

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 29 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590750

研究課題名(和文) 一般住民を対象にした遺伝子多型による運動効果の影響に関する比較疫学研究

研究課題名(英文) Comparative epidemiological study for the effect of exercise by gene polymorphism among general population

研究代表者

嶽崎 俊郎 (Takezaki, Toshiro)

鹿児島大学・医歯(薬)学総合研究科・教授

研究者番号：50227013

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：肥満に関わる遺伝子多型による運動効果の影響を明らかにするために、日常身体活動や運動習慣、海洋療法を曝露要因、医療費や死亡リスクなどをアウトカムとして、分子疫学研究を行った。対象者は海洋療法施設がある鹿児島県某離島で日本多施設共同研究に参加した一般住民健診受診者445名である。

5年間の海洋療法累積利用回数と前期3年、後期3年間の医療費の変化を比較したところ、海中運動を中心とする海洋療法は高血圧を有するものにおいて、医療費の軽減を認めた。さらに、医療費の軽減は、肥満になりやすい体質(BAR-2とBAR-3遺伝子多型)を有しているものに対して効果があることが示された。

研究成果の概要(英文)：To investigate the effect of exercise by gene polymorphism, we conducted comparative epidemiological study using daily activity, habitual exercise and thalassotherapy as exposure; and medical cost and death risk as outcome. The subjects were general population living in an island of Kagoshima with thalassotherapy facility who had routine health checkup (n=445).

Frequent use of thalassotherapy that includes exercise in sea water was associated with decreased medical cost among those with hypertension, when medical cost was compared between the first 3-year and the second 3-year. The decrease in medical cost was also observed among those with higher susceptibility for developing obesity that was shown as beta-2 and beta-3 adrenoceptor genes.

研究分野：疫学

キーワード：運動 日常身体活動 海洋療法 医療費 遺伝子多型

1. 背景

(1) 運動は糖尿病や高血圧を始め、がんを含めた様々な生活習慣病に対し予防的効果を有しているが、その効果には個人差がある。その理由として、運動には日常的な身体活動や習慣的な運動を始め様々な種類があることや、身体能力の個人差、運動効果に対する個々の感受性の違いなどが影響している。運動効果への感受性に関する機序としては、脂質・糖代謝が重要な働きを担っていると考えられる。そのため、運動の効果に影響を与えている遺伝子多型で表現される個人差も糖・脂質代謝に関するものが多く報告されている。

(2) 3-アドレナリン受容体は脂肪組織や骨格筋におけるエネルギーの産生や調整に関わっている。さらに、脂肪分解に関与している 2-アドレナリン受容体に関しても、運動習慣の有無に対し同遺伝子多型ごとの肥満の程度に差があることが報告されている。

2. 研究の目的

(1) 遺伝子多型による血圧と糖・脂質代謝に対する運動効果の影響を明らかにするために、日常身体活動と運動を曝露要因として、血圧や脂質・糖代謝検査等を含む健診結果や腹部超音波検査による脂肪肝、医療費、死亡リスクなどをアウトカムとして、分子疫学研究を行う。運動の効果に関しては、一般的な運動習慣の他に、研究対象地域に新設された海洋療法施設における海水中運動と日常身体活動についても比較検討する。

(2) 本研究により、生活習慣病予防や健康増進対策を効果的に展開するためのオーダーメイドな運動プログラム開発に関する知見に資することが期待できる。

3. 研究の方法

(1) 対象者は、申請者が参画してきた日本多施設共同コーホート研究 (J-MICC Study)

への研究協力者である一般住民健診受診者で、そのなかで 2005 年に O 島で行ったベースライン調査に参加し、同意のもとパフィーコートが採取でき、さらに健診結果が利用可能である 1,110 名のうち、さらに 2010 年に行った第二次調査に参加し、市町村でレセプト情報が収集可能であった国民健康保険対象者の男女 445 名 (男 196 名、女 249 名) である。なお、9 年間の追跡調査にて 33 名の死亡者と、56 名の転出者が確認できた。解析前に、鹿児島大学医歯学総合研究科の生命倫理・遺伝子解析研究倫理委員会の承認を得た。

(2) 生活習慣情報は J-MICC Study 共通の質問票で収集し、血圧、脂質・糖代謝、腹部超音波を用いた脂肪肝に関する検査結果は健診結果を用いた。日常生活活動と運動習慣は METs/日に換算して、定量化した。海洋療法の利用状況は、2005-2010 年における年間あたりの利用回数を累積し定量化した。医療費に関しては、2006-2011 年の毎年 5 月の 1 ヶ月間のレセプトにおける点数を累積し、前期 3 年間と後期 3 年間に分けて比較した。

(3) DNA は通常の方法で既に抽出されていたものを用いた。2-アドレナリン受容体 (BAR-2) 遺伝子は Glu27Glu 多型 (rs1042714)、3-アドレナリン受容体 (BAR-3) 遺伝子は Trp64Arg 多型 (プライマーを文献を参考に作成) をリアルタイム PCR で判定した。

(4) 解析には重回帰分析を用い、海洋療法利用頻度ごとの日常生活活動、運動習慣、高血圧や糖尿病、脂質異常症の服用と医療費との関連、海洋療法利用頻度ごとのこれら要因と前期と後期の医療費の変化との関連、BAR-2 と BAR-3 の遺伝子多型ごとのこれら要因と前期と後期の医療費の変化との関連に関して検討した。

(5) さらに、cox 比例ハザードモデルを用いて、海洋療法利用における全死亡リスクを相対危険度を算出して見積もった。

4. 研究成果

(1) 2006-2011 年の総医療費と正に関連していた要因は、2005 年のベースライン時における年齢、日常生活活動、降圧剤服用、高脂血症薬服用、2005-2010 年における海洋療法利用で、運動習慣は負に関連していた。海洋療法の利用頻度ごとでは、全く利用しない群と高頻度に利用する群で関連が明らかであり、高血圧があるために海洋療法を利用するといった因果の逆転現象の存在が考えられ、直接の関連を観察するだけでは、医療費に関わる要因の効果の評価が難しいことが示唆された。

表1. 運動習慣と服用、海洋療法と医療費との関連

	合計 N=445	海洋療法の利用頻度(2005-2010年)		
		なし N=276	<1回/月 N=74	1回/月 N=95
	P	P	P	P
年齢	**	**		*
性別(男<女)				
日常生活活動	*	*		
運動習慣	**			*
降圧剤服用	*	*		**
糖尿病薬服用				
高脂血症薬服用	**	**		**
海洋療法	*	-	-	-

それぞれの項目で調整した重回帰分析。
*P<0.05, **P<0.01

(2) 2006-2008 年の前期と 2009-2011 年の後期間での医療費変化では、男性に比し女性、海洋療法利用が多いほど、医療費の低下を認めた。高脂血症薬服用者の医療費低下は、海洋療法を利用しない群で認められたが、海洋療法を高頻度に利用する群では、降圧剤服用者の医療費低下が著明だった。この関連は、年齢や性別、日常生活活動、運動習慣等で調整後に認められていることより、海洋療法は高血圧に対する医療費軽減に有用であることが示唆された。

表2. 運動習慣と服用、海洋療法と医療費の変化(2006-2008 / 2009-2010)との関連

	合計 P	海洋療法の利用頻度(2005-2010年)		
		なし P	<1回/月 P	1回/月 P
年齢				
性別(男<女)	*		**	
日常生活活動				
運動習慣				
降圧剤服用				*
糖尿病薬服用				
高脂血症薬服用		*		
海洋療法	**	-	-	-

それぞれの項目で調整した重回帰分析。
*P<0.05, **P<0.01

(3) 同じく、前期と後期間での医療費変化を、BAR-2 と BAR-3 の遺伝子多型ごとに比較した。BAR-2 では、肥満になりやすい CC 遺伝子多型を有する群において海洋療法と医療費低下が関連していた。BAR-3 でも、肥満になりやすい GG 遺伝子多型と中間型の TG 遺伝子多型の群で、海洋療法と医療費低下が関連していた。一方、高脂血症薬服用者の医療費低下は、肥満になりにくい TT 遺伝子多型の群で関連していた。日常生活活動や運動習慣と医療費の関連において、両遺伝子多型の効果は認められなかった。肥満になりやすい体質(遺伝子多型)を有しているものに対し、海洋療法は有用であることが示唆された。

(4) 高血圧、脂質異常症、耐糖能異常、脂肪肝に関して、ベースライン調査時、および 5 年後の変化と日常生活活動や運動習慣との有意な関連は認められなかった。

(5) 全死亡リスクに対する海洋療法の頻回理由の相対危険度は 0.44 (0.15-1.29) と低い値を示したが、統計学的に有意ではなかった。統計学的パワーが不足していることも考えられるので、追跡を継続することによりイベント数を増加し、十分なパワーのもと評価を行う必要がある。

(6) 結論として、海中運動を中心とする海

洋療法は、高血圧を有するもの、肥満になりやすい体質（BAR-2 と BAR-3 遺伝子多型）を有しているものに対し、医療費の軽減に効果があることが示唆された。

<参考文献>

Arner P, Hoffstedt J. Adrenoceptor genes in human obesity. *J Int Med* 245: 667-672,1999.
Hamajima N. The Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study (J-MICC Study) to detect gene-environment interactions for cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 8:317-23,2007.

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)

嶋谷圭一、桑原和代、新村英士、中村昭彦、立棒雅也、小川信、中畑典子、Motahare Kheradmand、Mantjoro Eva Mariane、根路銘安仁、大脇哲洋、草野健、嶽崎俊郎。日常身体活動量や運動習慣、海洋療法による動脈硬化要因及び医療費の改善に関する研究。第23回日本疫学会学術総会(大阪)、2013。

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

<http://www.kufm.kagoshima-u.ac.jp/~islands/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

嶽崎俊郎 (TAKEZAKI, Toshiro)

鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：50227013