

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 05 月 25 日現在

機関番号：34315

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21300258

研究課題名（和文） 肥満関連遺伝子多型と運動および食事介入効果の検討

研究課題名（英文） The exercise and dietary intervention study of the obesity gene

研究代表者

真田 樹義（SANADA KIYOSHI）

立命館大学・スポーツ健康科学部・教授

研究者番号：50421227

研究成果の概要（和文）：

本研究は肥満関連遺伝子の1つであるPPAR γ 2 遺伝子のPro12Ala およびC1431T 多型と体力、体組成、メタボリックシンドロームリスクとの関連について横断的に検討した。被験者は、健康な日本人男女716名とした。測定項目は、メタボリックシンドローム関連指標（BMI、血糖値、血中脂質、血圧等）、体力、身体組成（DXA法）、及びPPAR 遺伝子多型であった。遺伝子多型はTaq-Man法により同定した。被験者は、年代別最大酸素摂取量の高い群と低い群の2群に分類し、さらにPPAR 遺伝子C1431T 多型のCC群およびCT+TT群の2群に分類し、年齢を共変量とした2元配置分散分析により比較検討した。その結果、若年男性被験者の場合は、体力とPPAR γ 2 遺伝子のC1431T 多型はメタボリックシンドロームリスク（Z値）に対して有意な相互作用が認められた。しかし、この関係は、中高齢男性および女性では認められなかった。さらにPro12Ala 多型については、どのグループにおいても体力、体組成、メタボリックシンドロームリスクとの有意な関連は認められなかった。本研究の結果から、肥満関連遺伝子の1つであるPPAR γ 2 遺伝子のC1431T 多型のCC多型を持つ若年男性が低体力の場合、メタボリックシンドロームリスクが増強することが示された。

研究成果の概要（英文）：

The peroxisome proliferator-activated receptor gamma 2 (PPAR γ 2) genotypes are related to obesity and the metabolic syndrome (MetS). A low level of cardiorespiratory fitness is also a strong determining factor in the development of MetS. This cross-sectional study was performed to investigate the influence of the interaction between the PPAR γ 2 genotype and cardiorespiratory fitness on the risk of MetS. Healthy Japanese men (n = 211) and women (n = 505) participated in this study. All subjects were divided into 8 groups according to sex, fitness level (high and low fitness groups), and age (younger, age < 40 years and middle-aged/older, age \geq 40 years). The PPAR γ 2 genotypes (Pro12Ala and C1431T) were analyzed by using real-time PCR with Taq-Man probes. Two-way ANCOVA with adjustment for age as a covariate indicated that fitness and the CC genotype of C1431T in the PPAR γ 2 gene interacted to produce a significant effect on MetS risk in younger men and that the risk of MetS in the CC genotype group with low cardiorespiratory fitness was significantly higher than that in the corresponding CT+TT genotypes or in the high fitness groups. There was no significant interaction between fitness and genotype in determining MetS risk in middle-aged/older men or in women in any group. With regard to the Pro12Ala genotype of the PPAR γ 2 gene, there were no significant differences in fitness or genotype effects nor were there any interactions between measurement variables. We concluded that the CC genotype of C1431T in the PPAR γ 2 gene together with low cardiorespiratory fitness may increase the risk of MetS in younger men (age < 40 years), even with adjustment for age.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	8,900,000	2,670,000	11,570,000
2010年度	2,400,000	720,000	3,120,000
2011年度	2,500,000	750,000	3,250,000
年度			
年度			
総計	13,800,000	4,140,000	17,940,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ医学・応用健康科学

キーワード：肥満関連遺伝子、メタボリックシンドローム、有酸素性能力

1. 研究開始当初の背景

予防医学の分野における現在までの肥満遺伝子研究の応用例は、遺伝子検査そのものに焦点が当てられていて、検査後にどのような改善プログラムを提供するのかについては着目されていない。欧米では、遺伝子タイプに特異的な減量プログラムが提案され始めているが (Adamo KB, Tesson F, Appl Physiol Nutr Metab, 2007), 運動と食事による介入試験に基づいた縦断的研究は行われていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、運動および食事介入試験によって運動効果および食事効果の高い肥満関連遺伝子を分類し、肥満改善のための「テーラーメイドヘルスケアプログラム」の学術的基礎を構築することである。

3. 研究の方法

本研究では、3年間の申請期間中で、運動効果・食事効果の高い遺伝子を分類し、肥満改善のための「オーダーメイドヘルスケアプログラム」の学術的基礎を構築することを目的とし、以下の3つの研究からなる。

(1) 現在のコホートフィールド(約1500名が登録)から、肥満者を200名抽出し、運動・食事介入試験を実施する(平成21年度)。

(2) 全被験者についてTaq-man法による肥満関連遺伝子の多型解析を実施し、肥満に対する遺伝-環境要因の相互作用について横断的に解析する(平成22年度)。

(3) 各肥満関連遺伝子多型の正常群および変異群に分類し、食事と/もしくは運動による肥満改善効果について検討する。(平成23年度)。

4. 研究成果

本研究の結果から、肥満関連遺伝子の1つ

であるPPAR 2遺伝子のC1431T多型のCC多型を持つ若年男性が低体力の場合、メタボリックシンドロームリスクが増強することが示された。この結果は、肥満関連遺伝子の1塩基多型(SNP)解析から個別化された生活習慣改善プログラムを提供する、「テーラーメイドヘルスケアプログラム」の基礎資料として活用することができる。

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12件)

Fuku N, Iemitsu M, Murakami H, Sanada K, Miyachi M. Mitochondrial Macrohaplogroup Associated with Muscle Power in Healthy Adults. Int J Sports Med 33(5):410-4, 2012, 査読有.

Murakami H, Iemitsu M, Sanada K, Gando Y, Ohmori Y, Kawakami R, Sasaki S, Tabata I, Miyachi M. Associations among objectively measured physical activity, fasting plasma homocysteine concentration, and MTHFR C677T genotype. Eur J Appl Physiol. 2011, 111, 2997-3005, 査読有.

Sanada K, Iemitsu M, Murakami H, Tabata I, Yamamoto K, Gando Y, Suzuki K, Higuchi M and Miyachi M. PPAR 2 C1431T genotype increases metabolic syndrome risk in young men with low cardiorespiratory fitness. Physiological Genomics, 43, 103-109, 2011, 査読有.

Ogawa K, Sanada K, Machida S, Okutsu M

and Suzuki K. Resistance exercise training-induced muscle hypertrophy was associated with reduction of inflammatory markers in elderly women. *Mediators of Inflammation*, 2010;2010:171023. Epub 2010 Dec 28. 査読有.

Gando Y, Yamamoto K, Kawano H, Murakami H, Ohmori Y, Kawakami R, Sanada K, Higuchi M, Tabata I, and Miyachi M. Attenuated age-related carotid arterial remodeling in adults with high level of cardiorespiratory fitness. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 28;18(3):248-54, 2011, 査読有.

Kawano H, Tanimoto M, Yamamoto K, Gando Y, Sanada K, Tabata I, Higuchi M, Miyachi M. Greater forearm venous compliance in resistance-trained men. *Eur J Appl Physiol*. 2010 Nov;110(4):769-77, 査読有.

Gando Y, Yamamoto K, Murakami H, Ohmori Y, Kawakami R, Sanada K, Higuchi M, Tabata I, Miyachi M. Longer Time Spent in Light Physical Activity Is Associated With Reduced Arterial Stiffness in Older Adults. *Hypertension*. 2010 Sep;56(3):540-6, 査読有.

Iemitsu M, Murakami H, Sanada K, Yamamoto K, Kawano H, Gando Y, Miyachi M. Lack of carotid stiffening associated with MTHFR 677TT genotype in cardiorespiratory fit adults. *Physiol Genomics*, 2010 Jul 7;42(2):259-65, 査読有.

Yamamoto K, Kawano H, Gando Y, Iemitsu M, Murakami H, Sanada K, Tanimoto M, Ohmori Y, Higuchi M, Tabata I, Miyachi M. Poor trunk flexibility is associated with arterial stiffening. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009 Oct;297(4):H1314-8, 査読有.

Sanada K, Miyachi M, Tabata I, Suzuki K, Yamamoto K, Kawano H, Usui C, Higuchi M. Differences in body composition and risk of lifestyle-related diseases between young and older male rowers and sedentary controls. *J Sports Sci*, 27(10): 1027-1034, 2009, 査読有.

Gando Y, Kawano H, Yamamoto K, Sanada K,

Tanimoto M, Oh T, Omori Y, Miyatani M, Usui C, Takahashi E, Tabata I, Higuchi M, Miyachi M. Age and cardiorespiratory fitness are associated with arterial stiffening and left ventricular remodeling. *J Hum Hypertens*. 2010 Mar;24(3):197-206, 査読有.

Tanimoto M, Arakawa H, Sanada K, Miyachi M, Ishii N. Changes in muscle activation and force generation patterns during cycling movements due to low-intensity squat training with slow movement and tonic force generation (LST). *J Strength Cond Res*. 2009 Nov;23(8):2367-76, 査読有.

[学会発表](計16件)

川上諒子、村上晴香、真田樹義、田畑泉、宮地元彦。特定健診の身体活動・運動に関する標準的な質問票による生活習慣病リスクの予測。第62回日本体育学会、鹿屋体育大学(鹿児島県) 2011.09.26.

真田樹義、家光素行、川上諒子、村上晴香、宮地元彦。成人女性における肥満遺伝子多型と身体活動量およびメタボリックシンドロームリスクとの関係。第62回日本体育学会、鹿屋体育大学(鹿児島県) 2011.09.26.

家光素行、村上晴香、真田樹義、河野寛、川上諒子、宮地元彦。体力レベルの違いが生活習慣病リスクと遺伝的要因の関係に及ぼす影響。第62回日本体育学会、鹿屋体育大学(鹿児島県) 2011.09.26.

藤江隼平、家光素行、村上晴香、真田樹義、河野寛、丸藤祐子、川上諒子、宮地元彦。体力レベルの違いが動脈硬化リスクとFABP2A1a54Thr 遺伝子多型の関係に及ぼす影響。第66回日本体力医学会、海峡メッセ(山口県) 2011.09.17.

家光素行、村上晴香、真田樹義、河野寛、丸藤裕子、川上諒子、福典之、林貢一郎、宮地元彦。動脈硬化に対する運動効果の個人差に関連する遺伝子要因:ゲノムワイド関連解析。第66回日本体力医学会(山口、2011.09.17)

村上晴香、家光素行、真田樹義、福典之、丸藤裕子、川上諒子、宮地元彦。グレリンおよびレプチンレセプターの遺伝子多型と身体活動・運動行動との関連。第66回日本体力医学会、海峡メッセ(山口県)

2011.09.17.

Yuko Gando, Kiyoshi sanada, Motohiko Miyachi et al. Attenuated age-related carotid arterial remodeling in adults with high level of cardiorespiratory fitness. 58th Annual Meeting of the American College of Sports Medicine Denver (米国), 2011.06.

Motoyuki Iemitsu, Kiyoshi Sanada, Motohiko Miyachi, et al. Genome-wide association study of habitual exercise-induced improvement of arterial stiffness in Japanese adults. 58th Annual Meeting of the American College of Sports Medicine ,Denver, (米国) 011.06.

Haruka Murakami, Kiyoshi Sanada, Motohiko Miyachi et al. Genome-wide association study of physical activity level for a year in Japanese adults. 58th Annual Meeting of the American College of Sports Medicine ,Denver (米国), 2011.06.

K. Sanada, M. Miyachi, M. Iemitsu, H. Murakami, I. Tabata, K. Yamamoto, K. Suzuki, and M. Higuchi. Contribution of Cardiorespiratory Fitness and Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- 2 Genotypes to the Metabolic Syndrome in Japanese Adults. 15th Annual Congress of the European College of Sport Science ,Antalya(トルコ), 2010.6.

M. Iemitsu, H. Murakami, K. Sanada, K. Yamamoto, H. Kawano, Y. Gando, M. Miyachi. Cardiorespiratory fitness affects polymorphism in MTHFR C677T-caused increase in arterial stiffness. 15th Annual Congress of the European College of Sport Science ,Antalya (トルコ), 2010.6.

N. Fuku, H. Murakami, M. Iemitsu, K. Sanada, M. Tanaka, M. Miyachi. Mitochondrial haplogroup associated with muscle strength in healthy Japanese adults. 15th Annual Congress of the European College of Sport Science ,Antalya (トルコ), 2010.6.

家光素行、村上晴香、真田樹義、山元健太、河野寛、丸藤祐子、谷本道哉、田畑泉、宮地元彦。体力レベルの違いが動脈ステイツ

フネスと MTHFR 遺伝子多型の関係に及ぼす影響。第 64 回日本体力医学会,2009.09、朱鷺メッセ(新潟県)

村上晴香、家光素行、真田樹義、谷本道哉、田中慶子、埴智史、山元健太、丸藤祐子、川上諒子、宮地元彦。血中ホモシステイン濃度と脚伸展パワーと MTHFR 遺伝子多型の関連。第 64 回日本体力医学会,2009.09、朱鷺メッセ(新潟県)

真田樹義、第 31 回日本臨床栄養学会総会、パネルディスカッション 2、リハビリテーション・運動療法と栄養「加齢による変化に対する運動指導の立場から」、第 30 回日本臨床栄養協会総会、第 7 回大連合大会、2009.09、神戸国際会議場(兵庫県)。

Ogawa K, Sanada K, Suzuki K et al. Resistance exercise training-induced muscle hypertrophy was associated with reduction of inflammatory markers in very old women. 14th Annual Congress of the European College of Sport Science ,Oslo (ノルウェー), 2009.6.

[図書](計 2 件)

真田樹義(2012)エクササイズ科学～健康体力づくりと疾病・介護予防のための基礎と実践、サルコペニア予防と改善に向けたエクササイズ、田中喜代治・田畑泉、文光堂、pp209-219.

真田樹義(2011)メタボリックシンドロームに効果的な運動・スポーツ、メタボリックシンドロームに関わる遺伝的因子、坂本静男編著、NAP、pp15-33.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

真田 樹義(SANADA KIYOSHI)
立命館大学・スポーツ健康科学部・教授
研究者番号：50421227

(2) 研究分担者

宮地 元彦(MIYAUCHI MOTOHIKO)
独)国立健康・栄養研究所・健康増進プログラム・運動ガイドライン研究室長
研究者番号：60229870

家光 素行(IEMITSU MOTOYUKI)
立命館大学・スポーツ健康科学部・准教

授

研究者番号：90375460

樋口 満 (HIGUCHI MITSURU)
早稲田大学・スポーツ科学学院・教授
研究者番号: 20192289