報　文

若年日本人女性における遺伝子多型が脂肪蓄積パターンに及ぼす影響

香川　雅春*1　宮木　弘子*2　平岡　真実*1, 3
上西　一弘*1, 4　香川　靖雄*1, 5

An Influence of Single Nucleotide Polymorphisms on Fat Accumulation Pattern in Young Japanese Females

KAGAWA Masaharu*1, MIYAKI Hiroko*2, HIRAOKA Mami*1, 3,
UENISHI Kazuhiro*1, 4, KAGAWA Yasuo*1, 5

Abstract

Obesity is a result of environment and genetic interactions. Influences of thrifty genotypes on a development of obesity and related metabolic complications have been examined. However, genetic influences on fat accumulation pattern have not been investigated in depth. The present study aimed to examine influence of β3adrenargic receptor（β3AR）, uncoupling protein-1（UCP1）and angiotensinogen（AGT）single nucleotide polymorphisms in obesity risk and fat accumulation pattern. A total of 74 young adult females completed a body composition assessment using dual energy x-ray absorptiometry（DXA）and anthropometry as well as genetic analyses. A significant（$p<0.05$）differences in fat accumulation pattern was observed between UCP1 and AGT polymorphisms. Also the W/W, the G/G and the T/T polymorphisms of β3AR, UCP1 and AGT genes showed poor negative predictive values for body mass index（BMI）and abdominal-height ratio（AHtR）to screen individuals exceeding percentage body fat（%BF）of 30% compared to their counterparts. Furthermore, a significant（$p<0.01$ or $p<0.05$）difference in sensitivity to detect individuals with an excess intra-abdominal adipose tissue（$\%BF_{IAAT\text{-}T}$）using sum of skinfolds was observed between UCP1 polymorphisms. The study indicated a possible influence of genetic polymorphisms on the fat accumulation pattern. Further research to clarify the present findings using a larger sample size is warranted.

緒　言

肥満は「過剰な脂肪を蓄積している状態」と定義され[1]，半世紀以上に渡り世界的な健康問題となっている。肥満は脂肪分布の違いによって大きく4種類に分類でき[2]，特に内臓に脂肪が過剰に蓄積している状態である「内蔵型肥満（りんご型肥満）」の状態は高血圧や高脂血症，高血糖などいわゆるメタボリックシンドロームに含まれる病態や，我が国における三大死因である脳血管疾患や心疾患，がんなどを発症する危険要因として知られている。さらに，近年は内臓脂肪に加えて筋組織など本来存在しない部位に蓄積している異所性脂肪も生活習慣病や非アルコール性脂肪性肝疾患（Non-Alcohol Fatty Liver Disease: NAFLD）の発症にも関与していることが報告されている[3]。これらの疾患から発症するⅡ型糖尿病や脳梗塞によって増加している人工透析などの治療費や介護費は多くの先進国で膨大な経済的負担であり[4, 5]，また近年は小児でも肥満や関連した疾患の増加も報告さ

*1 栄養科学研究所，女子栄養大学：Institute of Nutrition Sciences, Kagawa Nutrition University
*2 保健管理学研究室，女子栄養大学：Laboratory of Health Administration, Kagawa Nutrition University
*3 臨床生化学研究室，女子栄養大学：Laboratory of Clinical Biochemistry, Kagawa Nutrition University
*4 栄養生理学研究室，女子栄養大学：Laboratory of Nutritional Physiology, Kagawa Nutrition University
*5 医科学研究室，女子栄養大学：Laboratory of Medical Science, Kagawa Nutrition University

れていることから[6, 7]，適切かつ早期の一次予防戦略が求められている。

世界的に広く用いられている肥満の判定指標は Body Mass Index（BMI: kg/m^2）であり，世界保健機関（World Health Organization: WHO）も成人および小児に対して利用している[8-10]。しかし，BMI は本来「標準的な体型」を判断するために考案された[11]，身長に対する重さを示す指標である。そのため，BMI は必ずしも実際の脂肪量や除脂肪量を反映しない。近年体重が標準であっても代謝疾患を発症している症例や，BMI が 30 kg/m^2 以上であっても代謝疾患を患っていない症例が報告されているが[12]，それらは BMI で判断できない内臓脂肪や異所性脂肪の蓄積量や比率が高いことが理由として考えられている[13]。また，同じ BMI 値であっても身長に対して下肢が長い者や骨太の者は，そうでない者よりも少ない体脂肪率をもつ。そのため，発育時期や人種によって，同じ BMI 値で反映される体脂肪率は異なる[14, 15]。日本人では BMI 値が低くとも死亡指数が高いことが報告されており，WHO が「過体重」の基準としている BMI 値 25 kg/m^2 を「肥満」とする日本独自の肥満の判定基準を採用している[16]。しかし，日本の若年成人における過剰な脂肪の蓄積を表す BMI 値は男女とも 23 kg/m^2 が適切であるとの報告もあり[17, 18]，これは WHO が一次予防推進のため活用を推奨しているアジア人に適した Public Action Point とも一致する[19]。また BMI が全身の「重さ具合」を示す指標であるのに対して，内臓脂肪の蓄積を示す指標としてウエスト囲（もしくは腹囲），ウエスト・ヒップ比（Waist-to-Hip ratio: WHR）やウエスト・身長比（もしくは腹囲・身長比）（Waist-to-Height ratio: WHtR または Abdominal-to-Height ratio: AHtR）が活用されている。これら体幹部，特に腹部への脂肪分布を示すと考えられている指標では，AHtR は人種に関わらず同じ基準値を用いられると考えられている[20]が，ウエスト囲や腹囲では同じ値であっても内臓脂肪面積で人種差が報告されている[21, 22]。人種や性別間で体格や体幹部での脂肪分布が異なることから[23, 24]，特定の人種や個人の肥満判定には適切な指標や基準値を用いることが必要となる。

人種や性別，また個人における肥満の発症の危険や脂肪分布の違いには生活習慣に加えて遺伝子が関与している。肥満の発症要因として Fat mass- and obesity-associated（FTO）遺伝子が報告されているが[25-27]，さらにβ3 アドレナリン受容体（β3AR）遺伝子や脱共役蛋白質 1（UCP1）遺伝子など，「倹約遺伝子」（Thrifty genotype）として知られる遺伝子の関与も報告されている[28-30]。β3AR は白色脂肪組織と褐色脂肪組織の脂肪分解を促進すると考えられている[28]。また褐色脂肪組織内のミトコンドリアでのエネルギー代謝に関与している UCP1 と体重増加や基礎代謝低下のメカニズムで相乗効果を引き起こしていることが報告されている[28]。UCP1 は研究や対象者によって遺伝子型と肥満との関連が異なるため，肥満の主要な要因ではないとする報告[28]もある一方，β2AR 遺伝子の R/G 型，β3AR 遺伝子の W/R 型，そして UCP1 遺伝子の G/G 群で WHR が高いことが報告されている[29]。またレニン-アンギオテンシンシステムで役割を担うアンギオテンシンの前駆体であるアンギオテンシノーゲンは肝臓のほか脂肪細胞からも分泌され，脂肪細胞からのアンギオテンシノーゲンの分泌増加は脂肪組織の増加とも関与している[31]。このアンギオテンシノーゲンの産生に関与しているアンギオテンシノーゲン遺伝子（AGT）も肥満と関与していると考えられ，先行研究では T/M 型よりも T/T 型で高い体脂肪率（%BF）と腹囲が報告されている[30]。しかしこれらの先行研究で実際に体組成を計測したものはまだ少なく[29, 30, 32]，また BMI など現在使用されている肥満の判定指標の妥当性と関連付けて報告しているものは無い。

そこで，本研究では身体計測と体組成測定の結果から倹約遺伝子の多型が肥満を引き起こす危険や脂肪分布に及ぼす影響について検証する事を目的とした。また，併せて BMI や皮脂厚の総和，AHtR など身体計測から算出できる肥満の判定指標（肥満判定指標）を用いたスクリーニングへの影響についても検証した。

方　　法

1）被験者

健康科学系の女子大学に在籍し，栄養学を学んでいる 18 歳から 21 歳の女子大学生を対象に，学内掲示板を通じて公募を行った。参加希望者は研究の趣旨および内容や危険について事前説明を受けたのち，同意書に署名捺印を行った。未成年者に対しては保護者からの同意も得た。同意書を提出した 80 名の参加希望者に対して健康問題と生活習慣を把握するため自記式質問票によるスクリーニングを実施した。スクリーニングから 1）18－21 歳以外の年齢層，2）食生活及び運動習慣に関して専門家から指導を受けている者，3）ステロイドなど体組成に影響を及ぼす可能性のある薬物の投与を受けている者，4）妊娠及び妊娠している可能性のある者，5）授乳中の者，そして 6）過去 12ヶ月の間に 5 mSv 以上の放射線を被曝している者を除外し，身体計測，体組成測定そして遺伝子解析のための血液サンプルの採取全てに参加した 74 名を被験者とした。本研究は実施前に香川栄養学園実験研究に関する倫理審査委員会（ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理審査）において承認を受けた（第 105－G 号）。

2）身体計測

健康・スポーツ医科学領域における国際基準である国際キンアンソロポメトリー推進学会（International Society for the Advancement of Kinanthropometry: ISAK）による ISAK 基準[33]に従い，身長，体重，皮脂厚 8 項目，周径 7 項目，幅径 11 項目に加え，腹囲と腹厚を含む合計 28 項目の身体計測を行った。身体計測に必要な計測点

は国際身体計測技師（レベル 3：インストラクター）によって印がつけられ，レベル 3 もしくはレベル 1 認定を受けた身体計測技師によって皮脂厚計測が行われた。その他の項目はレベル 3 およびレベル 1 計測技師に加えて事前に指導された者 3 名によって計測された。全員の測定者内誤差は ISAK によって認められている範囲内であった（皮脂厚：7.5％以下，その他：1.5％以下）[34]。計測から BMI（kg/m^2），AHtR（腹囲/身長），そして皮脂厚の総和を 2 部位（三頭筋と肩甲下：Sum2SF）および 8 部位（三頭筋，肩甲下，二頭筋，腸骨稜，腸骨棘，腹部，大腿前面，下腿内側：Sum8SF）を代表的な肥満判定指標として算出した。

3）体組成測定

被験者の体組成は骨密度測定装置（Dual energy x-ray absorptiometry: DXA，Lunar Prodigy，GE Healthcare 社，enCORE 2011. Version 13.60）を用いて測定した。DXA から全身，上肢，下肢，体幹，アンドロイド領域（DXA 解析プログラム enCore による定義：第十肋骨と腸骨の間の領域）そしてガイノイド領域（同プログラムによる定義：アンドロイド領域の縦の高さの 1.5 倍下に位置する腰骨の下から同領域の縦の高さの 2 倍の下の高さまで，横幅は両足の外側までの領域）の骨量，骨密度，脂肪量，筋量と骨量を計測し，全身および体幹と腹部脂肪と関連するアンドロイド領域の体脂肪率（％BF）を推定した（％BF$_{Total}$，％BF$_{Trunk}$，％BF$_{Android}$）。これら％BF は筋量＋脂肪量から求めた組織値（Tissue: $_{-T}$）と，各部位の筋量＋脂肪量＋骨量から求めた領域値（Region: $_{-R}$）両方を算出した。また解析ソフトから任意で設定が行える Region of Interest（ROI）機能を使い，先行研究から内臓脂肪組織量（Intra-Abdominal Adipose Tissue: IAAT）の指標として報告されている[35] ROI を定義することで，内臓脂肪率（％BF$_{IAAT}$）を推定した。さらに解析ソフトから体幹－全身脂肪比，下肢－全身脂肪比，四肢－体幹脂肪比，アンドロイド－ガイノイド脂肪比を算出した。全ての DXA スキャンは貴金属を外したうえで，資格を持つ技師により行われた。

4）遺伝子解析

本研究では①β3 アドレナリン受容体遺伝子（β3AR: W64R），②脱共役蛋白質 1 遺伝子（UCP1: −3826A＞G），③アンギオテンシノーゲン（AGT: M235T）遺伝子を対象として遺伝子多型解析を実施した。解析に必要な血液サンプルの採血は，被験者が前夜から 7 時間の絶食している状態で看護師によって行われた。生化学検査を並行して実施するため採取した 15 mL の血液サンプルのうち，全血 200 μL から全自動核酸抽出装置 Magtration® System 6GC と専用試薬 MagDEA® DNA 200（GC）（プレシジョン・システム・サイエンス株式会社）を用いて DNA 抽出を行った。遺伝子多型解析は，PaGE Science 株式会社に依頼した。

5）統計方法

先行研究からの結果[29, 30] を参考に，β3AR 遺伝子は W/W 型，UCP1 遺伝子は G/G 型，AGT 遺伝子では T/M 型をその他の遺伝子型と比較できるよう 2 群に分け，身体計測や体組成測定の結果を対応の無い t 検定で解析した。また％BF$_{Total}$，％BF$_{Trunk}$，％BF$_{Android}$，そして％BF$_{IAAT}$ は先行研究[36, 37] を参考に 30％以上を全身および特定の部位に過剰に脂肪が蓄積した状態と定義し，30％未満と 30％以上で 2 群に分け，遺伝子型による脂肪の蓄積との関連を χ^2 検定で解析した。さらに，遺伝子型の違いが BMI や Sum2SF，Sum8SF，そして AHtR などの肥満判定指標に及ぼす影響を陽性適中度（Positive predictive value: 真陽性/真陽性＋偽陽性×100）および陰性適中度（Negative predictive value: 真陰性/真陰性＋偽陰性×100）を χ^2 検定で検証した。本研究では BMI，Sum2SF，AHtR の基準値を先行研究[18, 38, 39] を元に 23 kg/m^2，35 mm，0.5 として 2 群に分け，先行研究が存在しない Sum8SF は平均値を基準値として群分けを行った。そして DXA から得られた体組成値（％BF 項目）の 30％を基準として，本研究で用いた肥満判定指標の敏感度（Sensitivity: 真陽性/真陽性＋偽陰性×100）と特異度（Specificity: 真陰性/真陰性＋偽陽性×100）を算出した。全ての統計解析は SPSW 統計処理ソフト（バージョン 18.0）で行い，有意差水準は 0.05 とした。

結　　果

被験者の平均的な身体状況を表 1 に示す。平均 BMI 値は標準とされる 18.5 kg/m^2 − 24.9 kg/m^2 範囲内であり，ウエスト囲および腹囲も国内外で採用されている基準値以下であったが，体脂肪率では％BF$_{Total}$ および

表 1．被験者の身体状況

	平均±標準偏差 (n＝74)
年齢（歳）	19.5±0.6
身長（cm）	158.8±5.9
体重（kg）	53.8±6.4
BMI（kg/m^2）	21.3±2.1
Sum2SF（mm）	34.5±9.0
Sum8SF（mm）	141.6±32.8
ウエスト囲（cm）	67.7±4.3
腹囲（cm）	74.6±5.2
AHtR	0.47±0.03
骨密度（g/cm^2）	1.14±0.07
骨量（kg）	2.3±0.3
筋量（kg）	34.5±3.5
脂肪量（kg）	16.3±3.9
％BF$_{Total-R}$（％）	30.5±4.5
％BF$_{Trunk-R}$（％）	31.1±5.4
％BF$_{Android-R}$（％）	34.3±6.8
％BF$_{Total-T}$（％）	31.9±4.7
％BF$_{Trunk-T}$（％）	32.1±5.5
％BF$_{Android-T}$（％）	34.8±6.9
％BF$_{IAAT-T}$（％）	27.4±5.7

表 2．遺伝子型の割合

遺 伝 子	遺伝子型	% (n)
β3AR	W/W	60.8 (45)
	W/R	37.8 (28)
	R/R	1.4 (1)
UCP1	G/G	17.6 (13)
	A/G	48.6 (36)
	A/A	33.8 (25)
AGT	T/T	64.9 (48)
	T/M	32.4 (24)
	M/M	2.7 (2)

%BF_{Trunk}，%$BF_{Android}$ で 30%を超えていた。

遺伝子解析から得られた遺伝子型の割合を表 2 に示す。β3AR 遺伝子では被験者群の 60.8%にあたる 45 名が W/W 型であり，W/R 型と R/R 型はそれぞれ 37.8%（n=28）と 1.4%（n=1）であった。同様に UCP1 遺伝子の遺伝子型は G/G 型が 17.6%（n=13）と最も少なく，A/G 型が 48.6%（n=36），A/A 型が 33.8%（n=25）であった。AGT 遺伝子では T/T 型が 64.9%（n=48），T/M 型が 32.4%（n=24）と併せて 95%以上を占め，M/M 型は 2.7%（n=2）で少人数であった。

被験者から得られた遺伝子型の結果を踏まえ，また上に記した群分けを行うためにこれらの多型群をβ3AR 遺伝子で W/W 群と W/R 群，UCP1 遺伝子では G/G 群と A アレル群，そして AGT 遺伝子で T/T 群と T/M 群に分類した。β3AR 遺伝子の R/R 群と AGT 遺伝子の M/M 群は人数が少なかったため，遺伝子型による違いをより明確にするため以降の解析からは除外した。

表 3 に遺伝子型間における身体計測値の結果を示した。各群間で年齢，身長，体重そして BMI では違いは見られず，身体計測値においてもβ3AR 遺伝子で W/R 群が W/W 群よりも有意に大きなウエスト囲を示したのみであった（68.9±4.6 cm vs 66.8±3.9 cm，$p<0.05$）。

遺伝子型間による体組成値の違いは表 4 に記した。全身の筋量には全ての遺伝子で多型間の違いは見られなかったが，β3AR 遺伝子の W/R 群で体幹部における筋量が 16.9±1.8 kg と W/W 群よりも多く（16.0±1.6 kg，$p<0.05$），アンドロイド領域およびガイノイド領域における筋量も W/R 群で有意に多かった（$p<0.05$）。さらに ROI 機能を用いて定義した内臓組織領域における内臓筋量も，W/W 群に比べて W/R 群で有意に多かった（W/R 群：2.5±0.5 kg，W/W 群：2.2±0.4 kg，$p<0.01$）。また，β3AR 遺伝子では全身の骨量および下肢と全身の骨密度も W/R 群で有意（$p<0.05$）に多く，W/R 群は実数値において W/W 群よりも筋組織や骨量が多いことが示された。しかし，比例値（i.e.%）で示した際には遺伝子型による違いは有意ではなかった。UCP1 遺伝子では，筋量や脂肪量などで遺伝子型間に違いは見られなかったが，A アレル群に比べて G/G 型で下肢－全身脂肪比が有意（$p<0.05$）に低かった（G/G 群＝0.37±0.03，A 多型群＝0.39±0.03）のに対し，アンドロイド－ガイノイド脂肪比では有意に大きかった（G/G 群＝0.9±0.09，A アレル群＝0.82±0.12，$p<0.05$）。これは，G/G 群は下半身や腰部ではなく腹部を含む上半身により多く脂肪を蓄積していることを示唆している。そして AGT 遺伝子では，T/M 群に比べて T/T 群で上肢や下肢の筋量が有意に多い反面（$p<0.05$），内臓脂肪量も有意に多かった（$p<0.05$）。この結果は体幹－全身脂肪比や下肢－全身脂肪比，そして四肢－体幹脂肪比の結果にも反映されていた（全て $p<0.05$）。これらの結果から，T/T 群は T/M 群よりも四肢ではなく，主に体幹に脂肪が蓄積される可能性が示唆された。

遺伝子型による肥満者の割合を DXA から得られた各%BF 項目で比較した（表 5）。β3AR 遺伝子では遺伝子型による肥満者の割合に違いが見られなかったのに対し，UCP1 遺伝子では%$BF_{Total\text{-}T}$ で A アレル群よりも G/G 群で肥満者の割合が多く（92.3% vs 57.4%；$p<0.05$），AGT 遺伝子では T/M 群よりも T/T 群で%$BF_{IAAT\text{-}T}$ が 30%を超える者が多かった（45.8% vs 16.7%；$p<0.05$）。

表 3．倹約遺伝子の遺伝子型による身体計測値の違い（平均±標準偏差）

	β3AR 遺伝子		UCP1 遺伝子		AGT 遺伝子	
	W/W (n=45)	W/R (n=28)	G/G (n=13)	A アレル (n=61)	T/T (n=48)	T/M (n=24)
年齢（歳）	19.4±0.5	19.6±0.7	19.5±0.5	19.5±0.6	19.5±0.6	19.3±0.5
身長（cm）	158.4±6.3	159.4±5.5	159.5±5.5	158.6±6.1	159.4±6.3	157.3±5.2
体重（kg）	53.1±5.7	54.9±7.4	54.8±6.9	53.6±6.3	54.5±6.5	52.1±6.1
BMI（kg/m^2）	21.1±1.8	21.6±2.5	21.5±2.0	21.3±2.1	21.5±2.2	21.0±1.9
Sum2SF（mm）	34.8±9.6	33.6±8.0	35.4±10.8	34.4±8.7	35.1±8.9	33.5±9.8
Sum8SF（mm）	141.2±33.1	141.0±32.5	144.2±33.4	141.1±32.9	145.1±32.9	135.3±32.7
ウエスト囲（cm）	66.8±3.9	68.9±4.6*	68.9±4.7	67.4±4.1	68.2±4.4	66.4±3.9
腹囲（cm）	73.7±4.9	76.0±5.5	76.9±6.4	74.1±4.9	75.2±5.0	73.4±5.8
AHtR	0.47±0.03	0.48±0.03	0.48±0.04	0.47±0.03	0.47±0.03	0.47±0.03

*多型間で $p<0.05$ 水準で有意差が存在。

表４．倹約遺伝子の遺伝子型による体組成値の違い（平均±標準偏差）

	β3AR 遺伝子		UCP1 遺伝子		AGT 遺伝子	
	W/W (n=45)	W/R (n=28)	G/G (n=13)	A アレル (n=61)	T/T (n=48)	T/M (n=24)
筋量（上肢）(kg)	3.1±0.4	3.2±0.5	3.2±0.5	3.2±0.4	3.2±0.5	3.0±0.3*
筋量（下肢）(kg)	11.4±1.3	12.0±1.7	11.8±1.7	11.6±1.4	11.8±1.6	11.1±1.1*
筋量（体幹）(kg)	16.0±1.6	16.9±1.8*	16.3±1.7	16.3±1.7	16.4±1.8	16.1±1.5
筋量（アンドロイド）(kg)	1.9±0.2	2.1±0.3*	2.0±0.2	2.0±0.3	2.0±0.3	2.0±0.2
筋量（ガイノイド）(kg)	5.0±0.6	5.3±0.7*	5.1±0.6	5.1±0.6	5.1±0.7	5.0±0.5
筋量（全身）(kg)	33.9±3.2	35.4±3.9	34.6±3.8	34.4±3.4	34.8±3.8	33.6±2.8
脂肪量（上肢）(kg)	1.5±0.4	1.5±0.5	1.7±0.5	1.5±0.4	1.5±0.4	1.5±0.5
脂肪量（下肢）(kg)	6.3±1.4	6.4±1.7	6.2±1.5	6.3±1.5	6.3±1.4	6.2±1.7
脂肪量（体幹）(kg)	7.7±1.9	8.0±2.4	8.5±2.2	7.7±2.1	8.2±2.1	7.2±2.0
脂肪量（アンドロイド）(kg)	1.1±0.3	1.1±0.4	1.2±0.4	1.1±0.3	1.1±0.3	1.0±0.3
脂肪量（ガイノイド）(kg)	3.6±0.6	3.7±0.8	3.6±0.7	3.6±0.7	3.7±0.7	3.5±0.7
脂肪量（全身）(kg)	16.2±3.6	16.5±4.4	17.1±4.1	16.2±3.8	16.7±3.8	15.6±4.1
内臓組織量（kg）	3.1±0.6	3.4±0.8*	3.2±0.8	3.2±0.7	3.3±0.7	3.0±0.6
内臓筋量（kg）	2.2±0.4	2.5±0.5**	2.2±0.5	2.4±0.4	2.4±0.5	2.2±0.4
内臓脂肪量（kg）	0.9±0.3	1.0±0.4	1.0±0.4	0.9±0.3	1.0±0.4	0.8±0.3*
骨量（上肢）(kg)	0.2±0.04	0.3±0.04	0.3±0.05	0.3±0.03	0.3±0.04	0.2±0.04
骨量（下肢）(kg)	0.8±0.1	0.8±0.1	0.8±0.2	0.8±0.1	0.8±0.1	0.8±0.1
骨量（体幹）(kg)	0.7±0.1	0.8±0.2	0.8±0.2	0.7±0.1	0.8±0.1	0.7±0.1
骨量（全身）(kg)	2.3±0.3	2.4±0.3*	2.4±0.4	2.3±0.3	2.3±0.3	2.2±0.3
骨密度（頭部）(g/cm^2)	2.14±0.19	2.23±0.17	2.23±0.17	2.16±0.19	2.18±0.2	2.17±0.17
骨密度（上肢）(g/cm^2)	0.8±0.05	0.8±0.05	0.8±0.05	0.8±0.05	0.8±0.05	0.8±0.05
骨密度（下肢）(g/cm^2)	1.2±0.08	1.3±0.09*	1.2±0.11	1.2±0.08	1.2±0.09	1.2±0.09
骨密度（体幹）(g/cm^2)	0.9±0.06	0.9±0.07	0.9±0.08	0.9±0.06	0.9±0.07	0.9±0.06
骨密度（全身）(g/cm^2)	1.12±0.06	1.16±0.06*	1.15±0.07	1.14±0.06	1.14±0.07	1.13±0.07
$\%BF_{Total\text{-}T}$（%）	32.1±4.7	31.5±4.8	32.8±4.8	31.7±5.5	32.2±4.6	31.3±4.7
$\%BF_{Total\text{-}R}$（%）	30.7±4.5	30.1±4.6	31.4±4.6	30.3±4.5	30.8±4.5	29.9±4.6
$\%BF_{Trunk\text{-}T}$（%）	32.3±5.7	31.7±5.5	33.9±5.7	31.7±5.5	32.9±5.6	30.7±5.2
$\%BF_{Trunk\text{-}R}$（%）	31.3±5.5	30.7±5.3	32.8±5.4	30.8±5.3	31.9±5.4	29.7±5.1
$\%BF_{Android\text{-}T}$（%）	34.9±7.2	34.5±6.6	37.1±6.2	34.3±7.0	35.8±7.0	33.3±6.6
$\%BF_{Android\text{-}R}$（%）	34.4±7.1	33.9±6.5	36.5±6.1	33.8±6.9	35.2±6.9	32.8±6.5
$\%BF_{IAAT\text{-}T}$（%）	27.5±5.8	27.0±5.7	30.1±5.5	26.8±5.6	28.4±5.8	25.8±5.1
体幹－全身脂肪比	0.48±0.03	0.48±0.04	0.49±0.03	0.47±0.04	0.49±0.04	0.47±0.03*
下肢－全身脂肪比	0.39±0.03	0.39±0.03	0.37±0.03	0.39±0.03*	0.38±0.03	0.40±0.03*
四肢－体幹脂肪比	1.02±0.14	1.01±0.17	0.95±0.13	1.03±0.15	0.98±0.15	1.07±0.14*
アンドロイド－ガイノイド脂肪比	0.83±0.12	0.84±0.12	0.90±0.09	0.82±0.12*	0.86±0.12	0.80±0.12

*多型間で $p<0.05$ 水準で有意差が存在。
**多型間で $p<0.01$ 水準で有意差が存在。

遺伝子型ごとの DXA から得られた体組成項目と肥満判定指標の関係を表 6a-c に示す。β3AR 遺伝子では $\%BF_{Total\text{-}R}$ に対する BMI と AHtR の陰性適中度が W/R 群でそれぞれ23名中16名（69.6%）と21名中15名（71.4%）であったのに対し，W/W 群ではそれぞれ39名中17名（43.6%）と16名（41.0%）と有意（$p<0.05$）に低かった。皮脂厚（Sum2SF と Sum8SF）では陽性および陰性適中度に遺伝子型の間で有意差は見られなかったが，遺伝子型に関わらず皮脂厚が多い者ほど%BF が 30%を超えており，結果として被験者の分布比率に有意差（$p<0.05$ もしくは $p<0.01$）が見られた。敏感度と特異度は遺伝子型に関係なく BMI と AHtR では低い敏感度と高い特異度，皮脂厚では高い敏感度と特異度を示し，有意差は見られなかった。

UCP1 遺伝子では $\%BF_{Total\text{-}T}$ に対する全ての肥満判定指標の陰性適中度が A アレル群では52名中25名（48.1

%）－32 名中 24 名（75.0%）であったのに対し，G/G 群で 11 名中 1 名（9.1%）－5 名中 1 名（20.0%）と有意に低かった（$p<0.05$ もしくは $p<0.01$）。また G/G 群では Sum2SF で基準値以下であった者の 62.5－75.0%が %BF$_{Total\text{-}R}$ や %BF$_{Trunk\text{-}R}$，そして %BF$_{IAAT\text{-}T}$ で 30.0%以上（陰性適中率が 25.0－37.5%）であり，A アレル群の 11.1－30.6%（陰性適中率 69.4－88.9%）と比べて高頻度（$p<0.05$）であった。同様の傾向は Sum8SF と %BF$_{Trunk\text{-}T}$ と %BF$_{Trunk\text{-}R}$，そして %BF$_{IAAT\text{-}T}$ の関係でも観察され（%BF$_{Trunk}$ では $p<0.05$，%BF$_{IAAT\text{-}T}$ では $p<0.01$），G/G 群では体脂肪率が高くとも皮脂厚に反映されない可能性が示唆された。さらに，A アレル群では %BF$_{IAAT\text{-}T}$ 以外の項目では，偽陽性と判断される被験者が殆ど存在せず，肥満判定指標内での分布比率が有意（$p<0.05$ もしくは $p<0.01$）に異なっていた。遺伝子型間の違いが特に顕著であった %BF$_{IAAT\text{-}T}$ では，Sum2SF

表 5．遺伝子型による肥満の発現率（%）

	%BF$_{Total\text{-}T}$		%BF$_{Total\text{-}R}$		%BF$_{Trunk\text{-}T}$		%BF$_{Trunk\text{-}R}$		%BF$_{Android\text{-}T}$		%BF$_{Android\text{-}R}$		%BF$_{IAAT\text{-}T}$	
	＜30%	30%≦	＜30%	30%≦	＜30%	30%≦	＜30%	30%≦	＜30%	30%≦	＜30%	30%≦	＜30%	30%≦
								β3AR						
W/W	33.3	66.7	37.8	62.2	33.3	66.7	37.8	62.2	24.4	75.6	24.4	75.6	64.4	35.6
W/R	42.9	57.1	60.7	39.3	39.3	60.7	39.3	60.7	28.6	71.4	28.6	71.4	67.9	32.1
								UCP1						
G/G	7.7	92.3*	38.5	61.5	15.4	84.6	15.4	84.6	7.7	92.3	7.7	92.3	46.2	53.8
A アレル	42.6	57.4	47.5	52.5	39.3	60.7	42.6	57.4	29.5	70.5	29.5	70.5	68.9	31.1
								AGT						
T/T	33.3	66.7	43.8	56.3	31.3	68.8	31.3	68.8	25.0	75.0	25.0	75.0	54.2	45.8*
T/M	41.7	58.3	50.0	50.0	41.7	58.3	50.0	50.0	25.0	75.0	25.0	75.0	83.3	16.7

*多型間における肥満者の発現率に $p<0.05$ 水準で有意差が存在。

表 6．遺伝子型による体組成と肥満判定指標との関連（人数）

a）β3AR §

		%BF$_{Total\text{-}T}$		%BF$_{Total\text{-}R}$		%BF$_{Trunk\text{-}T}$		%BF$_{Trunk\text{-}R}$		%BF$_{Android\text{-}T}$		%BF$_{Android\text{-}R}$		%BF$_{IAAT\text{-}T}$	
		＜30%	30%≦	＜30%	30%≦	＜30%	30%≦	＜30%	30%≦	＜30%	30%≦	＜30%	30%≦	＜30%	30%≦
β3AR									BMI						
W/W	＜23kg/m^2	15	24	17†	22	15	24	17	22	11	28	11	28	27	12
	23kg/m^2≦	0	6	0	6	0	6	0	6	0	6	0	6	2	4
W/R	＜23kg/m^2	12	11*	16	7	11	12	11	12	8	15	8	15	16	7
	23kg/m^2≦	0	5	1	4	0	5	0	5	0	5	0	5	3	2
									Sum2SF						
W/W	＜35mm	15	12**	17	10**	15	12**	17	10**	11	16**	11	16**	21	6*
	35mm≦	0	18	0	18	0	18	0	18	0	18	0	18	8	10
W/R	＜35mm	11	6**	14	3**	10	7*	10	7*	8	9**	8	9**	13	4
	35mm≦	1	10	3	8	1	10	1	10	0	11	0	11	6	5
									Sum8SF						
W/W	＜141.6mm	15	8**	16	7**	14	9**	16	7**	11	12**	11	12**	19	4**
	141.6mm≦	0	22	1	21	1	21	1	21	0	22	0	22	10	12
W/R	＜141.6mm	10	4**	13	1**	10	4**	10	4**	8	6**	8	6**	12	2
	141.6mm≦	2	12	4	10	1	13	1	13	0	14	0	14	7	7
									AHtR						
W/W	＜0.5	14	25	16†	23	14	25	16	23	10	29	10	29	28	11*
	0.5≦	1	5	1	5	1	5	1	5	1	5	1	5	1	5
W/R	＜0.5	12	9*	15	6	11	10*	11	10*	8	13	8	13	16	5
	0.5≦	0	6	2	4	0	6	0	6	0	6	0	6	2	4

*遺伝子型ごとの肥満判定指標で体組成項目を基準とした人数分布に $p<0.05$ 水準で有意差が存在。
**遺伝子型ごとの肥満判定指標で体組成項目を基準とした人数分布に $p<0.01$ 水準で有意差が存在。
†遺伝子型間の適中度（陽性もしくは陰性）に $p<0.05$ 水準で有意差が存在。
§ W/W 群 45 名，W/R 群 28 名。

b）UCP1 §

		%BF Total-T		%BF Total-R		%BF Trunk-T		%BF Trunk-R		%BF Android-T		%BF Android-R		%BF IAAT-T	
		＜30%	30%≦	＜30%	30%≦	＜30%	30%≦	＜30%	30%≦	＜30%	30%≦	＜30%	30%≦	＜30%	30%≦
UCP1								BMI							
G/G	＜23kg/m²	1 †	10	4	7	2	9	2	9	1	10	1	10	5	6
	23kg/m²≦	0	2	1	1	0	2	0	2	0	2	0	2	1	1
Aアレル	＜23kg/m²	26	26**	29	23**	24	28**	26	26**	18	34*	18	34*	38	14
	23kg/m²≦	0	9	0	9	0	9	0	9	0	9	0	9	4	5
								Sum2SF							
G/G	＜35mm	1 ‡	7	3 †	5	2	6	2 †	6	1	7	1	7	2 ‡	6
	35mm≦	0	5	2	3	0	5	0	5	0	5	0	5	4	1##
Aアレル	＜35mm	25	11**	28	8**	23	13**	25	11**	18	18**	18	18**	32	4**
	35mm≦	1	24	1	24	1	24	1	24	0	25	0	25	10	15
								Sum8SF							
G/G	＜141.6mm	1 †	4	2#	3	1 †	4	1 †	4	1	4	1	4	1 ‡, #	4
	141.6mm≦	0	8	3	5	1	7	1	7	0	8	0	8	5	3#
Aアレル	＜141.6mm	24	8**	27	5**	23	9**	25	7**	18	14**	18	14**	30	2**
	141.6mm≦	2	27	2	27	1	28	1	28	0	29	0	29	12	17
								AHtR							
G/G	＜0.5	1 †	8	3	6	2	7	2	7	1	8	1	8	4#	5
	0.5≦	0	4	2	2	0	4	0	4	0	4	0	4	2	2
Aアレル	＜0.5	25	27	28	24*	23	29	25	27	17	35	17	35	40	12**
	0.5≦	1	7	1	7	1	7	1	7	1	7	1	7	1	7

*遺伝子型ごとの肥満判定指標で体組成項目を基準とした人数分布に $p<0.05$ 水準で有意差が存在。
**遺伝子型ごとの肥満判定指標で体組成項目を基準とした人数分布に $p<0.01$ 水準で有意差が存在。
†遺伝子型間の適中度（陽性もしくは陰性）に $p<0.05$ 水準で有意差が存在。
‡遺伝子型間の適中度（陽性もしくは陰性）に $p<0.01$ 水準で有意差が存在。
#遺伝子型間の敏感度もしくは特異度に $p<0.05$ 水準で有意差が存在。
##遺伝子型間の敏感度もしくは特異度に $p<0.01$ 水準で有意差が存在。
§G/G 群 13 名，Aアレル群 61 名。

c）AGT §

		%BF Total-T		%BF Total-R		%BF Trunk-T		%BF Trunk-R		%BF Android-T		%BF Android-R		%BF IAAT-T	
		＜30%	30%≦	＜30%	30%≦	＜30%	30%≦	＜30%	30%≦	＜30%	30%≦	＜30%	30%≦	＜30%	30%≦
AGT								BMI							
T/T	＜23kg/m²	16	24*	20	20	15	25*	15	25*	12	28	12	28	23 †	17
	23kg/m²≦	0	8	1	7	0	8	0	8	0	8	0	8	3	5
T/M	＜23kg/m²	10	12	12	10	10	12	12	10	6	16	6	16	19	3
	23kg/m²≦	0	2	0	2	0	2	0	2	0	2	0	2	1	1
								Sum2SF							
T/T	＜35mm	16	12**	20	8**	15	13**	15	13**	12	16**	12	16**	20	8**
	35mm≦	0	20	1	19	0	20	0	20	0	20	0	20	6 †	14
T/M	＜35mm	9	6*	10	5	9	6*	11	4**	6	9*	6	9*	13	2
	35mm≦	1	8	2	7	1	8	1	8	0	9	0	9	7	2
								Sum8SF							
T/T	＜141.6mm	15	8**	18	5**	14	9**	14	9**	12	11**	12	11**	18	5**
	141.6mm≦	1	24	3	22	1	24	1	24	0	25	0	25	8 †	17
T/M	＜141.6mm	9	4**	10	3**	9	4**	11	2**	6	7*	6	7*	12	1
	141.6mm≦	1	10	2	9	1	10	1	10	0	11	0	11	8	3
								AHtR							
T/T	＜0.5	16	23*	20	19	15	24*	15	24*	12	27	12	27	24 †	15*
	0.5≦	0	8	1	7	0	8	0	8	0	8	0	8	1	7
T/M	＜0.5	9	11	10	10	9	11	11	9	5	15	5	15	18	2
	0.5≦	1	3	2	2	1	3	1	3	1	3	1	3	2	2

*遺伝子型ごとの肥満判定指標で体組成項目を基準とした人数分布に $p<0.05$ 水準で有意差が存在。
**遺伝子型ごとの肥満判定指標で体組成項目を基準とした人数分布に $p<0.01$ 水準で有意差が存在。
†遺伝子型間の適中度（陽性もしくは陰性）に $p<0.05$ 水準で有意差が存在。
‡遺伝子型間の適中度（陽性もしくは陰性）に $p<0.01$ 水準で有意差が存在。
#遺伝子型間の敏感度もしくは特異度に $p<0.05$ 水準で有意差が存在。
##遺伝子型間の敏感度もしくは特異度に $p<0.01$ 水準で有意差が存在。
§T/T 群 48 名，T/M 群 24 名。

の敏感度がAアレル群では78.9％であったのに対し，G/G群では14.3％と有意に低く（$p<0.01$），Sum8SFでは敏感度および特異度両方でAアレル群がG/G群よりも高かった（敏感度：G/G群＝42.9％，Aアレル群＝89.5％；特異度：G/G群＝16.7％，Aアレル群＝71.4％。共に$p<0.05$）。同様に，AHtRでも％$BF_{IAAT\text{-}T}$に対する特異度がAアレル群では97.6％だったのに対し，G/G群では66.7％と有意に低かった（$p<0.05$）。またSum8SFは％$BF_{IAAT\text{-}T}$以外にも全身の体脂肪率を示す％$BF_{Total\text{-}R}$に対する特異度がAアレル群で93.1％，G/G群で40.0％であり，皮脂厚を用いた肥満判定の有効性がUCP1の遺伝子型によって影響される可能性が示唆された。

AGT遺伝子は，β3AR遺伝子と同様にBMIとAHtRが類似した傾向を示した。特に％$BF_{IAAT\text{-}T}$で偽陰性の割合がT/T群のBMIで40名中17名，AHtRで39名中15名と多く存在していたため，結果として陰性適中率がBMIで57.5％，AHtRで61.5％とT/M群のBMI陰性適中率86.4％（22名中19名）とAHtR陰性適中率90.0％（20名中18名）より有意（$p<0.05$）に低かった。反対に，皮脂厚ではT/T群の真陽性の割合がSum2SFで20名中14名，Sum8Sfで25名中17名とT/M群の9名中2名と11名中3名よりも多かったため，陽性適中率が有意に高かった（Sum2SF：T/T群＝70.0％，T/G群＝22.2％，Sum8SF：T/T群＝68.0％，T/M群＝27.3％。$p<0.05$）。肥満判定指標の敏感度と特異度には遺伝子型間で違いは観察されなかった。

考　　察

本研究は，DXAからの詳細な体組成測定をもちいて倹約遺伝子の多型が肥満を引き起こす危険や，脂肪分布に及ぼす影響を検討することを目的とした。β3AR遺伝子では，W/W型，W/R型，R/R型の頻度はそれぞれ67％，27％，5％と報告している研究がある[40]。しかし同規模の日本人被験者（n＝65）を対象とした研究では，W/W型の頻度が60.0％[41]と本研究で観察された頻度（60.8％）と同程度であった。またAGT遺伝子のT/T型，T/M型，M/M型の頻度はそれぞれ68.0％，30.0％，1.0％と報告されており[40]，本研究と同程度の頻度であったことから，これらの遺伝子型については比較的少ない被験者数であっても妥当な結果が得られたものと考えられる。それに対し，UCP1遺伝子ではG/G型の頻度は24.0％～27.5％と報告されており[42, 43]，本研究から得られた17.6％よりも高かった。しかし，上半身や内臓脂肪との関わりが示唆されたUCP1遺伝子のG/G型が他の研究で多く報告されていることは，我が国における肥満や関連する疾患への影響が現実にはさらに大きい可能性が考えられる。

遺伝子型と身体計測および体組成値との関連について，β3ARではウエスト囲には違いがあったもののBMIには違いは見られなかった。この結果はβ3ARの遺伝子型でBMIやウエスト囲に違いを報告している先行研究と異なっていた[44]一方，中年男性を対象に2,000人を超える大規模サンプルで実施した研究結果と同様であった[45]。しかし脂肪量には遺伝子型で違いが無く，またW/R群はW/W群と比べて体幹部の筋量，さらに全身の骨量も多かったため，本研究の対象者である若年女性において，ウエスト囲が大きいことが即ち過剰な脂肪の蓄積によるものではないことを示唆している。褐色脂肪内のミトコンドリアにおけるエネルギー代謝に関与しているUCP1遺伝子では，遺伝子型で身体計測や体組成値に違いは無かったが，G/G型はAアレル群よりも上半身に脂肪が蓄積していた。Yoneshiroら[32]は，30歳以下の集団ではUCP1およびβ3ARの遺伝子型でCTから得られた皮下脂肪面積と内臓脂肪面積に違いは無いと報告しているが，本調査ではUCP1のG/G型で内蔵型肥満となる危険が示唆された。これは，体組成の測定方法としてCTスキャンによる断面図から内臓脂肪面積のみを検討した先行研究に対し，本研究では部位別の脂肪組織量を計測できるDXAを用いたため，各部位の脂肪分布を多角的に検証できた結果と考えられる。同様に，AGT遺伝子も身体計測値には遺伝子型で違いは見られなかったが，T/T群で体幹部に脂肪が蓄積しやすい事が示された。特に％$BF_{IAAT\text{-}T}$を基準にした肥満者の発現率がT/M群より多く，T/T群は内蔵型肥満になる危険が高いことが示唆された。この結果は，CTによる内臓脂肪面積で遺伝子型間に違いは見られなかったものの，T/T型が内臓脂肪と大きく関連している可能性を報告したTakakuraらの研究[30]と類似している。先行研究[30]で内臓脂肪面積に遺伝子型間の違いが見られなかった理由として，中高年女性を対象としていたため，加齢による脂肪増加の影響が挙げられる。

個人が持つ遺伝子型が脂肪分布に影響する可能性があるため，本研究では肥満の診断に利用されている肥満判定指標の陽性および陰性適中度や，体脂肪率を基準とした敏感度と特異度も併せて検証した。その結果，β3AR遺伝子では％$BF_{Total\text{-}T}$に対するBMIとAHtRによる陰性適中度がW/W群で低かった。また，AGT遺伝子では％$BF_{IAAT\text{-}T}$に対してBMIおよびAHtRの陰性適中度がT/T群で低い反面，Sum2SFとSum8SFの陽性適中度がT/M群で低かった。これは個人が持つ遺伝子型によって，基準とする体脂肪率の項目と用いる肥満判定指標の関係が異なるため，肥満判定の妥当性に違いが生じる可能性を示唆している。同様にUCP1でも％$BF_{Total\text{-}T}$を基準とした際，本研究で用いた全ての指標でG/G群はAアレル群と比べて低い陰性適中度であった。さらに，皮脂厚は体幹部の脂肪率を示す％$BF_{Trunk\text{-}R}$および％$BF_{IAAT\text{-}T}$に対して低い陰性適中度を示し，β3AR遺伝子のW/W型，AGT遺伝子のT/T型，そしてUCP1遺伝子のG/G型では，検討した肥満判定指標で非肥満と判定されても高い体脂肪率を持っている可能性が比較した遺伝子型よりも高いと考えられる。また本研究では，遺伝子型や体組成項目に関わらずBMIとAHtRは低い

敏感度と高い特異度であったのに対し，皮脂厚は高い敏感度と特異度を示した。これは，BMI など世界中で広く用いられている肥満判定指標は皮脂厚と比べて適切に体組成を反映していないことを示しており，遺伝子の問題ではない。その一方で，UCP1 遺伝子では％$BF_{IAAT\text{-}T}$に対する皮脂厚の敏感度が遺伝子型で顕著に異なっていた。これは G/G 型は脂肪が主に内臓に蓄積されるため，皮脂厚による肥満判定が難しい可能性が示唆された。

本研究は倹約遺伝子の多型による肥満の危険と脂肪分布の違いについて検討した。β3AR 遺伝子では筋量や骨量に遺伝子型による違いが観察されたのに対し，UCP 1 遺伝子と AGT 遺伝子では脂肪分布に違いが観察された。この結果，個人が持つ遺伝子型は肥満判定指標によるスクリーニングにも影響を及ぼす可能性が示唆された。CT スキャンを用いた先行研究[30, 32]と異なり，本研究では DXA を用いて四肢や体幹部など各身体部位への脂肪分布への影響を明らかにした。この遺伝子型による脂肪分布が身体計測からの肥満判定指標に及ぼす影響を示した研究はこれまでに見つかっていないため，本研究結果は個人の遺伝子型を考慮したテーラーメイド健康診断やヘルスプロモーションの立案の参考となりうる。

本研究の限界点と今後の課題として，被験者数が少なかったことによる結果の妥当性と，脂肪分布に影響を及ぼす可能性のある倹約遺伝子の多型を複数保有する事の相乗効果を検証することはできなかったことが挙げられる。本研究が遺伝子型毎の肥満判定指標による適中率や，これら肥満判定指標の敏感性や特異度について初めての報告となる。そのため結果の妥当性については今後の課題となるが，少なくとも本研究から得られた各遺伝子型の割合が先行研究と同等であったことから，算出した的中率や敏感性，妥当性についても同等の結果が得られる可能性がある。さらに，本結果では遺伝子型によって異なる組織や領域と関連を示した。領域値では筋組織量，脂肪組織量に加えて骨組織量を考慮しているため，今後は遺伝子型の骨組織への関与についても調査が望ましい。そして，男性や幅広い年齢層を対象にすることによって，遺伝子型と性別，そして加齢による肥満への影響についても調査が求められる。

謝　　辞

本研究は日本学術振興会（JSPS）科研費（研究活動スタート支援）22890188 の助成を受け実施された。

参 考 文 献

1) Caballero B: The global epidemic of obesity: an overview. Epidemiologic Reviews. 2007; **29**: 1-5.
2) Bouchard C: Heredity and the path to overweight and obesity. Med Sci Sports Exerc. 1991; **23**: 285-291.
3) Arsenault BJ, Beaumont EP, Després JP, *et al.*: Mapping body fat distribution: a key step towards the identification of the vulnerable patient? Annals of Medicine. 2012; **44**: 758-772.
4) Müller-Riemenschneider F, Reinhold T, Berghöfer A, *et al.*: Health-economic burden of obesity in Europe. European Journal of Epidemiology 2008; **23**: 499-509.
5) Wang YC, McPherson K, Marsh T, *et al.*: Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. Lancet. 2011; **378**: 815-825.
6) Lobstein T, Baur L, Uauy R, *et al.*: Obesity in children and young people: a crisis in public health. Obes Rev. 2004; **5**: 4-85.
7) WHO: Prioritizing areas for action in the field of population-based prevention of childhood obesity. Geneva; 2012.
8) WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva; 2000. Report No.: 894.
9) Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, *et al.*: Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. Br Med J. 2000; **320**: 1240-1245.
10) Cole TJ, Lobstein T: Extended international（IOTF）body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. Pediatric Obesity. 2012; **7**: 284-294.
11) Eknoyan G: Adolphe Quetelet（1796-1874）- the average man and indices of obesity Nephrol Dial Transplant. 2008; **23**: 47-51.
12) Lopez-Miranda J, Perez-Martinez P: It is time to define metabolically obese but normal-weight（MONW）individuals. Clin Endocrinol. 2013.
13) Thomas EL, Frost G, Taylor-Robinson SD, *et al.*: Excess body fat in obese and normal-weight subjects. Nutr Res Rev. 2012; **25**: 150-161.
14) Deurenberg P, Yap M, van Staveren WA: Body mass index and percent body fat: a meta analysis among different ethnic groups. Int J Obes. 1998; **22**: 1164-1171.
15) Deurenberg P, Deurenberg-Yap M, Guricci S: Asians are different from Caucasians and from each other in their body mass index/body fat per cent relationship. Obes Rev. 2002; **3**: 141-146.
16) Kanazawa M, Yoshiike N, Osaka T, *et al.*: Criteria and classification of obesity in Japan and Asia-Oceania. Asia Pac J Clin Nutr. 2002; **11**: S732-S737.
17) Kagawa M, Kerr D, Uchida H, *et al.*: Differences in the relationship between BMI and percentage body fat between Japanese and Australian-Caucasian young men. Br J Nutr. 2006; **95**: 1002-1007.
18) Kagawa M, Uenishi K, Kuroiwa C, *et al.*: Is the BMI cut-off level for Japanese females for obesity set too high? - A consideration from body composition perspective. Asia Pac J Clin Nutr. 2006; **15**: 502-507.
19) WHO expert consultation: Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. Lancet. 2004; **363**: 157-163.
20) Kagawa M, Hills AP, Binns CW: The usefulness of the waist-to-height ratio to predict trunk fat accumulation in Japanese and Australian Caucasian young males living in Australia. Int J Body Compos Res. 2007; **5**: 57-63.
21) Kadowaki T, Sekikawa A, Murata K, *et al.*: Japanese men have larger areas of visceral adipose tissue than Caucasian men in the same levels of waist circumference in a population-based study. Int J Obes. 2006; **30**: 1163-1165.

22) Tanaka S, Horimai C, Katsukawa F: Ethnic differences in abdominal visceral fat accumulation between Japanese, African-Americans, and Caucasians: a meta-analysis. Acta Diabetol. 2003; **40**: S302-S304.

23) Camhi SM, Bray GA, Bouchard C, *et al.*: The relationship of waist circumference and BMI to visceral, subcutaneous, and total body fat: sex and race differences. Obesity (Silver Spring). 2011; **19**: 402-408.

24) Berentzen TL, Ängquist L, Kotronen A, *et al.*: Waist circumference adjusted for body mass index and intra-abdominal fat mass. PLoS One. 2012; **7**: e32213.

25) Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, *et al.*: A Common Variant in the FTO Gene Is Associated with Body Mass Index and Predisposes to Childhood and Adult Obesity. Science. 2007; **316**: 889-894.

26) Haupt A, Thamer C, Machann J, *et al.*: Impact of variation in the FTO gene on whole body fat distribution, ectopic fat, and weight loss. Obesity. 2008; **16**: 1969-1972.

27) Peng S, Zhu Y, Xu F, *et al.*: FTO gene polymorphisms and obesity risk: a meta-analysis. BMC Med. 2011; **9**.

28) Del Mar Gonzalez-Barroso M, Ricquier D, Cassard-Doulcier AM: The human uncoupling protein-1 gene (UCP1): present status and perspectives in obesity research. Obes Rev. 2000; **1**: 61-72.

29) Tsunekawa K, Yanagawa Y, Aoki T, *et al.*: Association between accumulation of visceral fat and the combination of β3 adrenergic receptor Trp64Arg, β2 adrenergic receptor Arg16Gly and uncoupling protein 1 -3826A>G polymorphisms detected by Smart Amplification Process 2. Endocr J. 2011; **58**: 1079-1086.

30) Takakura Y, Yoshida T, Yoshioka K, *et al.*: Angiotensinogen gene polymorphism (Met235Thr) influences visceral obesity and insulin resistance in obese Japanese women. Metabolism. 2006; **55**: 819-824.

31) Weisinger RS, Begg DP, Chen N, *et al.*: The problem of obesity: is there a role for antagonists of the renin-angiotensin system? Asia Pac J Clin Nutr. 2007; **16**: 359-367.

32) Yoneshiro T, Ogawa T, Okamoto N, *et al.*: Impact of UCP1 and β3AR gene polymorphisms on age-related changes in brown adipose tissue and adiposity in humans. Int J Obes. 2012.

33) Marfell-Jones M, Olds T, Stewart A, *et al.*: International standards for anthropometric assessment (revised 2006). 2 ed: The International Society for the Advancement of Kinanthropometry 2006.

34) Gore C, Norton K, Olds T, *et al.*: Accreditation in anthropometry: an Australian model. In: Norton K, Olds T, eds. *Anthropometrica*. Sydney: University of New South Wales Press 1996: 395-411.

35) Hill AM, LaForgia J, Coates AM, *et al.*: Estimating abdominal adipose tissue with DXA and anthropometry. Obesity. 2007; **15**: 504-510.

36) Huenemann RL, Hampton MC, Shapiro LR, *et al.*: Adolescent food practices associated with obesity. Fed Proc. 1966; **25**: 4-10.

37) Wilmore JH, Buskirk ER, DiGirolamo M, *et al.*: Body composition-a round table-. Phys Sportsmed. 1986; **14**: 144-162.

38) Kagawa M, Byrne NM, Hills AP: Comparison of body fat estimation using waist to height ratio (WHtR) using different "waist" measurements in Australian adults. Br J Nutr. 2008; **17**: 1-7.

39) Kagawa M, Uenishi K, Mori M, *et al.*: Obesity screening for young Japanese males and females using skin fold measurements: the classification revisited. Asia Pac J Clin Nutr. 2010; **19**: 289-293.

40) Sasaki M, Yamada K, Namba H, *et al.*: Angiotensinogen gene polymorphisms and food-intake behavior in young, normal female subjects in Japan. Nutrition. 2013; **29**: 60-65.

41) Nakashima H, Omae K, Nomiyama T, *et al.*: Beta-3-adrenergic receptor Trp64Arg polymorphism: does it modulate the relationship between exercise and percentage of body fat in young adult Japanese males? Environ Health Prev Med. 2013; **18**: 323-329.

42) Nakano T, Shinka T, Sei M, *et al.*: A/G heterozygote of the A-3826G polymorphism in the UCP-1 gene has higher BMI than A/A and G/G homozygote in young Japanese males. J Med Invest. 2006; **53**: 218-222.

43) Kotani K, Fujiwara S, Tsuzaki K, *et al.*: The Association Between the Uncoupling Protein-1 Gene A-3826G Polymorphism and High-density Lipoprotein Cholesterol in A General Japanese Population: A Consideration of the Obesity Status. J Clin Med Res. 2011; **3**: 319-324.

44) Mirrakhimov AE, Kerimkulova AS, Lunegova OS, *et al.*: An association between TRP64ARG polymorphism of the B3 adrenoreceptor gene and some metabolic disturbances. Cardiovasc Diabetol. 2011; **10**.

45) O'Dell SD, Bolla MK, Miller GJ, *et al.*: W64R mutation in beta-3-adrenergic receptor gene and weight in a large population sample. Int J Obes. 1998; **22**: 377-379.