

平成 22 年 5 月 20 日現在

研究種目：若手研究(B)
 研究期間：2007～2009
 課題番号：19790439
 研究課題名（和文） 肥満と性ホルモンの関連および性ホルモン受容体遺伝子多型の影響
 についての検討
 研究課題名（英文） The relationship between obesity and sex hormone and the effect of
 polymorphism in sex hormone receptor genes.
 研究代表者
 北村 伊都子 (KITAMURA ITSUKO)
 愛知学院大学・教養部・講師
 研究者番号：19393167

研究成果の概要（和文）：本研究結果より、肥満と性ホルモンおよび性ホルモン受容体遺伝子多型の関連が示された。とくに閉経時期の女性で内臓脂肪量が増大する可能性が示された。男性では肥満と遊離テストステロン濃度の関係性に喫煙が影響することが示唆され、また、アンドロゲン受容体遺伝子多型の違いが遊離テストステロン濃度の変化量に影響することが明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：We showed the relationship between obesity and sex hormone and the effect of polymorphism in sex hormone receptor genes, especially in women during peri-menopausal period, intra-abdominal fat could increase significantly. In men, smoking might influence the relationship between obesity and free testosterone, and polymorphism in androgen receptor gene could influence the change of free testosterone.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,000,000	0	1,000,000
2008 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	660,000	3,860,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・健康科学

キーワード：肥満、性ホルモン、閉経、遺伝子多型

1. 研究開始当初の背景

加齢や閉経に伴う性ホルモンの低下は全身に様々な影響を与え、内臓脂肪型肥満、メタボリック症候群の発生・進展とも関わりがあることが報告されている。

男性において肥満と性ホルモンは相互に影響を与え、男性ホルモンの低下と肥満度の悪化は互いに悪循環を形成するといわれるが、メカニズムや詳しい関係性については不明な点が多い。女性においても閉経に伴う肥

満の増加が報告されているが、縦断的な検討が少なく、明らかになっていない点が多い。

また、肥満の発症には個人差があり、環境のみならず遺伝の影響も大きいことから、遺伝子多型についての検討は重要であるが、検討は少ない。

2. 研究の目的

本研究では無作為抽出された地域在住中高年者のデータを用いて、肥満と性ホルモンの関連について性ホルモン遺伝子多型の影響も含め、横断および縦断的に明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 対象

対象は、国立長寿医療研究センター・認知症先進医療開発センター・予防開発部で実施されている「老化に関する長期縦断疫学調査 (NILS-LSA)」の参加者 2267 名である (調査開始年齢: 40~79 歳)。NILS-LSA 参加者はセンター周辺 (愛知県大府市および知多郡東浦町) に在住する住民で、性・年代別に層化無作為抽出されて選ばれている。NILS-LSA は 1997 年に第 1 次調査が開始され、2 年ごとに繰り返し追跡調査を行なっている。本研究では、横断解析には第 1 次調査参加者のデータを、縦断解析には第 1 次調査と第 5 次調査の両調査参加者のデータを主として用いた。

(2) 形態学的測定項目等

身長、体重、腹囲、殿囲、大腿囲を計測し、超音波法により皮下脂肪厚 (背部、腹部、上腕部、前腕部、大腿部、下腿部、等) を測定した。全身および部位別の脂肪量と体脂肪率は二重 X 線吸収装置 (DXA, Hologic 社、QDR5000) により測定した。臍高で撮影した CT 像を用い、内臓脂肪計測ソフト (Fat Scan, N2 システム) により内臓および皮下脂肪面積を計測した (内臓脂肪面積は第 2 次調査以降で計測)。また、問診調査にて既往歴および現病歴、閉経の有無、服薬状況を確認した。

(3) 性ホルモン濃度および性ホルモン受容体遺伝子多型

空腹時採血により性ホルモン濃度 (総テストステロン、遊離テストステロン、SHBG、

DHEA-S、エストロゲン) を測定した。性ホルモン受容体遺伝子多型 (Estrogen receptor 1: PP/pp 多型、XX/xx 多型、プロモータ多型 -1989T/G、Estrogen receptor 2: -1213T/C 多型、Androgen receptor: CAG repeat 多型) の測定には、第 1 次調査時に EDTA 採血血漿から分離凍結保存された DNA を用い、蛍光法によるアレルト異 DNA プライマー測定システム (東洋紡) でタイピングを行った。

(4) 解析方法

解析には統計ソフト SAS リリース 9.13 を用いた。性別、月経の有無 (横断解析では未閉経群、閉経期群の 2 群、縦断解析では第 1、5 次調査とも月経のある未閉経群、第 1 次は月経があり 5 次調査は月経のない閉経期群、両調査とも月経のない閉経後の 3 群) で分け、解析をすすめた。肥満指標には、BMI、腹囲、体脂肪率、部位別脂肪量、内臓脂肪面積等を用いた。解析には主に、一般線形化モデル (GLM) を用い、縦断的な変化量の評価には paired t-test を用いた。p<0.05 を統計的有意とした。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立長寿医療研究センターにおける倫理委員会での研究実施の承認を受けた上で実施し、対象者全員からインフォームドコンセントを得ている。

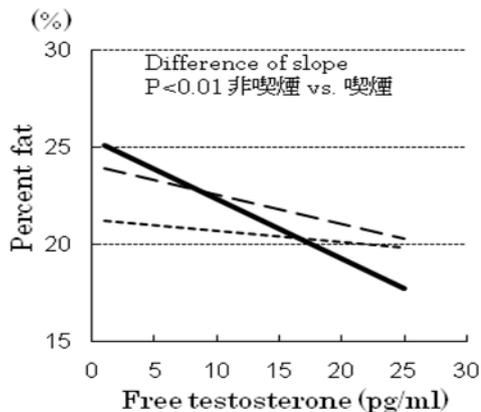
4. 研究成果

(1) 横断的検討

①性ホルモン、月経の有無と肥満指標の関連について

中高年男性で、総テストステロンおよび遊離テストステロン濃度と肥満指標 (BMI、体脂肪率、ウエスト、皮下脂肪厚) は負の関連をみとめた (p<0.01)。しかし、喫煙状況別に検討すると、喫煙者では遊離テストステロン濃度と肥満指標の関連をみとめなかった (次ページ図 1)。このことから、喫煙が交絡要因として重要であることが示唆された。

— 非喫煙群 Slope=-0.309 (p<0.01)
 - - 禁煙群 Slope=-0.150 (p<0.01)
 ····· 喫煙群 Slope=-0.061 (ns)



(図1) 喫煙状況別にみた体脂肪率と遊離テストステロン濃度の関係

40歳から60歳までの女性において月経の有無別に肥満指標をみたところ、体脂肪率、ウエスト、内臓脂肪面積の値は未閉経群より閉経群で有意に高値であったが(p<0.05)、年齢を調整すると有意差は消失した。このことから、横断解析において中高年女性における肥満指標の影響は閉経よりも年齢のほうが大きい可能性があることが示唆された。また、閉経女性でBMI5分位で分けて検討したところ、BMIが高いグループほど遊離テストステロン濃度が高いことが示された(p<0.05)。

②肥満指標と関連する性ホルモン受容体遺伝子多型について

未閉経女性ではエストロゲン受容体遺伝子多型の違いで内臓脂肪量に(p<0.01)、アンドロゲン受容体遺伝子多型の違いで皮下脂肪量、ウエスト周囲径に有意差をみとめた(p<0.05)。

③性ホルモン濃度と関連する性ホルモン受容体遺伝子多型について

閉経女性ではエストロゲン受容体遺伝子多型の違いが総テストステロン濃度に有意な差をみとめた(p<0.05)。未閉経女性と男性ではアンドロゲン受容体遺伝子多型の違いで総テストステロン、遊離テストステロン

濃度に有意な差をみとめた(p<0.05)。

④肥満指標に対する性ホルモン受容体遺伝子多型と性ホルモンの交互作用について

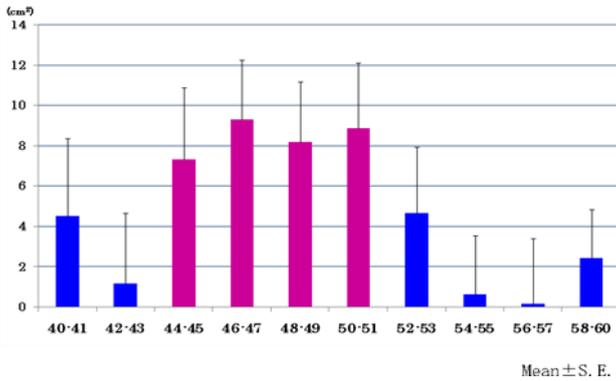
中高年男性ではエストロゲン受容体遺伝子多型の違いで総テストステロン濃度とBMIの関係性が有意に異なった(p<0.05)。また、エストロゲン受容体遺伝子多型の違いにおいても総テストステロンおよび遊離テストステロン濃度と体脂肪率の関係性が有意に異なった(p<0.01)。

(2) 縦断的検討

①性ホルモン、月経の有無と肥満指標の関連について

男性全体では、8年間で遊離テストステロン濃度は有意に低下していた(p<0.01)。しかし、ほとんどの脂肪量の指標に有意な変化を認めなかった。第1次調査の肥満指標(BMI、体脂肪率、ウエスト)で4分位に分けた群間で、その後の8年間のテストステロンおよび遊離テストステロン濃度の変化量に違いがあるか検討したが、有意差はみとめなかった。また、第1次調査のテストステロンおよび遊離テストステロン濃度で3分位に分けた群間で、8年間の肥満指標の変化に違いがあるか検討したが、有意な差はみとめられなかった。こうした男性の結果の原因として、肥満指標が8年間で大きな変化を示さなかったことや、8年間という期間が有意差をみとめるために十分な長さでなかったことなどが考えられ、今後さらなる検討が必要と思われた。

40歳から60歳までの女性で4年間(第2次から第4次調査)の内臓脂肪面積の変化を3群の閉経状況別(未閉経、閉経、閉経後)に検討したところ、各群とも内臓脂肪面積は有意に増加していたが(p<0.05)、群間差はなかった。しかし、閉経状況とは別に2歳ごとの年齢に分けて検討すると、40代後半のみで有意な増加をみとめた(p<0.05)(次ページ図2)。このように内臓脂肪量は50歳前後の閉経年齢で大きな変化をみとめることから、閉経と年齢の関連が強いため評価は難しいものの、閉経自体が影響している可能性が示唆された。



赤いグラフは有意な変化量を示した。

($p < 0.05$)

(図2) 年齢2歳ごとの
内臓脂肪面積の変化量

また、40歳から60歳までの女性で8年間(第1次から第5次調査)の脂肪量の変化を検討したところ、脂肪量の変化率に3群間で有意差をみとめた($p < 0.05$)が、年齢を調整するとこれらの有意差は消失した。内臓脂肪量解析と同様に2歳ごとの年齢に分けて検討を行ったが、閉経年齢前後における特徴的な変動は示さなかった。

②肥満指標の変化と関連する性ホルモン受容体遺伝子多型について

性ホルモン受容体遺伝子多型の違いが肥満指標の変化に影響するか検討したが、有意差を示す多型はみとめられなかった。

③性ホルモン濃度と関連する性ホルモン受容体遺伝子多型について

性ホルモン受容体遺伝子多型の違いが総テストステロンおよび遊離テストステロン濃度の変化量に影響するか検討したところ、男性ではアンドロゲン受容体遺伝子多型の違いにより遊離テストステロン濃度の変化量に有意な差をみとめた($p < 0.05$)。それ以外の性ホルモン受容体遺伝子多型では明らかな差はなかった。

3. 結果の総括

地域在住中高年者での肥満と性ホルモンの関連について性ホルモン遺伝子多型の影響も含め、横断および縦断的検討を行った。横断的検討と縦断的検討で同様の傾向を示した結果もあった一方、異なる結果を示した内容もあった。横断解析で関係が示されても縦断解析で有意な結果が出なかったものについては、横断解析での年代での違いに年齢以外の因子が関与する可能性も考えられるが、8年間の観察期間では有意な変化をみとめにくいことも影響している可能性があり、今後のさらなる検討が必要と思われた。また、女性の内臓脂肪量のように、横断解析では明らかな関連をみとめなかったが、縦断的に詳しく検討することで関連を示すことができた結果もあった。

本研究結果より、肥満と性ホルモンおよび性ホルモン受容体遺伝子多型の関連が示された。とくに女性では閉経時期に内臓脂肪量が増大する可能性が示された。また、男性では肥満と性ホルモンの関係に喫煙が影響することは示唆され、また、アンドロゲン受容体遺伝子多型が遊離テストステロン濃度の変化と関連することが示された。

5. 主な発表論文等

[学会発表] (計4件)

- ①北村 伊都子、閉経時期の体脂肪、身体組成についての検討、第14回日本体力医学会東海地方会学術集会、2010年3月27日、名古屋
- ②北村 伊都子、閉経と筋量の関連についての8年間の縦断的検討、第13回日本体力医学会東海地方会学術集会、2009年3月15日、名古屋
- ③北村 伊都子、閉経と肥満の関連についての4年間の縦断的検討、第29回日本肥満学会、2008年10月17日、大分
- ④北村 伊都子、中高年男性における肥満指標と血清テストステロン濃度の関連への喫煙の影響、第18回日本疫学会、2008年1月26日、東京

[その他]

ホームページ等

<http://www.nils.go.jp/department/ep/index-j.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

北村 伊都子 (KITAMURA ITSUKO)

愛知学院大学・教養部・講師

研究者番号：19393167

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

下方 浩史 (SHIMOKATA HIROSHI)

国立長寿医療研究センター・

認知症先進医療開発センター・

予防開発部・部長

研究者番号：10226269

安藤 富士子 (ANDO FUJIKO)

愛知淑徳大学・健康医療科学部・教授

研究者番号：10226269

甲田 道子 (KODA MICHIKO)

研究者番号：30340194

中部大学・生物学部・準教授