

表3 streptozotocin投与による高血糖に伴って遺伝子発現が増大したサイトカイン様因子

遺伝子名		増大幅 (倍)
S100a9	S100 calcium binding protein A9 (granulinB)	2.83
S100a8	S100 calcium binding protein A8 (granulinA)	2.79
Il1b	interleukin 1 beta	2.20
Ccl6	chemokine(C-C motif)ligand 6	2.08
S100a4	S100 calcium-binding protein A4	2.04
S100a6	S100 calcium binding protein A6 (calyculin)	2.00
Cklf1	chemokine-like factor 1	1.87

表4 streptozotocin投与による高血糖に伴って遺伝子発現が増大したG-タンパク質/チロシンキナーゼ関連遺伝子

G-タンパク質関連タンパク質		
Gng10	Guanine nucleotide binding protein (G protein), gamma 10	2.89
Rgs2	Regulator of G-protein signaling 2	2.08
Edg5	Endothelial differentiation, sphingolipid G-protein-coupled receptor, 5	1.89
Gps1	G protein pathway suppressor 1	1.75
Ras関連タンパク質		
RAP-1A	Ras-related protein RAP-1A	1.78
Rassf5	Rasassociation (RalGDS/AF-6) domain family 5	1.74
タンパク質キナーゼ /ホスファターゼ		
Dusp6	Dual specificity phosphatase 6	2.36
Pla2g7-predicted	Phospholipase A2, group VII (platelet-activating factor acetylhydrolase, plasma) (predicted)	1.93
Ptpro	Protein tyrosine phosphatase, receptor type, O	1.88
Ppp1cb	Protein phosphatase 1, catalytic subunit, beta isoform	1.85
RGD1311147-predicted	Similar to magnesium-dependent phosphatase-1 (predicted)	1.84
Impk	Inositol polyphosphate multikinase	1.84
Stk25	Serine/ threonine kinase 25 (STE20 homolog, yeast)	1.79
Map3k8	Mitogen-activated protein kinase kinase kinase 8	1.78
Ptp4a1	Protein tyrosine phosphatase 4a1	1.75
その他		
Khdrbs1	Src associated in mitosis, 68 kDa	2.23
Calm2	Calmodulin 2	2.00

D. 考察

1. 血糖、脂質代謝関連バイオマーカーの検索と妥当性

本研究では、メタボリック症候群の発症リスクの中で、鍵となる代謝変化として血糖と内臓脂肪蓄積を取り上げ、それぞれ、短期的かつ初期的な変化をモニターできる血液指標を、糖尿病発症モデルラット（ストレプトゾトシン誘発性糖尿病ラットおよびGKラット）を用いて血球遺伝子のマイクロアレイ解析および血漿生理活性成分の分析により検索した。その結果、血糖上昇に起因する独自の変化を示す血液指標として、S100タンパク質およびIL-1 β などの炎症マーカーの血球細胞における遺伝子発現が有用である可能性が明らかになった。特に、IL-1 β はわずか2回（2日間）のスクロース負荷による食後高血糖によって血球の遺伝子発現が高まることが示され、IL-1 β が間欠的な食後高血糖をモニターする鋭敏な指標として利用できる可能性が考えられた。一方、本研究では、内臓脂肪の蓄積に由来する脂質代謝・エネルギー代謝の変化を鋭敏に捉える指標としてのアディポネクチンの有用性を検証するために、モデル食品成分としてエピガロカテキンガレートにGKラットに投与したところ、血清中性脂肪濃度が低下する以前に血漿アディポネクチン濃度が上昇した。この結果は、血漿アディポネクチン濃度は内臓脂肪の蓄積に由来する脂質代謝・エネルギー代謝の変化を鋭敏に捉える中間バイオマーカーとして有用だという考えを支持している。

2. 臨床研究におけるメタボリック症候群

関連バイオマーカー候補の選定

健診受診者の血液を用いて、血漿アディポネクチン濃度とメタボリック症候群関連指標との関連性を検討したところ、血漿アディポネクチン濃度はBMI、腹囲、血清中性脂肪濃度と有意な負の相関を示し、内臓脂肪とも負の相関をすることが明らかになった。因子分析によって血漿アディポネクチン濃度と関連する食事因

子を抽出したところ、淡色野菜、緑黄色野菜、きのこ類の寄与率が高かった。食物繊維摂取量と血漿アディポネクチン濃度の関連性はアディポネクチン遺伝子多型45 (TG/GG) を持つ者に顕著に見られ、この多型を持つ者では、食物繊維摂取量の低下によって血漿アディポネクチン濃度が低下することが明らかになった。内臓脂肪の増減に関与が強い生活習慣因子は、ストレス感受性向、夜遅い夕食、不規則な食事、一人の食事、早食い、満腹欲求などであった。日々の飲食行動パターンがこの内臓脂肪増加の背景にあると類推される。一方、血漿アディポネクチン濃度に対しては、皮下脂肪の増減の影響は内臓脂肪のそれよりも少ないことが確認された。血中アディポネクチン濃度は、皮下脂肪の増加よりも内臓脂肪の増加とより強く相関するので、内臓脂肪量の変化を示す鋭敏なバイオマーカーとしての有用性が期待される。

一方、血中のIL-6濃度はアディポネクチンとは異なり、健診受診者の肥満度とは関係なく、空腹時血糖およびHbA1cと有意な正の相関を示すことが明らかになった。それゆえ、アディポネクチンとIL-6は、それぞれ脂質代謝と糖代謝の異常を検出する独立した中間バイオマーカーとして有用であるものと考えられる。

以上の結果より、メタボリック症候群に関連した保健の用途を表示するために必要な標準的な中間バイオマーカーの選別は、疾患モデル動物における発症過程での代謝変化の解析により効率的に行うことができ、その中間バイオマーカーの妥当性は、モデル食品成分を用いた動物試験と健診受診者における血液指標の測定の結果を比較・総合して評価できるものと考えられた。

E. 結論

メタボリック症候群に関連した保健の用途を表示するために必要な標準的な中間バイオマーカーの選別は、疾患モデル動物における発症過程での代謝変化の解析により効率的に行うことができ、その中間バイオマーカーの妥当性は、モデル食品成分を用いた動物試験と健診

受診者における血液指標の測定の結果を比較・総合して評価できるものと考えられる。

今後は、これまでの研究によって有効性が推定された中間バイオマーカーについて、その生理的な意義をモデル実験（細胞レベルおよび動物実験）によって検討し、メタボリック症候群関連疾患の発症プロセスの中でどのように位置づけるべきかを明確にすることが必要であり、さらに、これまでの研究によって有効性が推定された血液バイオマーカーの効果判定指標としての有用性を、健常者およびメタボリック症候群境界領域者を対象とした食品選択教育ならびにモデル試験食品の臨床介入試験により評価することが必要と考えられる。

メタボリック症候群に関連した保健の用途の妥当性を、個別の食品について評価する場合には、保健の用途ごとに、本研究で示したような標準的で鋭敏な中間バイオマーカーを選定し、評価試験の測定項目に加えることによって、食品中の関与成分の有効性の評価が標準化され、短期間でかつ客観的な評価が可能になると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Goda, T., Kajiya, Y., Suruga, K., Tagami, H. and Livesey, G.: Availability, fermentability and energy value of resistant maltodextrin: modeling of short-term indirect calorimetry measurements in healthy adults. *Am. J. Clin. Nutr.*, 83, 1321-1330, 2006
- 2) Fushimi, T., Suruga, K., Oshima, Y., Fukiharu, M., Tsukamoto, Y. and Goda, T.: Dietary acetic acid reduces serum cholesterol and triglyceride in rats fed a cholesterol-rich diet. *Br. J. Nutr.*, 95, 916-924, 2006
- 3) Mochizuki, K., Suruga, K., Fukami, H., Kiso, Y., Takase, S. and Goda, T.: Selectivity of fatty acid ligands for peroxisome proliferator-activated receptor α , which correlates both with binding to cis-element and DNA binding-independent transactivity in Caco-2 cells. *Life Sci.*, 80,

140-145, 2006

- 4) Murakami, K., Sasaki, S., Takahashi, Y., Uenishi, K., Yamasaki, M., Hayabuchi, H., Goda, T., Oka, J., Baba, K., Ohki, K., Kohri, T., Watanabe, R. and Sugiyama, Y. (2007): Nutrient and food intake in relation to serum leptin concentration among young Japanese women. *Nutrition* 23: 461-468
- 5) Murakami, K., Sasaki, S., Takahashi, Y., Uenishi, K., Yamasaki, M., Hayabuchi, H., Goda, T., Oka, J., Baba, K., Ohki, K., Kohri, T., Muramatsu, K., and Furuki, M. (2007): Hardness of the habitual diet in relation to body mass index and waist circumference in free-living Japanese women aged 18-22 years. *Am. J. Clin. Nutr.*, 86: 206-213
- 6) Goda, T., Suruga, K., Komori, A., Kuranuki, S., Mochizuki, K., Makita, Y. and Kumazawa, T. (2007): Effects of miglitol, an α -glucosidase inhibitor, on glycaemic status and histopathological changes in islets in non-obese, non-insulin-dependent diabetic Goto-Kakizaki rats. *Br. J. Nutr.* 98: 702-710
- 7) Honma, K., Mochizuki, K. and Goda, T. (2007): Carbohydrate/fat ratio in the diet alters histone acetylation on the sucrase-isomaltase gene and its expression in mouse small intestine. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 357: 1124-1129
- 8) Mitsui, T., Kasezawa, N. and Goda, T. (2007): Milk consumption does not affect body mass index but may have an unfavorable effect on serum total cholesterol in Japanese adults. *Nutrition Res.* 27: 395-399
- 9) Shimada, M., Mochizuki, K. and Goda, T. (2007): Dietary supplementation with

epigallocatechin gallate elevates the levels of circulating adiponectin in non-obese type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. *Biosci. Biotech. Biochem.* 71: 2079-2082

10) Murakami, K., Sasaki, S., Takahashi, Y., Uenishi, K., Yamasaki, M., Hayabuchi, H., Goda, T., Oka, J., Baba, K., Ohki, K., Kohri, T., Watanabe, R. and Sugiyama, Y. (2008):

13) 加瀬澤信彦、遠山和成、島田昌也、望月和樹、合田敏尚 (2007): 人間ドック男性受診者におけるCTスキャン腹部皮下および内臓脂肪面積の増減と生活習慣の関連性。人間ドック 22 (3): 42-49

2. 学会発表

1) 宮内理絵, 見崎泰美, 望月和樹, 市川陽子, 小川和子, 小林公子, 佐々木敏, 合田敏尚: 事業所健康診断者におけるメタボリックシンドローム関連指標に及ぼす食事要因と遺伝素因の解析. 第60回日本栄養・食糧学会総会 (静岡), 講演要旨集, p.149, 2006.

2) 深谷奈々江, 田中雄太郎, 望月和樹, 合田敏尚: 1型ならびに2型糖尿病の発症および進展に関連する血液由来の新規分子マーカーの網羅的探索. 第60回日本栄養・食糧学会総会 (静岡), 講演要旨集, p.162, 2006.

3) 田中雄太郎, 深谷奈々江, 望月和樹, 合田敏尚: 自然発症糖尿病モデルラット OLETF

11) Misreporting of dietary energy, protein, potassium, and sodium in relation to body mass index in young Japanese women. *Eur. J. Clin. Nutr.* 62: 111-118

12) Honma, K., Mochizuki, K. and Goda, T. (2008): Acute induction of histone acetylation on the jejunal sucrase-isomaltase gene by dietary fructose. *Br. J. Nutr.* in press

の糖尿病発症過程に及ぼす α -グルコシダーゼ阻害剤の抑制作用. 第60回日本栄養・食糧学会総会 (静岡), 講演要旨集, p.163, 2006.

4) 見崎泰美, 宮内理絵, 望月和樹, 合田敏尚: メタボリックシンドロームの診断指標を用いた住民基本健康診査受診者の類型化とその食習慣の解析. 第28回日本臨床栄養学会総会 (東京), 講演要旨集, p.202, 2006.

5) 加瀬澤信彦, 合田敏尚: 内臓脂肪および皮下脂肪の増減に関するライフスタイルは何か? 第13回日本未病システム学会学術総会 (東京), 抄録集, p.91, 2006.

6) 加瀬澤信彦, 島田昌也, 望月和樹, 合田敏尚: 内臓脂肪評価マーカーとしてのアディポネクチン測定の意義. 第13回日本未病システム学会学術総会 (東京), 抄録集, p.92, 2006.