

## 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 6 月 4 日現在

機関番号：82613

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010 年～2011 年

課題番号：22700708

研究課題名（和文）自発的身体活動・運動行動誘発におけるグレリン遺伝子多型の関連

研究課題名（英文）The effect of ghrelin genotype on exercise behavior.

研究代表者

村上 晴香 (MURAKAMI HARUKA)

独立行政法人 国立健康・栄養研究所・健康増進研究部・特別研究員

研究者番号：20344880

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、身体活動・運動行動に関わる遺伝子多型を検討することで、そのメカニズムを明らかにすることである。マウスを用いた研究から摂食行動と運動行動との間には密接な関連があることが報告されているため、摂食関連遺伝子に着目した。健康な男女 530 名を対象に、3 次元加速度計を用いて歩数や中高強度身体活動量、不活動時間等を評価し、遺伝子多型との関連を検討したところ、レプチン受容体遺伝子の多型は身体活動・運動行動と関連しており、身体活動量増大を目的に 1 年間の介入を行った場合の身体活動量増大にも関連していた。つまり、個人の身体活動・運動行動を誘発するメカニズムに摂食行動に関わる遺伝子が関与していることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to evaluate the effects of polymorphisms of eating behavior-related gene on physical activity (PA) level. Daily PA was measured by triaxial accelerometry. There was a significant difference of moderate to vigorous physical activity among genotype of *leptin receptor gene*. Also there was a significant relation between the change of physical activity level by intervention and its genotype. It has been suggested that *leptin receptor gene* might relate to daily physical activity level.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2011 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：応用健康科学

キーワード：スポーツ医学

## 1. 研究開始当初の背景

国内外の研究により、身体活動・運動と生活習慣病の予防との間に関連が示唆されており、身体活動・運動を増大させることにより、生活習慣病等の予防に対する効果が強く期待される。しかしながら、身体活動・運動

の重要性が広く認識されているにも関わらず、「1 回 30 分以上の運動を週 2 日以上実施し、1 年以上継続している者」の割合は、男性では 34.8%、女性では 28.5%と決して高い数値ではない。また一日の歩数を見ても、男性で 7,136 歩、女性で 6,117 歩であり、年々

減少傾向を認めている（平成 22 年国民健康・栄養調査）。つまり、身体活動量・運動量の増大のための“行動”を起こすことの難しさを示している。

また一方、我々の身体にはエネルギーホメオスタシスが存在している。例えば、長く空腹で飢餓状態のような場合、一般的に動物は活動を減少させエネルギー消費を抑えることで、減少したエネルギー摂取の均衡を図ろうとする。つまり、身体活動・運動行動は、摂食行動と非常に密接な関係にあると思われる。このような身体活動・運動行動と摂食行動の関連について考える上で興味深い知見が、マウスやラットを用いた研究で報告されている。摂食抑制において重要な因子であるレプチンの欠損マウスでは自発的活動が減少しており、さらにレプチン投与することによりその自発的活動は増加する (Ahima et al., 1999)。また摂食行動の亢進を促す脳腸ペプチドであるグレリンおよびその受容体のダブルノックアウトマウスでは、エネルギー消費量および自発的活動の上昇が認められ、体重の減少も認められている (Pfluger et al., 2008)。さらに、ラットにグレリン投与することにより、活動量の減少が認められている (Tang-Christensen et al., 2009)。つまり、グレリンやレプチン受容体のような摂食行動に関わる因子は、自発的身体活動・運動行動誘発にも関与している可能性が示唆される。

人において身体活動・運動行動には個人差があり、一部遺伝的要因が関与していることが報告されている。ヨーロッパ 7 カ国における 37,051 組の双子を用いた研究では、運動習慣の遺伝率が 62% であると報告している (Stubbe et al., 2006)。その候補遺伝子として、すでに摂食行動との関わりが報告されているメラノコルチンレセプターや NPY、CART などが報告されている (Loos et al., 2005)。つまり、自発的身体活動・運動行動誘発の一つの表現型である運動習慣には、摂食行動を左右する因子の遺伝子多型が関与していることを示唆している。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、自発的身体活動・運動行動誘発のメカニズムを、遺伝子多型からアプローチして解明することである。自発的身体活動・運動行動誘発のメカニズムを探るため、特に脳腸ペプチドであるグレリンやレプチン受容体の遺伝子に着目した。これにより、自発的身体活動・運動行動誘発のメカニズムの一端を知り得ることが期待され、そのメカニズムに基づいた自発的身体活動・運動行動誘発のためのアプローチ法を構築することに有益であると考えられる。

## 3. 研究の方法

### (1) 対象者

対象は、健康な成人男女 609 名であった。このうち、重篤な疾患および整形外科的疾患を有するもの (41 名)、70 歳以上 (48 名) を除いた 530 名を解析の対象とした。

### (2) 測定項目

生活習慣病危険因子、身体活動・運動行動、摂食行動を評価し、グレリン遺伝子 (GHRL)、レプチン受容体遺伝子 (LEPR)、メラノコルチン受容体遺伝子 (MC4R) の多型を決定した。

生活習慣病危険因子として、体重、BMI、血圧、血糖、中性脂肪、HDL-コレステロールを測定した。身体活動・運動行動は 3 次元加速度計を用い、現在の身体活動量 (歩数、METs・時) を評価した。また 1 日において 3METs 以下が占める時間 (低強度身体活動時間)、3-6METs が占める時間 (中強度身体活動時間)、6METs 以上が占める時間 (高強度身体活動時間) 等に分けて算出した。また、低・中・高強度身体活動時間の合計を 1440 分 (24 時間) から引いた値を不活動時間とした。摂食行動は Three-Factor Eating Questionnaire (TFEQ) を用いて、「摂食の意識的な抑制」「感情的摂食」「空腹感」の摂食行動について評価した。遺伝子多型は、GHRL 遺伝子の R51Q および L72M、LEPR 遺伝子の E223R、MC4R 遺伝子の V103I 多型を TaqMan 法にて検出した。

### (3) 介入

また対象者 530 名のうち、身体活動・運動量の少ない人 94 名をランダムに選出し、自発的身体活動・運動行動の誘発を目的として介入を行った。この介入は、身体活動・運動に関する保健指導を、2~3 ヶ月に一度で計 5 回、1 年間にわたり行った。対象者には、3 次元加速度計を 1 年にわたり装着してもらい、それを毎回の面談時に回収し、結果返却を行った。またセルフモニタリングを行うための手帳を持ち、各自の目標達成度を把握できるようにした。

### (4) 統計解析

結果は平均値±標準偏差で示した。遺伝子型による各変数の比較には一元配置の分散分析、または、性や年齢を共変量とした共分散分析を用いて検討した。性別における遺伝子型頻度の差は  $\chi^2$  乗検定を用いて検討した。各変数の相関関係はピアソンの相関係数により評価した。有意水準は危険率 5 % 未満とした。解析には SPSS 16.0 (SPSS Japan 社, 日本) を用いて行った。

#### 4. 研究成果

##### (1) 被験者特性および多型頻度

本研究における被験者特性を表 1 に示した。また、摂食行動関連遺伝子の遺伝子頻度は、GHRL 遺伝子の R51Q 多型が、RR 型 100% であり、L72M 多型が LL 型 63.0%、LM 型 32.6%、MM 型 4.3%、LEPL 遺伝子の E223R 多型が、EE 型 76.2%、EQ 型 23.2%、QQ 型 0.6%、MC4R 遺伝子の V103I 多型が VV 型 98.7%、VI 型 1.3%、であった。

表1 本研究における被験者特性

	男性(n=148)		女性(n=382)	
	平均値 ± 標準偏差	平均値 ± 標準偏差	平均値 ± 標準偏差	平均値 ± 標準偏差
年齢(歳)	46.6 ± 11.0	52.2 ± 10.4		
身長(cm)	170.5 ± 6.1	156.7 ± 5.7		
体重(kg)	70.1 ± 11.9	55.0 ± 8.4		
腹囲(cm)	84.7 ± 8.5	80.6 ± 9.6		
BMI	24.1 ± 3.5	22.4 ± 3.4		
体脂肪率(%)	20.7 ± 4.8	28.6 ± 6.0		
血糖値(mg/dL)	93.6 ± 11.7	91.3 ± 13.3		
HbA1c(%)	5.3 ± 0.6	5.4 ± 0.5		
中性脂肪(mg/dL)	112.0 ± 64.6	85.2 ± 56.5		
HDLコレステロール(mg/dL)	53.8 ± 10.6	68.3 ± 14.9		
収縮期血圧(mmHg)	120.8 ± 13.0	117.2 ± 16.3		
拡張期血圧(mmHg)	75.7 ± 10.3	69.5 ± 10.1		

##### (2) 身体活動・運動行動および摂食行動

3次元加速度計により評価された身体活動・運動行動および TFEQ により評価された

表2 ベースライン時における身体活動量および摂食行動得点

	男性		女性	
	平均値 ± 標準偏差	平均値 ± 標準偏差	平均値 ± 標準偏差	平均値 ± 標準偏差
歩数(歩/日)	11092 ± 3078	10900 ± 3560		
中高強度身体活動量(メッツ・時/週)	28.4 ± 14.9	28.2 ± 14.8		
摂食の意識的な抑制(点)	14.0 ± 3.5	13.9 ± 2.8		
空腹感(点)	15.1 ± 4.4	15.9 ± 4.0		
感情的摂取(点)	8.4 ± 3.3	10.1 ± 3.9		

摂食行動特性を表 2 に示した。

##### (3) 身体活動・運動行動と摂食行動との関連

対象者 530 名のうち、摂食行動に関する質問への回答が得られた 466 名において身体活動・運動行動と摂食行動との関連について検討を行った。その結果、感情的摂食と低強度身体活動時間および不活動時間との間に相関が認められ、感情的摂食を行いやすい人は、低強度身体活動時間が少なく、不活動時間が多いたことが示唆された。

##### (4) 身体活動・運動行動と遺伝子多型との関連

相加遺伝モデルにより検討を行ったところ、レプチン受容体遺伝子 Q223R で中高強度身体活動 (QQ:28.7 ± 0.8, QR:30.2 ± 1.4, RR:49.3 ± 8.8 メッツ・時/週, p<0.05) 中強度身体活動時間 (QQ:62.3 ± 1.3, QR:65.2 ± 2.3, RR:96.3 ± 14.1 分/日, p<0.05) に有意な差が認められ、摂食の意識的な抑制に差がある傾向が認められた。

##### (5) 介入による身体活動・運動行動の変容

##### と遺伝子多型との関連

ベースラインにおける身体活動量が「健康づくりのための運動基準 2006」に示されている身体活動量の基準値である週 23 メッツ・時より少ない人を対象として、身体活動量の増大を目指した介入を行う身体活動群 (n=94)、介入を行わない非活動対照群 (n=88) を無作為に割り付けた。身体活動群は、1年間の介入により週 20.3 メッツ・時から週 25.2 メッツ・時まで増加し、非活動対照群 (21.0→23.8 メッツ・時/週) との間に交互作用が認められ、身体活動介入群で有意な身体活動量の増加が認められた (p<0.05)。また、これらは高強度身体活動時間を増加させることで総身体活動量を増大させる傾向が認められた。

身体活動介入群において、1年間の身体活動の増加量を 2 分位に分類し、増加群 (n=48, Δメッツ・時/日=1.7 ± 1.1) と非増加群 (n=46, Δメッツ・時/日=-0.2 ± 0.5) において、各遺伝子の遺伝子型頻度に差があるかを検討したところ、いずれの遺伝子型においても差は認められなかったが、1年間の身体活動の増加量を 3 分位に分類し、最高位と最低位において遺伝子型の頻度に差があるかを検討したところ、GHRL 遺伝子の MM 型は身体活動量の増加群において頻度が高いことが示された (増加群:10.4%、非増加群:1.6%, p<0.05)。

##### (6) まとめ

本研究では、身体活動・運動行動を左右するメカニズムを探るため、特に摂食行動関連遺伝子についてその多型を調べ、身体活動・運動行動や摂食行動との関連について検討を行った。その結果、身体活動・運動行動と摂食行動との間には相互作用があることが示唆され、その関連にはレプチン受容体遺伝子が関与している可能性が示唆された。今後は、さらに多くの摂食行動関連遺伝子やその他報償系遺伝子等の検討を行い、身体活動・運動行動を左右する因子を同定し、そのメカニズムを明らかにしていくことを目指す。

#### 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 9 件)

- ① 村上晴香, 川上諒子, 大森由実, 宮武伸行, 森田明美, 宮地元彦. 健康づくりのための運動基準 2006 における身体活動量の基準値週 23 メッツ・時と 1 日あたりの歩数との関連. 体力科学, 61: 183-191, 2012. 査読有. [https://www.jstage.jst.go.jp/article/jspfsm/61/2/61\\_2\\_183/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jspfsm/61/2/61_2_183/_pdf)

- ② Fuku N, Mori S, Murakami H, Gando Y, Zhou H, Ito H, Tanaka M, Miyachi M. Association of 29C>T polymorphism in the transforming growth factor- $\beta$ 1 gene with lean body mass in community-dwelling Japanese population. *Geriatr Gerontol Int*, 12: 292-297, 2012. 査読有. DOI: [10.1111/j.1447-0594.2011.00768.x](https://doi.org/10.1111/j.1447-0594.2011.00768.x)
- ③ 村上晴香. 運動能力を引き出す遺伝と多様性の科学(7)身体活動・運動行動に関連する遺伝子多型から運動能力を考える. *体育の科学*, 61: 777-783, 2011. 査読無. <http://www.kyorin-shoin.co.jp/MagDetail.aspx?PID=50348&LINK=magazine.aspx?PID=Z1>
- ④ 村上晴香. 運動能力を引き出す遺伝と多様性の科学(3)運動能力(筋力・筋パワーおよび持続的能力)と遺伝率. *体育の科学*, 61: 441-445, 2011. 査読無. <http://www.kyorin-shoin.co.jp/MagDetail.aspx?PID=50339&LINK=magazine.aspx?PID=Z1>
- ⑤ Zempo H, Tanabe K, Murakami H, Iemitsu M, Maeda S, Kuno S. Age differences in the relation between ACTN3 R577X polymorphism and thigh-muscle cross-sectional area in women. *Genet Test Mol Biomarkers*, 15: 639-643, 2011. 査読有. doi:10.1089/gtmb.2011.0005.
- ⑥ 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*, 111: 2997-3005, 2011. 査読有. doi: [10.1007/s00421-011-1926-z](https://doi.org/10.1007/s00421-011-1926-z)
- ⑦ Sanada K, Iemitsu M, Murakami H, Tabata I, Yamamoto K, Gando Y, Suzuki K, Higuchi M, Miyachi M. PPAR $\gamma$ 2 C1431T genotype increases metabolic syndrome risk in young men with low cardiorespiratory fitness. 43: 103-109, 2011. 査読有. doi: [10.1152/physiolgenomics.00129.2010](https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00129.2010)
- ⑧ Gando Y, Yamamoto K, Kawano H, Murakami H, Ohmori Y, Kawakami R, Sanada K, Higuchi M, Tabata I, Miyachi M. Attenuated Age-Related Carotid Arterial Remodeling in Adults with a High Level of Cardiorespiratory Fitness. *J Atheroscler Thromb*, 18: 248-254, 2011. 査読有. <http://dx.doi.org/10.5551/jat.6924>
- ⑨ 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*, 56: 540-546, 2010. 査読有. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.156331](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.156331)

[学会発表] (計 5 件)

- ① 村上晴香, 家光素行, 真田樹義, 福典之, 丸藤祐子, 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回日本体力医学会大会, 2011年9月17日, 山口
- ② 村上晴香. 運動・身体活動の効果の個人差を遺伝子多型から考える. 第19回日本運動生理学会, 2011年8月26日, 徳島
- ③ Murakami H, Iemitsu M, Sanada K, Gando Y, Kawakami R, Fuku N, Hayashi K, Miyachi M. Genome-Wide Association Study of Physical Activity Level for a Year in Japanese Adults. 58th American College of Sports Medicine, 2011年6月3日, USA
- ④ 村上晴香. スポーツ・身体活動と遺伝子多型. 第80回東京体育学会研究会, 2010年12月6日, 東京
- ⑤ 村上晴香, 家光素行, 真田樹義, 丸藤祐子, 川上諒子, 福典之, 林貢一郎, 宮地元彦. 身体活動・運動行動に関連する遺伝的要因:ゲノムワイド解析. 第65回日本体力医学会, 2010年9月18日, 千葉

[図書] (計 1 件)

- ① Kuno S, Zempou H, Murakami H, Mitochondrial DNA Sequence Variation and Performance. In *Genetic and Molecular Aspects of Sports Performance*. Edited by Boucharde C. and Hoffman EP. Wiley-Blackwell. 2011.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

村上 晴香 (MURAKAMI HARUKA)

独立行政法人 国立健康・栄養研究所 健康増進研究部

研究者番号: 20344880