本消化 器病学会大会。 1999.10.28-31. 広 島</p>		<p>田中康夫、岩淵康 雄、大久保賢治、 上垣佐登子、住山 雅紀、辻多恵子、 松本和則、都留正 展、紀健二</p>
<p>85歳以上の高齢者肝細胞癌患者の臨 床病理学的検討</p>	<p>代41会日本老年 学会。1999.6.16.京 都</p>		<p>大久保賢治、小樽 二世、嶋津伸子、 岩淵康雄、田中康 夫、紀健二、松本 和則、沢辺元司</p>

厚生科学研究補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

Cholecystokinin (CCK)-A 受容体遺伝子発現異常の疫学調査

分担研究者 船越顕博 国立病院九州がんセンター、消化器部

研究要旨 生活習慣病（肥満、高脂血症、糖尿病）は動脈硬化を増悪させるとともに寿命を縮める要因となる。胆石症、肥満、糖尿病発症の遺伝的素因のひとつとして、CCKAR 遺伝子欠損という病態を提示し、生活習慣病発症に対する役割を明らかにすることを計画し、さらに $\beta 3$ アドレナリン受容体遺伝子異常との比較も行った。その結果、CCKAR 遺伝子多型は特に肥満との関連が示唆され、 $\beta 3$ アドレナリン受容体遺伝子の組み合わせ異常は胆石症発症の危険因子となる。

A. 研究目的

我々は、最近、肥満、高脂血症、糖尿病を自然発症するラットが、遺伝子異常により CCK-A-受容体 (CCKAR) を全く発現しないことを発見した。しかし、CCKAR 欠損そのものが、単独でこれらの病因になっている可能性は考えにくく、CCKAR 欠損という病態は生活習慣病発症の増悪因子であるのではないかということが、我々のオリジナルな仮説である。

B. 研究方法

まず、Capsite hunting 法により CCKAR 遺伝子のプロモーター領域を決定する。さらに、予備的検討からプロモーター領域 2 ヶ所に塩基配列置換を認めていることから、大規模疫学調査を行うために、より簡便なミスマッチプライマーを用いる PCR-RFLP 法を開発する。住民検診（長寿医療センター、長期縦断疫学研究=NILS-LSA）、各症例について肥満度(BMI)、体脂肪量、血清レプチン濃度、胆石症、糖尿病、高脂血症のチェックを行う。さらに、 $\beta 3$ アドレナリン受容体($\beta 3$ AR)遺伝子異常との比較も行う。

C. 研究結果

(1) Capsite Hunting 法により、ヒト CCK-A 受容体プロモーター領域の読み始め(ATG より 205 塩基上流)を決定した。(2) プロモーター領域の塩基置換(G \rightarrow T:-128, A \rightarrow G:-81)の有無を検討する簡便なる PCR-RFLP 法を確立できた。これをもとに 40-70 才代約 1300 人の住民検診の結果、CCKAR

遺伝子多型は約 40%に認めた。そのうち、ホモ異常 (T/T, G/G)は約 2%に認められ、肥満（体脂肪増加）、血清レプチン、インスリン濃度上昇との有意関連性が示唆された。(3) $\beta 3$ AR 遺伝子多型はホモ(A/A)、ヘテロ(T/A)を約 32%に認め、BMI 上昇との有意関連を示した。(4) 慢性膵炎、胆石症に CCKAR 遺伝子多型を高率に有した。さらに、 $\beta 3$ AR 遺伝子異常と CCKAR 遺伝子多型を組み合わせると糖尿病、胆石症発症が有意に増加した。(5) 血清レプチン上昇は肝機能異常（脂肪肝）との相関を認めた。

D. 考察

CCKAR は膵、胆嚢、中枢神経系の一部に存在し、膵増殖、胆嚢収縮、満腹感などの生理作用に重要である。住民検診での検討では OB 遺伝子産物である血清レプチン濃度、体脂肪量増加との有意の相関を認め、CCKAR 遺伝子多型を有する人は肥満になる可能性を有する結果を得た。 $\beta 3$ AR は脂肪組織に発現し、ノルアドレナリンが結合すると、脂肪が分解されて、エネルギーとして使われる。遺伝子多型では、脂肪組織からのエネルギー放出効率が悪くなり、脂肪が蓄積しやすくなり、BMI とよく相関した。しかし、両遺伝子異常は異なる表現型を示し、組み合わせ異常を検討すると糖尿病、胆石症予知の可能性を有し大変興味深い。

E. 結論

CCKAR のプロモーター領域の多型および $\beta 3$ AR 多型は今後、肥満（糖尿病）、および胆石症の早期発見、予防の一助になると期待される。

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

ヒトにおける加齢とCCK-A受容体遺伝子多型に関する研究

分担研究者 大久保賢治 東京都老人医療センター消化器科

研究要旨 高齢者は高血圧、脳梗塞など動脈硬化性疾患や消化器の分野では胆石症やその既往を有するものが多く、これらは近年生活習慣病として生活習慣の改善により病気の一次予防が試みられている。また一方疾患の遺伝的背景も無視できずいくつかの遺伝子異常が検討され将来的に治療や疾患の予防に応用することが考えられている。我々はCCK-A受容体遺伝子異常が生活習慣病発症の遺伝的要因のひとつであると考えているが、高齢者のCCK-A受容体遺伝子多型およびアドレナリンβ3受容体遺伝子多型と胆石症、糖尿病、高血圧症、肥満との関係を検討し生活習慣病発症のメカニズムを検討した。

A. 研究目的

高齢者は高血圧、脳梗塞など動脈硬化性疾患や胆石症の有病率が多く、これらは生活習慣病として長年の生活習慣が疾患の形成に関与していると考えられるが、一方遺伝的素因が発症に関与していることも想定されている。我々はCCK-A受容体遺伝子異常が生活習慣病発症の遺伝的要因のひとつであると考えているが、80歳以上の高齢者を対象としてCCK-A受容体遺伝子多型およびアドレナリンβ3受容体遺伝子多型を測定し胆石症など背景疾患との関係をあきらかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1998年8月から東京都老人医療センター消化器科に入院した80歳以上の高齢者患者61症例（男性21人、女性40人）を対象としてCCK-A受容体遺伝子多型、アドレナリンβ3受容体遺伝子多型を測定し、年齢、性別、高脂血症、糖尿病、高血圧、胆石症の有無、BMI(body mass index)、血清アルブミン値、尿酸値、総コレステロール値、HDL-C、血清インスリン、ヘモグロビンA1c、レプチンなどとの関係を検討した。

C. 研究結果

CCK-A受容体遺伝子型は80歳以上の61症例中、野生型は37例(60.7%)変異型は24例(39.3%)にみられた。CCK遺伝子型 type 10(T/T, G/G)は1例(1.6%)のみであった(Table 1)。変異型は90歳以上においても11例中5例(45.5%)と割合はほぼ変わらなかった。また変異型は男性で38.1%

女性で40%を占め性差はなかった。背景疾患では胆石症、高脂血症、糖尿病、高血圧について検討したが有意差はなかった。背景疾患に癌を有する症例9例中5例(55.6%)に多型があり、特に膵胆道系の癌患者4例中3例(75%)に多型を認めCCK-A受容体遺伝子多型と悪性腫瘍特に膵胆道系悪性腫瘍との関連が想定された(Table 2)。血清アルブミン値、尿酸値、総コレステロール値、HDL-C、血清インスリン、ヘモグロビンA1c、レプチン値に関して野生型群と変異型群では差は認めなかった。BMI(body mass index)も野生型群と変異型群の間で差は認めなかったが過去の最大体重から求めた最大BMIは変異型群が26.9±1.2、野生型群が25.0±0.7と変異型群のほうが大きい傾向があった。レプチン値が増加するとBMIが増加する傾向にあったが相関関係は得られなかった。

アドレナリンβ3受容体遺伝子多型は野生型が69.4%変異型が30.6%に認められた。遺伝子型の分布には性差はなかった(Table 3)。BMIが26以上の症例では4例中2例(50%)と変異型が多く認められた。

D. 考察

今回の検討では高齢者のCCK-A受容体遺伝子変異型の割合は若年者の報告と比較して変化はなかった。若年者ではCCK-A受容体遺伝子変異型と肥満症との関連が報告されているが、高齢者は多疾患を抱えている症例が多く栄養状態を規定する因子が複雑であるため、BMIとの相関を認めなかったと考えられた。個人史からみると過去の最大体重から求めたBMIの最大値はCCK-A

受容体遺伝子の変異型群のほうが野生型群に比べて大きい傾向にあり、CCK-A受容体遺伝子異常と肥満症との関係が考えられるが、高齢期の合併疾患により体重が減少し高齢期にはBMIに差が生じなくなっているものと考えられた。

また高齢者に多い悪性腫瘍、特に膵胆道系悪性腫瘍症例でCCK-A受容体遺伝子変異型を多く認め、発癌のメカニズムに関与していることが考えられ、今後検討を続けていく予定である。

E. 結論

高齢者のCCK-A受容体遺伝子変異型の割合は若年者と同様であった。栄養状態は合併疾患の影響を受けるため肥満症との関連は明らかでなかった。悪性腫瘍特に膵胆道系悪性腫瘍の患者に変異型が多く認められ発癌との関連が考えられた。

F. 研究発表

論文発表

生活習慣・遺伝素因からみた肝・胆・膵疾患
大久保賢治, 松本和則 臨床成人病,
第29巻, 第1号, p76-p80, 1999

Table 1. 高齢者（80歳以上）におけるCCK-A受容体遺伝子多型の頻度

	症例数	CCK-A受容体遺伝子型						
		G/G,A/A	G/G,A/G	G/G,G/G	G/T,A/G	G/T,G/G	T/T,G/G	
男性	21	13(61.9%)	3(14.3%)		3(14.3%)	2(9.5%)		
女性	40	24(60%)	8(20%)	1(2.5%)	6(15%)		1(2.5%)	
年齢	80歳代	50	31(62.0%)	9(18.0%)	0	8(16.0%)	2(4.0%)	0
	90歳代	9	5(55.6%)	1(11.1%)	1(11.1%)	1(11.1%)		1(11.1%)
	100歳代	2	1(50%)	1(50%)				
合計	61	37(61.7%)	11(18.0%)	1(1.6%)	9(14.8%)	2(3.3%)	1(1.6%)	

Table 2. 悪性腫瘍患者におけるCCK-A受容体遺伝子多型

年齢	性別	癌種	CCK-A受容体遺伝子型
90歳	女性	胃癌術後	G/G, A/A (wild type)
94歳	女性	卵巣癌	T/T, G/G
84歳	女性	子宮頸癌	G/T, A/G
87歳	女性	胃癌	G/G, A/A (wild type)
85歳	女性	胆管癌	G/G, A/G
81歳	女性	胃癌	G/G, A/A (wild type)
81歳	女性	胆管癌	G/G, A/G
89歳	女性	胆管癌, 胃癌	G/T, A/G
84歳	女性	膵臓癌	G/G, A/A (wild type)

Table 3. 高齢者（80歳以上）におけるアドレナリンβ3受容体遺伝子多型の頻度

	症例数	アドレナリンβ3受容体遺伝子型			
		A/A	T/A	T/T	
男性	21	1(4.8%)	5(23.8%)	15(71.4%)	
女性	41	2(4.9%)	11(26.8%)	28(68.3%)	
年齢	80歳代	51	3(5.9%)	13(25.5%)	35(68.6%)
	90歳代	9	0	3(33.3%)	6(66.7%)
	100歳代	2	0	0	2(100%)
合計	62	3(4.8%)	16(25.8%)	43(69.4%)	