

4 研究領域 4

代謝性疾患リスク予測バイオマーカーの妥当性評価と応用 Validation and application of biomarkers for risks of metabolic diseases

合田 敏尚 Toshinao GODA 生活健康科学研究科食品栄養科学専攻栄養生理学研究室 教授
Professor, Laboratory of Nutritional Physiology, Department of Food and Nutritional Sciences, Graduate School of Nutritional and Environmental Sciences, University of Shizuoka



Profile

2007年 静岡県立大学食品栄養科学部教授
1999年 静岡県立大学食品栄養科学部助教授
1987年 静岡県立大学食品栄養科学部助手
1985年 アリゾナ大学医学部小児科研究助教授
1984年 アリゾナ大学医学部小児科博士研究員
1984年 東京大学大学院医学系研究科博士課程修了
1979年 東京大学医学部保健学科卒業

2007 Professor, School of Food and Nutritional Sciences, University of Shizuoka
1999 Associate Professor, School of Food and Nutritional Sciences, University of Shizuoka
1987 Instructor, School of Food and Nutritional Sciences, University of Shizuoka
1985 Research Assistant Professor, Department of Pediatrics, University of Arizona
1984 Research Associate, Department of Pediatrics, University of Arizona
1984 Ph.D., Graduate School of Health Sciences, University of Tokyo
1979 Graduate from School of Health Sciences, Faculty of Medicine, University of Tokyo

Contact

T E L 054-264-5533
+81-54-264-5533
e-mail gouda@u-shizuoka-ken.ac.jp
U R L http://sfns.u-shizuoka-ken.ac.jp/nutrphys

■ 序論

個人に対応した食事や食品選択法を設計するためには、糖尿病や肥満症などの代謝性疾患の発症・進展リスクと密接に関連することが明確な代謝状態の変化を検出し、その変化を効果的にモニターできる実用的なバイオマーカーを考案することが不可欠である。多くの代謝性疾患の発症・進展には、炎症が重要な役割を果たすことが明らかになってきたので、本研究では、ニュートリゲノミクスのアプローチにより、食後高血糖などの代謝状態の攪乱に伴う炎症を評価するためのバイオマーカーを探索し、その妥当性を検証した。

■ 成果

糖尿病モデルラットの末梢白血球における遺伝子発現をマイクロアレイで解析すると、IL-1 β や炎症性サイトカインをコードする遺伝子の発現増大が観察された。耐糖能低下モデルラットにスクロースを投与すると、これらの遺伝子発現は3時間以内に2倍に増大した。この遺伝子発現増大は α -グルコシダーゼ阻害剤ミグリトールの同時投与によって完全に抑制された。また、2型糖尿病患者にミグリトールを3か月間投与して食後高血糖を抑制すると、末梢白血球におけるIL-1 β 、TNF- α やS100タンパク質などの炎症性サイトカイン/サイトカイン様因子の遺伝子発現が有意に低下した。それゆえ、末梢白血球におけるIL-1 β やS100タンパク質のmRNA発現量は、急性および慢性の高血糖の履歴を示す感度の高いバイオマーカーであることが示唆された。一方、40-69歳の日本人男性健診受診者の調査研究から、血漿中のALT値は内臓脂肪蓄積の最も強い説明因子であるのに対し、血漿のIL-1 β 値と γ -GTP値は、高血糖や酸化傷害を介して引き起こされる炎症状態を示す指標であることが示唆された。

■ 展望

本研究により提案された実用的なバイオマーカーは、健康者や境界領域者における糖尿病および代謝性疾患のリスクを評価するとともに、そのリスクに及ぼす行動変容や機能性食品成分の摂取の影響をモニターし、その有効性を予測するために開発されたものであり、多くの臨床試験に適用できる十分に感度の高いものであると考えられる。

■ Introduction

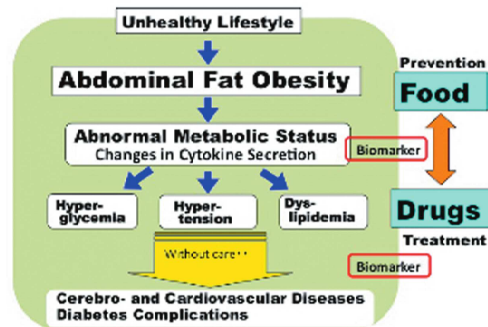
To design a personalized dietary practice and food choice, it is essential to develop practical biomarkers to be effective in detecting and monitoring a change in metabolic state, which should be closely related with the risk of the onset and development of metabolic diseases such as diabetes and obesity. Because inflammation is known to be a key factor for the progression of many metabolic diseases, we have used nutrigenomic approach to seek biomarkers in the peripheral leukocytes for assessment of inflammation related to metabolic disturbance including postprandial hyperglycemia, and we examined the validity of the proposed biomarkers.

■ Results

Microarray analysis of the genes in peripheral leukocytes showed a greater expression of genes coding IL-1 β and other putative inflammatory cytokines in hyperglycemic diabetic rats. Oral sucrose loading in rats with mild glucose intolerance led to a two-fold increase in IL-1 β gene expression in peripheral leukocytes within 3h, which was abolished by addition of an α -glucosidase inhibitor, miglitol to the solution. A clinical trial in type 2 diabetes patients showed that administration of miglitol for 3 months caused a significant reduction of the gene expression of inflammatory cytokines/cytokine-like factors including IL-1 β , TNF- α and S100 proteins in peripheral leukocytes. Thus, the mRNA levels of IL-1 β and S100 proteins in peripheral leukocytes are sensitive biomarkers for acute and chronic hyperglycemic history. Cross-sectional studies of Japanese men aged 40-69 years, who participated in health check-up, suggested that plasma level of ALT is the strongest explanatory variable for increased visceral fat, while the plasma levels of IL-1 β and γ -GTP are markers for inflammation, presumably caused by hyperglycemia and/or production of reactive oxygen species.

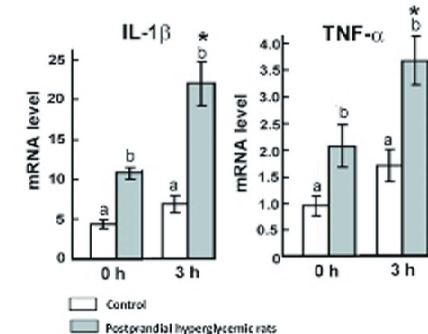
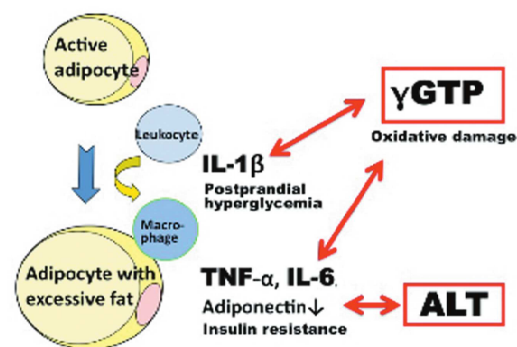
■ Perspectives

The practical biomarkers proposed in this study may be sensitive enough to apply for clinical trials to monitor and predict the effects of behavior changes and/or functional food factors on the risks of diabetes and metabolic diseases in apparently healthy subjects.



[図1] バイオマーカーに焦点をあてた代謝性疾患ならびに関連リスク因子

[Figure 1] Metabolic diseases and related risk factors with respect to biomarkers



[図2] スクロース投与による食後高血糖は末梢白血球における炎症関連サイトカイン遺伝子の発現を高める。
平均値±標準誤差 (n = 5)
* 投与前に比べてP<0.05で有意差あり。a-b: 対照群に比べてP<0.05で有意差あり。
(Tanaka et al., Br. J. Nutr., 2009)

[Figure 2] Postprandial hyperglycemia causes increases in inflammatory cytokine gene expression in peripheral leukocytes following oral sucrose load.
Means±SEM for 5 rats are shown.
* P<0.05 compared with the basal level. a-b: P<0.05 compared with control.
(Tanaka et al., Br. J. Nutr., 2009)

[図3] 代謝性疾患による炎症関連リスクに対する実用的なバイオマーカーの提案

[Figure 3] Proposed practical biomarkers for inflammation-mediated risks of metabolic diseases.

■ 代表的な発表論文と研究業績 / Major Publications and Achievements

1. K. Mochizuki, Y. Misaki, R. Miyauchi, S. Takabe, M. Shimada, N. Miyoshi, Y. Ichikawa, T. Goda: Circulating interleukin-1 β and interleukin-6 concentrations are closely associated with γ -glutamyltranspeptidase activity in middle-aged Japanese men without obvious cardiovascular diseases. *Metabolism*, in press (2011)
2. T. Osonoi, M. Saito, K. Mochizuki, N. Fukaya, T. Muramatsu, S. Inoue, M. Fuchigami, T. Goda: The α -glucosidase inhibitor miglitol decreases glucose fluctuations and inflammatory cytokine gene expression in peripheral leukocytes of Japanese patients with type 2 diabetes. *Metabolism*, 59, 1816-1822 (2010)
3. Y. Misaki, R. Miyauchi, K. Mochizuki, S. Takabe, M. Shimada, Y. Ichikawa, T. Goda: Plasma interleukin-1 β concentrations are closely associated with fasting blood glucose levels in healthy and preclinical middle-aged nonoverweight and overweight Japanese men. *Metabolism*, 59, 1465-1471 (2010)
4. N. Fukaya, K. Mochizuki, Y. Tanaka, T. Kumazawa, Z. Juxin, M. Fuchigami, T. Goda: The α -glucosidase inhibitor miglitol delays the development of diabetes and dysfunctional insulin secretion in pancreatic β -cells in OLETF rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 624, 51-57 (2009)
5. Y. Tanaka, K. Mochizuki, N. Fukaya, M. Shimada, T. Goda: The α -glucosidase inhibitor miglitol suppresses postprandial hyperglycemia and IL-1 β and TNF- α gene expression induced in rat peripheral leukocytes by intermittent sucrose loading. *Br. J. Nutr.*, 102, 221-225 (2009)