

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 9 日現在

機関番号：12201

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23500837

研究課題名(和文)生活習慣や肥満関連遺伝子が内臓脂肪の蓄積に及ぼす影響

研究課題名(英文)Effects of obesity-related genes and lifestyle on the accumulation of visceral fat area

研究代表者

小宮 秀明 (KOMIYA, HIDEAKI)

宇都宮大学・教育学部・教授

研究者番号：30186811

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円、(間接経費) 1,140,000円

研究成果の概要(和文)：これまで内臓脂肪面積(VFA)と肥満関連遺伝子との関連性についての報告はない。今回は肥満関連遺伝子としてB3AR、B2ARやUCP1を用い、VFAの蓄積に及ぼす肥満関連遺伝子の影響について検討した。被験者は男性81名、女性186名である。測定項目はVFA、腹囲、血糖、血清脂質、血圧である。アンケートは生活習慣、食習慣及び運動習慣である。3遺伝子の多型別にVFAを比較した結果、有意差は認められなかった。また、年齢、運動習慣、歩行量を調整した分析においても多型間に有意差は見られなかった。一方、男性においては運動習慣との間に有意差が確認され、運動の実施がVFAの減少に影響を及ぼすことが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Obesity is both environmentally and genetically influenced. Candidate obesity-related genes include those that enclose B3AR, B2AR and UCP1. However, there are no reports on the effects of obesity-related genes on visceral fat area (VFA). We examined the involvement of genetic factors and environmental factors in the accumulation of VFA. The subjects were 267 Japanese (81 men and 186 women) aged 20-72 years old. VFA values by CT imaging, blood samples and questionnaires were obtained from all subjects.

A comparison of the mean of VFA according to the polymorphism in three kinds of genes, did not reveal a significant difference among the polymorphism. In addition, we adjusted the data for age, exercise habit and walking time, and analyzed the mean of VFA, but did not find a significant difference. However, a significant difference in VFA was found with differences in exercise habit. It is suggested that increased exercise leads to a decrease of VFA.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学 ・ 応用健康科学

キーワード：内臓脂肪面積 肥満関連遺伝子 食習慣 運動習慣 BMI

1. 研究開始当初の背景

これまで成人の肥満の発症の主要な原因として、運動、栄養、休養などの生活習慣の乱れによることが広く知られている。一方、遺伝子解析の進歩に伴い肥満に係わる関連遺伝子が報告されるようになった。

生活習慣との関連では、横断的調査及び縦断的追跡調査などの疫学的研究によるエビデンスの蓄積があるが、生活習慣の乱れからだけでは肥満の発症を全て説明できるわけではない。近年では遺伝子解析を用いた肥満発症の発症予防の研究が進められ、個々人の遺伝子多型に適した運動や食事の処方がオーダーメイド的に進められている。しかしながら、脂肪組織の中でも最も生活習慣病と関連が深い内臓脂肪の蓄積と肥満関連遺伝子との研究は進められていないのが状況である。

2. 研究の目的

既に肥満関連遺伝子では B3AR (3 アドレナリン受容体遺伝子; Beta3 Adrenergic Receptor) の代謝遺伝子を初めとして、B2AR (2 アドレナリン受容体遺伝子; B2 Adrenergic Receptor) や UCP1 (脱共役タンパク質; Uncoupling Protein1) が知られており、これら3つの遺伝子は、遺伝子多型の変異によって1日当たり100kcalから300kcalの熱量を増減することが報告されている。しかし、これらの報告は特定の人種の少人数を対象としたものであり、一致した結果は得られていない。特に近年のメタ解析を用いた広範囲にわたる論文データの集計解析結果では、肥満関連遺伝子と肥満の間には強い関連性はないとする報告も多い。さらに内臓脂肪の蓄積と肥満関連遺伝子との関連性についての報告は極めて少ない。内臓脂肪は生活習慣病の発症の基盤であり、肥満関連遺伝子との関連性を明らかにすることは、肥満発症の成因を探る上で重要であると考えられる。

本研究では肥満の中でも生活習慣病の発症と関連性が高い内臓脂肪の蓄積に生活習慣である環境要因と遺伝的要因がどのように関わっているか検討を行った。

3. 研究の方法

(1) 対象者

被験者は20歳~72歳の男性81名及び女性186名の計267名を対象とした。なお、高血圧、糖尿病、脂質異常症で薬物治療を行っている者は集計解析より除外した。なお、本研究は本学の「ヒトを対象とした生命倫理委員会」の承認を得た後、被験者全員に本研究の目的、測定方法を説明し、研究同意書による承諾を得た上で実施した。

(2) 形態計測

測定項目は、身長、体重及び腹囲(W)である。腹囲は日本肥満学会の測定基準に従い、臍高部の位置で測定を行った。また、肥満判

定で用いられている Body Mass Index (BMI) は $\text{体重(kg)} \div \text{身長(m)}^2$ の式により算出した。

(3) 血圧及び血液検査

成人は当該年度に実施した定期健康診断で得られたデータを集計解析に用い、学生は一般成人の定期健康診断と同一項目の測定を本学の保健管理センターにおいて実施した。

今回使用した臨床検査項目は収縮期血圧(SBP)、拡張期血圧(DBP)、総コレステロール(TC)、中性脂肪(TG)、HDLコレステロール(HDL-c)、LDLコレステロール(LDL-c)及び血糖値(Glu)である。

(4) 腹部CT画像の分析

内臓脂肪面積(VFA)及び腹部の皮下脂肪面積(SFA)の測定は、GE横河メディカルシステム社製のX線CT装置(Signa Hispeed DX/i)を用いて、スライス厚を10mm、window widthを800、window levelを0に設定し、臍高部のX線CT画像を撮影した。得られたCT画像はEPSON社製のスキャナー(GT-X900)を用いてパソコンに取り込み、N2 System Corporation社製のVFA測定ソフトFat Scan version3.0を用いてVFAとSFAを測定した。

(5) 遺伝子解析

今回使用した肥満関連遺伝子は、B3AR、B2AR及びUCP1の3種類である。遺伝子の採取は、被験者本人が口腔粘膜をスワブを用いて採取した。得られた検体は、一端、研究室内で冷凍保存した後、遺伝子解析を行った。3種類の肥満関連遺伝子の遺伝子多型は、以下の様に分類した。

B3ARは第8番染色体の64番目がトリプトファン-トリプトファンをワイルド型とし、トリプトファン アルギニンをヘテロ型、そしてアルギニン-アルギニンをホモ型とした。

B2ARは第5番染色体の16番目がアルギニン-アルギニンをワイルド型とし、アルギニン グリシンをヘテロ型、そしてグリシン グリシンをホモ型とした。

UCP1は第4番染色体の3826番目がアデニン アデニンをワイルド型とし、アデニン グリシンをヘテロ型、そしてグリシン グリシンをホモ型とした。

これらの遺伝子多型により、B3ARはワイルド型を標準とした場合、ヘテロ型とホモ型ではワイルド型よりも約200 kcal/day低く、ワイルド型を高代謝群、ヘテロ型とホモ型を低代謝群とした。次に、B2ARはワイルド型・ヘテロ型を標準とした場合、ホモ型ではワイルド型とヘテロ型よりも約300 kcal/day高く、ホモ型を高代謝群、ワイルド型とヘテロ型を低代謝群とした。UCP1はワイルド型・ヘテロ型を標準とした場合、ホモ型ではワイルド

型とヘテロ型よりも約 200 kcal/day 低く、ワイルド型とヘテロ型を高代謝群、ホモ型を低代謝群とした。

(6) アンケート調査

日常生活習慣に関するアンケートは、生活習慣に関する3項目および食習慣に関する11項目及び運動に関する2項目の計16項目とした。また、内臓脂肪面積、遺伝子解析結果を説明する際に、肥満の発症と予防に関する健康教育を実施した。その半年後に同様のアンケート調査を行い行動の変容の確認を行った。

(7) 統計的解析

解析は男女別に行い、男性と女性それぞれで、遺伝子多型と内臓脂肪面積の多寡について分析を行った。さらに、年齢、運動習慣、1日の歩行時間で調整した一元配置の分散分析を行った。なお、統計的有意水準は、すべて5%未満とした。

4. 研究成果

(1) 対象者体格に関する特徴

今回の測定集団のBMIによる度数分布を見ると、男性で肥満者(BMI 25)が29.6%、女性で肥満者が12.4%で、平成23年国民健康・栄養調査結果でのその割合と比較し、それぞれやや低い値を示している。BMIにおいて肥満者の割合が女性より男性が高値を示していた。このことは、日本人の現在の状況とほぼ一致するものであった。ただし、日本の平均値よりも低い値が出た背景には、年齢分布によるものと考えられる。肥満者は年齢とともに増加することが知られているが、今回の被験者の年齢分布において、70代以降が極めて少なく、20歳代では男女とも大学生や部活動を行っている者が多いことなどが挙げられ、そのため、今回の様に平均値や腹部肥満が少なかったものと考えられる。W 85 cmの男性は26人(32.1%)、W 90 cmの女性は18人(9.7%)であった。そして、VFA 100 cm²の人数(全体に占める割合)は男性で22人(27.2%)、女性で19人(10.2%)であった。

次に、男女別にみた年齢とVFAの関係では、男性で $r=0.577(p<0.001)$ 、女性で $r=0.538(p<0.001)$ であり、男女ともに有意な相関が認められた(図1、図2)。

一般に加齢に伴いVFAが増加することが報告されているが、今回は、同様の結果が得られ、VFAの蓄積に加齢が強い影響を及ぼすことが窺えた。男女別にみた年齢とBMIの関係では、男性で $r=0.237(p<0.05)$ 、女性で $r=0.348(p<0.001)$ であり、男女とも有意な相関が認められたが、VFAの時にみられた $r=0.5$ 以上の高い相関は観察されなかった。一方、年齢とSFAの関係では男性で $r=0.219(p<0.05)$ 、女性で $r=0.350(p<0.001)$ であり、女性に高い相関が観察された。体格指標であるVFA、SFA、BMIにおい

て年齢に対する相関係数は多少異なり、VFAは男性が、SFAでは女性が顕著に高く、年齢の増加と共に増加することが窺えた。

(2) 対象者の血清脂質、血糖、血圧の異常値出現頻度

SBPが135mmHg以上の男性は10人(12.30%)、女性では23人(12.4%)であった。DBPが85mmHg以上の男性は11人(13.6%)、女性では13人(7.0%)であった。TGが150mg/dl以上の男性は18人(22.2%)、女性では24人(12.9%)であった。HDL-cが40mg/dl以下の男性は8人(9.9%)、女性では2人(1.1%)であった。LDL-cが140mg/dl以上の男性は12人(14.8%)、女性は46人(24.7%)であった。Gluが110mg/dl以上の男性は6人(7.4%)、女性では6人(3.2%)であった。

内臓脂肪面積(cm²)

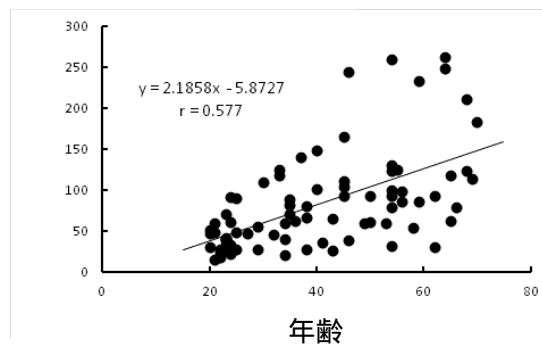


図1 年齢と内臓脂肪面積との関係(男性)

内臓脂肪面積(cm²)

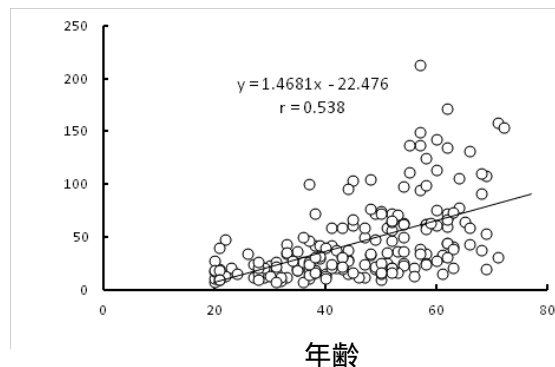


図2 年齢と内臓脂肪面積との関係(女性)

(3) 3種類の肥満関連遺伝子多型の出現頻度

3種類の肥満関連遺伝子多型の詳細を男女別に見ると、まず男性のB3ARは、ワイルド型58人(71.6%)、ヘテロ型17人(21.0%)、ホモ型6人(7.4%)であった。女性のB3ARは、ワイルド型111人(59.7%)、ヘテロ型65人(34.9%)、ホモ型10人(5.4%)であった。次に、男性のB2ARは、ワイルド型26人(32.1%)、ヘテロ型40人(49.4%)、ホモ型15人(18.5%)であった。女性のB2ARはワイルド型47人(25.3%)、ヘテロ型92

人 (49.5%)、ホモ型 47 人 (25.3%) であった。そして、男性の UCP1 はワイルド型 20 人 (24.7%)、ヘテロ型 39 人 (48.1%)、ホモ型 22 人 (27.2%) であった。女性の UCP1 はワイルド型 41 人 (22.0%)、ヘテロ型 96 人 (51.6%)、ホモ型 49 人 (26.3%) であった。

(4) 各肥満関連遺伝子の多型別にみた VFA100cm² 以上の出現頻度

VFA 100cm² 以上の男性の B3AR はワイルド型で 19 人 (32.8%)、ヘテロ型で 2 人 (11.8%)、ホモ型では 1 人 (16.7%) であった。女性の B3AR はワイルド型で 11 人 (9.9%)、ヘテロ型で 5 人 (7.7%)、ホモ型では 3 人 (30.0%) であった。VFA100cm² 以上の男性の B2AR はワイルド型で 20 人 (38.5%)、ヘテロ型で 9 人 (22.5%)、ホモ型では 3 人 (20.0%) であった。女性の B2AR はワイルド型で 4 人 (8.5%)、ヘテロ型で 11 人 (12.0%)、ホモ型では 4 人 (8.50%) であった。VFA100cm² 以上の男性の UCP1 はワイルド型 7 人 (35.0%)、ヘテロ型で 11 人 (28.2%)、ホモ型では 4 人 (20.0%) であった。女性の UCP1 はワイルド型で 1 人 (2.4%)、ヘテロ型で 11 人 (11.5%)、ホモ型では 7 人 (14.3%) であった。

遺伝子多型を基礎代謝量から低代謝群と高代謝群に分け、VFA100cm² 以上の出現頻度について検討を行った。男性の B3AR の高代謝と低代謝はそれぞれ 19 人 (32.8%)、3 人 (13.0%) であったのに対し、女性の高代謝と低代謝はそれぞれ 11 人 (32.8%)、8 人 (10.7%) であった。男性の B2AR の高代謝と低代謝はそれぞれ、3 人 (20.0%)、19 人 (28.8%) であったのに対し、女性の高代謝と低代謝はそれぞれ 4 人 (10.8%)、15 人 (10.8%) であった。男性の UCP1 の高代謝と低代謝はそれぞれ、18 人 (30.5%)、4 人 (20.0%) であったのに対し、女性の高代謝と低代謝はそれぞれ 7 人 (20.0%)、12 人 (8.8%) であった。

(5) 3 種類の肥満関連遺伝子多型のタイプ別にみた対象者の特徴及び VFA との関連性

3 種類の肥満関連遺伝子多型において、高代謝群と低代謝群に分け、VFA の平均値を見ると、男性の B3AR では、高代謝で 85.7cm²、低代謝では 74.4cm² であったのに対し、女性の B3AR では高代謝で 45.4cm²、低代謝では 44.2cm² であった。男性の B2AR では、高代謝で 81.2cm²、低代謝では 88.0cm² であったのに対し、女性の B2AR では、高代謝で 39.1cm²、低代謝では 46.9cm² であった。男性の UCP1 では、高代謝で 86.9cm²、低代謝では 70.6cm² であったのに対し、女性では高代謝で 42.6cm²、低代謝では 51.3cm² であった。

女性の B2AR と UCP1 に加え、男性の B3AR では低代謝群より高代謝群が高値を示

した。これらのことから、肥満関連遺伝子と VFA の間に有意な関連はみられないと考える。松浦らの報告によると、全ての遺伝子多型において BMI および腹囲の変化には有意な関連がみられておらず、遺伝子多型と減量には関連がないと報告している。また、Kurokawa et al. のメタ解析を用いた研究でも、BMI と B3AR には有意な関連がみられないという報告がある。これから、基礎代謝量の変化の差異を検討した本研究での結果は、松浦らや Kurokawa et al. が報告した研究における見解と一致するものであった。

次に VFA の多寡と密接に関わる、年齢、運動習慣、1 日の歩行時間を調整因子に用いて、肥満関連遺伝子多型のタイプ (高代謝群、低代謝群) 別に VFA (平均値 ± 標準誤差) の多寡について検討を行った。

まず、男性の B3AR では、高代謝で 90.8 ± 7.1cm²、低代謝では 87.7 ± 10.5cm² であったのに対し、女性の B3AR では高代謝で 43.9 ± 3.6cm²、低代謝では 43.4 ± 4.0cm² であった。男性の B2AR では、高代謝で 71.7 ± 12.9cm²、低代謝では 94.5 ± 6.6cm² であったのに対し、女性の B2AR では、高代謝で 38.6 ± 4.8cm²、低代謝では 45.8 ± 3.4cm² であった。男性の UCP1 では、高代謝で 94.3 ± 6.9cm²、低代謝では 78.7 ± 10.5cm² であったのに対し、女性では高代謝で 43.1 ± 3.3cm²、低代謝では 45.3 ± 4.9cm² であり、何れの場合にも両群間に有意差は認められなかった。

さらに、3 種類の遺伝子の多型別に高代謝群と低代謝群に分け、3 種類の遺伝子の組み合わせにより、4 群に再分類した。すなわち、1 群は高代謝、高代謝、高代謝、2 群は高代謝、高代謝、低代謝、3 群は高代謝、低代謝、低代謝、4 群は低代謝、低代謝、低代謝である。年齢、運動習慣、1 日の歩行時間を調整因子に用いて VFA の平均値と標準誤差についてみると、男性の 1 群で 79.8 ± 20.8、2 群で 92.1 ± 7.9、3 群で 91.6 ± 10.1、4 群では 76.4 ± 22.0 であった。一方、女性の値は 1 群で 35.9 ± 7.7、2 群で 45.7 ± 3.9、3 群で 41.4 ± 4.2、4 群で 56.3 ± 8.6 であった。何れも有意差は認められなかったが、代謝の低下の重責により VFA の平均値が緩やかに増加する傾向が窺えた。

(6) アンケートの集計結果からみた対象者の特徴及び VFA との関連性

今回のアンケート調査により、男性では飲酒、喫煙、運動習慣の 3 項目で VFA に有意差がみられたが、女性では全ての項目で有意差はみられなかった。

そこで、男女の運動習慣についてみると、「現在、定期的に行っている運動とスポーツの有無」の VFA (平均値 ± 標準偏差) について観察すると、男性では「運動あり」が 66.7 ± 44.9 cm²、「今は運動なし」が 87.75 ± 54.2 cm²、「運動なし」が 121.0 ± 79.4 の順で VFA は高値であった。一方、女性では「運動あり」

が $37.6 \pm 28.1 \text{ cm}^2$ 、「今は運動なし」が $44.3 \pm 34.58 \text{ cm}^2$ 、「運動なし」が $52.61 \pm 45.33 \text{ cm}^2$ の順で VFA は高値を示した。

加えて、定期的に運動を行う意義は、脂肪組織に蓄積されている TG を分解させ、遊離脂肪酸となり、運動中も効率良く筋肉エネルギーとして消費させることにあると報告されている。また、運動により筋肉量を増やすことで基礎代謝量が増加し、ストレスを発散する効果が得られることが確認されている。これらから、運動習慣の有無と VFA の多寡が関連していると考えられる。

さらに、運動習慣のみならず、飲酒や喫煙には VFA の蓄積と密接な関係がみられ、取り分け男性におけるこれらの生活習慣を是正することが VFA の減少、さらには生活習慣病の発症の予防に繋がることが示唆された。

(7)半年後の生活習慣・行動の変容について

BMI や VFA が高い者ほど、低代謝の遺伝多型を有する者ほど半年後の健康行動に顕著な変容がみられることを期待し、アンケート調査を行ったが、遺伝子の解析結果、性別、肥満度、内臓脂肪面積の多寡に係わらず、行動の変容はみられなかった。結果を説明した後、長くて1ヶ月は自分のライフスタイルを変えるよう、努力したかもしれないが、半年間という期間では、生活習慣は元に戻ったことが予想される。

今回は事後調査をあえて長期の半年に設定したが、1月後なら異なった結果が予想された。

今回は内臓脂肪面積、肥満関連遺伝子多型といった科学的なデータを提示したにも係わらずライフスタイルを是正することができなかったことは、健康教育の難しさと限界があるように考える。

以上より、肥満関連遺伝子の変異を起こすことで、基礎代謝量に影響を及ぼし体脂肪の増減につながるとするこれまでの報告が知られているが、本研究ではそのような結果は得られず、遺伝子変異と VFA の増減には顕著な関連がみられなかった。肥満は遺伝が3割、環境が7割程関与しているとされているが、本研究では遺伝より環境が大きく関与している結果となった。ただし、被験者の人数が少ないことから、各年代でサンプル数を増やし、統計的な検出力を上げての再検討も必要かとするが、定期的な運動習慣はエネルギー消費量を増加させるため、VFA の減少に大きな影響を与えることが示唆された。このことは、運動の実践が肥満予防のための説得力のあるエビデンスになるものと考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計0件)

[学会発表](計1件)

小宮秀明、内臓脂肪の蓄積に対する肥満関連遺伝子の影響、第34回日本肥満学会、2013年10月12日、東京

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

小宮 秀明 (KOMIYA Hideaki)・宇都宮大学・教育学部・教授
研究者番号：30186811

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

森 豊 (MORI Yutaka)
東京慈恵会医科大学・医学部・准教授
研究者番号：30220031

黒川修行 (KUROKAWA Naoyuki)
宮城教育大学・教育学部・准教授
研究者番号：30431505