

平成22年2月

水田栄之助 学位論文審査要旨

主 査 重 政 千 秋
副主査 渡 邊 達 生
同 久 留 一 郎

主論文

Leptin gene and leptin receptor gene polymorphisms are associated with sweet preference and obesity

(レプチンおよびレプチン受容体遺伝子一塩基多型は甘味嗜好性および肥満と関連する)

(著者：水田栄之助、小久保喜弘、山中到、宮本恵宏、岡山明、吉政康直、友池仁暢、森崎裕子、森崎隆幸)

平成20年 Hypertension Research 31巻 1069頁～1077頁

学 位 論 文 要 旨

Leptin gene and leptin receptor gene polymorphisms are associated with sweet preference and obesity

(レプチンおよびレプチン受容体遺伝子一塩基多型は甘味嗜好性および肥満と関連する)

味覚嗜好は個々の食事内容に影響し、高血圧・肥満をはじめとした各生活習慣病に影響を与えることが考えられるが、意外なことにこれまで味覚と生活習慣病との関係について検討している研究は数少ない。最近、食欲中枢を調節し、肥満と関係するホルモンの一種であるレプチンが、舌味蕾細胞に発現しているレプチン受容体を介して甘味応答を抑制することが動物実験において報告された。一方、遺伝子一塩基多型(SNPs)は個々の体質と関係し、様々な生活習慣病の発症要因となりうることが知られている。中でもレプチン遺伝子(LEP)およびレプチン受容体遺伝子(LEPR)のSNPsは肥満と関係することが数多く報告されている。そこで本研究ではこれまでにアジア人において肥満と有意な関連を有すると報告されているLEP・LEPRのSNPsと甘味嗜好・肥満との関係について健診受診者を対象に検討を行った。

方 法

対象は大阪府吹田市に在住する健診受診者3653名。身体測定、血液検査、尿検査など健康診断を実施した同日に甘味嗜好に関するアンケートを施行した。甘味嗜好に関するアンケートは次の通りであった。「甘いものは好きですか?」の問いに対して、1. とても嫌い、2. 嫌い、3. 普通、4. 好き、5. とても好きの中から1つを選択するインタビュー形式にて行った。次に白血球よりDNAを抽出し、LEP・LEPRのSNPsのうち今までにアジア人において肥満と有意な関連を示したLEP 2種類: G-2548A、A19G、LEPR 3種類: R109K、R223Q、rs3790439の計5種類のSNPsについてダイレクトシーケンス法およびTaqmanプローブ法を用いてタイピングを行った。この結果をもとに、LEP・LEPR SNPs 5種類と甘味嗜好および各臨床パラメータとの関係について統計学的手法を用いて検討した。統計には主に多変量解析(分散分析、ロジスティック回帰分析)を用い、調整変数として年齢、性別、喫煙歴、飲酒歴、高血圧既往歴・服薬歴、高脂血症既往歴・服薬歴、糖尿病既往歴・服薬歴を用いた。有意水準は $p < 0.05$ とした。また肥満については対象者の年齢を5歳毎に区切り、そのBMI上位1/4群を肥満群、下位1/4をコントロール群とした。

結 果

甘味嗜好アンケートの結果、1:とても嫌い5.9%、2:嫌い13.8%、3:普通11.6%、4:好き5.9%、5:とても好き62.9%と偏った分布となった。そこで1-3を選んだ群をコントロール群、5を選んだ群を甘党群と定義した。甘党群と各SNPsとの関係についてロジスティック回帰分析を用いて解析したところ、5種類のSNPsのうちLEP 19GG型、LEPR 109KK型と甘党との間に有意な関係を認めた(LEP 19GG: $p=0.032$ 、LEPR 109KK: $p=0.042$)。次に各SNPsと各臨床パラメータとの関係を分散分析、ロジスティック回帰分析を用いて解析したところ、LEPR 109KK型は肥満と有意な関係を有した($p=0.0076$)。また甘党と肥満の間にも有意な関係を認めた($p=0.017$)。LEPR 109KK型を有する人は甘党および肥満と有意な関係を有したことから、パス解析を用いて更なる検討を行ったところ、LEPR 109KK型と肥満との関係のうち、約2.8%が甘党を介しているものと考えられた。

考 察

LEPR 109KK型を有する人は生まれつき甘党であり、かつ甘党を介して肥満になりやすいことが考えられた。レプチンの甘味に対する影響をヒトで示した研究は初めてであり、価値があると考えられた。因みにLEPR R109K多型はアミノ酸を置換させるSNPsであるが、その部位はレプチン結合部位と一致せず、残念ながら機能はまだ不明である。今後そのSNPsの機能解析が必要であると考えられた。

またこの多型は日本人と欧米人において分布が大きく異なることが知られており、日本人においてはLEPR 109KK型は約4.5%しか存在しないが、欧米人では過半数を占めると言われている。日本人と欧米人とは甘味嗜好が異なることが経験的に知られており、本研究結果がその違いを説明しうる可能性が考えられた。

本研究結果よりLEPR 109KK型を有する人は甘党であるため食事指導抵抗性である可能性が高いと考えられた。以上より健常人においてLEPR 109KK型かどうかを調べることは肥満および高血圧といった各生活習慣病の予防に役立つだけでなく、生活習慣病患者においてもその食事療法、生活を行う際、有益な情報となりうると思われた。

結 語

本研究結果より、肥満関連物質レプチンは一部甘味嗜好抑制を介して肥満抑制に関与することが証明された。さらにレプチン受容体遺伝子多型が甘味嗜好および肥満と関係することが判明し、生まれつき甘党で太りやすい体質を有する人が存在する可能性が示され、この情報は生活習慣病予防および診療において有益な情報となりうると思われた。