

博士（栄養学）学位論文

肥満関連遺伝子多型がメタボリックシンドローム諸指標に及ぼす影響
－軽度肥満を持つ日本人女性における短期介入と介入後長期追跡－

*Effects of Obesity-Related Genetic Polymorphisms on the
Indices of Metabolic Syndrome of Slightly Obese Japanese Women During
Short Term Intervention and Long-Term Follow-Up.*

2009 年

指導教員 香川 靖雄 教授

氏名 平井 千里

HIRAI, Chisato

女子栄養大学

目 次

序論	1
1. メタボリックシンドロームの遺伝因子と環境因子	1
2. 肥満とメタボリックシンドローム	2
3. メタボリックシンドロームの発生機序におけるインスリン抵抗性	3
4. アディポカインの肥満への影響	4
5. 肥満における炎症マーカーの影響	6
6. 肥満とプロヒビチン 2 の関係	7
7. エストロゲンと摂食との関係	8
8. 肥満における遺伝子多型の影響	9
方法	11
1. 対象者	11
2. 栄養クリニック・ヘルシーダイエットコース(減量コース)のプログラム	12
3. 検査項目	13
4. 統計学的処理	15
結果	16
1. 多型頻度	16
2. 基礎データ	16
3. 最近 4 年間のクリニック受講者の 6 ヶ月間の身体計測値および 生化学指標の改善状況	17
4. 再健診受講者の 30 年間の追跡調査	21
＜まとめ＞	26
考察	28
1. 多型頻度	28
2. 最近 4 年間のクリニック受講者の 6 ヶ月間の身体計測値および 生化学指標の改善状況	28
3. 再健診受講者の 30 年間の追跡調査	31
4. 各種生化学データと食事摂取の関連性	34
5. 将来の展望	37
＜まとめ＞	39
謝辞	42
論文発表	43
参考文献	44
図表	59

序論

1. メタボリックシンドロームの遺伝因子と環境因子

日本人のメタボリックシンドロームの診断基準は、①必須項目が内臓肥満（ウエスト周囲径が男 > 85cm、女 > 90cm）、②脂質異常：HDL コレステロール低値（< 40mg/dl）かつ／または高トリグリセライド（ ≥ 150 mg/dl）、③正常高値血圧（収縮期血圧 ≥ 130 mmHg かつ／または拡張期血圧 ≥ 85 mmHg）、④高血糖（空腹時血糖値 ≥ 110 mg/dl）のうち①に加えて②③④の2項目以上がある場合と定義されている¹⁾。平成18年度国民栄養調査によれば40歳以上の人口でメタボリックシンドローム該当者は男性25.1%、女性13.4%、同予備軍は男性25.8%、女性8.4%に達した。これらリスクを放置すればやがて動脈硬化から脳卒中、心筋梗塞、高血糖から糖尿病性の腎症や失明になる。しかしながら、メタボリックシンドロームには苦痛がなく、罹患の危険度に個人差が大きいので、単に知識を伝えるだけでは一次予防の成果は上がらない。健康人の段階から遺伝素因を検討し発症を予知することが未来のテーラーメイド栄養学に求められている。

メタボリックシンドロームは一塩基多型（SNP）等の遺伝因子と、栄養・運動等の環境因子が長期間に相互作用して発症する（図1）。遺伝因子の関与は日系人のライフスタイル（居住地）の違いによる糖尿病の有病率の差でも明らかである（図2）²⁾。さらにメタボリックシンドローム発症への遺伝因子の関与は中高年の一卵性双生児と二卵性双生児の兄弟間の発症一致率の有意な差から立証されている（表1）³⁾。それと同時に遺伝因子の等しい一卵性双生児であっても、兄弟間のメタボリックシンドローム関連の各リスクの発症一致度は肥満度、血糖、血圧、脂質異常のいずれのパラメータも50%前後であるから、リスクの高い遺伝因子を持

っていても、遺伝因子に応じた適切な栄養・運動によって予防ができると考えられる。

メタボリックシンドロームは数十年の経過で進展するが、介入後の長期追跡のデータは少ない。1～2 年程度の減量指導が成功する臨床例は多いが、長期追跡の結果は決してよくない。J-LIT (Japan Lipid Intervention Trial)⁴⁾では 6 年間の追跡中にもっとも死亡率が高かったのは食事指導を受けた群でありハザード比は食事指導を受けなかった者の約 3 倍となった。

メタボリックシンドロームは発症に数十年の経過を要するため、数十年にわたって長期追跡を行うことが望ましいが、医師法 24 条によるカルテの保存義務期間は 5 年間であり、それ以上の長期追跡は難しい。さらに、数十年前には遺伝子多型も各種のアディポカインも未知であったが、女子栄養大学栄養クリニックには当時の肥満是正の診療歴があるので、本研究では最新 4 年間の減量コース受講者の減量効果と、過去に栄養クリニックにおける減量コースを受講した者のうち再健診受診を希望した者の遺伝子多型やアディポネクチンを含む再健診を行った⁵⁾⁻⁷⁾。本学栄養クリニックにおける四群点数法による食事指導が短期間だけでなく、長期追跡でも改善しているかどうか注目される。

2. 肥満とメタボリックシンドローム

過栄養と運動不足によって、内臓脂肪の蓄積が進展する。内臓肥満は脂質代謝異常、高血糖、高血圧を引き起こす。これらの疾患が重積するとメタボリックシンドロームとなり、メタボリックシンドロームは心血管イベントを引き起こすリスクファクターとして重要視されている⁸⁾。メタボリックシンドロームのパラメータである内臓脂肪の蓄積、脂質異常症、高血糖、

高血圧の問題点は、個々の代謝異常の程度は軽度であるにも関わらず、重積すると動脈硬化性疾患を発症するリスクが増える。そのため、内臓脂肪の蓄積、脂質異常症、高血糖、高血圧を症状が軽いうちに、動脈硬化性疾患、糖尿病を発症するハイリスクな状態として捉えて早期から治療することが、冠動脈疾患発症や糖尿病を有効に抑制することに結びつくものと期待される。

2005 年には、メタボリックシンドローム診断基準検討委員によるメタボリックシンドロームの診断基準¹⁾が策定され、2008 年 4 月から施行された特定健康診査・特定保健指導⁹⁾でもメタボリックシンドロームと同様、ウエスト周囲径が基準以上であり、高血圧、高中性脂肪血症・低 HDL コレステロール血症、空腹時高血糖を持つ者に対して、保険指導が義務付けられた。

このように、内臓肥満が引き起こすメタボリックシンドロームは近年の日本人における重要な問題のひとつとなっており、様々な対策がとられている。

3. メタボリックシンドロームの発生機序におけるインスリン抵抗性

メタボリックシンドロームの発生機序は、完全には明確になっていないものの、その根底にはインスリン抵抗性が存在すると考えられる。

インスリンは細胞膜上に存在するインスリン受容体と結合し、チロシンキナーゼを活性化し、insulin receptor substrate (IRS) や src homology and collagen (Shc) などの基質たんぱく質のリン酸化を促進する。これらの基質に src homology2 (SH2) 部位を持ついくつかのたんぱく質が結合し phosphatidylinositol-3 (PI-3) キナーゼ経路と、増殖に関する mitogen-activated protein (MAP) キナーゼ経路が活性化される。

PI-3 キナーゼは phosphoinositide-dependent protein kinase 1 (PDK-1)を活性化し、protein kinase B (PKB)や atypical protein kinase C (aPKC)をリン酸化し、これらの活性化を促す。この2つの酵素は細胞内に存在する GLUT4 を含む小胞に作用し、小胞の細胞膜への移行を促進する。この結果、細胞膜上の GLUT4が増加し、ブドウ糖の取り込みを促進する。

インスリンは肝臓においてグリコーゲン合成の促進や分解の抑制、糖新生の抑制作用、筋肉においてブドウ糖取り込みの亢進とグリコーゲン合成の亢進作用、脂肪組織においてブドウ糖取り込みの亢進と脂肪分解の抑制作用を発現し、強力な血糖低下作用をもたらす。

このように、糖代謝のホメオスタシスは主に肝臓による糖新生と筋や脂肪組織などのインスリン依存組織と脳や腎臓などのインスリン非依存組織における糖利用とのバランスによって成り立っている。インスリンはこのホメオスタシスのコントロールを行っているが、インスリン伝達機構のどこかに障害が生じると、インスリン抵抗性が生じる。また、これらのインスリン伝達機構には種々のアディポカインも関与している。さらに、内臓脂肪の蓄積は、炎症性サイトカインを高発現・高分泌し、インスリン抵抗性を誘導する¹⁰⁾¹¹⁾と考えられることから、メタボリックシンドロームには、内臓脂肪の蓄積、アディポカイン、炎症の3つの視点からの検討が必要である。

4. アディポカインの肥満への影響

脂肪細胞は、余剰のエネルギーを中性脂肪として貯蔵するのみでなく、レプチン、アディポネクチン等のアディポカインを分泌している。それらアディポカイン各種の生理活性の役割が注目されており、肥満がインスリン抵抗性を惹起する作用機序にアディポカインは大きな役割を果たしている。

レプチンは、1994 年に遺伝性肥満を持つ ob/ob マウスから肥満の病因遺伝子として同定された代表的なアディポカインである¹²⁾。脂肪細胞から分泌されたレプチンは直接、視床下部に作用して強力な食欲抑制作用をもたらす。正常体重者の場合、男性で 1~3ng/ml、女性 5~10ng/ml¹³⁾であり男女差が認められるが、男女とも脂肪組織におけるレプチン産生と血中レプチン濃度は体脂肪量に比例して増加することが知られている¹⁴⁾。このような点から、レプチンは体脂肪量を反映する優れた生化学指標として注目されている。

アディポネクチンは 244 個のアミノ酸から成るアディポカインであり¹⁵⁾、血清中のアディポネクチン濃度は BMI や内臓脂肪面積と負相関することが知られている¹⁶⁾。また、アディポネクチンは糖尿病¹⁷⁾⁻¹⁹⁾、高血圧、脂質異常症²⁰⁾、心血管疾患²¹⁾²²⁾などの疾患を抑制することも知られている。

アディポネクチンは幼弱脂肪細胞から分泌されるが、高脂肪食によって肥大した脂肪細胞からはアディポネクチンの分泌が低下し、脂肪燃焼がおさえられインスリン抵抗性となる(図 3)。インスリン抵抗性惹起に関わる悪玉アディポカインは多種類存在するが、現在知られているアディポカインのうち、インスリン抵抗性を遮断しうる抗炎症作用を有するアディポカインは、アディポネクチンだけである。

アディポネクチン遺伝子は第 3 染色体長腕の 3q26-3q28 に存在するが、アディポネクチン分泌が障害される変異を持つ者は、高分子量アディポネクチンを形成できず、低アディポネクチン血症および糖尿病を発症する。

アディポネクチンは、血中ではアルブミン結合体の他に、低分子量(3 量体)、中分子量(6 量体)、高分子量(12~18 量体)の 3 つのフォームが存在し⁸⁾²³⁻²⁵⁾、低分子量および中分子量アディポネクチンよりも、高分

子量アディポネクチンの方が BMI と負相関が強く⁸⁾²⁶⁾、血清インスリン濃度やメタボリックシンドロームとも関係が深い。このことから、高分子量アディポネクチンはインスリン抵抗性の抑制に対して、最も有効な指標のひとつであるとされる²⁷⁾²⁸⁾²⁹⁾。

5. 肥満における炎症マーカーの影響

内臓脂肪組織から分泌されるアディポカインには炎症と関連の深い腫瘍壊死因子 α (TNF- α) 等があり、インスリン抵抗性の原因となることは広く知られている。

C-reactive protein (CRP)も脂肪組織から生産されており³⁰⁾、肥満で CRP が増加するのは肥満した白色脂肪組織の炎症反応の反映であるとされる³¹⁾。ヒトの皮下脂肪組織では、肥満に伴って炎症反応の原因となる monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1; 単球走化因子-1) の分泌増加が確認された³²⁾。また、高脂肪食による肥満マウスと遺伝的肥満マウスでは、脂肪組織の MCP-1 の mRNA が増加し、肥満脂肪組織に単球が浸潤しマクロファージとなって炎症反応を起こした。これに対して MCP-1 ノックアウトマウスでは、これら炎症反応に基づくインスリン抵抗性上昇は軽減された³³⁾。

欧米人では健常者であっても肥満者は CRP が高く³⁴⁻³⁶⁾、インスリン抵抗性³⁷⁾との相関が高いことが報告されており、減量によって CRP 値が減少することが知られている³⁸⁾。さらに CRP は、動脈硬化³⁹⁾⁴⁰⁾、心血管イベント⁴¹⁾⁻⁴³⁾との関連も示唆されている。

日本人の先行研究でも内臓肥満と CRP の相関の報告もみられるが⁴⁴⁾⁴⁵⁾、23 名の女性肥満者を高感度 CRP 中央値である 0.08mg/dl で上下 2 群に分けたところ、BMI、体脂肪、皮下脂肪厚のいずれにも有意差

がないという報告もある⁴⁶⁾。

Ridker らは、メタボリックシンドロームに高 CRP 血症が加わると心血管イベントがさらに増加することを示し、CRP 値をウエスト周囲径に代わる指標とすることを提案した⁴³⁾。

わが国のメタボリックシンドロームの判定基準では、内臓脂肪を反映するとされるウエスト周囲径は必須項目である¹⁾⁴⁷⁾。メタボリックシンドロームの判定で内臓肥満が重視される以前には、国民栄養調査の肥満の指標として皮下脂肪厚が永年用いられてきた。また、日本人女性のウエスト周囲径のメタボリックシンドローム判定基準(90cm 以上)は、欧米と異なり男性の基準(85cm 以上)よりも大きく、国際糖尿病連合による欧米人の女性の同基準(80cm)よりも大きい点も検討に値する。また、国際糖尿病連盟(IDF)は2005年(2006年改定)にCRPを今後研究による検討が望ましいメタボリックシンドローム診断項目(Additional metabolic criteria for research)にCRPを加えている⁴⁸⁾が、異論も出ている。

6. 肥満とプロヒビチン 2 の関係

プロヒビチンおよびそのホモログであるプロヒビチン 2 は主にミトコンドリアに局在する多機能性タンパク質⁴⁹⁾であり、下等生物から植物、動物の高等生物まで広く保存されている⁵⁰⁻⁵²⁾。プロヒビチンは遺伝子が 17q21 に存在している32kDa のたんぱく質であり、プロヒビチン 2 は 12p32 に存在する37kDa のたんぱく質⁵²⁾である。プロヒビチンとプロヒビチン 2 は細胞のミトコンドリア内で複合体となって存在しており、一方をノックダウンするともう一方も機能しなくなることも報告されている。近年の研究においてプロヒビチン 2 が抗アポトーシス機能を持つことやミトコンドリアの形態調節に関与していることがわかってきた⁵³⁾。また、プロヒビチンが脂肪細胞の脂肪滴

に存在すること⁵⁴⁾、プロヒビチンが脂肪細胞から分泌されている⁵⁵⁾ことも報告されている。3T3-L1 細胞中ではプロヒビチンは細胞膜に局在しストマチン、HflK/C ドメインなどと相互作用を示す⁵⁶⁾。また、非アルコール脂肪肝 (NASH) を発症した ob/ob マウスの肝臓では、プロヒビチン濃度が低く、肥満者のプロヒビチンの異常発現は脂肪肝のリスクが増加する⁵⁷⁾など、プロヒビチンと脂肪細胞の関連が示唆されているものの、脂肪細胞および肥満とプロヒビチン 2 との関連は明らかではない。

また、プロヒビチン 2 は乳がんの細胞から発見されたたんぱく質でありプロヒビチンは加齢制御⁵⁸⁻⁶⁰⁾にも関与しているとされ、エストラジオール (E2) ターゲット遺伝子を制御することで細胞老化を促進することも知られている⁶¹⁾ことから、プロヒビチン 2 とエストロゲンとの関係も興味深い。

7. エストロゲンと摂食との関係

女性ホルモンであるエストロゲン (エストロン、エストラジオール、エリストリオール) は、女性の健康維持に重要な卵巣－子宮と乳腺への作用に加えて、骨、皮膚、血管、脳、肝臓などで働き様々な作用を発揮する。

また、エストロゲンは骨量の減少を防ぐ作用もあり、骨への選択的エストロゲン受容体作動薬が骨粗しょう症の治療薬として用いられている。

一方、エストロゲンは糖代謝にも関与し、エストロゲンが増加する妊娠後期や低下する閉経期では糖代謝に悪影響を及ぼすことが知られている。3T3-L1 細胞に生理的濃度の E2 (10^{-8} M) を 16 時間前処理するとインスリンによる糖の取り込みは亢進し、 10^{-5} M の高濃度 E2 で処理すると低下する。妊娠後期などの高エストロゲン状態はインスリン抵抗性を惹起する⁶²⁾。

エストロゲンはレプチンと同様に食欲を抑制し、体脂肪量の低下と、エ

エネルギー消費を上昇させる⁶³⁾。視床下部にエストロゲンを注入すると食餌の摂取量と体重が減少し、エストロゲンはレプチン同様に、視床下部で STAT3 を介して食欲の抑制に関与する POMC 遺伝子発現を増加させることで食欲を低下させると考えられており、ひいてはインスリン抵抗性にも関与している。

8. 肥満における遺伝子多型の影響

肥満は、個人の生活習慣と大きく関わっているが、遺伝子多型の違いも大きく関わっている。栄養相談には、各個人に合わせたテーラーメイド栄養学の考え方が重要であり、遺伝子多型の影響も加味しなければならない。

まず、減量に際して気をつけるべき内容は遺伝子多型別に異なると考えられることから、最近の栄養クリニック受講生を対象とし、半年間の減量コース受講中の遺伝子多型を検討した。さらに、遺伝子間の長期間の減量効果の違いを検討するために、過去にクリニックを受講した者を対象として再健診を実施し、対象者が過去に減量コースを受講した際には明らかとなっていなかった遺伝子多型の解析を行った⁵⁾⁶⁾。

対象とした遺伝子多型は、メタボリックシンドロームおよび肥満におけるアディポカインおよび炎症マーカー等の関連を肥満遺伝子である $\beta 3$ アドレナリン受容体 Trp64Arg(rs4994)、アディポカインのひとつであるアディポネクチンの発現調節遺伝子であるアディポネクチン t45g(rs13061862)、およびアディポネクチン g276t(rs5030980)、エストロゲンレセプターと関連が深いとされるプロヒビチン 2 発現調節遺伝子(rs2239168)の4つの一塩基多型(SNP)とした。

$\beta 3$ アドレナリン受容体遺伝子は褐色細胞にもっとも多く存在し、熱生

産を刺激する。また白色脂肪組織においては、内臓脂肪により多く分布し、脂肪分解を促進させる作用を持つ。 $\beta 3$ アドレナリン受容体 Trp64Arg 遺伝子多型の Arg 型を持つ者は持たない者に比べて、肥満しやすく⁶⁴⁾2 型糖尿病のリスクが高い⁶⁵⁾⁶⁶⁾ことが知られ、食事療法による減量が困難であるなど、遺伝子による減量方法を検討する必要があるとされる⁶⁷⁾⁶⁸⁾。

善玉アディポカインであるアディポネクチンにもいくつかの SNP が確認されているが、そのうち、intron2 に存在するアディポネクチン g276t 遺伝子多型は、非糖尿病患者に比べて2型糖尿病患者に g アレルを持つ者が多く、g/g 型は t/t 型に比べて、血中アディポネクチンレベルが 2/3 となる。アディポネクチン g276t 遺伝子多型はアディポネクチンの多型中で日本人の g アレルの頻度が高い。また、exon2 に存在するアミノ酸変異を伴わない SNP であるアディポネクチン t45g 遺伝子多型は、肥満者と非肥満者の変異をもつ者の割合は変わらないともされるが、日本人において g アレルが2型糖尿病と相関するとされる⁶⁹⁻⁷¹⁾。これらのことから、アディポネクチン g276t 遺伝子多型とアディポネクチン t45g 遺伝子多型は日本人における重要な糖尿病のリスク遺伝子であると考えられる。

さらに、プロヒビチン 2 は、3'UTR 領域に含まれている SNP について乳がんとのリスクについての検討がなされている⁷²⁻⁷⁴⁾が、肥満についての検討はなされていない。本研究では exon3 と exon4 の間の intron3 にあるプロヒビチン 2 の一塩基多型である(rs2239168)について検討した。

方法

1. 対象者

1-1. 減量コース受講者

対象者は、女子栄養大学付属機関である栄養クリニックにて食事・運動指導を中心とした減量コースを2004年10月から2008年3月までに受講した中高年女性 87 名とした。対象者には初診後に $\beta 3$ アドレナリン受容体 Trp64Arg とメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 C677T 遺伝子多型の結果を告知している。血中アディポネクチンレベルは男性に比べて女性に高いという性差がある⁷⁵⁾。そのため、男性は性差を考慮して除外したが、女性は高血圧、高血糖、脂質異常の有無にかかわらず選んだ。減量コース受講者の平均年齢は、 55.6 ± 5.9 歳であった。受講前の諸数値は、ウエスト周囲径は 90.3 ± 12.5 cm、BMI の平均は 26.6 ± 5.9 kg/m² であり軽度肥満であった。減量コース受講者は、自らの健康や家族の健康のために健康的な食事バランスを学習する目的で、減量コースを受講した。本研究は、女子栄養大学「ヒトゲノム・遺伝子解析研究」に関する医学倫理委員会の承認(第187-G号、第222-G号)を得た後、対象者全員に書面による同意を受けて実施した。

1-2. 再健診受講者

対象者は、栄養クリニックにて1968年から1998年までに減量コースを受講した者のうち、栄養クリニックの呼びかけによる再健診に参加し、遺伝子および身体計測値、血清生化学検査結果、食事記録などのデータ提供が得られた女性 45 名とした⁵⁾⁶⁾。再健診受診者に男性はいなかった。対象者は高血圧、高血糖、脂質異常の有無にかかわらず選んだ。減量コース受講者の平均年齢は、 55.2 ± 12.1 歳であった。再健診に参加した対象者が減量コースを初めて受講したのは平均 30.3 ± 9.0 年前

であり再健診時の対象者の平均年齢は、 68.8 ± 7.9 歳であった。再健診時の諸数値は、ウエスト周囲径は 95.3 ± 10.8 cm、BMI の平均は 26.2 ± 4.0 kg/m² であった。対象者は軽度肥満を呈しているが、特に治療中の疾患はなく、自らの健康状態を把握する目的で再健診に参加した。

減量コース受講前および受講後の身長、体重および血圧、血糖値、血清脂質（総コレステロール）のデータはカルテを参照した。なお、血糖値は 36 名、総コレステロールは 37 名、中性脂肪は 28 名のみが過去のカルテにデータが残っていたため、過去のデータが得られた者のみで解析を行った⁶⁾。

本研究は、女子栄養大学「ヒトゲノム・遺伝子解析研究」に関する医学倫理委員会の承認（第 187-G 号、第 222-G 号）を得た後、対象者全員に書面による同意を受けて実施した。

2. 栄養クリニック・ヘルシーダイエットコース（減量コース）のプログラム

本研究の対象者が受講した四群点数法を主体とした食事指導と運動指導によるプログラムは約 6 ヶ月間のプログラムであるが、はじめは毎週 1 回実施して知識を身につけた後、次第に間隔を長くして対象者が一人で実践できるようにすることを目的としている。

プログラム実施時は毎回 10-15 人を 1 グループとした集団指導と個別指導を行う。集団指導の内容は、専門の管理栄養士による食品や栄養素の説明、食事記録の書き方、四群点数法による食事の摂り方の指導⁷⁾、手本となる昼食の提供、外食の選び方、クッキングレッスン、専門の体操講師による個人にあわせた運動指導などであり、個別指導は、担当の管理栄養士による栄養相談、医師からの遺伝子多型の違いによる食事や栄養摂取方法の指導などである。

3. 検査項目

3-1. 身体所見

身体所見は身長、体重、体脂肪量（インピーダンス法：TANITA TBF-102）、ウエスト周囲径などの身体計測、血圧の測定、DEXA による骨密度の測定を行った。

身体計測は、ウエスト周囲径はメジャーによる測定を行い、皮脂厚はキャリパー法にて測定を行った。測定は、早朝空腹時に被験者が上半身に衣服を身につけていない状態で、一人の測定者が行い、測定者間による誤差が生じないように考慮した。

3-2. 血清生化学検査

早朝空腹時採血による血清一般生化学検査（SRL に分析を依頼）、サンドイッチ ELISA 法（Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay）を用いたキット試薬による総アディポネクチン濃度（ヒトアディポネクチン ELISA キット：大塚製薬）、高分子量アディポネクチン（ヒト多量体アディポネクチン分別測定キット：積水メディカル株式会社（旧第一化学薬品））、C-reactive protein（CRP）（Human C-Reactive Protein（CRP）ELISA KIT：Cat.No.1000 ALPHA DIAGNOSTIC）、リポ蛋白リパーゼ（LPL）（LPL エライザー「第一」：第一化学薬品株式会社）、総アディポネクチン（ヒトアディポネクチン ELISA キット：大塚製薬）、レプチン（Human Leptin 測定キット：IBL）、コレステロールエステル輸送タンパク質（CETP）（CETP エライザー「第一」）の測定を行った。

臨床検査で使用される CRP には通常の CRP と高感度 CRP の 2 種類があるが、主な違いは検出閾値である。臨床検査では、通常の CPR は 0.1mg/dl が検出限界であり、一般にラテックス凝集比濁法で測定される

高感度 CRP は 0.01mg/dl が検出限界とされている。本研究で用いたサンドイッチ ELISA 法は検出限界が 0.35ng/ml とラテックス凝集比濁法よりも感度が高い。また、ELISA を用いた値を、高感度 CRP として表記している先行研究⁷⁷⁾もあることから、本研究で検討した CRP 値は高感度 CRP 値に準ずる値であると考えられる。しかし、ラテックス凝集比濁法とは異なる方法を用いていることから、本文中には CRP 値として示した。

3-3. 遺伝子多型の判定

遺伝子多型の解析に用いた DNA は株式会社 SRL に依頼し、EDTA 凝固阻止剤で凝固阻止した全血から抽出した後、PCR-RFLP 法 (polymerase chain reaction restriction fragment length polymorphism) を用いて解析を行った。

アディポネクチン t45g 遺伝子多型の PCR 反応のプライマーは、
5'-TGACAGTGCACATGTGGATTCCAG-3' と
5'-CTCCCTGTGTCTAGGCCTTAGTTA-3' であり、反応条件は 94℃ 4 分 30 秒加熱し DNA を変性させ、94℃ 1 分、56℃ 1 分、72℃ 1 分のサイクルを 40 サイクル反応させて増幅後、72℃ 10 分伸長反応させた。制限酵素による消化処理には制限酵素 Sma I を用いた。

アディポネクチン g276t 遺伝子多型は PCR 反応のプライマーも反応条件も、アディポネクチン t45g と同様に増幅させた後、制限酵素による消化処理は制限酵素 Bsm I を用いた。

β3アドレナリン受容体 Trp64Arg 遺伝子多型のプライマーは、
5'-CGCCCAATACCGCCAACAC-3' と
5'-CCACCAGGAGTCCCATCACC-3' であり、反応条件は 95℃ 5 分加熱し DNA を変性させ、95℃ 30 秒、61℃ 30 秒、72℃ 30 秒のサイクルを 35 サイクル反応させて増幅後、72℃ 7 分伸長反応させた。制限酵

素による消化処理には制限酵素 Mva I を用いた。

3-4. 食事調査

対象者全員に、3日間の自記式の秤量記録法による食事調査を実施した。解析は「エクセル栄養君 Ver3 Windows 版 建帛社」にて行った。

4. 統計学的処理

結果は、平均±標準偏差(SD)で示した。検定ソフトウェアは Stat View Ver.5.0(SAS Institute Japan)を用いて、多変量分散分析を行った。

結果

1. 多型頻度

遺伝子多型の頻度を表 2 に示した。対象者は、再健診受講者 45 名と、最近 4 年間の減量コース受講者のうち、同意が得られた女性 87 名を対象として、 $\beta 3$ アドレナリン受容体 Trp64Arg、アディポネクチン t45g、アディポネクチン g276t、プロヒビチン 2 の 4 つの遺伝子多型(SNPs)について生化学データとの関連を検討した。プロヒビチン 2 は遺伝子が一部の被験者で不足したため、測定できなかったことから減量コース受講者 83 名を対象とした。

2. 基礎データ

本研究は①最近 4 年間のクリニックにおける減量コース受講者(減量コース受講者)②過去に栄養クリニックにおける食事・運動指導を中心としたダイエットコースを受講した者のうち再健診フォローアップを受けた被験者(再健診受講者)との解析である。

減量コース受講者の減量コース受講前の身体状況は、表 3 に示すように軽度肥満を持つ中高年女性であった。血圧、血清脂質、血糖値の平均はメタボリックシンドロームの診断基準を下回っていたが、女性の診断基準であるウエスト周囲径 90cm を上回る者が 48 名(55%)おり、ウエスト周囲径以外のメタボリックシンドローム基準である血圧、血清脂質、血糖値の異常のうち1つを合併する者が 18 名、メタボリックシンドロームに該当する者は 10 名であった(表 4)。

また、再健診受講者の再健診時の身体計測値は、血圧、血清脂質、血糖値の平均はメタボリックシンドロームの診断基準を下回っていた(表 3)。しかし、女性の診断基準であるウエスト周囲径 90cm を上回る者が 30

名 (67%) おり、メタボリックシンドロームの診断基準のうちウエスト周囲径以外の基準の1つを合併する者は 12 名、メタボリックシンドロームに該当する者は 8 名であった。再健診受講者は、過去にダイエットコースにおいて減量したが、リバウンドによって再度、軽度肥満を呈した(表 4)。

3. 最近 4 年間のクリニック受講者の 6 ヶ月間の身体計測値および生化学指標の改善状況

3-1. メタボリックシンドローム診断基準

栄養クリニックにおける減量コース受講者の受講前後の経時変化を図 4～図 28 に示す。

四群点数法と運動の指導によってメタボリックシンドロームの主要な指標すなわちウエスト周囲径、BMI、各種皮下脂肪厚、血圧(収縮期、拡張期)、中性脂肪、血糖値(HbA1c)などの殆ど全てにわたって、有意な改善がみられた。遺伝子多型間に有意差には達しない変化が多いものの、BMI、ウエスト周囲径、各種皮下脂肪厚、血圧(収縮期、拡張期)、中性脂肪、血糖値(HbA1c)、レプチンなどで、 $\beta 3$ アドレナリン受容体 Trp64Arg の Trp/Trp 型の者は Trp/Arg 型や Arg/Arg 型の場合よりも有意差はないものの数値が低い傾向が認められる。アディポネクチンでは 2 種とも t/t 型の者はやはりこの傾向がある。逆に、メタボリックシンドロームでは増加するのが良い指標とされる HDL コレステロールとアディポネクチン 2 種は t/t 型の者は t/g 型の者よりも数値が高い傾向にある。以下、個々の有意差の明瞭な項目について述べる。

ウエスト周囲径は、対象者が少なく統計がかけられない $\beta 3$ アドレナリン受容体 Trp64Arg の Arg/Arg 型、プロヒビチン 2 の t/t 型を除く、すべての多型を有する者は、受講前から 6 ヶ月後に有意に減少していた(図 4)。

(プロヒビチン 2 の g/g 型 $p=0.001$ 、それ以外のすべての多型 $p<0.0001$)。

血圧は、 $\beta 3$ アドレナリン受容体 Trp64Arg が Trp/Trp 型($p=0.007$)と Trp/Arg 型($p=0.037$)の場合、拡張期血圧が受講前から 6 ヶ月後まで有意に減少し、Arg/Arg 型の者は 3 ヶ月後から 6 ヶ月後に増加があった。収縮期血圧も拡張期血圧とよく似た増減を示していたが、いずれの多型間にも有意な変化がみられなかった。

アディポネクチン t45g 遺伝子多型の拡張期血圧は t/t 型と t/g 型の者は受講前から 3 ヶ月後 (t/t 型 $p=0.002$, t/g 型 $p=0.014$) および、t/g 型の者は受講前から 6 ヶ月後 ($p=0.016$) にそれぞれ有意な減少を示した。アディポネクチン t45g 遺伝子多型の収縮期血圧の経時変化も、拡張期血圧とよく似た増減を示していたが、有意な減少を示したのは t/t 型の者 ($p=0.013$) のみであった。

アディポネクチン g276t 遺伝子多型の拡張期血圧は受講前から 3 ヶ月後に g/g 型 ($p=0.0004$) と t/t 型 ($p=0.012$) の者が有意に減少し、受講前から 6 ヶ月後、g/g 型 ($p=0.0004$) と t/t 型 ($p=0.006$) の者が有意に減少した。収縮期血圧は有意な減少を示したのは受講前から 3 ヶ月後の g/g 型 ($p=0.075$) の者、受講前から受講後の g/g 型 ($p=0.0009$) の者であった。

プロヒビチン 2 遺伝子多型の拡張期血圧は、受講前から 3 ヶ月後、g/g 型 ($p=0.002$) の者が有意に減少し、受講前から 6 ヶ月後に g/g 型 ($p=0.008$) および g/t 型 ($p=0.024$) の者が有意に減少した。収縮期血圧が有意な減少を示したのは受講前から 3 ヶ月後の g/g 型の者 ($p=0.031$) のみであった。血圧は、多少の有意差の違いはあるもののいずれの多型間においても減少傾向を示していた(図 5, 図 6)。

中性脂肪は $\beta 3$ アドレナリン受容体 Trp64Arg、アディポネクチン t45g、アディポネクチン g276t、プロヒビチン 2 のいずれの多型においても受講前、3 ヶ月後、6 ヶ月後に有意な変化はみられなかった(図 7)。

HDL コレステロールは $\beta 3$ アドレナリン受容体 Trp64Arg 遺伝子多型の Arg/Arg 型の者において受講前から 6 ヶ月後に有意な減少がみられ($p=0.028$)、アディポネクチン t45g は受講前から 3 ヶ月後に t/t 型($p=0.003$)、g/g 型($p=0.033$)の者が有意に減少し、さらに g/g 型の者は 3 ヶ月後から 6 ヶ月後に有意な増加がみられた($p=0.010$)。また、HDL コレステロールはアディポネクチン g276t 遺伝子多型の受講前から 3 ヶ月後に t/t 型の者($p=0.011$)と、g/g 型($p=0.001$)の者に有意な減少がみられ、さらに t/t 型($p=0.010$)は 3 ヶ月後から 6 ヶ月後に有意な増加がみられた。プロヒビチン 2 遺伝子多型では、受講前から 3 ヶ月後に g/g 型($p=0.0006$)の者に有意な減少がみられ、3 ヶ月後から 6 ヶ月後に有意な増加がみられた($p=0.010$)。このように HDL コレステロールはいずれの多型においても 3 ヶ月後に減少した後、6 ヶ月後にまた増加傾向を示している(図 8)。

空腹時血糖値は、プロヒビチン 2 遺伝子多型には有意差はなかったが、 $\beta 3$ アドレナリン受容体 Trp64Arg 遺伝子多型の Trp/Arg 型の者に受講前から 6 ヶ月後の有意な減少がみられ($p=0.009$)、アディポネクチン t45g の t/t 型の受講前から 3 ヶ月後($p=0.003$)、受講前から 6 ヶ月後の t/t 型($p=0.013$)と t/g 型($p=0.019$)の者および、アディポネクチン g276t の t/g 型の者が受講前から 3 ヶ月後($p=0.017$)に有意に減少した(図 9)。

その他、BMI、皮下脂肪のパラメータである皮下厚脇腹、皮下厚背中、インスリン、HOMA-R、総アディポネクチン、高分子量アディポネクチン、レ

プチン、グレリン、CRP などの経時的な減量効果に多型間の大きな違いはなかった(図 10～28)。

3-2. 骨塩量

アディポネクチン t45g は有意に骨塩量が低下したのは t/t 型の者だけであったが、t/g 型の者(p=0.067)も g/g 型の者(p=0.085)も骨塩量が 6 ヶ月間の減量に伴って減少傾向を示していた。アディポネクチン g276t 遺伝子多型は、g/g 型の者(p=0.005)が 6 ヶ月間の減量に伴って有意な減少を示し、t/g 型の者(p=0.067)も減少傾向を示していた。t/t 型の者は有意な減少はみられないものの受講前から他の多型の 6 ヶ月後の平均よりも低値を示していた。

β 3 アドレナリン受容体 Trp64Arg は Trp/Trp 型の者が有意に減少した(p=0.0049)。Arg/Arg 型の者は有意差はみられないものの、受講前から低値を示していた。

プロヒビチン 2 遺伝子多型は g/g 型の者が受講前後で有意に減少していた(p=0.015)にもかかわらず、g/t 型の者は有意な減少がみられなかった(図 29)。

3-3. 食事摂取状況調査

栄養クリニックの減量コース受講者においては、食事摂取状況は受講前のみしか残されていないことから、受講前と受講後の食事内容の変化について検討することはできなかった。しかし、受講前の食事摂取状況からは β 3 アドレナリン受容体、アディポネクチン t45g、アディポネクチン g276t、プロヒビチン2のいずれの多型間にも有意差はみられなかった(図 30～図 33)。

4. 再健診受講者の30年間の追跡調査

2005年6月に過去に栄養クリニックにおけるダイエットコースを受講した者のうち、手紙による連絡が取れ、再健診を受診することを希望した者45名を対象とした。対象者の過去のカルテより平均30年前にダイエットコースを初めて受講した際の身長、体重、BMI、血圧、総コレステロール、血糖値を調べ、 β 3アドレナリン受容体 Trp64Arg、アディポネクチン t45g、アディポネクチン g276t およびプロヒビチン2の多型別の変化を検討した。最初に受講した際の年齢は 41.6 ± 8.0 歳であり、再健診時の年齢は 68.8 ± 7.9 歳であった。

4-1. β 3 アドレナリン受容体 Trp64Arg(rs4994) (図 34)

BMI は減量コース受講前後において、対象者数が少なく統計がかけられない Arg/Arg 型の者を除く Trp/Trp 型の者 ($p < 0.0001$) と Trp/Arg 型の者 ($p = 0.0006$) は有意に減少していた。再健診時は受講後に比べて Trp/Trp 型の者 ($p = 0.023$) は有意に増加しており、Trp/Arg 型の者 ($p = 0.071$) は増加傾向を示した。

収縮期血圧の受講前後は、Trp/Trp 型の者は減少傾向 ($p = 0.075$)、Trp/Arg 型の者は有意に減少 ($p = 0.011$) していた。再健診時は受講後に比べて Trp/Arg 型の者が有意に増加 ($p = 0.001$) していた。

空腹時血糖値は、受講前後に有意差は見られなかった。しかし、受講後から再健診時 (Trp/Trp 型の者 $p = 0.0002$ 、Trp/Arg 型の者 $p = 0.021$) に有意に増加していた。

また、総コレステロールも空腹時血糖値と同様に受講前後の有意差はないが、受講前から再健診時 Trp/Arg 型の者 ($p = 0.0015$)、受講後から再健診時 Trp/Arg 型の者 ($p = 0.0009$) に有意に増加していた。

4-2. アディポネクチン t45g (rs13061862) (図 35)

BMIの受講前後は、対象者人数が少なく統計がかけられない g/g 型の者を除く t/t 型の者 ($p<0.0001$) と Trp/Arg 型の者 ($p=0.0002$) は有意に減少していた。受講後から再健診時は t/t 型の者 ($p=0.071$) は増加傾向を示し、t/g 型の者 ($p=0.001$) は有意に増加していた。

収縮期血圧は受講前後では t/t 型の者 ($p=0.0004$)、t/g 型の者は有意に減少 ($p=0.030$) していた。再健診時は受講後に比べて t/g 型の者が有意に増加 ($p=0.001$) していた。

空腹時血糖値は、受講前後に有意差は見られなかった。受講前から再健診時 (t/t 型の者 $p=0.0004$ 、t/g 型の者 $p=0.006$)、受講後から再健診時 (t/t 型の者 $p=0.0004$ 、t/g 型の者 $p=0.008$) に有意に増加していた。g/g 型の者は人数が少なく統計がかけられないが、再健診時の g/g 型の者 ($157.5 \pm 49.4 \text{ mg/dl}$) は他の多型に比べて有意に高く (g/g 型の者と g/t 型の者 $p=0.011$ 、g/g 型の者と t/t 型の者 $p=0.006$)、メタボリックシンドロームの基準をはるかに超えていた。

また、総コレステロールも空腹時血糖値と同様に受講前後の有意差はないが、受講前から再健診時 t/g 型の者 ($p=0.0048$)、受講後から再健診時に t/t 型の者 ($p=0.003$)、t/g 型の者 ($p=0.009$) が有意に増加していた。

4-3. アディポネクチン g276t (rs5030980) (図 36)

BMIは受講前後、すべての多型で有意に減少していた。受講後から再健診時に g/g 型の者 ($p=0.009$)、g/t 型の者 ($p=0.038$) は有意に増加していたが、t/t 型の者は有意な増加はみられなかった。

収縮期血圧は受講前後に g/g 型の者 ($p=0.0017$) と g/t 型の者 ($p<0.0001$) は有意な減少がみられた。受講前から再健診の間に g/t 型の者 ($p<0.0001$) の有意な上昇がみられ、受講後から再健診の間に g/g

型の者 ($p=0.0001$)は有意な上昇が認められた。

空腹時血糖値は受講前後に有意差はみられなかった。受講前から再健診の間に g/g 型の者 ($p=0.0006$)、g/t 型の者 ($p=0.002$)、受講後から再健診に g/g 型の者 ($p=0.001$)、g/t 型の者 ($p=0.001$)が有意に上昇した。

総コレステロールは受講前から再健診時に g/g 型の者 ($p=0.032$)、受講後から再健診時に g/g 型の者 ($p=0.007$)が有意に上昇した。

4-4. プロヒビチン2 (rs2239168) (図 37)

BMI は受講前後に g/g 型の者 ($p<0.0001$)が有意に減少し、受講後から再健診時までに有意に上昇 ($p=0.0023$)した。g/t 型の者は対象者が 4 名なので、統計上の計算をすることはできないが、BMI は受講前から受講後は減少傾向を示しているが、受講後から再健診までは変化していなかった。

収縮期血圧は g/g 型の者は受講前から受講後に有意に減少 ($p<0.0001$)し、受講後から再健診までに有意に上昇 ($p<0.0001$)していた。

空腹時血糖値は受講前後に有意差はないが、受講前から再健診の間と、受講後から再健診までの間に g/g 型の者は有意な上昇がみられた ($p<0.0001$)。

また、総コレステロールも空腹時血糖値と同様、受講前後に有意差はないが、受講前から再健診の間と、受講後から再健診までの間に g/g 型の者は有意な上昇がみられた (受講前から再健診 $p=0.009$ 、受講後から再健診 $p=0.0004$)。

4-5. 各種生化学データと食事摂取の関連性

メタボリックシンドロームをはじめとする生活習慣病は、加齢とともに進行

が進むことから、平均年齢が高かった再健診受講者を対象として、身体計測値、血清生化学指標および食事摂取状況との相関関係を検討した。対象者は過去に栄養クリニックを受講した者のうち、再健診に参加した45名の女性とした。結果を表5-1および表5-2に示した。

総アディポネクチンと高分子量アディポネクチンは大変有意な正相関を示した。総アディポネクチンが中性脂肪($r=0.332$ 、 $p=0.026$)とHDLコレステロール($r=0.310$ 、 $p=0.005$)、HOMA-R($r=-0.353$ 、 $p=0.0071$)で有意な相関がみられ、高分子量アディポネクチンは、HDLコレステロール($r=0.473$ 、 $p=0.012$)と有意に正相関し、拡張期血圧($r=-0.431$ 、 $p=0.024$)、インスリン($r=-0.560$ 、 $p=0.002$)、HOMA-R($r=-0.545$ 、 $p=0.003$)と有意に負相関していた。さらに、体脂肪率($r=-0.339$ 、 $p=0.084$)、砂糖摂取量($r=-0.452$ 、 $p=0.070$)は有意ではないが、負の相関傾向がみられた。

メタボリックシンドロームの診断基準のパラメータはいずれも血清CRP値と相関関係を示さなかったが、皮下脂肪のパラメータである背部肩甲骨下端部脂肪厚(SSF)と正相関($r=0.328$ $p=0.027$)し、皮脂厚(脇腹)とも相関はなかったが、正相関($r=0.269$ $p=0.077$)の傾向を示した。しかし、BMIおよびウエスト周囲径とは相関関係が認められなかった。アディポネクチン、レプチンについても有意な相関はみられなかった。CRPは四群点数法における4群(ご飯、パン、麺類など)と砂糖摂取量にも有意ではないが、正相関の傾向がみられた。

4-6. フォローアップ検診時の生化学データおよび食事摂取状況の検討

アディポネクチン t45g は空腹時血糖値とHbA1cでg/g型がt/t型およびt/g型よりも有意に高く($p<0.001$)、アディポネクチン g276t 遺伝子多型は、BMIと皮下脂肪厚(背中)はg/g型の者がt/t型の者に比べて

有意に高く ($p<0.05$)、レプチンも同様に g/g 型の者が t/t 型の者に比べて有意に高かった。中性脂肪とビタミン D 摂取量は g/t 型の者に比べて t/t 型の者が有意に高かった ($p<0.05$)。

プロヒビチン 2 遺伝子多型は、BMI が g/t 型の者に比べ g/g 型の者が有意に高く、デスアシルグレリンは g/g 型の者に比べ g/t 型の者で有意に高かった ($p<0.05$)。食事摂取状況では、四群点数法の 3 群および 4 群で g/g 型の者は g/t 型の者に比べて有意に摂取量が多かった ($p<0.05$)。

<まとめ>

1. 減量コース受講中の多型の影響

1-1. $\beta 3$ アドレナリン受容体 Trp64Arg、アディポネクチン t45g、アディポネクチン g276t には多型間の減量効果に大きな違いはみられなかった。

1-2. プロヒビチン 2 遺伝子多型が g/g 型の者は減量に伴って骨塩量も減少していたが、g/t 型の者は骨塩量の減少がない。

2. 30 年間の追跡調査による多型の影響

2-1. $\beta 3$ アドレナリン受容体 Trp64Arg は 30 年後の再健診においても多型間における有意な増減の差はみられなかった。

2-2. アディポネクチン t45g 遺伝子多型が g/g 型の者は、受講前後に多型間における有意な増減の差はみられなかったが、再健診時の空腹時血糖値が t/t 型の者や t/g 型の者よりも有意に高かった。

2-3. アディポネクチン g276t 遺伝子多型が g/g 型の者は、再健診時の BMI が t/t 型の者や t/g 型の者よりも有意に高かった。

2-4. プロヒビチン 2 の遺伝子多型が g/g 型の者は、再健診時の BMI が g/t 型の者に比べて有意に高かった。また、再健診時に BMI、収縮期血圧、空腹時血糖値、総コレステロールのいずれも g/g 型は有意にリバウンドしていた。

2-5. 再健診時の食事内容を検討した結果、食事摂取内容に有意差はみられなかった。

3. 再健診受講者の生化学指標の相関関係

3-1. 総アディポネクチンと高分子量アディポネクチンは大変有意な正相関を示した。

3-2. 総アディポネクチンが中性脂肪と HDL コレステロール、

HOMA-R で有意な相関がみられた。

3-3. 高分子量アディポネクチンは、HDL コレステロールが有意に正相関し、拡張期血圧、インスリン、HOMA-R が有意に負相関し、体脂肪率、砂糖摂取量は有意ではないが、負の相関傾向がみられた。

3-4. 血清 CRP 値と皮下脂肪のパラメータである背部肩甲骨下端部脂肪厚 (SSF) と正相関し、皮脂厚 (脇腹) ととも相関はなかったが、正相関の傾向を示したが、BMI およびウエスト周囲径とは相関関係が認められなかった。

3-5. 血清 CRP 値と四群点数法における 4 群 (ご飯、パン、麺類など) と砂糖摂取量にも有意ではないが、正相関の傾向がみられた。

考察

1. 多型頻度

各多型の多型頻度は表 2 に示したとおりである。プロヒビチン2遺伝子多型は、先行文献による多型頻度の発表がなされていないため比較することができないが、 $\beta 3$ アドレナリン受容体 Trp64Arg は Kagawa らによる Okinawa 在住の日本人の多型頻度報告⁷⁸⁾と類似しており、アディポネクチン t45g 遺伝子多型およびアディポネクチン g276t 遺伝子多型は Hara ら⁶⁹⁾の日本人における 2 型糖尿病患者の多型頻度と有意差はなかった。

2. 最近 4 年間のクリニック受講者の 6 ヶ月間の身体計測値および生化学指標の改善状況

$\beta 3$ アドレナリン受容体 Trp64Arg 遺伝子多型の Arg 型を持つ者は持たない者に比べて、肥満しやすく減量が困難である⁶⁴⁻⁶⁸⁾との報告がある。また、上西らの本栄養クリニックの研究⁷⁹⁾(ハイテクリサーチ研究報告書・図 38)によれば、 β アドレナリン受容体 Trp64Arg に Trp/Arg 型を有する者は有意に安静時代謝量が低い。これらの結果に対して、同じ肥満関連遺伝子多型について調べた本研究では有意水準に達しなかった理由は幾つか考えられる。

第一は健康志向が普及して、自己の体重を計測して、エネルギー摂取を制御する慣習がある。第二に本研究の指導後は仮に多型があっても、体重を目標まで減らす努力がされているからである。第三に $\beta 3$ アドレナリン受容体 Trp64Arg 型の遺伝子多型は最近の集団には告知が行われていることである。告知の効果は既に本クリニックの葉酸関連多型の血清葉酸の上昇、血清ホモシステインの減少で立証されている⁸⁰⁾。

また、Shiwaku らは $\beta 3$ アドレナリン受容体 Trp64Arg が Arg 型の者は BMI、ウエスト周囲径、血圧、空腹時血糖値、総コレステロール、HDL コレステロールなどのメタボリックシンドローム関連パラメータの変化に多型間の違いはないが、行動変容を通して減量することは Trp 型を有する者よりも困難であるとしている⁸¹⁾。

アディポネクチン g276t 遺伝子多型はアディポネクチンの多型中で日本人の g アレルの頻度が高く、日本人における最も重要な糖尿病のリスク遺伝子のひとつである。また、アディポネクチン t45g はアミノ酸変化を伴わない exon2 に存在する一塩基多型であり、アディポネクチン g276t に次いで日本人の糖尿病のリスク遺伝子として知られている⁶⁹⁾。そこで、アディポネクチン t45g 遺伝子多型、アディポネクチン g276t 遺伝子多型についても減量効果を検討したところ、受講前後で有意な改善がみられたものの、多型間に改善に対する有意差はみられなかった。

減量中のメタボリックシンドロームの生化学指標の改善に多型間の有意差がない理由としては、解析した以外の無数の肥満遺伝子多型の存在が挙げられる。すなわち、それらの影響が重複するため、数個の多型だけで検討するには、変動が大きすぎるのではないかと考えられる。本研究では 4 つの遺伝子多型を検討したが、5. 将来の展望で述べるように、網羅的に関連多型を調べるのが理想的である。さらに、栄養と運動による介入は、一定の体重、腹囲などを目標として行われるために、たとえ個人が肥満遺伝子を持っていたとしても、肥満遺伝子を持っていない者以上に、無意識ではあろうが、一層努力して減量するために、指導後の諸指標に有意差が出なかったことも考えられる。

一方、さまざまな先行研究の結果から、減量によってレプチンは減少し、アディポネクチンは上昇することが理想と考えられるが、本研究におけるク

リニック受講者の検討では、レプチンは減少していたものの、アディポネクチンも減少していたことが問題である。先行研究では、クリニック同様 6 ヶ月間の減量コースで、閉経後女性のアディポネクチンを検討したところ 6kg 以下のマイルドな減量ではアディポネクチンは有意には変化しない⁸²⁾とされ、Mazzali らによると、体重が 10%以上減量した場合にのみ、アディポネクチンは有意な変化をするとされている⁸³⁾。本研究のクリニック受講者の体重の変化は、減量前 $63.01 \pm 11.85\text{kg}$ から 6 ヶ月後で $59.93 \pm 10.77\text{kg}$ であり、減量したのは 6kg 以下、10%未満であることから、(おそらく一時的に)アディポネクチンが減ったものと考えられる。

しかし、四群点数法を用いて減量方法を実施しても、減量に伴って骨塩量が減少するという問題が残っている(石塚陽子 修士論文 2007 年)。骨塩量については、プロヒビチン 2 遺伝子多型の g/g 型を有する者は BMI の改善に伴って骨塩量も低下したが、g/t 型を有する者は BMI の改善はみられたにも関わらず、骨塩量の減少が見られなかった。プロヒビチンは retinoblastoma protein(Rb)ファミリーと相互作用して E2F 機能を制御する⁸⁴⁾、プロヒビチンは RING finger protein2(RNS2)と E2F1 機能の制御と相互作用している⁸⁵⁾、Brg-1 と Brm の E2F と細胞の成長抑制にプロヒビチンが必要である⁸⁶⁾など、プロヒビチンとエストロゲンとの関連を示す先行文献は多い。また、プロヒビチンは抗乳がん作用に対するビタミン D 関連の遺伝子として着目されている⁸⁷⁾。プロヒビチンは脂肪細胞から分泌されていることが分かっている。3T3-L1 細胞にエストロゲンを添加して分化させると、プロヒビチン 2 はミトコンドリアから核に移動し、エストロゲン受容体の転写活性を調節することも報告されている(自治医科大学 遠藤仁司ら 第 80 回 生化学学会ポスター発表)。このように、プロヒビチンはエストロゲンおよびビタミン D を介して骨塩量に影響を与えているこ

とが考えられる。

本研究において、g/g 型を持つ者は減量に伴って、骨塩量が減少していたが、g/t 型を持つ者は骨塩量の減少が見られなかった。エストロゲンは骨塩量を増加させることが知られていることから、減量に伴って g/g 型の者は g/t 型の者と比べてエストロゲンの作用が弱まっていると考えられる。すなわち、多型間の差により、プロヒビチン 2 の核移行や発現に違いが生じ、エストロゲン受容体の発現調節を介して骨塩量への影響に明らかな差が生じたものと考えられる。

一方、血液中のプロヒビチン 2 濃度と骨塩量との関連性についても明らかにされていない。そこで、プロヒビチン 2 の血中濃度の測定方法を確立することが必要と考え、プロヒビチン 2 の抗体作成を試みた。しかし、本タンパク質のヒトとマウスやラットおよびウサギのホモロジーが非常に高く、抗体を作成することができなかった。血中プロヒビチン 2 濃度の測定は今後の研究が待たれる。

プロヒビチン 2 の遺伝子多型の結果は、対象者本人には開示はしておらず、減量コース受講中であっても、対象者本人は多型別の食事摂取に留意したわけではない。また、受講前の食事摂取状況に多型間における有意差はみられず、食事の違いによって肥満の解消や骨塩量の増減の違いがみられたとは考えにくい。今後、血中プロヒビチン濃度を含めたプロヒビチンの骨塩量への作用経路が明らかになることが期待される。

3. 再健診受講者の 30 年間の追跡調査

メタボリックシンドロームの一次予防には、発症前の遺伝子多型の解析による予測が望ましいが、発症に数十年の経過を要するために、長期経過の追跡研究が必要となる。しかし、数十年前には遺伝子多型も、各種

のアディポカインも未知であった。そこで、栄養クリニックに残されている当時の肥満是正の診療歴より、身長、体重、BMI、血圧、総コレステロール、空腹時血糖値を調べ、 $\beta 3$ アドレナリン受容体 Trp64Arg、アディポネクチン t45g、アディポネクチン g276t⁶⁾およびプロヒビチン2の多型別の30年間の変化を検討した。

30年前の栄養クリニックにおける四群点数法および運動療法で、BMI、血圧、総コレステロール、空腹時血糖値の有意な改善がみられた⁶⁾。30年後の追跡調査における個々の遺伝子の特徴を以下に述べる。

$\beta 3$ アドレナリン受容体 Trp64Arg は肥満や2型糖尿病の危険遺伝子として知られている^{64)~68)88)}が、本研究の結果では BMI、血圧、総コレステロール、空腹時血糖値の経時変化に遺伝子多型による有意差はみとめられなかった。

減量後30年間を経ても $\beta 3$ アドレナリン受容体 Trp64Arg 遺伝子多型の影響が有意に出ないのは健康志向の普及で体重をコントロールしているためと考えられ、表5-1および表5-2では調査期間が限られるためエネルギー摂取量は少なくなっていないが、エネルギー摂取量については今後、検討に値すると考えられる。

本研究では、アディポネクチン g276t 遺伝子多型はどの多型についても、BMI が減量コース受講によっていったんは有意に改善した。ところが、再健診時には g/g 型の者および g/t 型の者が有意にリバウンドを起こしていたのに対して、t/t 型の者は有意なリバウンドを起こしていなかった⁶⁾。また、血圧は t/t 型の者は受講前、受講後、再健診の各期間において有意差はみられなかったが、g/g 型の者と g/t 型の者は受講前から受講後にかけて有意に低下し、受講後から再健診の間には有意差はなかったものの上昇傾向がみられた⁶⁾。さらに、血糖値および総コレステロール値は受講

前と受講後に t/g 型の者と g/g 型の者に有意差がみられるという結果であった(図 36)⁶⁾。

先行研究⁶⁹⁾によって日本人に多い g/g 型を有する者は肥満しやすいことは明らかとされているが、それらの先行研究は短期間の介入研究がほとんどであった。これに対し、本研究では 30 年間の変化を検討した。その結果、アディポネクチン g276t 遺伝子多型が g/g 型の者は t/t 型の者に比べて肥満しやすく、リバウンドしやすいことが判明した⁶⁾。この結果から、1つでも g アレルを持つものは、t アレルのみを持つもの以上に、減量後のリバウンドに注意する必要があると考えられる。

また、同様にアディポネクチン t45g 遺伝子多型も 2 型糖尿病との関連を強く示唆されている遺伝子多型である⁶⁸⁾⁸⁹⁾。アディポネクチン t45g 遺伝子多型は BMI については多型間の顕著な変化はみられなかった⁵⁾。しかし、受講後からの有意差はなかったものの、30 年後の再健診時では g/g 型を有する者の空腹時血糖値が他の多型の者よりも有意に高く、HbA1c も同様の結果であることが分かった。本研究により長期的に栄養指導することの有用性が明らかになったと考えられる⁵⁾。

Menzaghi ら、Bacci らも本研究と同様にアディポネクチン t45g の g アレルをもつ者は、もたない者に比べて空腹時血糖値が高いことを示していた⁹⁰⁻⁹²⁾。本研究でも、経時的に検討した結果、アディポネクチン t45g 遺伝子多型の g/g 型の者は t/t 型の者に比べて血糖値が上昇しやすいことから、g アレルを持つ者は、リバウンドが起こっていない場合でも、糖尿病に罹患している可能性が t アレルだけを持つ者よりも高く、糖尿病発症に留意する必要があると考えられる。

また、Zachrova らはアディポネクチン t45g とアディポネクチン g276t の両方に g アレルをもつ場合、どちらか一方が g アレルである場合に比べて

2 型糖尿病のリスクが上昇することを報告しており⁷¹⁾、Hara らはアディポネクチン t45g とアディポネクチン g276t が日本人における 60 歳以上の 2 型糖尿病のリスクとなることを報告している⁶⁹⁾。アディポネクチン t45g とアディポネクチン g276t の g アレルをもつ者は肥満の有無に限らず、糖尿病の発症予防を心がけることが重要である。また、本研究では有意差はみられなかったが、最近の研究ではアディポネクチンは骨代謝に影響を与えているという報告⁹³⁾もあり、今後の検討が待たれる。

本研究で検討したプロヒビチン 2 の SNP についての先行研究は見当たらない。そのため、本研究での検討が初の試みとなる。プロヒビチン 2 の遺伝子多型が g/g 型の者は、再健診時の BMI が g/t 型の者に比べて有意に高く、g/g 型の者は受講後から再健診までに BMI、収縮期血圧、空腹時血糖値、総コレステロールのいずれも有意にリバウンドしていた。g/g 型を持つ者は減量後のリバウンドおよび加齢によるメタボリックシンドロームの進行に留意する必要があると考えられる。

4. 各種生化学データと食事摂取の関連性

本研究では、総アディポネクチンと高分子量アディポネクチンは大変有意な正相関を示した。総アディポネクチンに対する高分子量アディポネクチンの比率は、総アディポネクチンの約 25～30% あったが、有意な相関を示したといっても、正相関のグラフから大きく離れている者もいることから、それぞれを別々に測定する意義は高いと思われる。Hara ら⁹⁴⁾は総アディポネクチンと高分子量アディポネクチンに有意な正相関があることを示している。また、Halperin らも Hara ら同様、2 型糖尿病患者において、総アディポネクチンと高分子量アディポネクチンが大変有意な正相関を示し、総アディポネクチンと HDL コレステロールと正相関し、炎症性マーカーで

ある PAI-1 と正相関する⁹⁵⁾ことを示しており、総アディポネクチンと中性脂肪が負相関し、総アディポネクチンと HDL コレステロールが正相関した本研究と同様の結果を示していた。

また、Nakatani ら⁹⁶⁾は日本人の思春期の男子を対象とした研究において、高分子量アディポネクチンと HDL コレステロール、レプチンが相関を示したと報告しており、本研究の結果と類似していた。食事摂取とアディポネクチンの関連について、Pischon らは BMI で補正すると炭水化物の摂取量、グリセミック・ロードと相関すると報告している⁹⁷⁾。

本研究において、高分子量アディポネクチンと砂糖摂取量に有意ではないが負相関傾向がみられた。肥満と高脂肪食摂取の関連性はよく知られているが、日本人の中高年女性においては砂糖を中心とした炭水化物の摂取量がアディポネクチン濃度に影響を与えていた。日本人は総エネルギーの 60%を炭水化物から摂取していることから、栄養指導の現場で炭水化物の適切な摂取方法を示すことで肥満を抑制することができる可能性も考えられた⁵⁾。

一方、CRP は炎症時に血中で増加するマーカーとして広く認識されており、一般的には内臓脂肪量と比例すると考えられているが、本研究において CRP は内臓脂肪の指標とされる BMI やウエスト周囲径よりも、皮下脂肪の指標とされる背部肩甲骨下端部脂肪厚と正相関していた⁷⁾。日本人中高年女性について高感度 CRP を用いた先行研究では、ウエスト周囲径との相関がなく、Ridker の基準⁹⁸⁾で高感度 CRP 0.12mg/dl を境に2群に分けた場合には、本研究と同様に、高 CRP 群が2カ所の皮下脂肪厚でのみ有意に高く、ウエスト周囲径との相関がなかった⁴⁶⁾。メタボリックシンドロームの諸指標と CRP は内臓脂肪との相関が高いといわれるが、対象が本研究のように軽度肥満の段階では、中高年女性の場合は

ことに皮下脂肪組織量が内臓脂肪組織量よりも約2倍多いために、浸潤マクロファージからのCRPの分泌量は、肥満の場合、むしろ皮下脂肪組織と大きな関連がある可能性が高い。事実、皮下脂肪組織を直接に生検すると、MCP-1のmRNAはTNF- α のmRNAと強く正相関するが、ウエストーヒップ比との正相関は弱く、BMIとも正相関を示した³²⁾。血清CRPレベルの正常値は0.3mg/dl以下とされるが、本研究の対象者のほとんどは標準値の範囲内に入っており、値の個人差が小さく、ウエスト周囲径やBMIの個人差と相関しなかったことが推定される⁷⁾。本研究のCRPに関する結果は新知見であり、広く臨床の場で再認識されるべきデータであると考えられる。

栄養・食品摂取状況において栄養素と炎症の関係は脂肪酸の摂取との正相関、炭水化物の摂取との関連などが知られている⁹⁹⁾。本研究の結果、CRPは四群点数法における4群(ご飯、パン、麺類など)と砂糖摂取量にも有意ではないが、正相関の傾向がみられた⁷⁾。

以上の結果から、日本人の中高年女性における食事時の炭水化物摂取量とインスリン抵抗性の関連性は大きいと考えられる⁷⁾。

本研究の対象者は米を主食とする日本人の女性であり、対象者の穀類エネルギー比は平均57%であった。そのため、エネルギーに占める炭水化物の割合がたんぱく質や脂質よりも高い。Demolらによれば、12～18歳の肥満児において、低炭水化物+低脂肪食、低炭水化物+高脂肪食、高炭水化物(+低脂肪)食の3群に分けて12週間の食事療法を実施すると、食事療法終了後および9ヵ月後の再健診時において、BMIやメタボリックシンドロームマーカーに食事間の有意差はみられなかったが、インスリンレベルとHOMA-Rは脂肪に関係なく低炭水化物群で有意に

減少していた¹⁰⁰⁾。

また、白井¹⁰¹⁾は肥満合併糖尿病患者において低炭水化物・高脂肪食と高炭水化物・低脂肪食を比較検討し、低炭水化物・高脂肪食のほうが糖・脂質代謝の双方が好ましい効果があったとしている。また、諸外国では炭水化物のエネルギー比を10%以下に抑える(脂肪エネルギー比は50~60%以上)超低炭水化物食では、低脂肪食よりも減量効果が大きくリバウンドしにくい上、筋肉量などの除脂肪体重を減らしにくいという結果も出ている¹⁰²⁾¹⁰³⁾。過度の低炭水化物食は血中の遊離脂肪酸およびケトン体の影響が危惧されることや、日本人が稲作を主とする農耕民族であることを考慮するとむやみに炭水化物摂取量を下げることが難しいと考えられるが、軽度肥満を呈する日本人の中高年女性は穀類(ご飯・うどんなど)や菓子を好む傾向がある¹⁰⁴⁾ので、精神面においても負担にならない範囲で炭水化物の摂取量、特に砂糖類の摂取量を制御することで、メタボリックシンドロームの根底にあるインスリン抵抗性の改善につながる可能性があると考えられた⁷⁾。

5. 将来の展望

メタボリックシンドローム発症はライフスタイルに起因する部分が多いが、発症しやすい遺伝子とそうでない遺伝子がある。また、最近注目を集めているATP感受性カリウムチャネルの遺伝子多型¹⁰⁵⁾など発症しやすい遺伝子は数多く知られている。これらを網羅的に調べなければ、変動が大きく数個の多型のみで簡単に結論がだせない。すでにATP感受性カリウムチャネルを含む肥満遺伝子多型24種については今回の被験者についても、その多型頻度をABI社製の7900HT型機を用いて、TaqManプローブ法で実測している¹⁰⁶⁾。ATP感受性カリウムチャネルは

血糖に由来する ATP 濃度の上昇を感受して膵島のインスリン分泌シグナルを伝えるので、その c/t 多型 KCNJ11(rs5219)の t アレルは糖尿病の素因の一つとされる¹⁰⁵⁾。なお、クリニック被験者では c/c 型 : 43.9%、c/t 型 37.9%、t/t 型 18.2%であった。

今後の栄養遺伝子学は、科学技術の飛躍的進歩によって、大きく発展すると考えられる。第一に、各診療施設内で簡易、安価、迅速に遺伝子多型を判定しなければ実用化しない。そこで、我々はプレジジョン社と協力して、4種の多型の同時簡易測定器(細管ビーズ発光検出機)を実用化して、現に栄養クリニックや「さかど葉酸プロジェクト」で2007年より使用している¹⁰⁷⁾。この方法の普及によって、多数の症例と介入の実績が遺伝子多型と関連付けられて、診断や治療に応用されることが期待される。

さらに2007年の最大の科学研究上の進歩とされるゲノムワイド相関研究(GWAS:Genome-wide association study=ジークラスと読む)によってヒト遺伝子全体を網羅的に調べる方法が開発された¹⁰⁸⁾。この方法によって、従来は僅かに数個の多型に基づいて論じられてきた栄養遺伝子学が、1つの疾患に関連する多数の多型の関与を、同時に網羅的にコンピュータを用いて無数の情報を判定して、疾患の予測による一次予防、さらに治療に大きな威力を発揮すると予測されている。今回の研究は介入後30年に及ぶ追跡調査であり、将来、これに関与する遺伝子多型がGWASによって解析されるならば、その予測、治療効果への精度、有用性は飛躍的に改善されよう。

<まとめ>

本研究では、序論で提起した問題に従って、メタボリックシンドローム¹⁾の遺伝子多型とリスクを結ぶ中間指標を検討した(図1)。異なる地域に居住しており、ライフスタイルの異なる日系人の糖尿病有病率に違いがあり(図2)²⁾、一卵性双生児間でも、発症一致度は50%程度であるなど(表1)³⁾、適切な栄養指導でメタボリックシンドロームの予防・治療が可能であると推定された。短期の減量指導の有効性は多数の先行研究で確立されているが、生活習慣病は数十年の経過で進行するために、食事指導の長期追跡の結果が不可欠である。残念ながら、我が国の大規模研究 J-LIT の結果では食事指導を受けた者は受けなかった者の約3倍の死亡率であり、これは諸要因中最大のハザード比であった。そこで、本学栄養クリニックの長期追跡調査が必要となった。

そして、今回、結果に記したように、四群点数法の長期有効性を検討した結果、多型による肥満傾向が見られるにも関わらず、メタボリックシンドロームの是正は多型にかかわらず有効であり、中間指標もそれを裏付けている。

1. 減量コース受講中の多型の影響

1-1. 減量コース受講中は、健康志向や目標まで減量する努力が行われていることなどから、多型間の有意差があまりみられないが、四群点数法を利用することで一定の減量効果を得ることができた。

1-2. $\beta 3$ アドレナリン受容体 Trp64Arg の指導による減量効果に大きな違いはみられなかったのは健康志向が影響していると考えられた。

1-3. 減量中は減量に伴って骨塩量も減少していたが、プロヒビチン 2 遺伝子多型の t アレルを持つものは骨塩量の減少がみられなかった。また、プロヒビチン 2 はエストロゲンと相互作用して働いていることが考えられるこ

とから、プロヒビチン 2 濃度が骨塩量に重要な影響を与えていることが考えられる。

2.30 年間の追跡調査による多型の影響

2-1. 長期(約 30 年)追跡後のリバウンドを検討すると、 $\beta 3$ アドレナリン受容体 Trp64Arg 遺伝子多型の多型間にリバウンドの有意差はみられなかった。アディポネクチン g276t の g アレルを持つ者は BMI が有意にリバウンドし、アディポネクチン t45g の g アレルを持つ者は空腹時血糖値が有意にリバウンドしていた。アディポネクチン g276t とアディポネクチン t45g における g アレルはいずれも肥満、糖尿病のリスクとして重要であると考えられる。

2-2. $\beta 3$ アドレナリン受容体 Trp64Arg、アディポネクチン g276t、アディポネクチン t45g、プロヒビチン 2 遺伝子多型のいずれも長期追跡後の食事摂取内容に有意差はみられなかった。多型を考慮した食事摂取を行うことで、肥満や糖尿病の発症を遅らせることができる可能性が示唆された。

3. 再健診受講者の生化学指標の相関関係

血清アディポネクチン濃度は中性脂肪、HOMA-R と相関がみられ、四群点数法における4群と砂糖摂取量に有意ではないが正相関の傾向がみられたことから、日本人の中高年女性における食事時の炭水化物摂取量とインスリン抵抗性の関連性は大きいと考えられる。このことから、炭水化物の中でも、特に砂糖類の摂取量を制御することで、メタボリックシンドロームの根底にあるインスリン抵抗性の改善につながる可能性が示唆された。

本博士論文の一部はアジア太平洋公衆衛生学術連合体会議(2007 年 11 月 24 日)、第 10 回日本病態栄養学会(2007 年 1 月 14 日)、第

28回 日本肥満学会(2007年10月19日)、第11回 日本病態栄養学会(2008年1月12日)で報告され、原著論文として発表されている。

謝 辞

本研究を行うに際し、貴重なデータを提供してくださいました対象者の皆様に深く感謝申し上げます。

田中明教授、蒲池桂子准教授はじめ栄養クリニックの皆様には栄養クリニックでの採血や指導でお世話になりました。

分子栄養学研究室の佐久間慶子教授、福島亜紀子准教授はじめ分子栄養学研究室の皆様には対象者の遺伝子多型の分析および技術指導をしていただき、ディスカッションの場を提供していただきました。

自治医科大学 機能生化学研究室内の浜本敏郎教授、遠藤仁司教授、機能生化学研究室内の皆様にはプロヒビチン解析についての技術指導をしていただき、ディスカッションの場を提供していただきました。

皆様方に厚く感謝申し上げます。

研究計画の草案から博士論文の作成に至るまで終始あたたかくご指導くださいました香川靖雄教授に心から感謝申し上げます。

データ収集と分析、ディスカッションの場を提供していただきました堀江修一教授、福島真実助教はじめ医化学研究室、臨床生化学研究室内の皆様に心からお礼申し上げます。

最後に、今まで私を温かく見守ってくれた両親、友人、ならびに浅井俊一氏に心から感謝申し上げます。

本研究は文部科学省私立大学学術研究高度化推進事業「ハイテク・リサーチ・センター整備事業：高度バイオテクノロジーによる生活習慣病の一次予防」の研究助成金によって行われました。

論文発表

- 1) Hirai C., Kagawa Y.: The Concentrations of Blood Sugar and HbA1c are Significantly Higher in g/g Homozygotes of Adiponectin t45g Polymorphism than in Heterozygotes and Wild Types. Asia-Pacific Journal of Public Health. 20:80-86, 2008
- 2) 平井千里、石井由香、蒲池桂子他:減量指導約 30 年後の女性においてアディポネクチン g276t 遺伝子多型の g/g 型は t/t 型に比べて有意に BMI 増加がありウエスト周囲径が高い:日本病態栄養学会誌 11:383-394, 2008
- 3) 平井千里、石井由香、蒲池桂子他:肥満女性における CRP 濃度は皮下脂肪と正相関し、ウエスト周囲と相関しない:肥満研究 14:226-234, 2008

参考文献

- 1)メタボリックシンドローム診断基準検討委員会:メタボリックシンドロームの定義と診断基準,日本内科学会雑誌 94:188-203,2005
- 2) Hara H, Egusa G, Yamakido M, et al.:The high prevalence of diabetes mellitus and hyperinsulinemia among the Japanese-Americans living in Hawaii and Los Angeles., Diabetes Res Clin Pract.,24 Suppl:S37-42, 1994
- 3)Poulsen P, Vaag A, Kyvik K, Beck-Nielsen H,:Genetic versus environmental aetiology of the metabolic syndrome among male and female twins. Diabetologia 44:537-543,2001
- 4) 吉池信男、田中平三他:日本における大規模疫学試験からわかったこと 日本脂質介入試験の地域対象追跡調査. The Lipid 12:281-289,2001
- 5)Hirai C.,Kagawa Y.: The Concentrations of Blood Sugar and HbA1c are Significantly Higher in g/g Homozygotes of Adiponectin t45g Polymorphism than in Heterozygotes and Wild Types. Asia-Pacific Journal of Public Health. 20:80-86,2008
- 6) 平井千里、石井由香、蒲池桂子他:減量指導約 30 年後の女性においてアディポネクチン g276t 遺伝子多型の g/g 型は t/t 型に比べて有意に BMI 増加がありウエスト周囲径が高い:日本病態栄養学会誌 11:383-394 , 2008
- 7) 平井千里、石井由香、蒲池桂子他:肥満女性における CRP 濃度は皮下脂肪と正相関し、ウエスト周囲と相関しない:肥満研究 14:226-234, 2008
- 8) Kadowaki T., Yamauchi T., Kubota N., et al.: Adiponectin and

- adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. J Clin Invest 116:1784-1792, 2006
- 9) 標準的な健診・保健指導に関するプログラム(確定版)
<http://www-bm.mhlw.go.jp/bunya/shakaihoshho/iryouseido01/info02a.html>
- 10) Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, et al,: Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans., diabetes 56:1010-1013, 2007
- 11) Hajer GR, van Haeften TW,: Visseren FL:adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases., Eur Heart J. 2008 Sep 5(ページ未定)
- 12) Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al,: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue., Nature. 372:425-432,1994
- 13) 小川佳宏,:食と生活習慣 食欲の制御と生活習慣病,日医雑誌 136:2352-2355
- 14)Friedman JM, Halaas JL,: Leptin and the regulation of body weight in mammals. Nature. , 395:763-70,1998
- 15) Maeda K, Okubo K, Shimomura I,: cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). Biochem Biophys Res Commun. 221:286-289, 1996
- 16) Ryo M., Nakamura T., Kihara S., et al,: Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. Circ J 68:975-981, 2004
- 17) Weyer C., Funahashi T., Tanaka S. et al,: Hypoadiponectinemia

in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 1930-1935, 2001

18) Spranger J., Kroke A., Möhlig M., et al,: Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 361: 226-228, 2003

19) Daimon M., Oizumi T., Saitoh T., et al,: Decreased serum levels of adiponectin are a risk factor for the progression to type 2 diabetes in the Japanese population: the Funagata study. *Diabetes Care* 26: 2015-2020, 2003

20) Yamauchi T., Kamon J., Waki H., et al,: The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* 7: 941-946, 2001

21) Okamoto Y., Kihara S., Funahashi T., et al,: Adiponectin: a key adipocytokine in metabolic syndrome. *Clin Sci.* 110: 267-278, 2006

22) Maahs D.M., Ogden L.G., Kinney G.L., et al,: Low plasma adiponectin levels predict progression of coronary artery calcification. *Circulation* 15 111: 747-753, 2005

23) Pajvani U.B., Du X., Combs T.P., et al,: Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin: implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem* 278: 9073-9085, 2003

24) Waki H., Yamauchi T., Kamon J., et al,: Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes: molecular structure and multimer formation of adiponectin.

J Biol Chem 278: 40352-40363, 2003

25) Nakano Y., Tajima S., Yoshimi A., et al,: A novel enzyme-linked immunosorbent assay specific for high-molecular-weight adiponectin. J Lipid Res 47: 1572-1582, 2006

26) Sinha M.K., Songer T., Xiao Q., et al,: Analytical validation and biological evaluation of a high molecular-weight adiponectin ELISA. Clin Chem 53: 2144-2151, 2007

27) Seino Y., Hirose H., Saito I., et al,: High molecular weight multimer form of adiponectin as a useful marker to evaluate insulin resistance and metabolic syndrome in Japanese men. Metabolism 56: 1493-1499, 2007

28) Hara K., Horikoshi M., Yamauchi T., et al,: Measurement of the high-molecular weight form of adiponectin in plasma is useful for the prediction of insulin resistance and metabolic syndrome. Diabetes Care 29: 1357-1362, 2006

29) Whitehead J.P., Richards A.A., Hickman I.J., et al,: Adiponectin--a key adipokine in the metabolic syndrome. Diabetes Obes Metab 8: 264-280, 2006

30) Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, et al,: Reciprocal Association of C-Reactive Protein With Adiponectin in Blood Stream and Adipose Tissue. Circulation 2003, 107: 671-674.

31) Wellen KE, Hotamisligil GS, : Inflammation, stress, and diabetes. J Clin Invest 2005, 115: 1111-1119.

32) Chacón MR, Fernández-Real JM, Richart C, et al,: Monocyte chemoattractant protein-1 in obesity and type 2 diabetes. Insulin

sensitivity study. *Obesity* 2007, 15:664-672.

33) Kanda H, Tateya S, Tamori Y, et al,: MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J Clin Invest* 2006, 116: 1494-1505.

34) Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, et al,: Elevated C-Reactive Protein Levels in Overweight and Obese Adults . *JAMA* 282: 2131-2135,1999

35) Hak AE, Stehouwer CD, Bots ML, et al,: Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999, 19: 1986-1991.

36) Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, et al,: C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue?. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999, 19: 972-978.

37) Kuller LH, Velentgas P, Barzilay J, et al,: Diabetes mellitus: subclinical cardiovascular disease and risk of incident cardiovascular disease and all-cause mortality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000, 20: 823-829.

38) Selvin E, Paynter NP, Erlinger TP,: The effect of weight loss on C-reactive protein: a systematic review. *Arch Intern Med* 2007, 167: 31-39.

39) Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH ,: C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining

- risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998, 97: 2007-2011.
- 40) Koenig W, Sund M, Frhlich M, et al,: C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study 1984 to 1992. *Circulation* 1999, 99: 237-242.
- 41) Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, et al,: Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997, 349: 462-66.
- 42) Lemieux I, Pascot A, Prud'homme D, et al,: Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001, 21: 961-967.
- 43) Ridker PM, Buring JE, Cook NR, et al,: C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003, 107: 391-397.
- 44) Saijo Y, Kiyota N, Kawasaki Y, et al,: Relationship between C-reactive protein and visceral adipose tissue in healthy Japanese subjects. *Diabetes Obes Metab* 2004, 6 :249-258.
- 45) Yamada S, Gotoh T, Nakashima Y, et al,: Distribution of serum C-reactive protein and its association with atherosclerotic risk

factors in a Japanese population. Jichi Med School Cohort Study. Am J Epidemiol 2001, 153: 1183-1190.

46) 庄野菜穂子, 道下竜馬, 鶴田敏幸ほか : 肥満女性における高感度CRPと食後糖脂質代謝との関連. 肥満研究 2005,11: 52-57.

47) 日本肥満学会肥満症治療ガイドライン作成委員会 : 肥満治療ガイドライン 肥満研究 2006, 12: 1-91.

48) International Diabetes Federation Home Page, <http://www.idf.org/>

49) Ikonen E, Fiedler K, Parton RG, et al,;Prohibitin,an antiproliferative protein, is localized to mitochondria, FEBS Lett. 358:273-277,1995

50) Kihara A, Akiyama Y, Ito K,; A protease complex in the Escherichia coli plasma membrane:HflKC(HflA) forms a complex with FtsH(HflB), regulation its proteolytic activity against sec Y. EMBO J 15:6122-6131, 1996

51)Sedden WA, Fromm H,;Characterization of the plant homologue of prohibitin ,a gene associated with a antiproliferative activity in mammalian cells. Plant. Mol. Biol. 33:753-756, 1997

52)Terashima M, Kim K M, Adachi T et al,; The IgM antigen receptor of B lymphocytes is associated with prohibitin and a prohibitin related protein , EMBO J. 13:3782-3792

53)Kasashima K, Ohta E, Kagawa Y et al,; Mitochondrial functions and estrogen receptor-dependent nuclear translocation of pleiotropic human prohibitin 2., J Biol Chem.,281:36401-36410. 2006

- 54) Brasaemle DL, Dolios G, Shapiro L. et al.,:Proteomic Analysis of proteins associated with lipid droplets of basal and lipolytically stimulated 3T3 – L1 adipocytes., J Biol Chem. 279:46835-46842,2004
- 55) Wang P, Mariman E, Keijer J, et al.,:profiling of the secreted proteins during 3T3-L1 adipocyte differentiation leads to the identification of novel adipokines, Cell Mol Life Sci. :2405-2417,2004
- 56) Liu J, Deyoung SM, Zhang M. et al.,: The stomatin/prohibitin/flotillin/HflK/C domain of flotillin-1 contains distinct sequences that direct plasma membrane localization and protein interactions in 3T3-L1 adipocytes., J Biol Chem. 280:16125-16134,2005
- 57) Santamaria E, Avila MA, Latasa MU, et al.,:Functional proteomics of nonalcoholic steatohepatitis:Mitochondrial proteins as targets of S-adenosylmethionine, Proc Natl Acad Sci U S A. ,100:3065-3070., 2003
- 58) Coates PJ, Jamieson DJ, Smart K, et al.,:The prohibitin family of mitochondrial proteins regulate replicative lifespan., Curr Biol. 7:607-610.,1997
- 59) Coates PJ, Nenuil R, McGregor A,et al.,: Mammalian prohibitin proteins respond to mitochondrial stress and decrease during cellular senescence., Exp Cell Res. 265:262-273,2001
- 60)Atamna H, Paler-Martínez A, Ames BN.,: N-t-butyl hydroxylamine, a hydrolysis product of alpha-phenyl-N-t-butyl

- nitron, is more potent in delaying senescence in human lung fibroblasts. *J Biol Chem.* 275:6741-6748, 2000
- 61) Rastogi S, Joshi B, Dasgupta P, et al,: Prohibitin facilitates cellular senescence by recruiting specific corepressors to inhibit E2F target genes , *Mol Cell Biol.* , 26:4161-4171, 2006
- 62) Nagira K, Sasaoka T, Wada T, et al,: Altered subcellular distribution of Estrogen Receptor α is implicated in Estradiol-Induced Dual regulation of Insulin signaling in 3T3-L1 Adipocytes, *Endocrinology.* , 147:1020-1028. 2005
- 63) Gao Q, Horvath TL, Cross-talk between estrogen and leptin signaling in the hypothalamus. *Am j Physiol Endocrinol Metab* 294:E817-E826 , 2008
- 64) Kurokawa N, Nakai K, Kameo S, et al,: Association of BMI with the beta3-adrenergic receptor gene polymorphism in Japanese: meta-analysis., *Obes Res.* 9:741-745, 2001
- 65) Sakane N, Yoshida T, Umekawa T, et al,: Effects of Trp64Arg mutation in the beta 3-adrenergic receptor gene on weight loss, body fat distribution, glycemic control, and insulin resistance in obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 20:1887-1890, 1997
- 66) Walston J, Silver K, Bogardus C, et al,: Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the beta 3-adrenergic-receptor gene. , *N Engl J Med.* 333:343-347, 1995
- 67) Yoshida T, Sakane N, Umekawa T, et al,: Mutation of beta 3-adrenergic-receptor gene and response to treatment of obesity., *Lancet.* 346:1433-1434 , 1995

- 68)坂根直樹:肥満における β アドレナリン受容体の意義,自治医大紀要 23:9-17,2000
- 69)Hara K., Boutin P., Mori Y. et al,: Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type2 diabetes in the Japanese population. Diabetes 51: 536-540, 2002
- 70) Menzaghi C, Ercolino T, Di Paola R et al,: A haplotype at the adiponectin locus is associated with obesity and other features of the insulin resistance syndrome., Diabetes. 51:2306-2312,2002
- 71) Zacharova J, Chiasson JL, Laakso M,: STOP-NIDDM Study Group. :The common polymorphisms (single nucleotide polymorphism [SNP] +45 and SNP +276) of the adiponectin gene predict the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes: the STOP-NIDDM trial., Diabetes. 54:893-899,2005
- 72) Spurdle AB, Hopper JL, Chen X, et al,:Prohibitin 3' untranslated region polymorphism and breast cancer risk in Australian women., Lancet. ,360:925-926,2002
- 73)Jakubowska A, Gronwald J, Górski B,et al,: The 3' untranslated region C > T polymorphism of prohibitin is a breast cancer risk modifier in Polish women carrying a BRCA1 mutation., Breast Cancer Res Treat. 104:67-74,2007
- 74) Spurdle AB, Purdie DM, Chen X, et al,:The prohibitin 3' untranslated region polymorphism is not associated with risk of ovarian cancer., Gynecol Oncol. 90:145-9.,2003
- 75) Shand, B.I., Scott, R.S., Elder, P.A. et al.; Plasma adiponectin in overweight, nondiabetic individuals with or without insulin

- resistance. Diabetes Obes Meta. 5: 349-353, 2003
- 76) Kagawa Y., Kagawa A.: Secondary Prevention of Cardiovascular Diseases of Outpatients of the Nutrition Clinic. Academic Press, NewYork: 339-348, 1984
- 77) von Eynatten M, Schneider JG, Humpert PM et al, : Decreased plasma lipoprotein lipase in hypoadiponectinemia: an association independent of systemic inflammation and insulin resistance. Diabetes Care 2004, 27: 2925-2929.
- 78) Kagawa Y, Yanagisawa Y, Hasegawa K., et al, : Single nucleotide polymorphisms of thrifty genes for energy metabolism: evolutionary origins and prospects for intervention to prevent obesity-related diseases., Biochem Biophys Res Commun. 295:207-222., 2002
- 79) 香川靖雄, :平成 11 年度～平成 15 年度 私立大学学術研究高度化推進事業「ハイテク・リサーチ・センター整備事業」 研究成果報告書 高度バイオテクノロジーによる生活習慣病の一次予防, 女子栄養大学 ,64-66,2005
- 80) 香川靖雄, 日本ビタミン学会監修, :ゲノムビタミン学, 建帛社, 2008
- 81) Shiwaku K, Nogi A, Anuurad E, et al, : Difficulty in losing weight by behavioral intervention for women with Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene., Int J Obes Relat Metab Disord. , 27:1028-1036 , 2003
- 82) Ryan AS, Nicklas BJ, Berman DM, et al, : Adiponectin levels do not change with moderate dietary induced weight loss and exercise in obese postmenopausal women., International journal of obesity, 27:1066-1071, 2003

- 83) Mazzali G, Di Francesco V, Zoico E, et al,: Interrelations between fat distribution, muscle lipid content, adipocytokines, and insulin resistance: effect of moderate weight loss in older women, *Am J Clin Nutr.* 84:1193-1199.,2006
- 84) Wang S, Nath N, Adlam M et al,: Prohibitin, a potential tumor suppressor, interacts with RB and regulates E2F function., *Oncogene.* ,18:3501-3510,1999
- 85) Choi D, Lee SJ, Hong S, et al,: Prohibitin interacts with RNF2 and regulates E2F1 function via dual pathways., *Oncogene.* 27:1716-1725. 2007
- 86) Wang S, Zhang B, Faller DV ,: Prohibitin requires Brg-1 and Brm for the repression of E2F and cell growth., *EMBO J.* 21:3019-3028 , 2002
- 87)Peng X, Mehta R, Wang S et al,: Prohibitin is a novel target gene of vitamin D involved in its antiproliferative action in breast cancer cells., *Cancer Res.* 66:7361-7369.,2006
- 88) Sakane N, Yoshida T, Umekawa T et al,: Effects of Trp64Arg mutation in the beta 3-adrenergic receptor gene on weight loss, body fat distribution, glycemic control, and insulin resistance in obese type 2 diabetic patients. , *Diabetes Care.* , 20:1887-1890. ,1997
- 89)Stumvoll M, Tschritter O, Fritsche A, et al,: Association of the T-G polymorphism in adiponectin (exon 2) with obesity and insulin sensitivity: interaction with family history of type2 diabetes., *Diabetes.* 51:37-41, 2002

- 90) Menzaghi C, Trischitta V, Doria A. ,; Genetic influences of adiponectin on insulin resistance, type 2 diabetes, and cardiovascular disease., *Diabetes* 56:1198–1209.,2007
- 91) Menzaghi C, Ercolino T, Di Paola R et al,: A haplotype at the adiponectin locus is associated with obesity and other features of the insulin resistance syndrome. , *Diabetes*. 51:2306–2312,2002
- 92) Bacci S, Menzaghi C, Ercolino T et al,: The +276 G/T single nucleotide polymorphism of the adiponectin gene is associated with coronary artery disease in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 27:2015–2020.2004
- 93) Lenchik L, Register TC, Hsu FC et al,:Adiponectin as a novel determinant of bone mineral density and visceral fat., *Bone*. 33(4):646–651,2003
- 94)Hara K, Horikoshi M, Yamauchi T, et al,:Measurement of the high molecular weight form of adiponectin in plasma is useful for the prediction of insulin resistance and metabolic syndrome, *Diabetes Care*. 29:1357–1362,2006
- 95) Halperin F, Beckman JA, Patti ME, et al,:The role of total and high-molecular-weight complex of adiponectin in vascular function in offspring whose parents both had type 2 diabetes, *Diabetologia*. 48:2147–2154. 2005
- 96)H. Nakatani,H.Hirose,Y Yamamoto et al;Significance of leptin andhigh-molecular weight adiponectin in the general population of Japanese male adolescents *Metabolism*, 57 157–162, 2008
- 97)T Pischon,CJ Girman,N Rifai,GS Hotamisligil et al;Association

between dietary factors and plasma adiponectin concentrations in men Am J Clin Nutr 2005 81:780-786

98) Ridker PM: High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. Circulation 103: 1813-1818, 2001

99) Basu A, Devaraj S, Jialal I,: Dietary factors that promote or retard inflammation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 26: 995-1001, 2006

100) Demol S, Yackobovitch-Gavan M, Shalitin S. et al,: Low-carbohydrate (low & high-fat) versus high-carbohydrate low-fat diets in the treatment of obesity in adolescents., Acta Paediatr. , [Epub ahead of print], 2008

101) 白井厚治,; 肥満症の食事療法－低エネルギー食療法の適正糖、脂質比について－, 肥満研究 7:103-107

102) Yancy WS Jr, Olsen MK, Guyton JR, et al,: A low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-fat diet to treat obesity and hyperlipidemia: a randomized, controlled trial., Ann Intern Med. , 140:769-777, 2004

103) Noakes M, Keogh JB, Foster PR, et al,: Effect of an energy-restricted, high-protein, low-fat diet relative to a conventional high-carbohydrate, low-fat diet on weight loss, body composition, nutritional status, and markers of cardiovascular health in obese women., Am J Clin Nutr. 81:1298-1306, 2005

104) 増村美佐子, 小西すず, 鈴木秋子 他,,: 指導現場にみる肥満主婦の特徴 ～事例を通して～, 武庫川女子大紀要(自然科学

学),52:25-31,2004

105) Doi Y, Kubo M, Ninomiya T, et al,:Impact of Kir6.2 E23K polymorphism on the development of type 2 diabetes in a general Japanese population: The Hisayama Study., Diabetes 5:2829-2833,2007

106)K Nakayama, M Lkhagvasurem, Y Yanagisawa, et al,:Comparative study of polymorphisms on genes associated with lifestyle related diseases in Asian and Pacific population, Asia-Pacific Journal of Public Health. 20:173-179,2008

107)香川靖雄,平井千里,平岡真実 他,;遺伝子多型簡易測定法,Bio Industry 9:94-103,2008

108)Scott LJ, Mohlke KL, Bonnycastle LL et al,: A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants., Science 31:1341-1345 2007

表1：一卵性双生児は二卵性双生児よりも発病の一致度が高い

	双生児の兄弟両方の発症頻度		統計的な有意差
	一卵性双生児	二卵性双生児	
	(男62組、女63組)	(男86組、女92組)	p値
肥満度(BMI)	0.68	0.28	<0.001
120分血糖上昇	0.52	0.26	<0.05
収縮期血圧	0.55	0.17	<0.001
拡張期血圧	0.40	0.07	<0.01
HDLコレステロール	0.61	0.26	<0.001

遺伝子がまったく同一である一卵性双生児における兄弟は遺伝子が異なる二卵性双生児の兄弟に比べて、メタボリックシンドローム発症率の一致度は高いが、高いといっても一致率は50%程度であり、メタボリックシンドローム発症はライフスタイルの違いによる影響も大きい。

表2: 多型頻度

β 3アドレナリン		Trp/Trp	Trp/Arg	Arg/Arg
	減量コース受講者	57(65.5%)	27(31.0%)	3(3.5%)
	再健診者	26(59.1%)	16(36.4%)	2(4.5%)
アディポネクチンt45g		t/t	t/g	g/g
	減量コース受講者	42(48.4%)	32(36.7%)	13(14.9%)
	再健診者	22(50.0%)	18(40.9%)	4(9.1%)
アディポネクチンg276t		g/g	g/t	t/t
	減量コース受講者	52(59.8%)	26(29.9%)	9(10.3%)
	再健診者	21(47.8%)	15(34.1%)	8(18.1%)
プロヒビチン2		G/G	G/T	T/T
	減量コース受講者	69(83.1%)	14(16.9%)	0(0.0%)
	再健診者	40(90.0%)	4(9.1%)	0(0.0%)

表3 対象者の身体計測および血液検査値の平均

	減量コース受講者(受講前)	再健診受講者(再健診時)
n	87	45
年齢(歳)	55.56±12.0	68.82±7.90
BMI	26.6±5.9	26.1±4.0
ウエスト周囲径(cm)	90.3±12.5	95.3±10.8
収縮期血圧(mmHg)	128.0±19.1	127.5±17.7
拡張期血圧(mmHg)	80.6±11.3	77.1±9.68
中性脂肪(mg/dl)	96.5±50.8	103.5±48.0
空腹時血糖値(mg/dl)	100.4±26.4	106.9±25.7
総コレステロール(mg/dl)	219.3±29.4	224±28
HDLコレステロール(mg/dl)	61.6±15.2	61.3±11.8
HbA1c(%)	5.6±0.9	5.6±0.94
インスリン(μ U/ml)	9.4±7.9	9.4±5.3
HOMA-IR	2.4±2.4	2.6±1.8
レプチン(ng/ml)	3.2±3.5	2.5±1.7
総アディポネクチン(μ g/ml)	8.8±9.7	12.3±9.0
高分子量アディポネクチン(μ g/ml)	3.0±2.5	3.1±2.6

数値は平均値±標準偏差(SD)で示した

表4 減量コース受講者のメタボリックシンドローム発症状況

	減量コース受講者(受講前)	再健診受講者(再健診時)
n	87	45
年齢(歳)	55.56±12.0	68.82±7.90
ウエスト周囲径 90cm以上	48名(55%)	30名(67%)
ウエスト周囲径以外の基準のうち1つを合併	18名(21%)	12名(27%)
メタボリックシンドローム	10名(12%)	8名(18%)

表5-1: 再健診時の身体計測値および血清生化学指標、食事摂取状況の平均

		全対象者 (n=45)	β3アドレナリン Trp64Arg			プロヒビチン2	
			Trp/Trp型	Trp/Arg型	Arg/Arg型	g/g型	g/t型
BMI(kg/m ²)		26.1±4.0	25.6±4.3	26.4±2.8	31.5±4.7	27.2±4.8 *	24.0±2.0
体脂肪率(%)		24.1±7.9	23.0±8.3	26.0±6.0	25.5±18.0	24.3±8.0	23.1±6.8
ウエスト周囲径(cm)		95.3±10.8	93.2±10.7	96.9±10.2	110.2±12.1	95.7±11.4	91.6±4.0
皮下脂肪(背中)(mm)		22.1±7.5	22.2±7.7	21.3±6.9	23.8±13.5	22.2±7.6	19.7±7.3
皮下脂肪(脇腹)(mm)		44.7±67.4	52.2±87.0	31.0±6.9	51.9±23.2	35.3±18.2	31.4±3.8
骨塩量(g)		1772±278	1707±244	1843±297	1604±0	1776±288	1984±109
収縮期血圧(mmHg)		127.5±17.7	127.7±19.3	124.5±14.2	143.5±15.5	127.5±17.3	124.5±25.5
拡張期血圧(mmHg)		77.1±9.68	76.6±9.6	77.2±9.2	85.5±16.3	76.9±9.9	77.0±8.5
中性脂肪(mg/dl)		103.5±48.0	93.1±45.6	112.4±50.4	150.5±30.4	106.0±48.7	70.0±24.8
HDLコレステロール(mg/dl)		61.3±11.8	63.8±12.7	58.3±10.8	57.0±0	61.7±12.2	56.3±9.4
空腹時血糖値(mg/dl)		106.9±25.7	108.4±27.8	106.4±23.7	123±22	109.7±27.6	95.3±6.9
HbA1c(%)		5.6±0.94	5.7±1.0	5.5±0.9	5.6±0.1	5.7±1.0	5.0±0.1
インスリン(μU/l)		9.4±5.3	9.0±4.4	9.0±5.5	14.7±14.4	9.5±5.5	7.7±1.9
HOMA-R		2.6±1.8	2.5±1.3	2.5±1.8	5.0±5.5	2.7±1.9	1.8±0.6
レプチン(ng/ml)		2.5±1.7	2.3±1.6	2.4±1.6	5.5±3.1	2.5±1.8	1.7±0.9
総アディポネクチン(μg/ml)		12.3±9.0	12.8±8.3	11.0±10.7	10.3±0.5	11.8±9.3	13.9±6.5
高分子量アディポネクチン(μg/ml)		3.1±2.6	3.2±2.4	2.9±3.1	2.9±3.7	3.1±2.8	3.4±1.3
デスアシルグレリン(fmol/ml)		160.8±121.1	148.1±113.7	176.5±140.5	141.5±55.6	142.5±16.2 *	302.2±111.3
4群点数法	1群	201±103	216±110	197±71	177±205	206±103	230±38
	2群	198±72	214±70	194±62	166±41	204±66	209±90
	3群	506±196	533±195	479±167	587±102	528±29 *	263±90
	4群	490±182	473±123	534±231	447±76	499±26 *	312±146
でんぶん性食品比(%)		29.5±12.1	31.3±11.9	27.1±12.6	28.7±13.1	29.4±12.2	32.2±11.9
砂糖(g)		13.8±9.9	14.0±11.6	13.5±7.7	10.1±6.0	14.0±10.3	9.7±4.1
エネルギー摂取量(kcal)		1758±582	1638±373	1948±808	1582±220	1760±605	1662±280
たんぱく質摂取量(g)		73.9±25.8	70.2±15.9	80.9±36.7	62.2±20.0	78.9±27	73.2±9.1
脂質摂取量(g)		50.0±15.5	50.3±15.8	52.3±15.3	37.9±10.8	49.9±15.7	56.3±10.7
炭水化物摂取量(g)		247±100	223.8±60.8	275.2±141.6	245.7±8.3	247±102	211±78
カルシウム摂取量(mg)		653±257	591±203	759±304	548±415	653±273	635±47
ビタミンD摂取量(mg)		6.9±3.1	6.8±3.4	6.9±3.0	4.0±0	6.8±3.3	6.4±2.6
						*:有意差あり(p<0.05)	

表5-2: 再健診時の身体計測値および血清生化学指標、食事摂取状況の平均

		全対象者 (n=45)	アディポネクチンt45g			アディポネクチンg276t		
			t/t型	t/g型	g/g型	g/g型	g/t型	t/t型
BMI(kg/m ²)		26.1±4.0	25.8±4.1	26.6±4.2	26.2±3.3	27.2±4.8 *	26.0±3.0	23.7±1.9 *
体脂肪率(%)		24.1±7.9	23.5±8.8	24.0±7.4	28.5±1.8	25.3±7.4	24.3±8.0	20.7±8.7
ウエスト周囲径(cm)		95.3±10.8	94.1±11.8	97.0±10.0	94.2±12.4	99.1±11.1 *	94.6±10.5	87.0±6.4 *
皮下脂肪(背中)(mm)		22.1±7.5	20.2±5.6	23.7±9.1	23.8±8.1	24.2±7.5 *	21.6±8.1	16.8±2.4 *
皮下脂肪(脇腹)(mm)		44.7±67.4	36.8±23.3	32.4±8.1	36.1±9.1	35.1±10.1	30.7±8.0	42.4±3.7
骨塩量(g)		1772±278	1759±256	1780±327	1800±200	1724±265	1853±294	1663±194
収縮期血圧(mmHg)		127.5±17.7	126.8±18.1	128.7±19.5	123.5±8.5	128.0±18.8	127.4±1.61	124.3±12.5
拡張期血圧(mmHg)		77.1±9.68	76.6±10.5	77.9±9.6	74.5±7.6	77.2±9.5	76.4±9.7	75.3±9.8
中性脂肪(mg/dl)		103.5±48.0	101.0±52.8	99.4±41.0	127.0±55.5	112.5±30.0	102.5±12.3 +	111.39.5 +
HDLコレステロール(mg/dl)		61.3±11.8	64.0±13.3	58.9±10.6	59.3±8.7	58.7±11.1	62.9±8.6	62.4±18.6
空腹時血糖値(mg/dl)		106.9±25.7	101.0±17.6	106.4±17.1	157.5±49.4 **	113.5±30.4	103.1±12.0	108.3±3.7
HbA1c(%)		5.6±0.94	5.3±0.4	5.7±0.8	7.3±1.7 **	5.8±1.1	5.5±0.4	5.7±1.3
インスリン(μU/l)		9.4±5.3	8.7±6.0	9.1±4.3	13.6±3.8	10.8±5.3	7.7±5.4	7.2±4.1
HOMA-R		2.6±1.8	2.3±2.6	2.4±1.2	5.0±0.9	3.1±1.9	2.2±1.6	2.1±1.8
レプチン(ng/ml)		2.5±1.7	2.4±2.0	2.5±1.5	2.6±1.1	3.0±1.9 *	2.3±1.5	1.4±0.7 *
総アディポネクチン(μg/ml)		12.3±9.0	14.0±8.8	11.0±9.6	6.2±4.5	9.4±6.9	14.7±11.2	12.9±8.5
高分子量アディポネクチン(μg/ml)		3.1±2.6	4.1±3.0	2.2±1.9	1.2±1.3	2.4±1.5	3.5±3.2	4.4±3.7
デスアシルグレリン(fmol/ml)		160.8±121.1	146.6±116.9	153.0±121.9	240.8±142.6	186.1±144.0	148.5±97.1	100.7±75.7
4群点数法	1群	201±103	226±101	200±93	138±118	225±127	200±53	181±97
	2群	198±72	199±75	220±59	172±25	188±53	218±69	218±88
	3群	506±196	509±192	565±160	361±143	490±205	556±170	503±148
	4群	490±182	481±152	513±208	483±80	469±133	551±215	444±130
でんぷん性食品比(%)		29.5±12.1	30.8±11.9	27.5±12.4	32.5±15.5	30.7±13.1	27.3±12.5	31.9±10.1
砂糖(g)		13.8±9.9	13.5±6.2	14.7±13.6	10.3±12.7	12.7±10.2	16.1±10.8	11.3±8.1
エネルギー摂取量(kcal)		1758±582	1785±780	1746±271	1590±187	1654±288	1910±910	1647±235
たんぱく質摂取量(g)		73.9±25.8	74.9±35.1	74.6±10.4	64.2±7.5	69.4±14.0	80.6±39.9	69.9±11.3
脂質摂取量(g)		50.0±15.5	49.6±17.5	54.0±13.1	40.8±7.6	47.0±11.0	56.6±20.3	47.1±12.6
炭水化物摂取量(g)		247±100	50±18	54±13	200±61	234±51	268±150	214±68
カルシウム摂取量(mg)		653±257	642±320	687±174	550±257	621±223	711±347	608±159
ビタミンD摂取量(mg)		6.9±3.1	7.0±3.0	6.4±3.4	6.8±3.9	7.1±3.6	5.3±2.6 +	8.3±2.5 +
			**t/t型はt/g型、g/g型と有意差あり(p<0.001)			*g/g型とt/t型の間に有意差あり(p<0.05) +g/t型とt/t型の間に有意差あり(p<0.05)		

表6: 再検診受講者における身体計測値と血清生化学指標、食事摂取状況との相関関係

		総アディポネクチン		高分子量アディポネクチン		CRP	
		相関(r値)	p値	相関(r値)	p値	相関(r値)	p値
BMI		-0.162	0.424	-0.083	0.684	-0.039	0.850
体脂肪率		-0.147	0.470	-0.339	0.084*	-0.139	0.492
ウエスト周囲径		-0.031	0.878	-0.980	0.629	0.078	0.701
皮下脂肪(背中)		-0.031	0.880	-0.240	0.231	0.181	0.077*
皮下脂肪(脇腹)		-0.027	0.896	-0.036	0.861	0.328	0.027**
収縮期血圧		-0.153	0.450	-0.154	0.448	0.099	0.627
拡張期血圧		-0.182	0.367	-0.431	0.024**	0.145	0.474
中性脂肪		-0.332	0.026**	-0.319	0.105	0.166	0.412
HDLコレステロール		0.310	0.0045**	0.473	0.012**	-0.019	0.925
空腹時血糖値		-0.248	0.214	-0.258	0.196	0.072	0.725
HbA1c		-0.156	0.441	-0.197	0.329	0.004	0.985
インスリン		-0.312	0.114	-0.560	0.002**	-0.043	0.834
HOMA-R		-0.353	0.071*	-0.545	0.003**	-0.023	0.912
レプチン		-0.022	0.913	-0.281	0.158	-0.215	0.284
総アディポネクチン		—	—	0.489	<0.001**	-0.110	0.588
高分子量アディポネクチン		0.489	<0.001**	—	—	0.067	0.742
CRP		-0.110	0.588	0.067	0.742	—	—
4群点数法	1群	0.068	0.671	-0.007	0.964	-0.091	0.571
	2群	-0.022	0.891	0.185	0.243	0.059	0.713
	3群	-0.044	0.784	-0.031	0.846	-0.244	0.121
	4群	-0.234	0.136	-0.107	0.502	0.262	0.095*
でんぷん性食品(g)		0.043	0.834	0.113	0.578	0.366	0.06*
砂糖(g)		0.086	0.591	-0.452	0.07*	-0.167	0.294

*: $p < 0.1$, **: $p < 0.05$

図1 メタボリックシンドローム発症経路

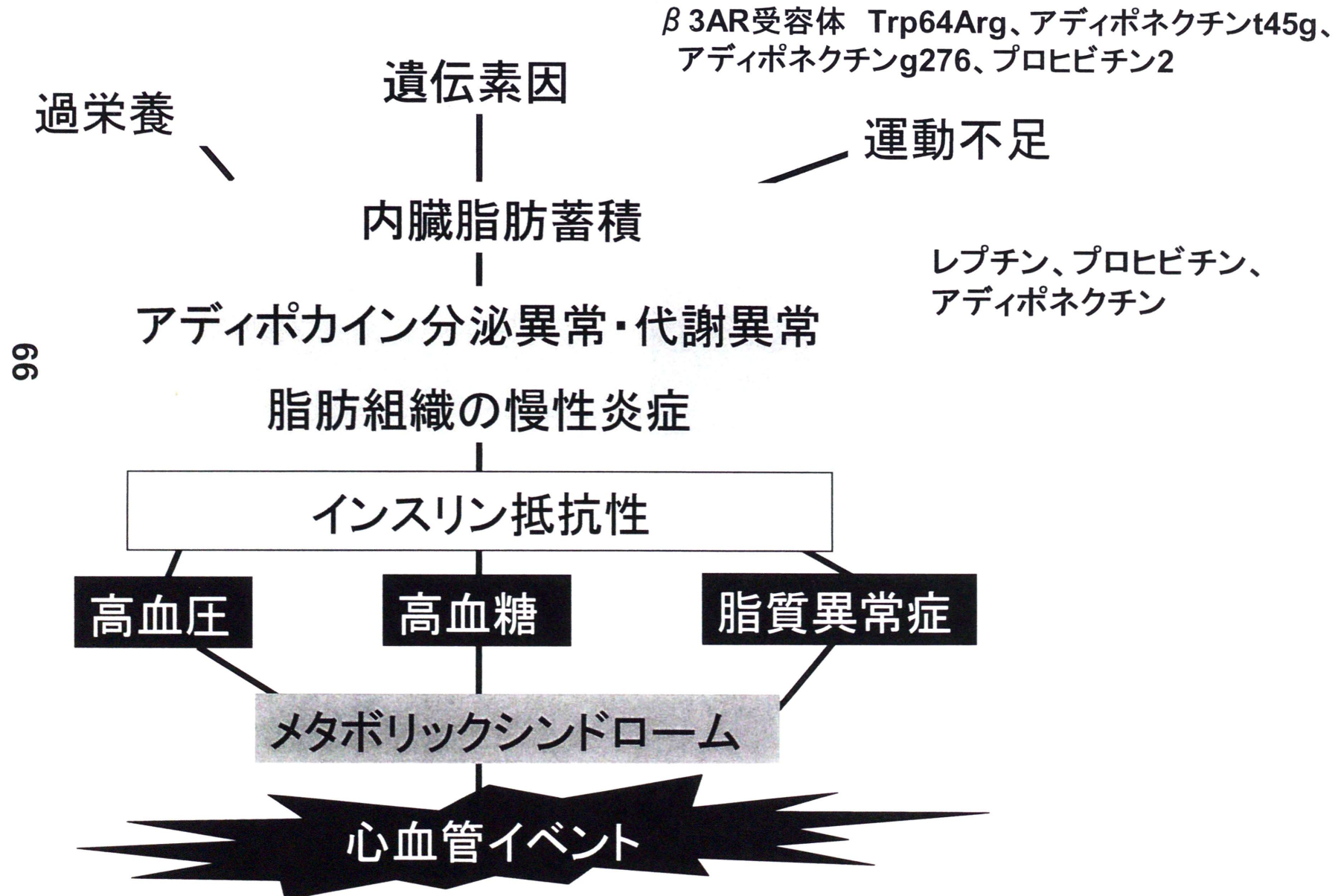
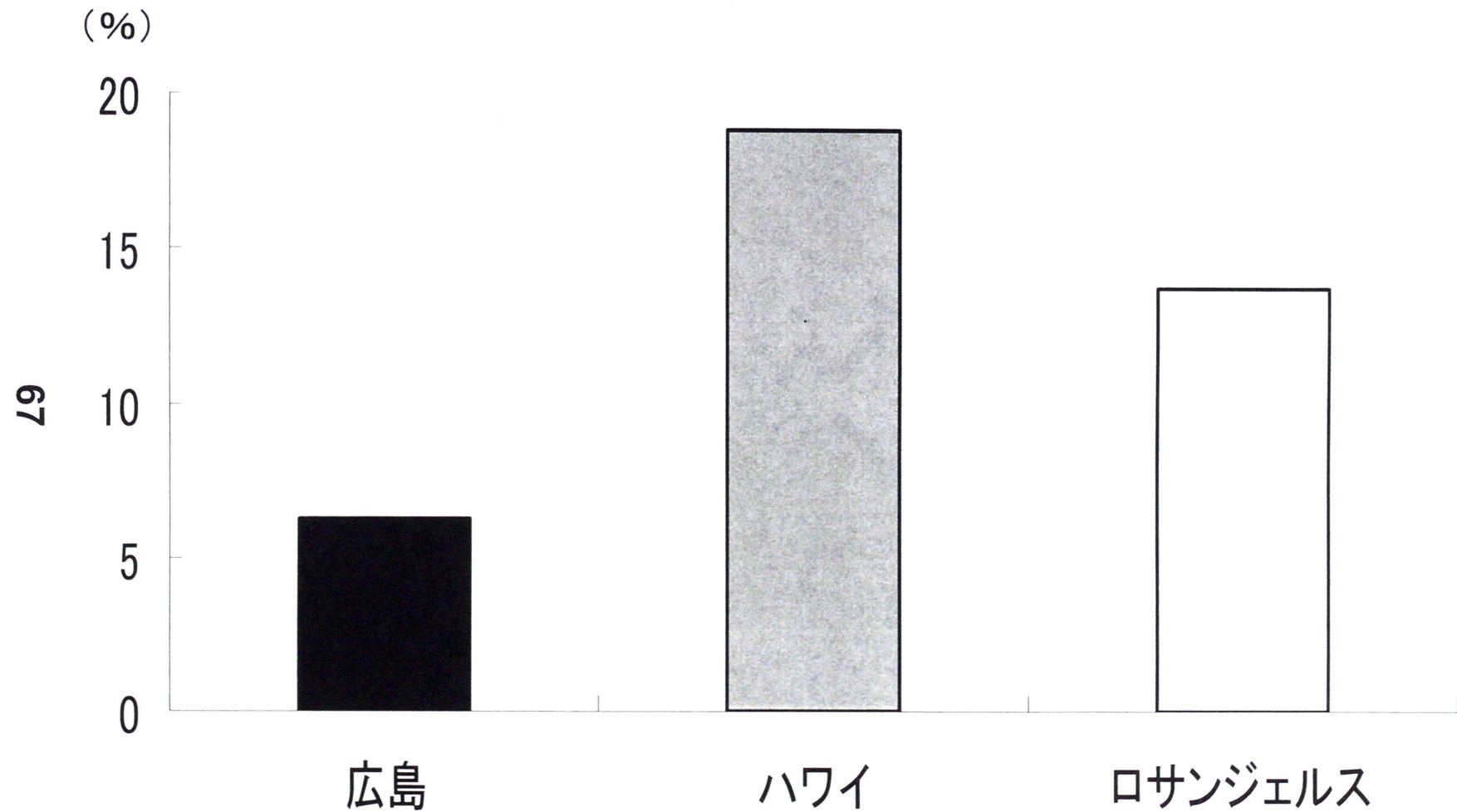
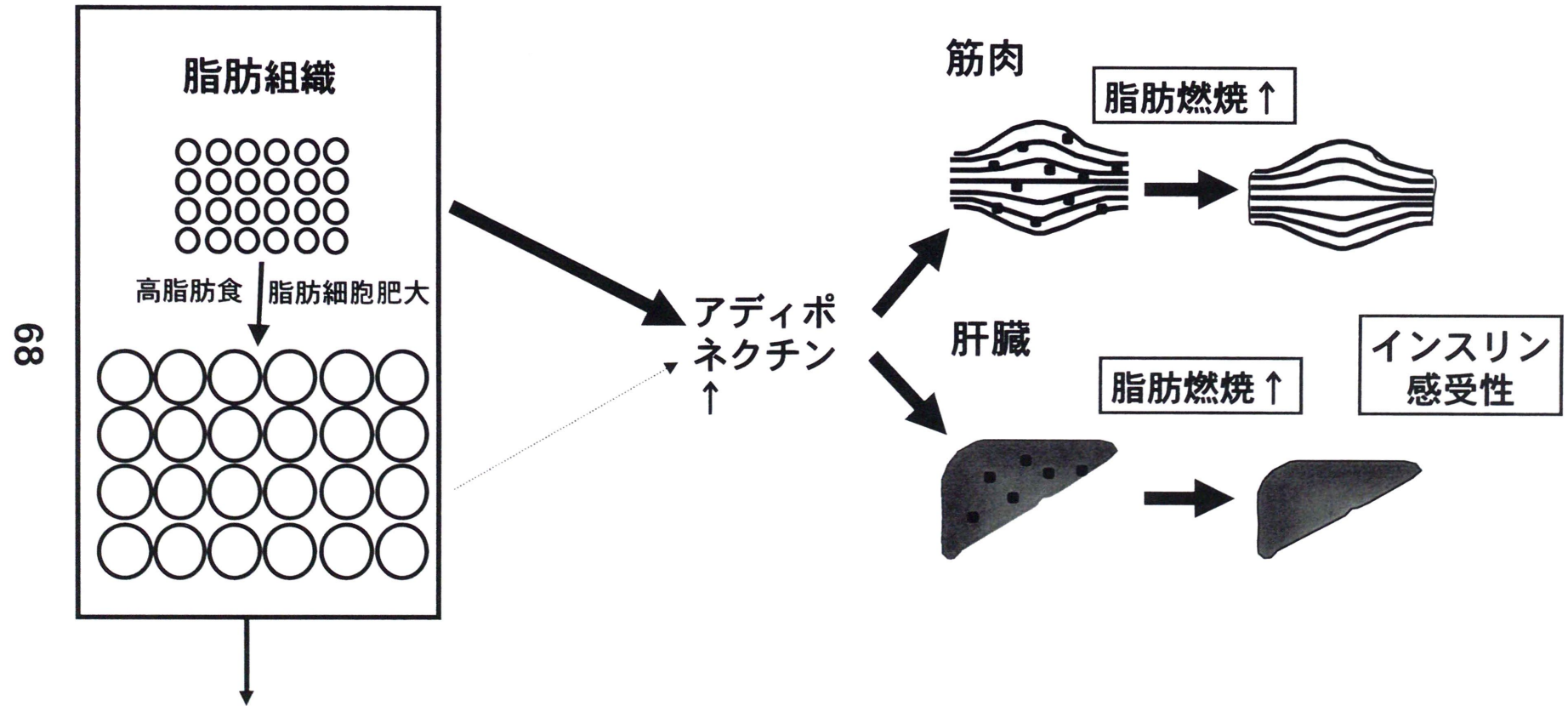


図2 日系人のライフスタイル(居住地)の違いによる糖尿病有病率の差



H.Hara et al,:Diabetes Res Clin Pract.,Diabetes Res Clin Pract.,24 Suppl:S37-42, 1994

図3 アディポネクチンは脂肪を燃焼してインスリンの働きを助ける



肥大脂肪細胞からはアディポネクチンが出にくくなり
脂肪燃焼がおさえられインスリン抵抗性となる

図4 減量コース受講によるウエスト周囲径の6ヶ月間の変化

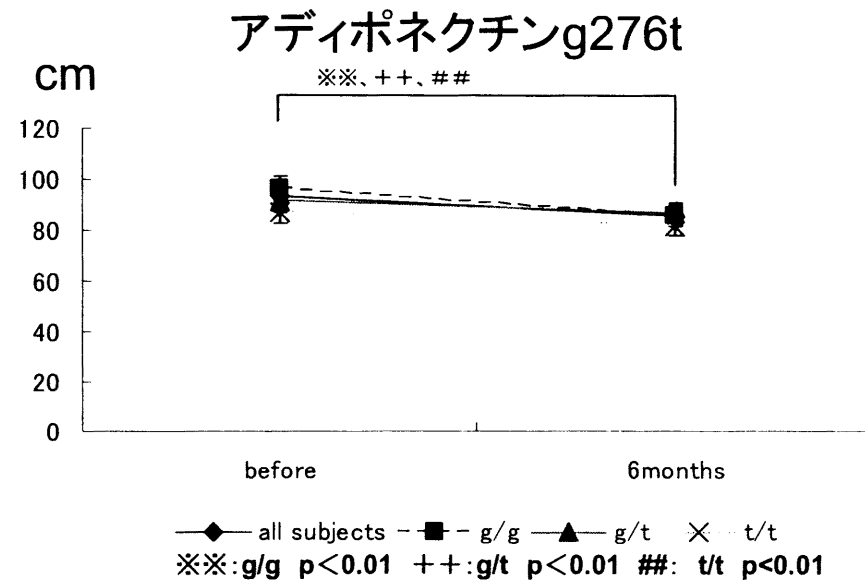
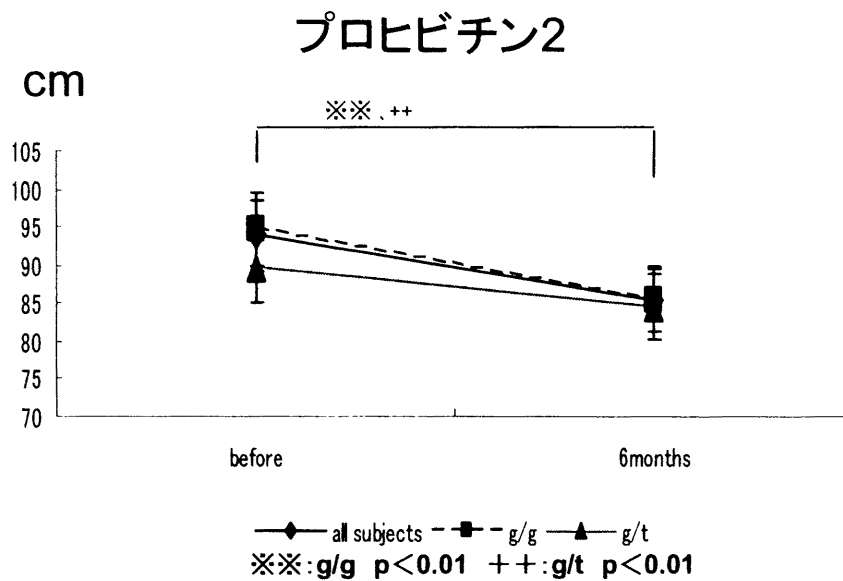
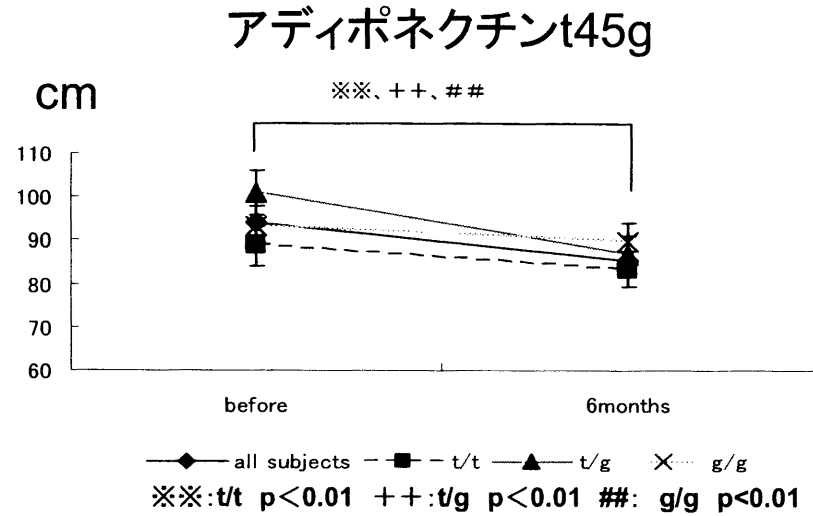
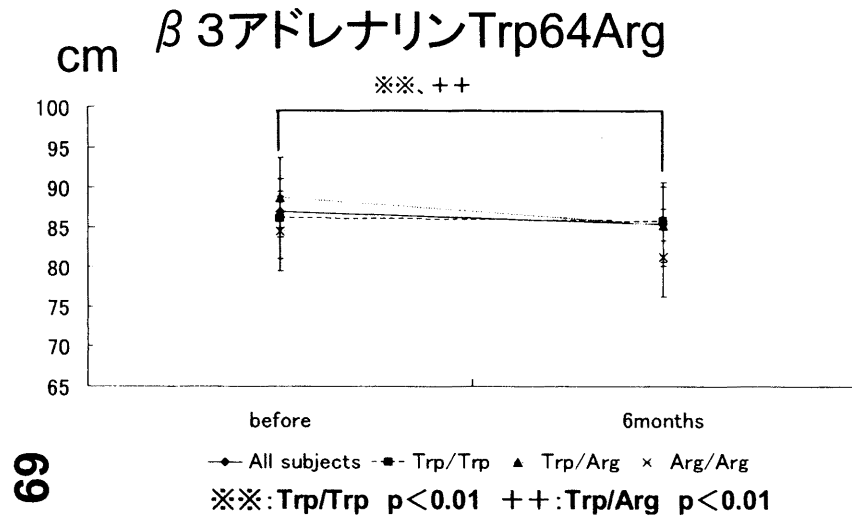


図5 減量コース受講による拡張期血圧の6ヶ月間の変化

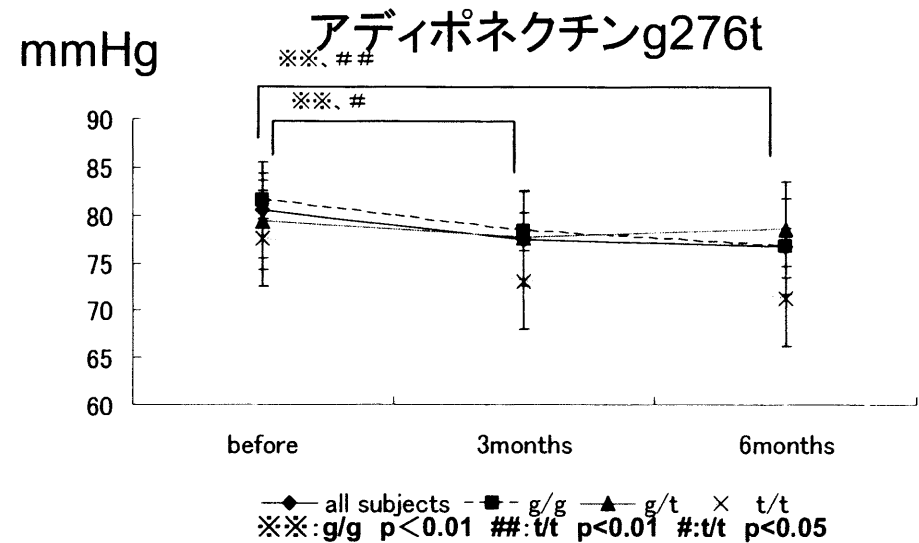
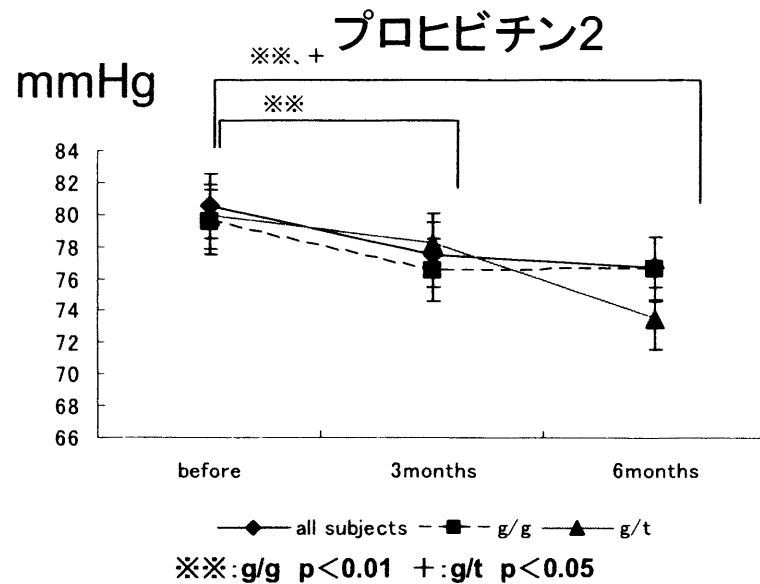
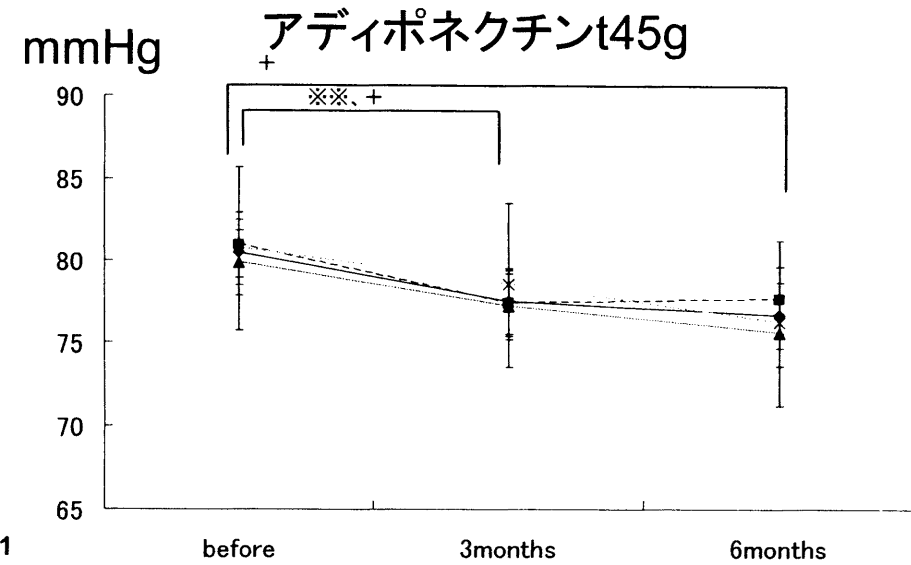
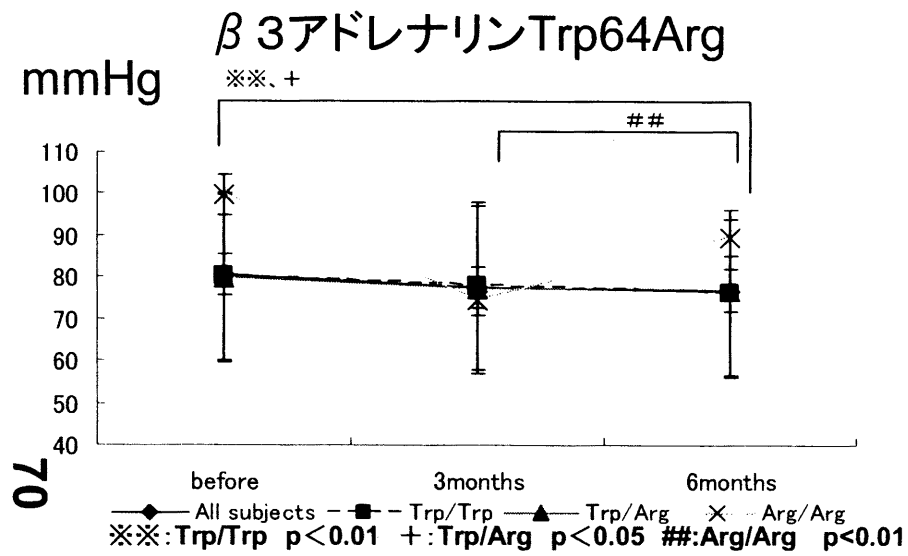


図6 減量コース受講による収縮期血圧の6ヶ月間の変化

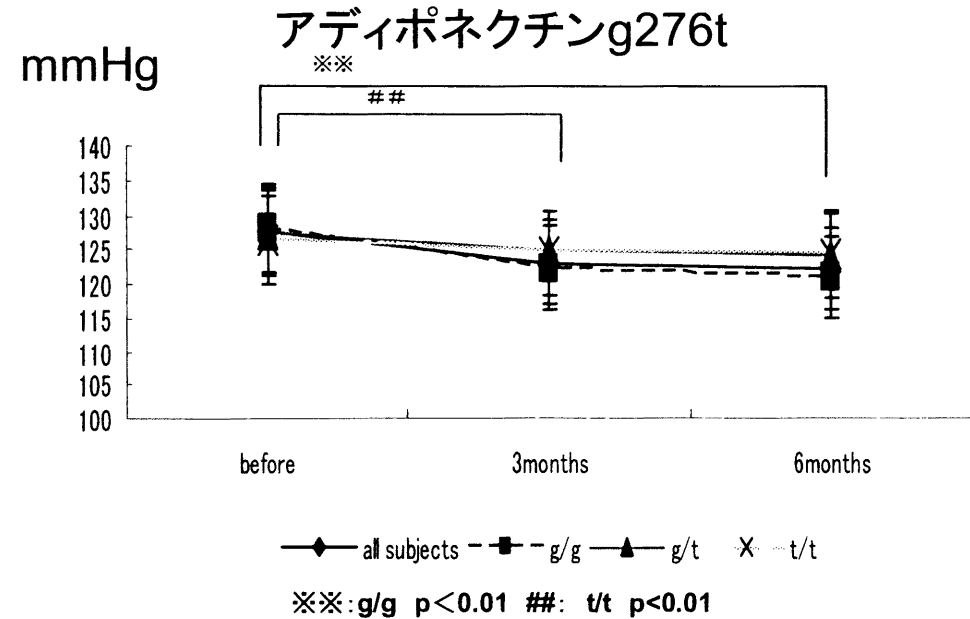
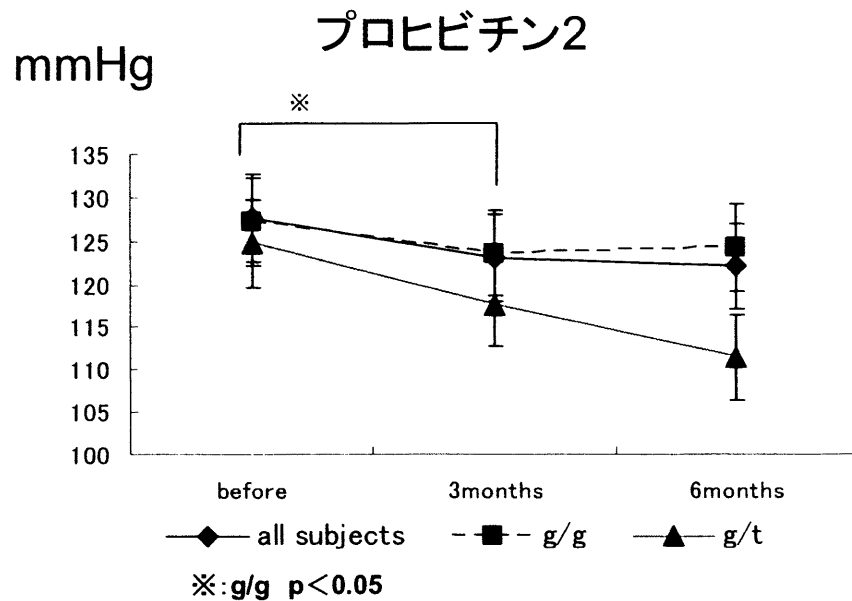
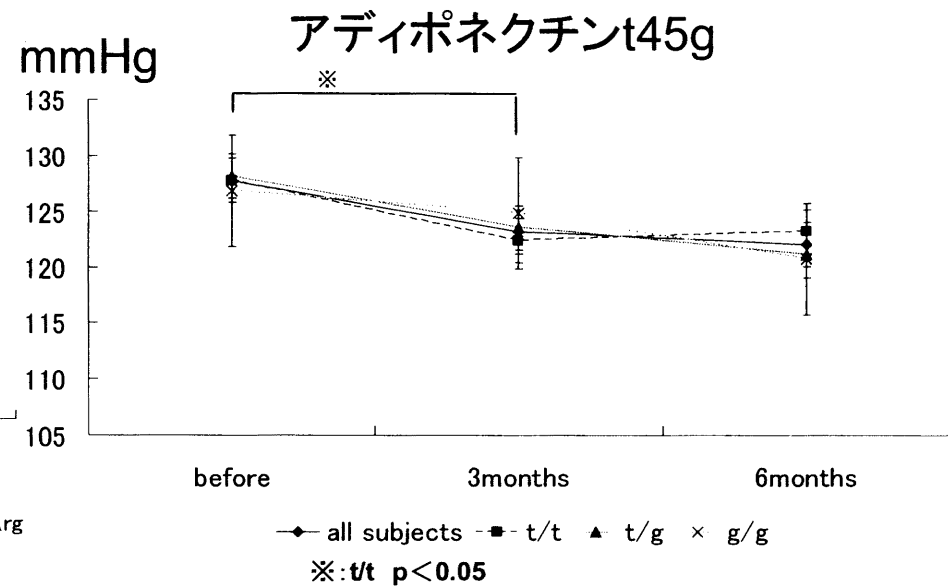
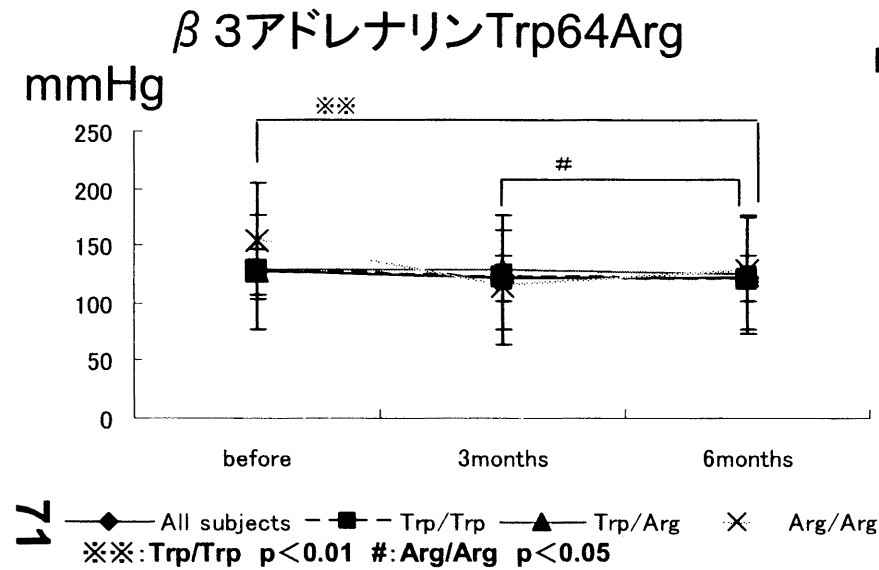


図7 減量コース受講による中性脂肪の6ヶ月間の変化

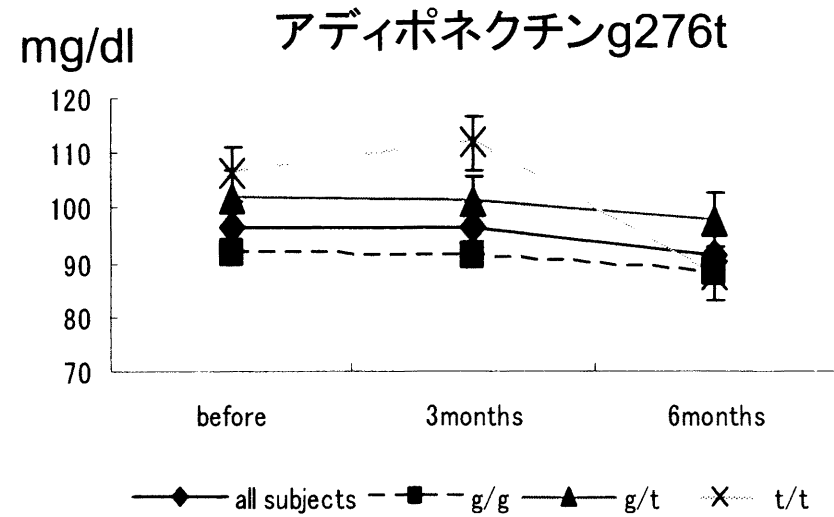
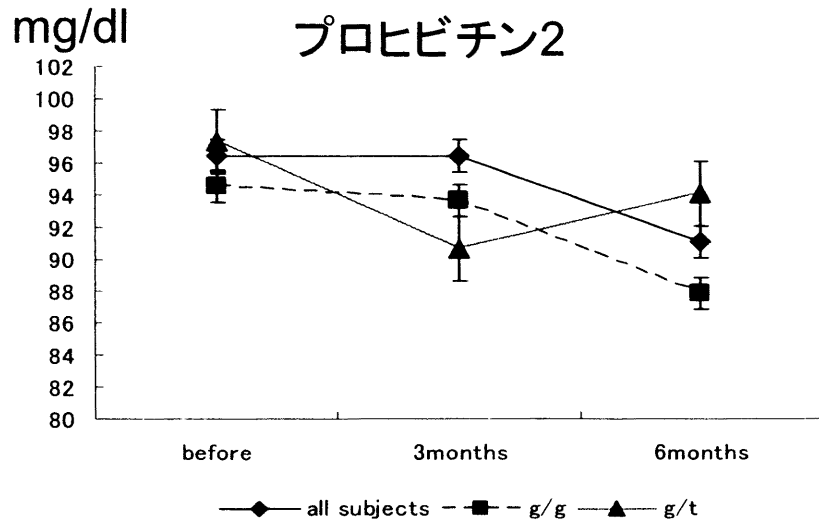
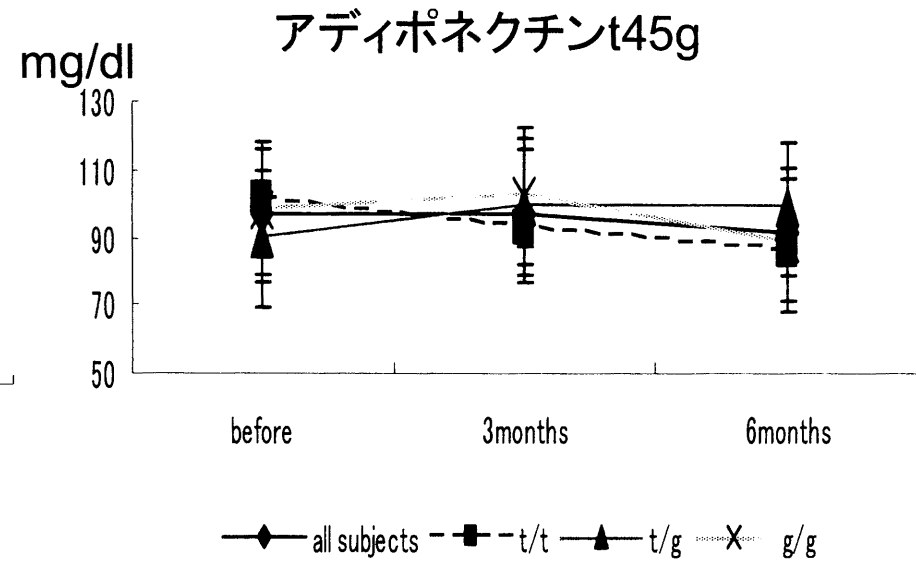
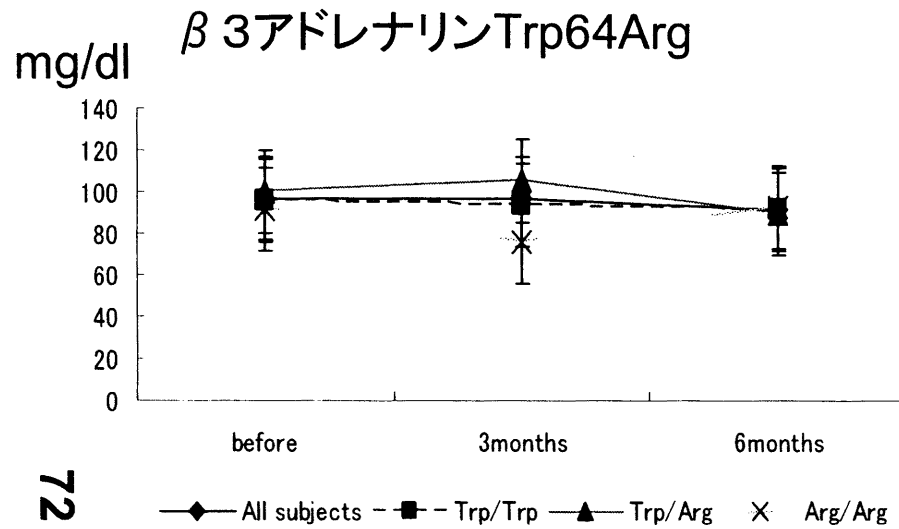


図8 減量コース受講によるHDLコレステロールの6ヶ月間の変化

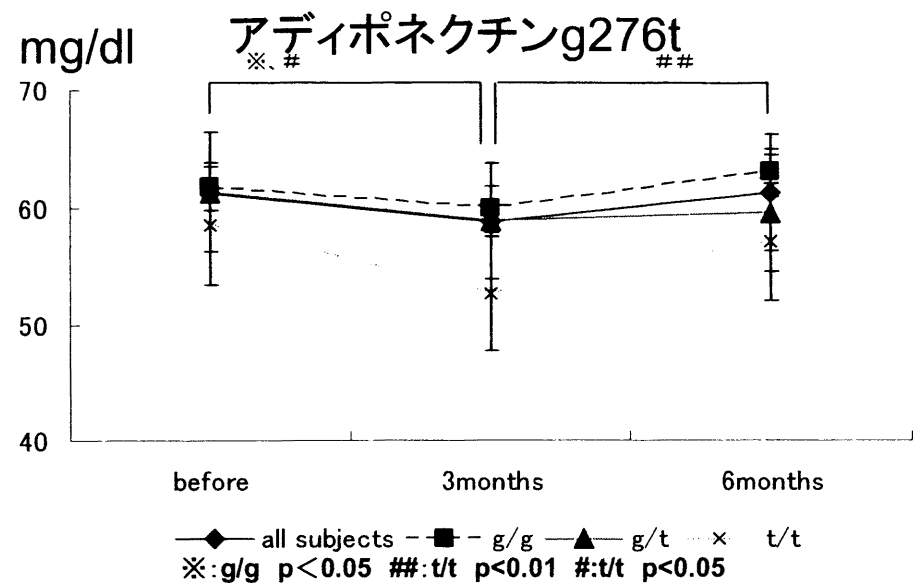
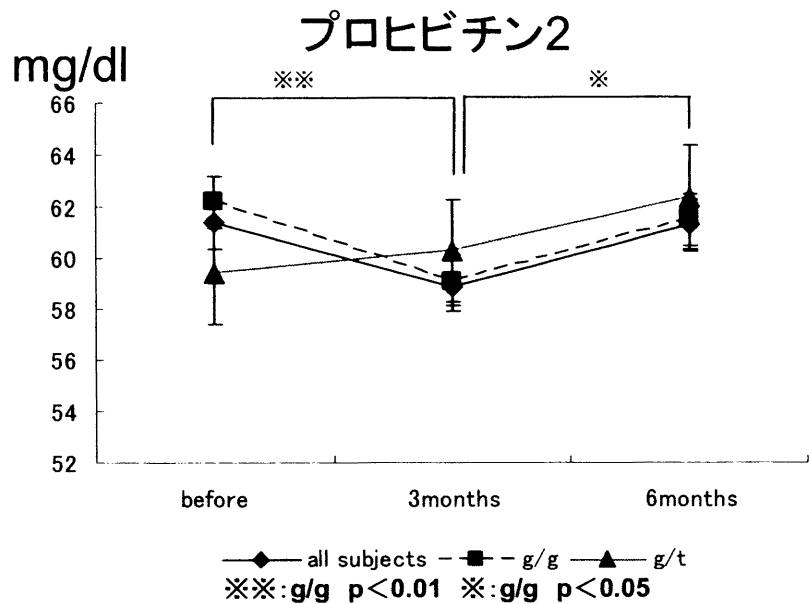
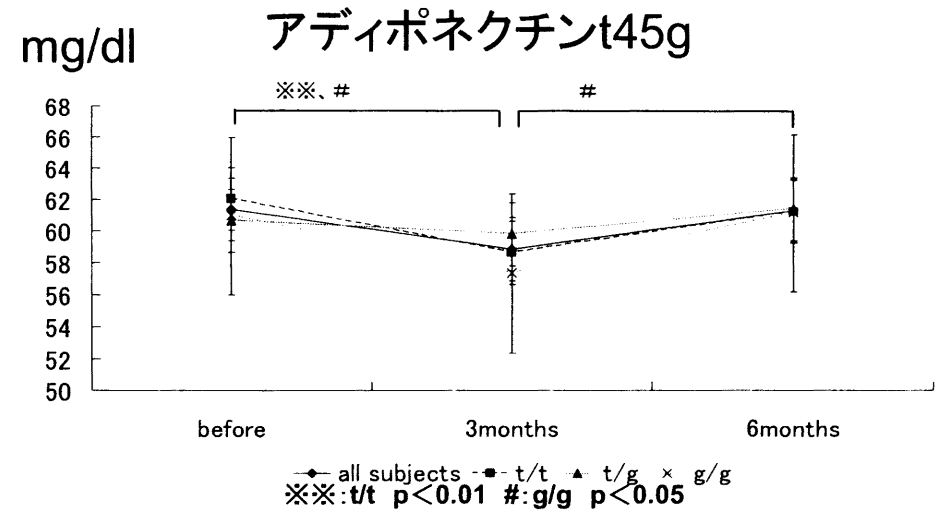
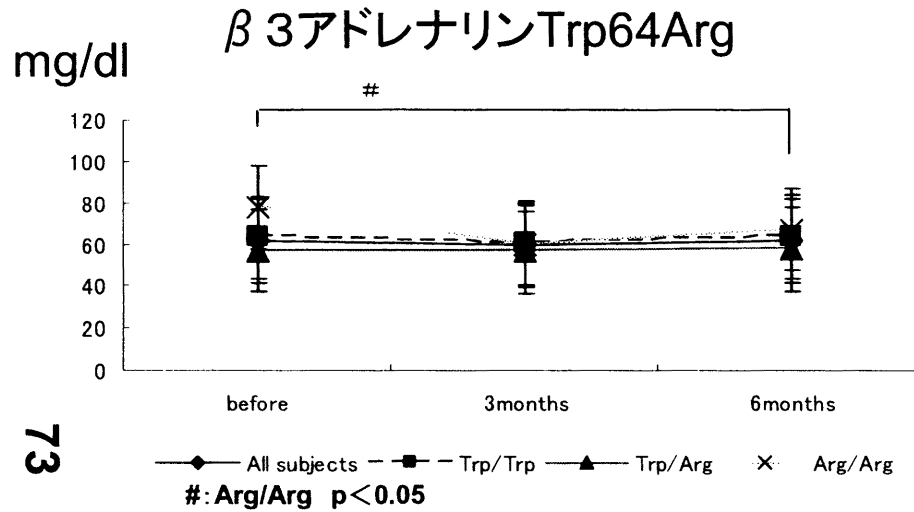
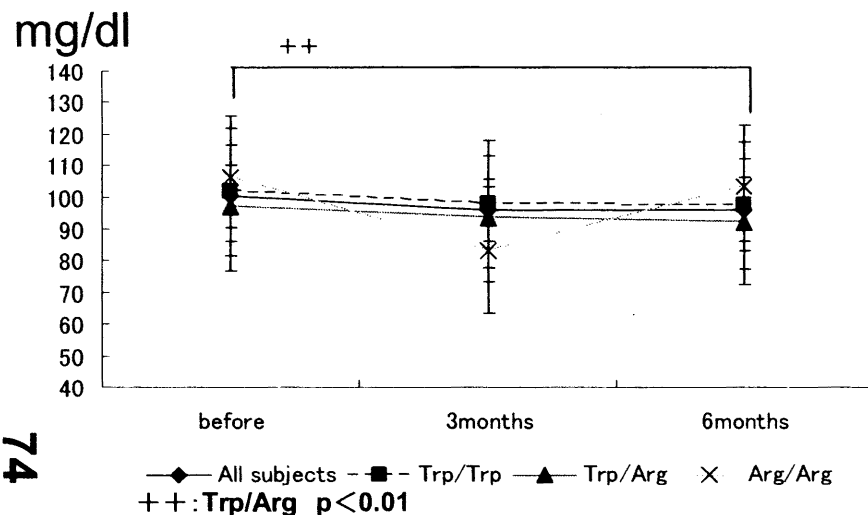
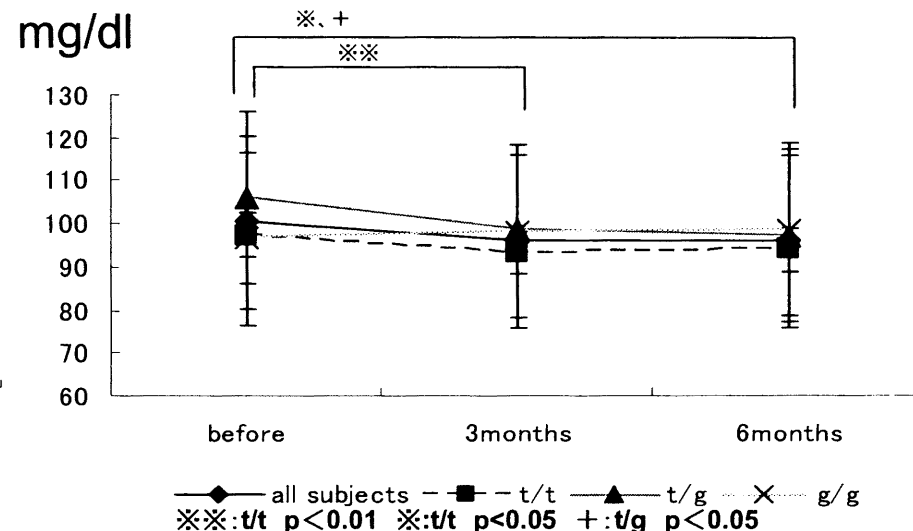


図9 減量コース受講による空腹時血糖値の6ヶ月間の変化

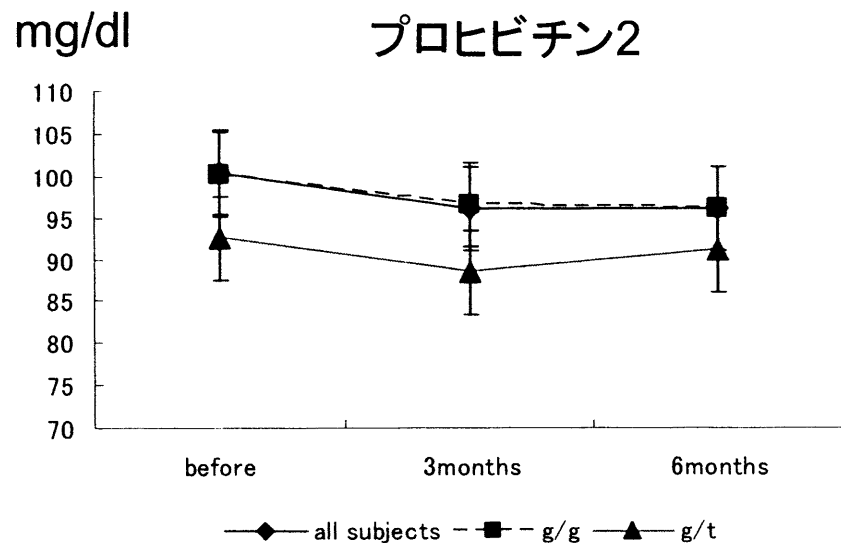
β 3アドレナリンTrp64Arg



アディポネクチンt45g



プロヒビチン2



アディポネクチンg276t

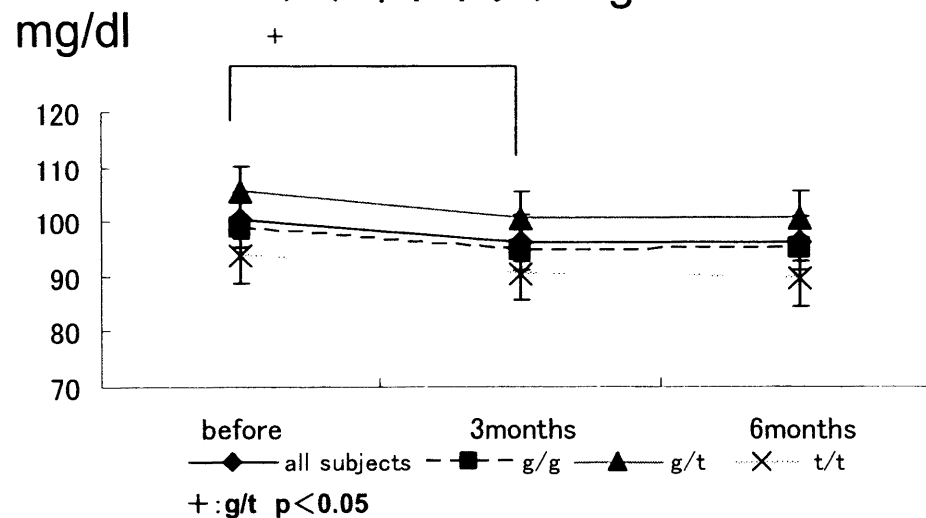


図10 減量コース受講によるBMIの6ヶ月間の変化

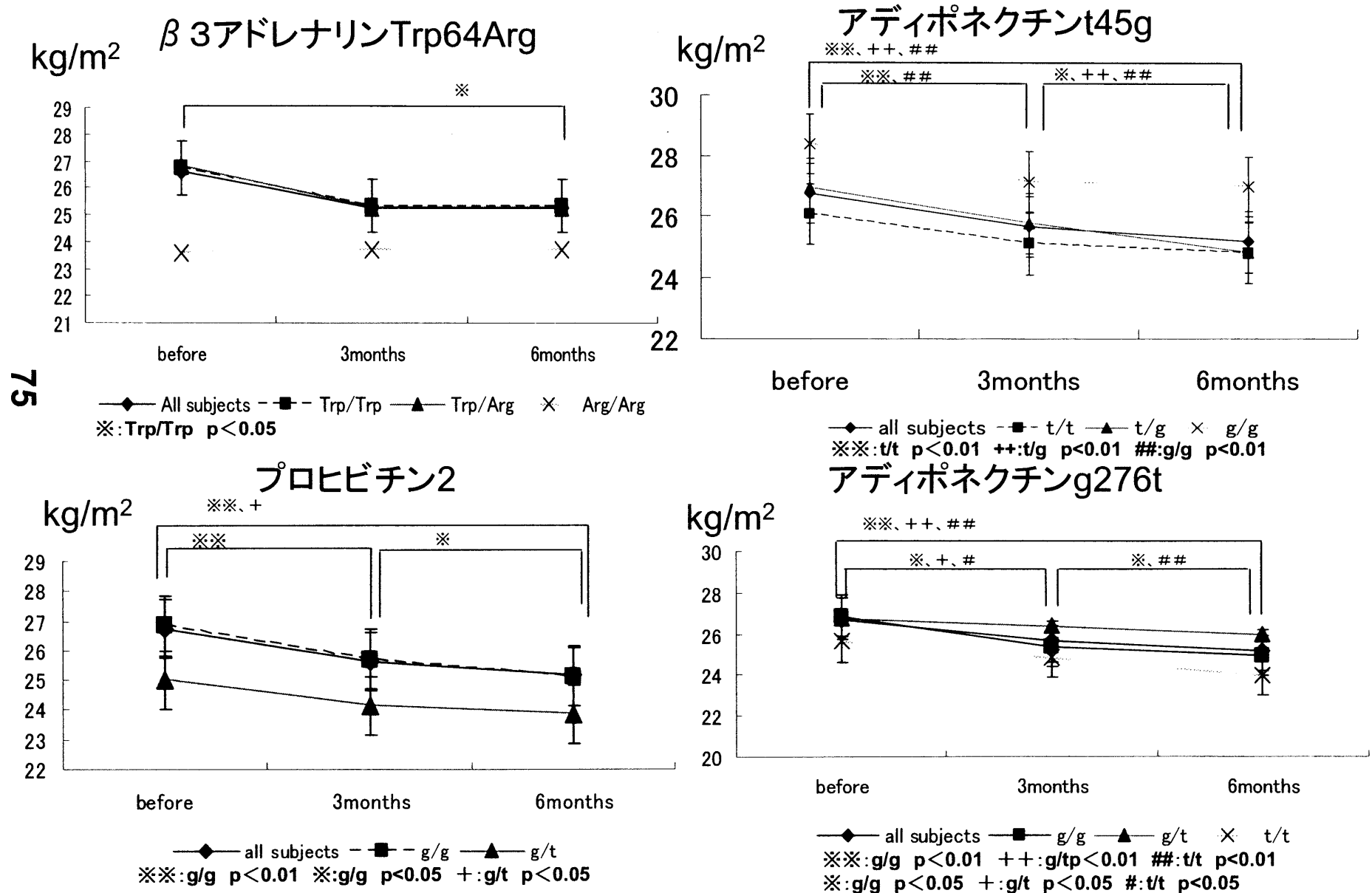


図11 減量コース受講による皮下厚上腕の6ヶ月間の変化

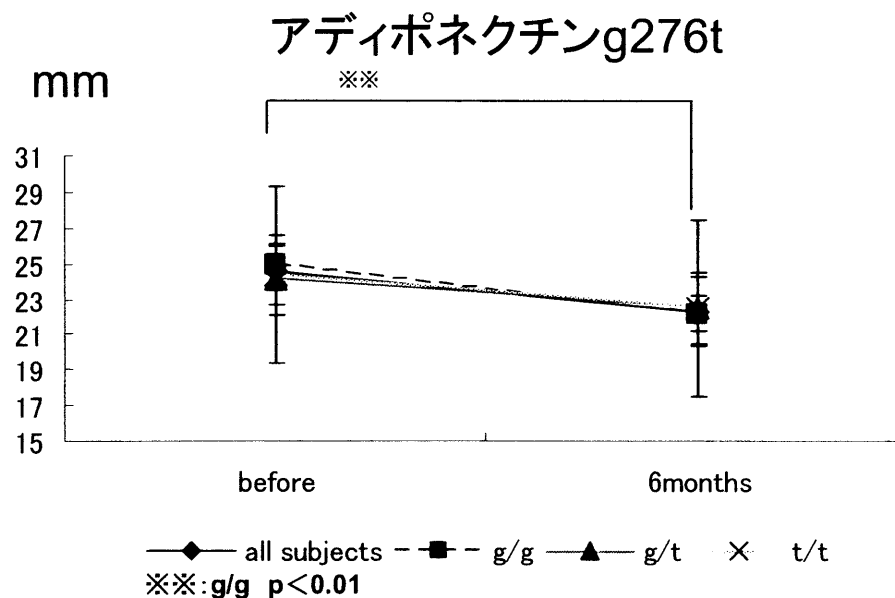
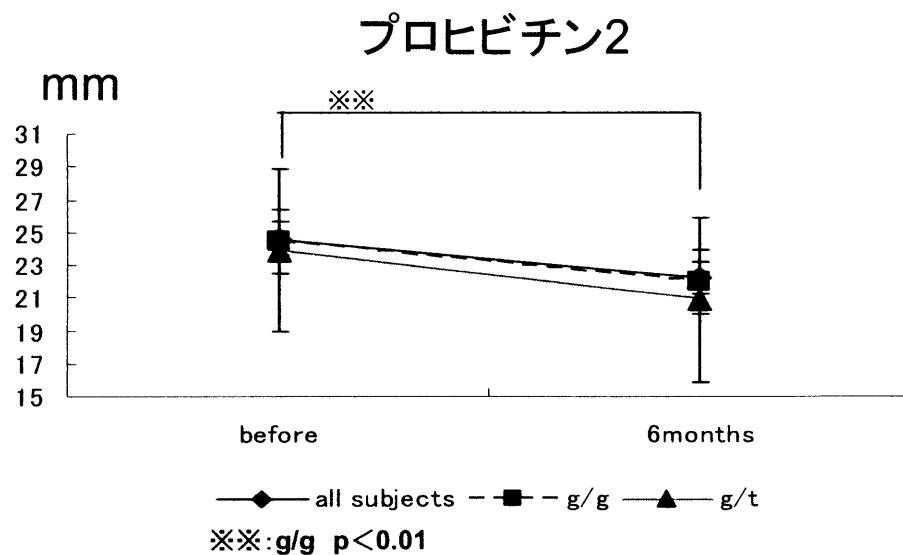
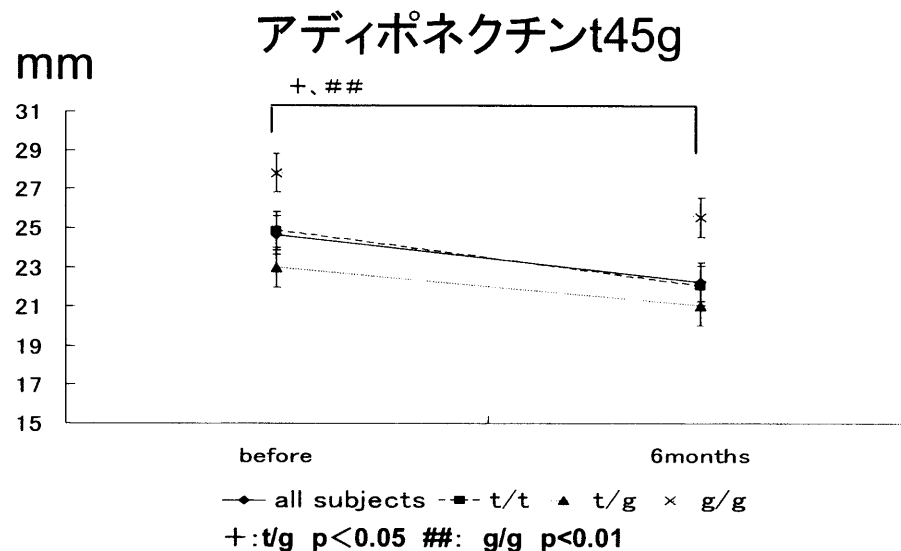
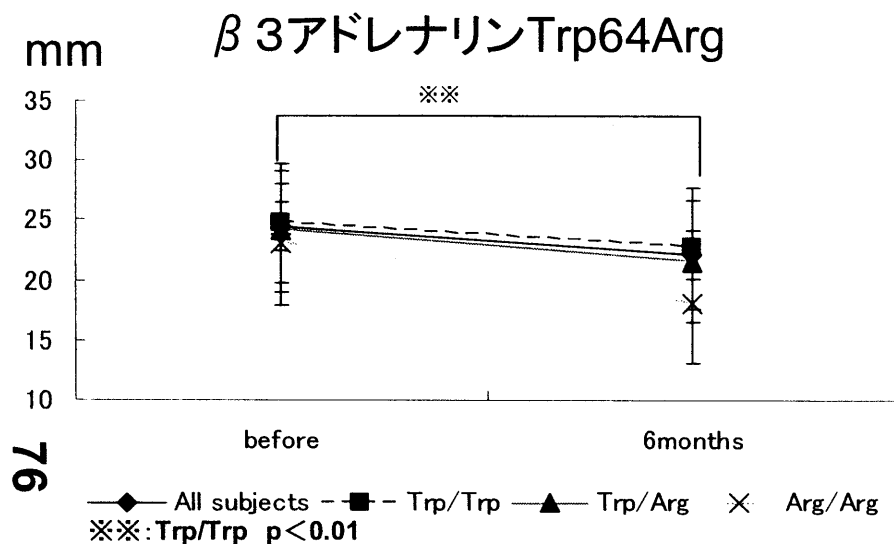
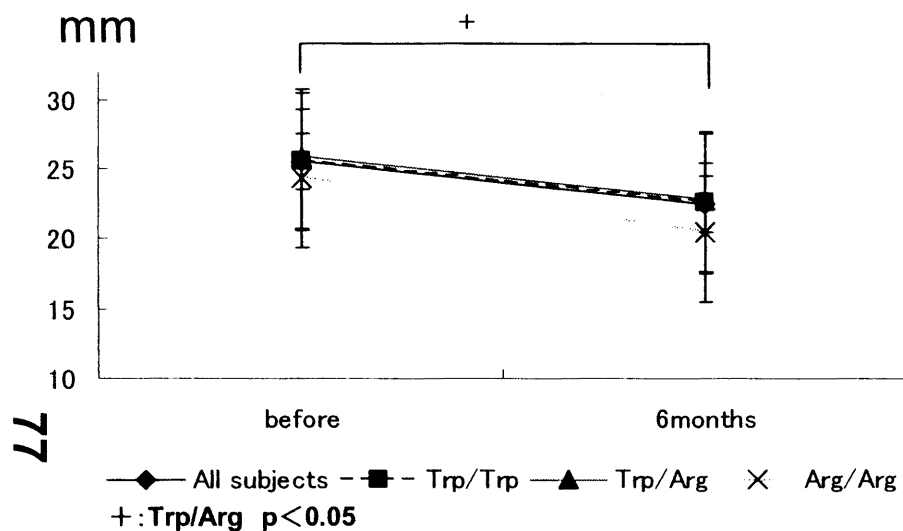
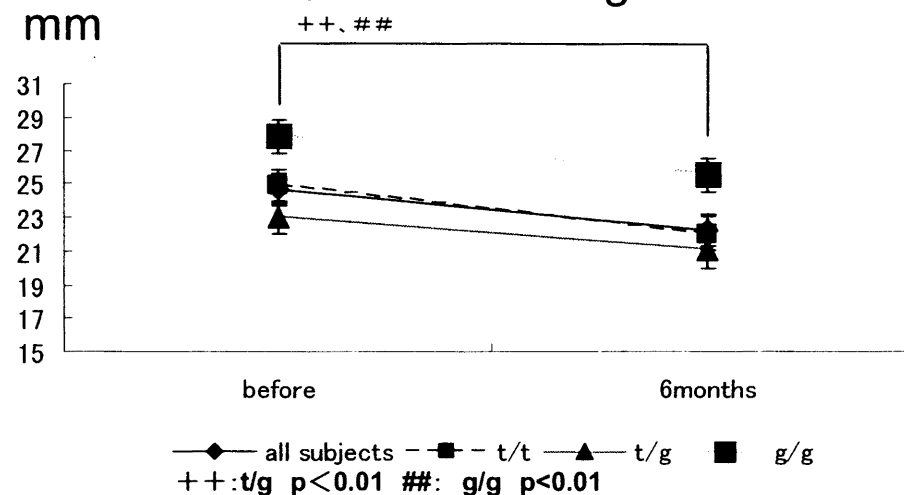


図12 減量コース受講による皮下厚背中の6ヶ月間の変化

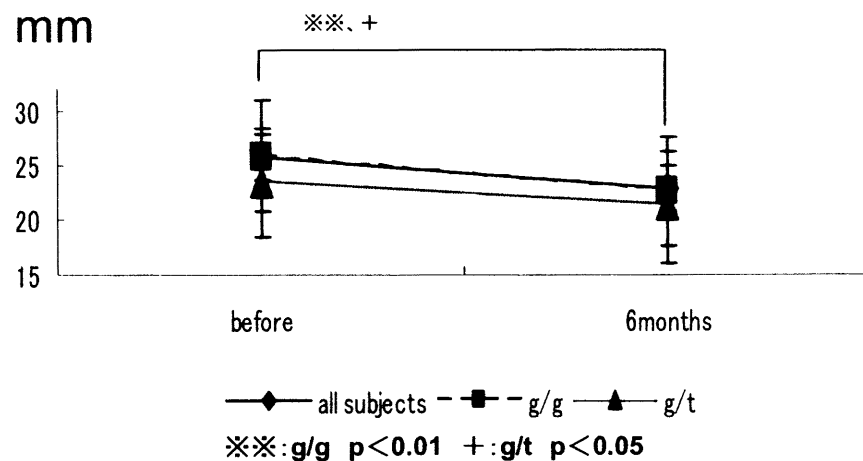
β 3アドレナリンTrp64Arg



アディポネクチンt45g



プロヒビチン2



アディポネクチンg276t

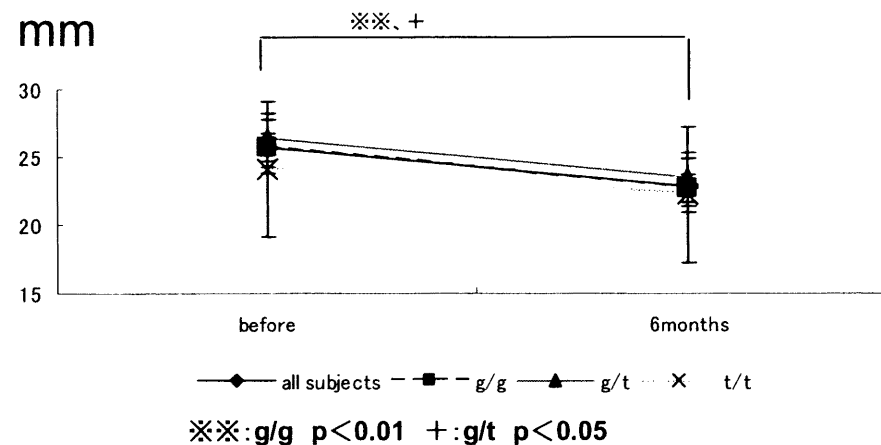
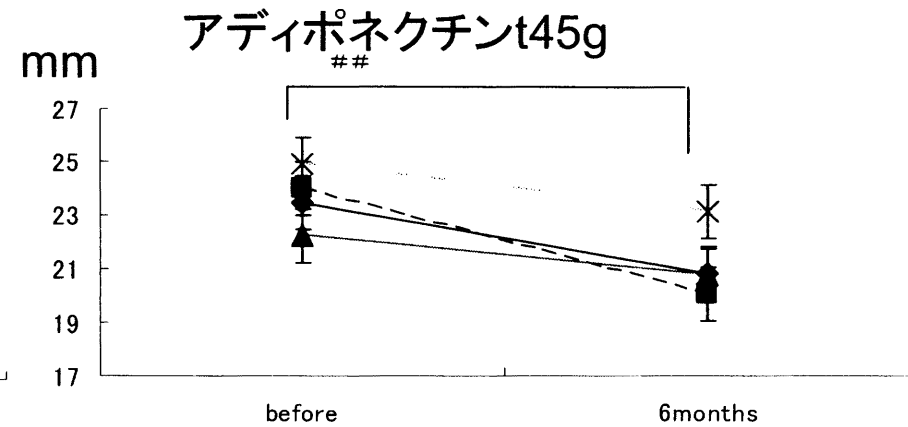
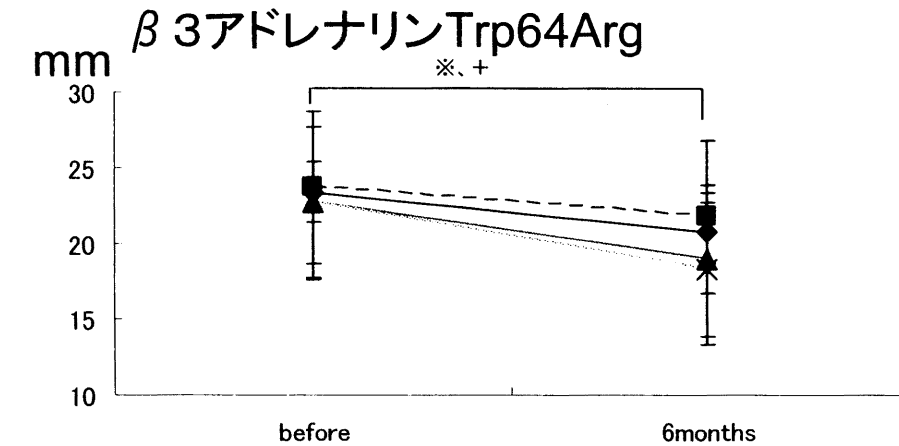


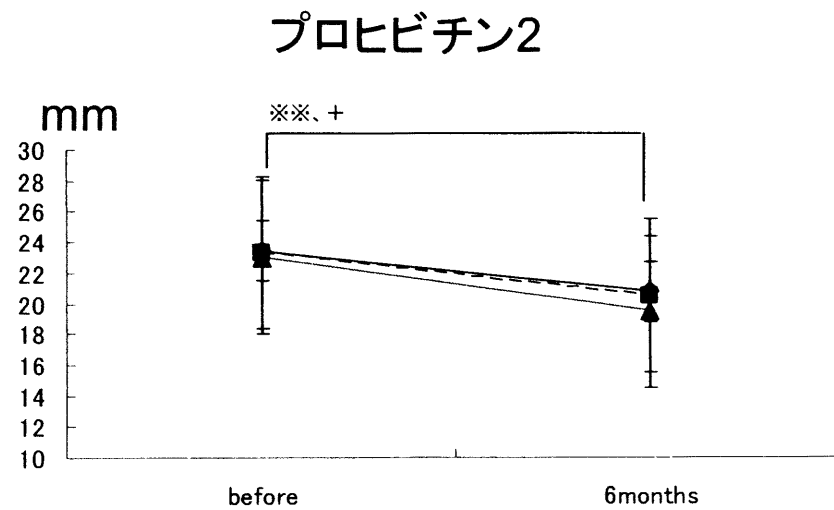
図13 減量コース受講による皮下厚脇腹の6ヶ月間の変化



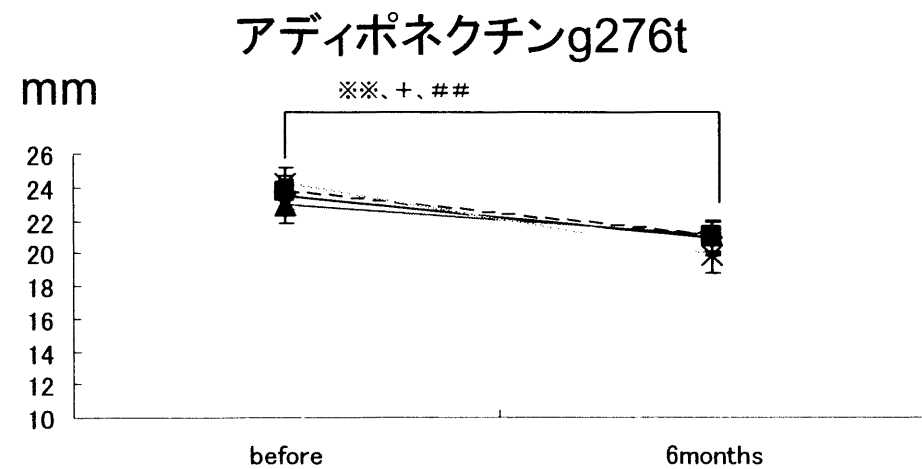
78

—◆— All subjects —■— Trp/Trp —▲— Trp/Arg × Arg/Arg
※: Trp/Trp $p < 0.05$ +: Trp/Arg $p < 0.05$

—◆— all subjects —■— t/t —▲— t/g × g/g
##: g/g $p < 0.01$



—◆— all subjects —■— g/g —▲— g/t
※※: g/g $p < 0.01$ +: g/t $p < 0.05$



—◆— all subjects —■— g/g —▲— g/t × t/t
※※: g/g $p < 0.01$ +: g/t $p < 0.05$ ##: t/t $p < 0.01$

図14 減量コース受講による上腕囲の6ヶ月間の変化

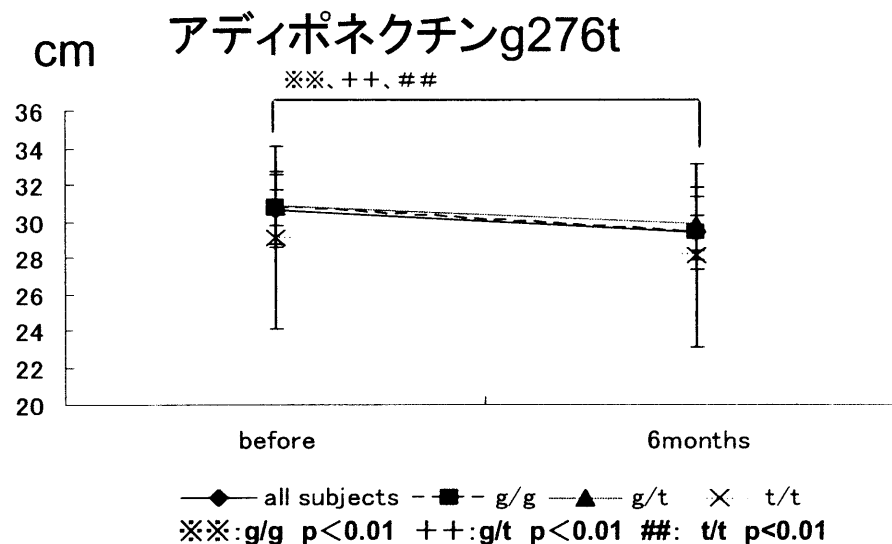
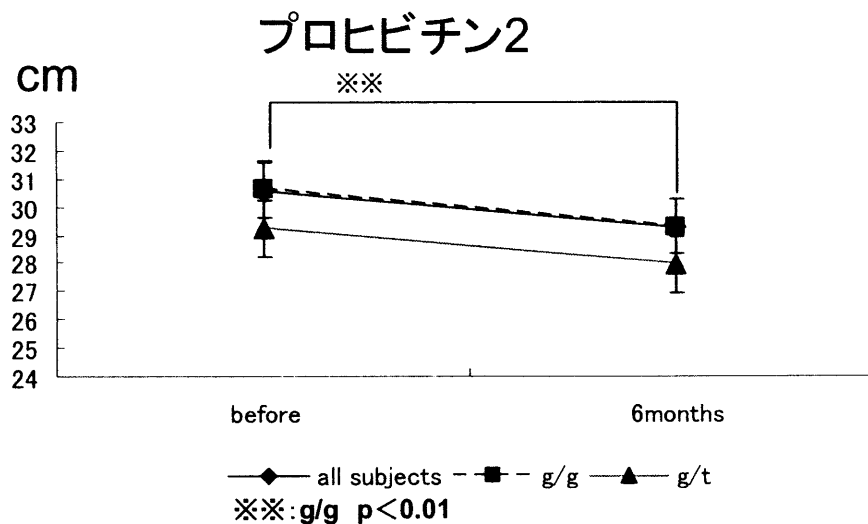
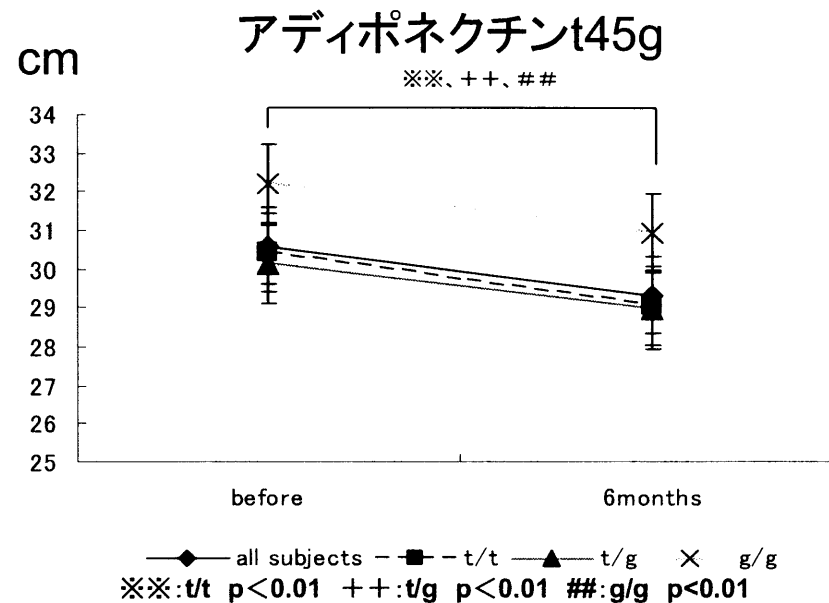
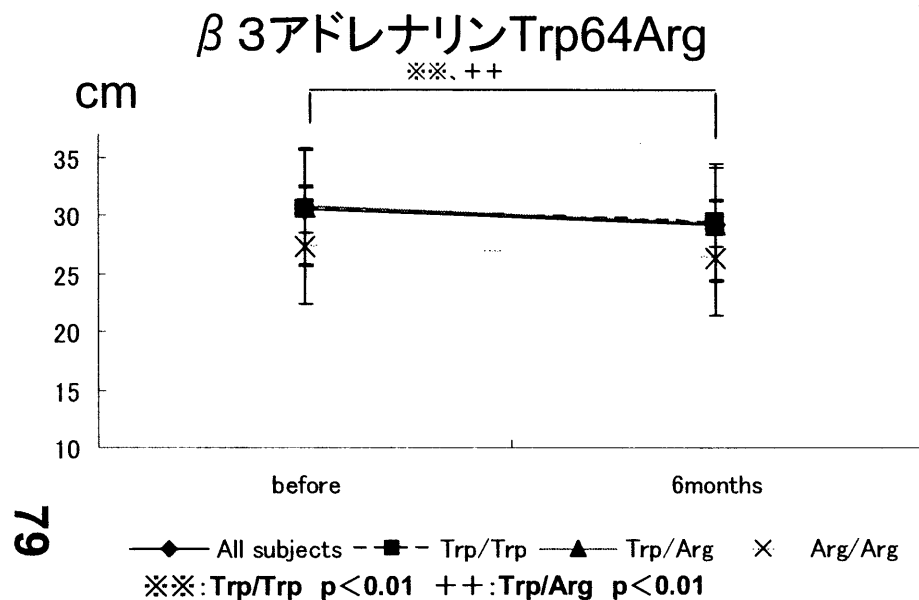


図15 減量コース受講によるアミラーゼ活性の6ヶ月間の変化

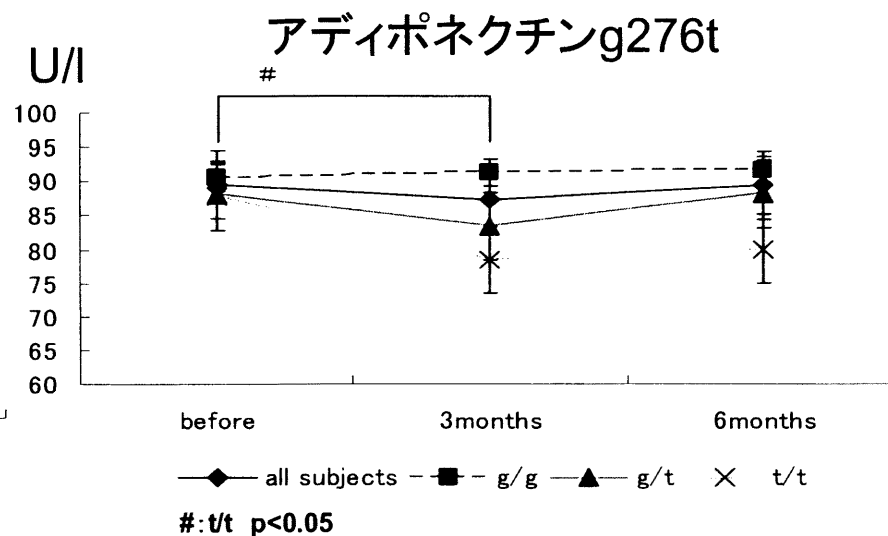
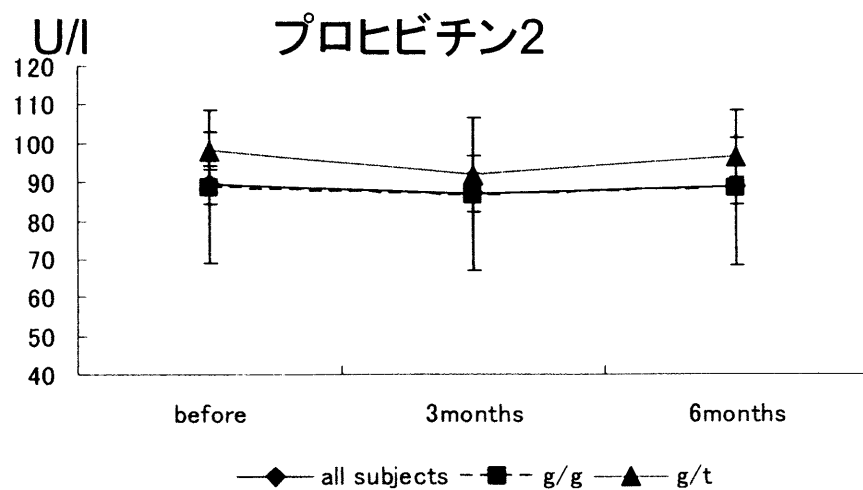
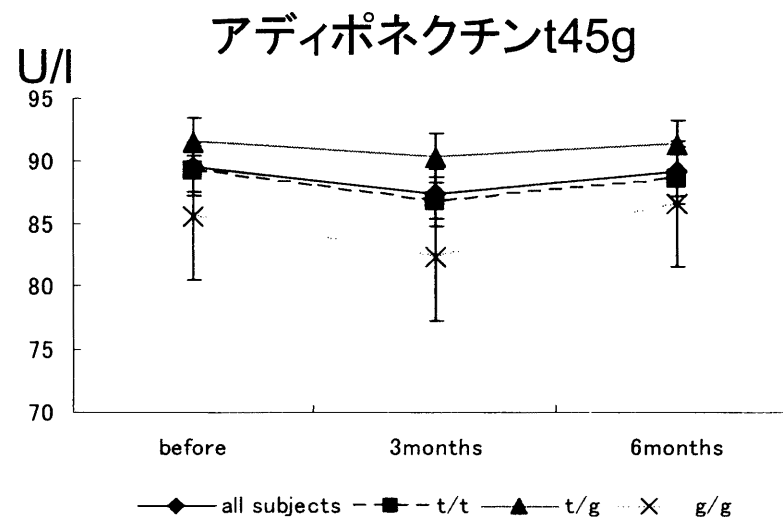
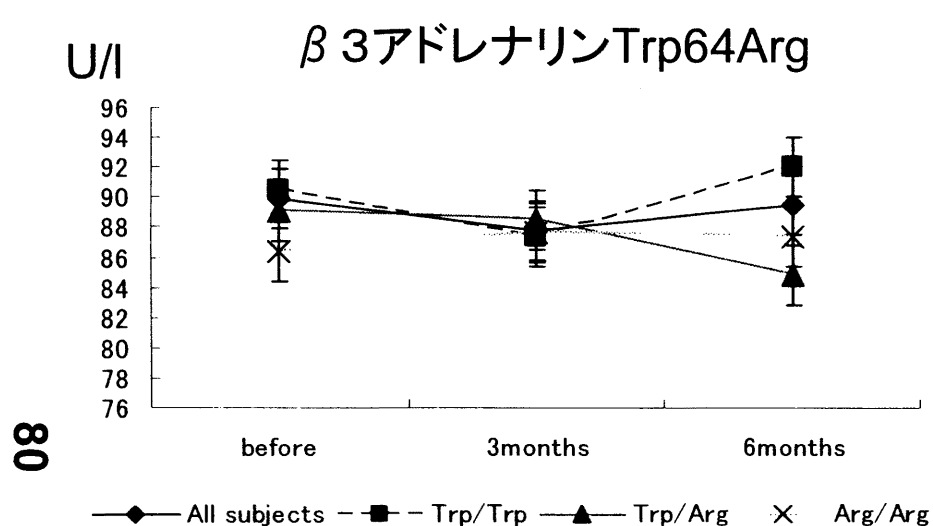
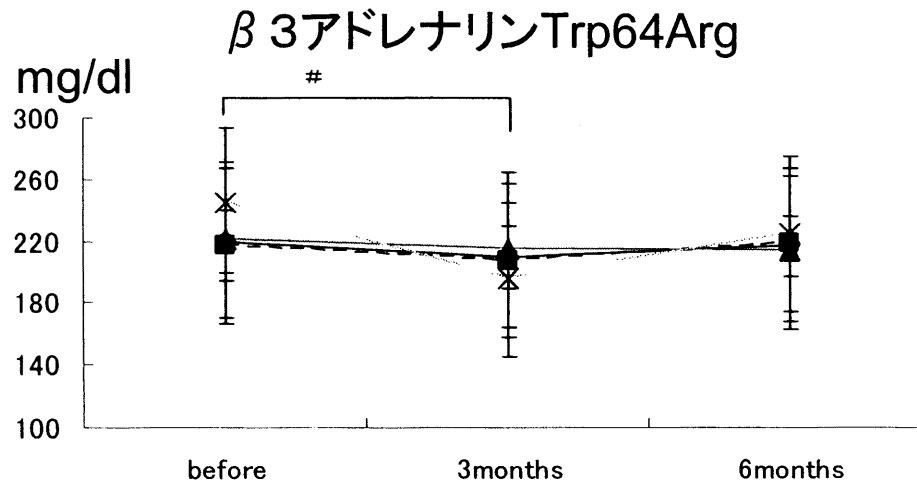
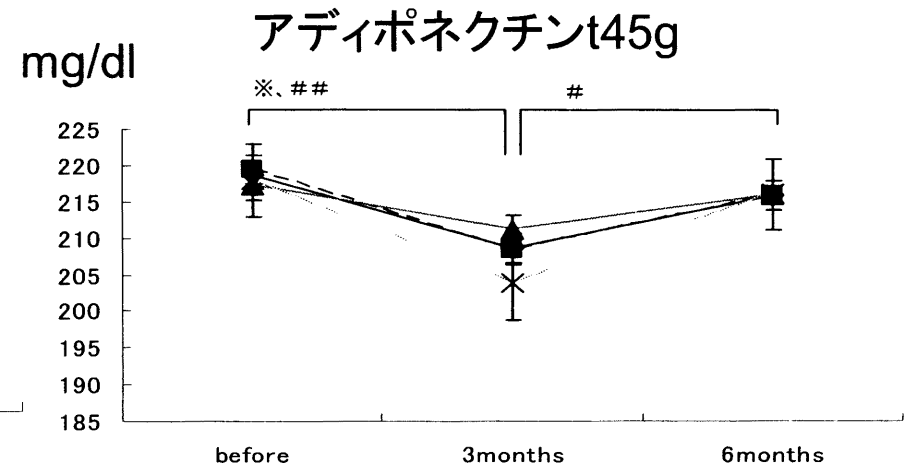


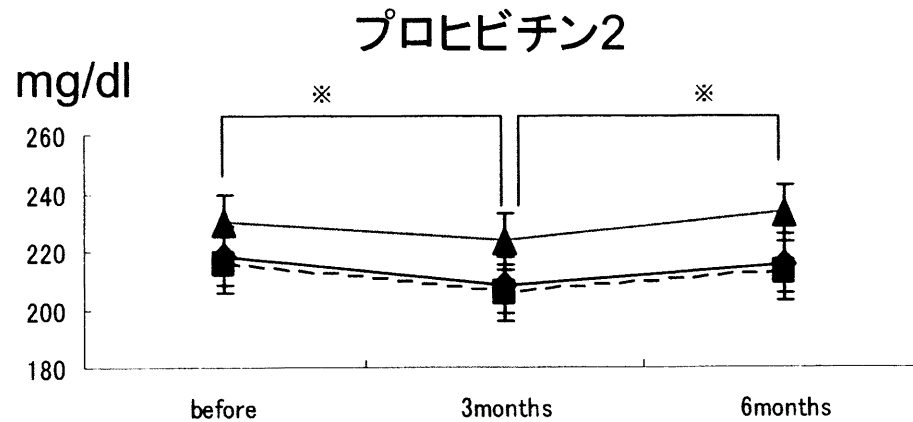
図16 減量コース受講による総コレステロールの6ヶ月間の変化



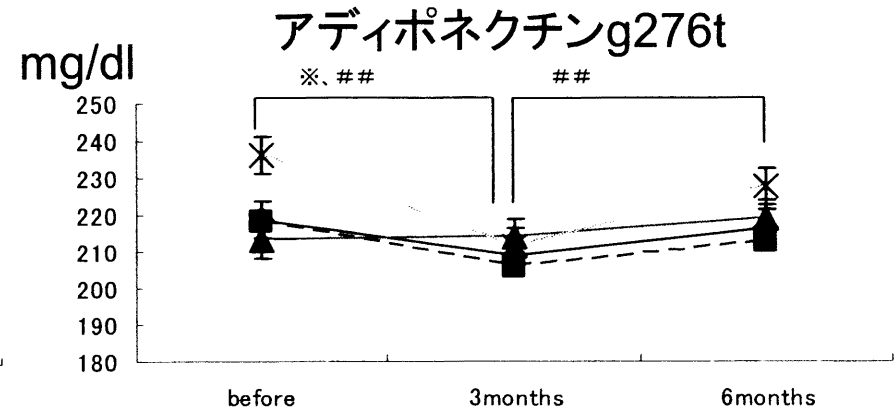
◆ All subjects —■— Trp/Trp —▲— Trp/Arg × Arg/Arg
#: Arg/Arg p<0.05



◆ all subjects —■— t/t —▲— t/g × g/g
*: t/t p<0.05 ##: g/g p<0.01 #: g/g p<0.05



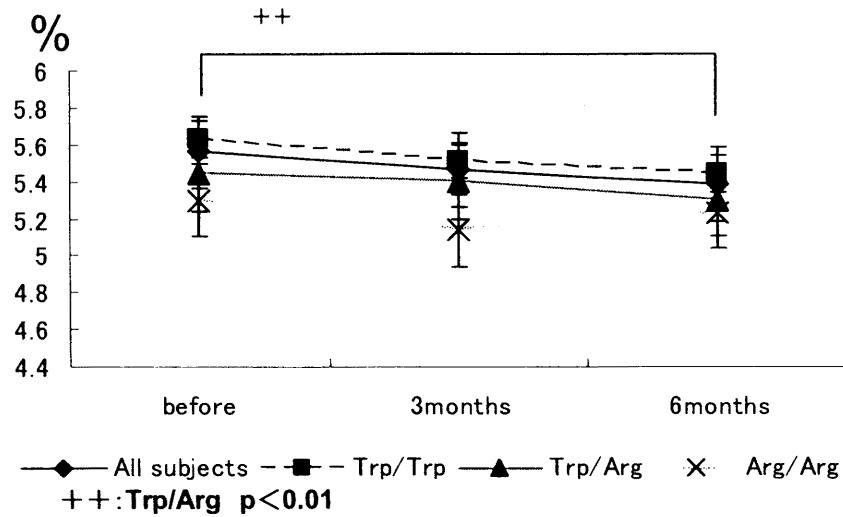
◆ all subjects —■— g/g —▲— g/t
*: g/g p<0.05



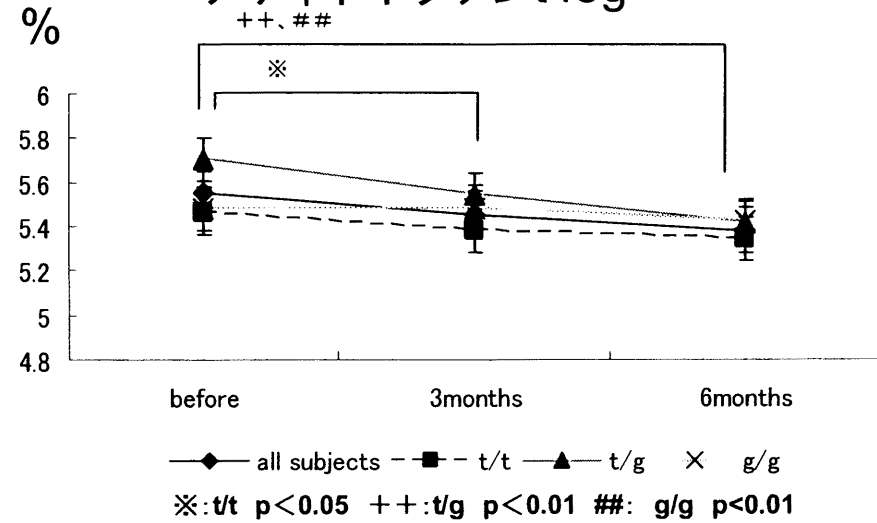
◆ all subjects —■— g/g —▲— g/t × t/t
*: g/g p<0.05 ##: t/t p<0.01

図17 減量コース受講によるHbA1cの6ヶ月間の変化

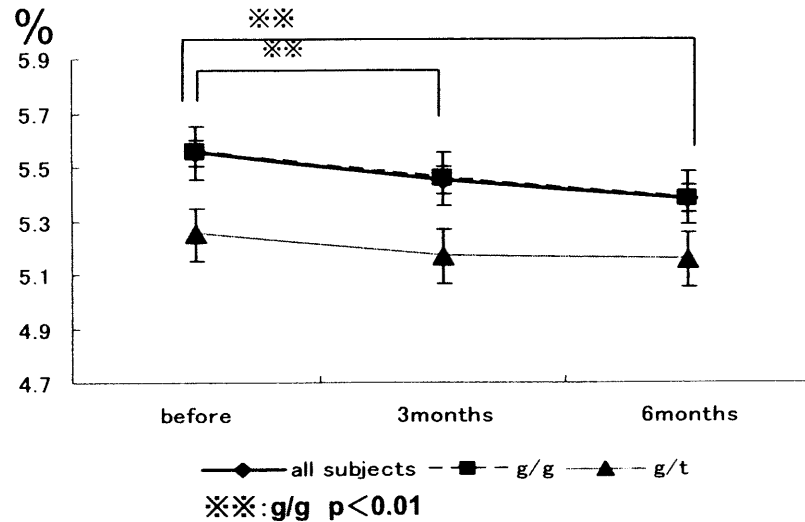
β 3アドレナリンTrp64Arg



アディポネクチンt45g



プロヒビチン2



アディポネクチンg276t

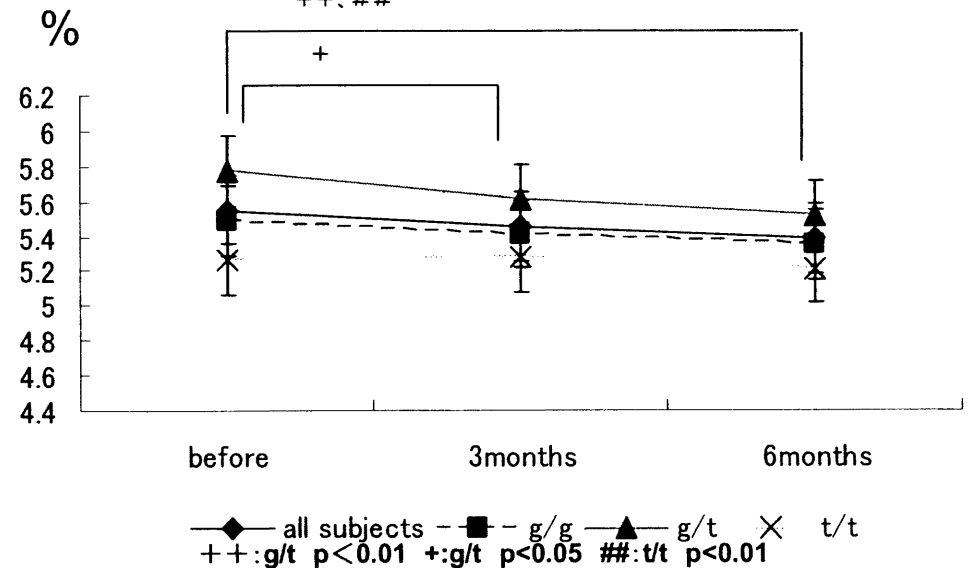
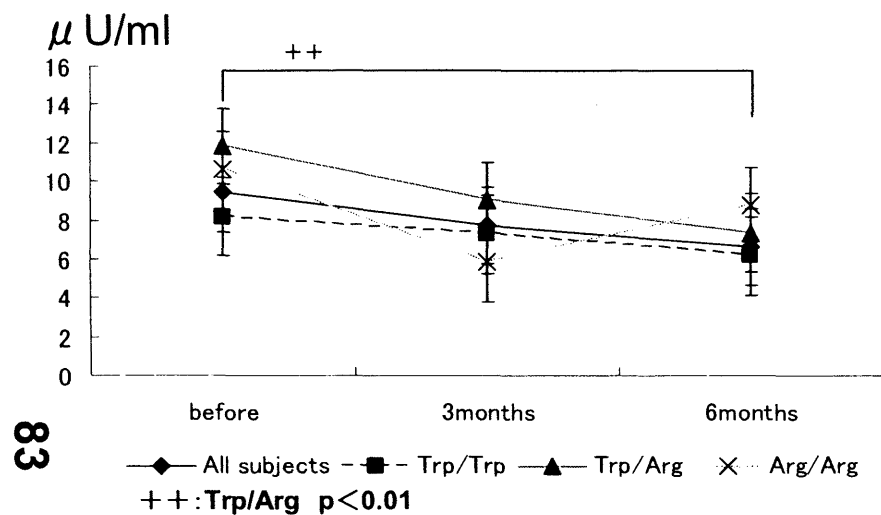
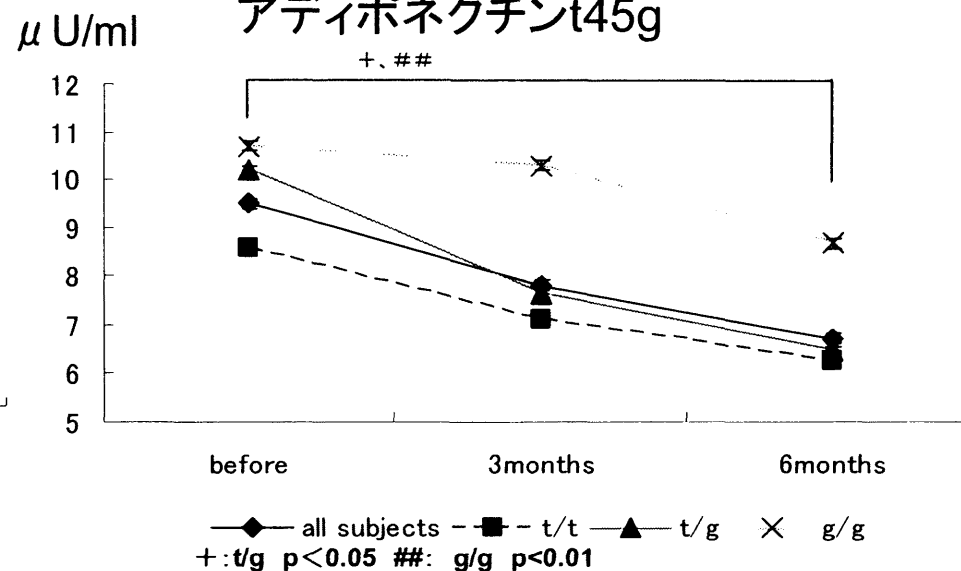


図18 減量コース受講による血清インスリンの6ヶ月間の変化

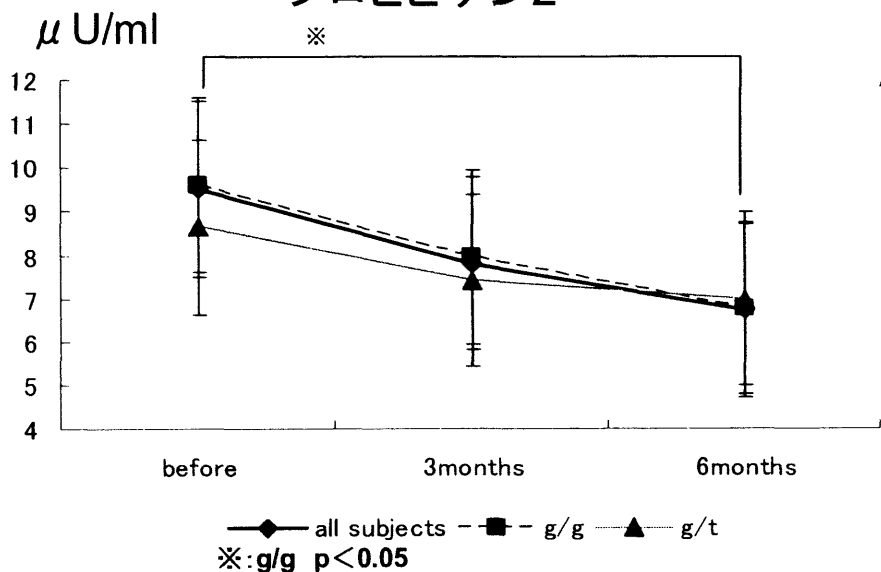
β 3アドレナリンTrp64Arg



アディポネクチンt45g



プロヒビチン2



アディポネクチンg276t

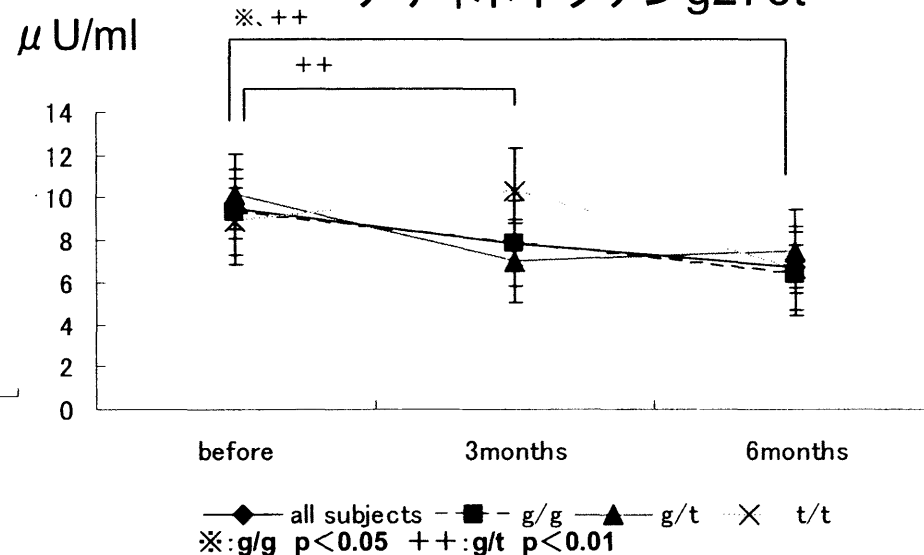


図19 減量コース受講による高分子量アディポネクチンの6ヶ月間の変化

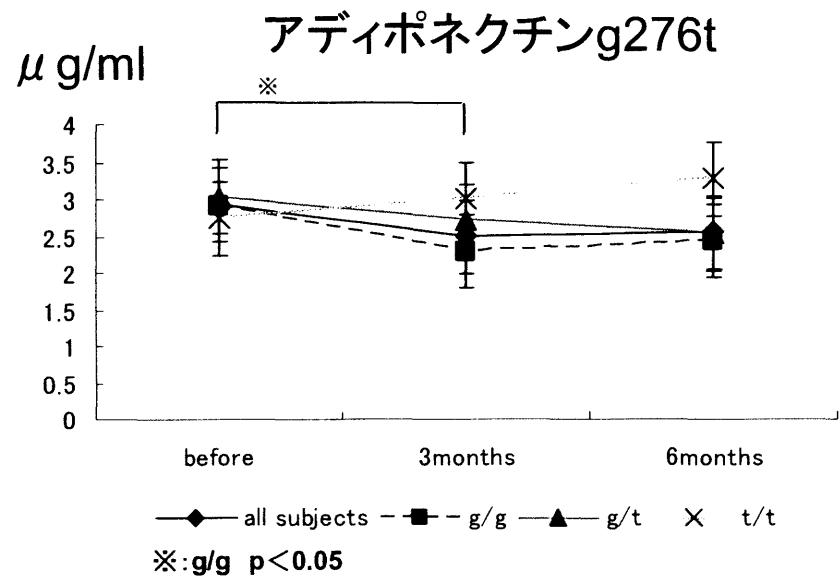
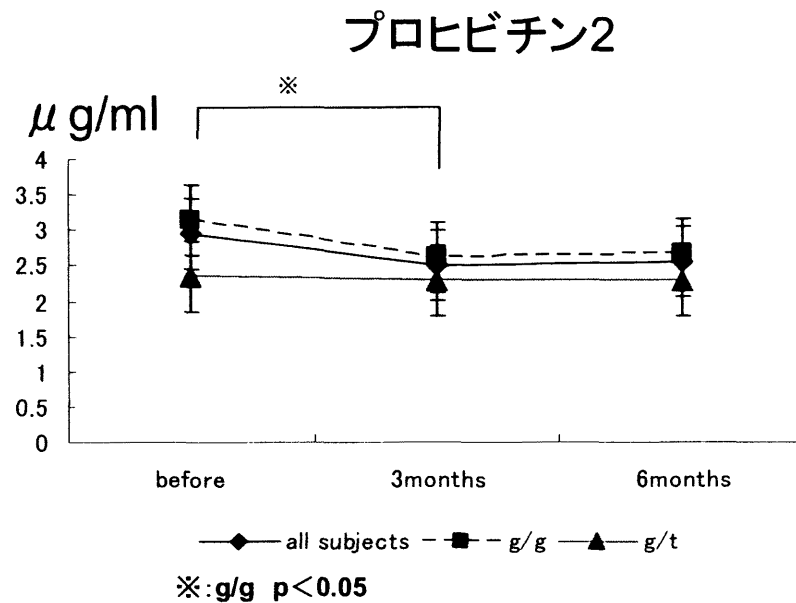
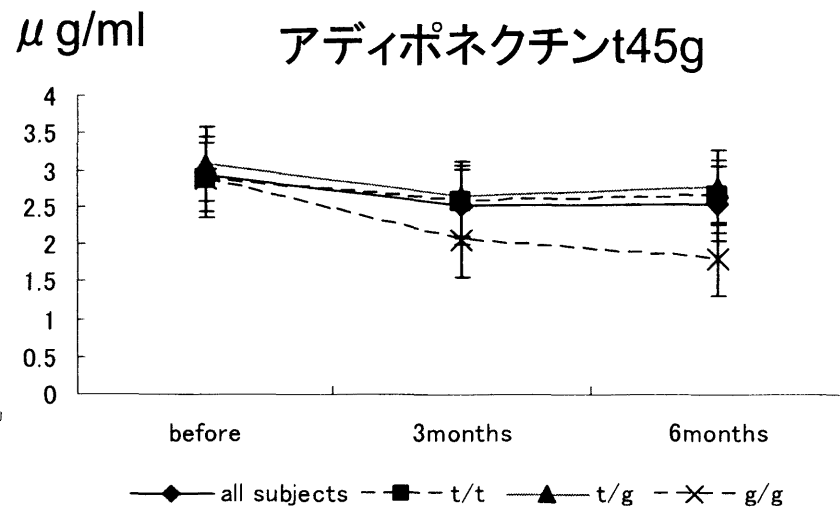
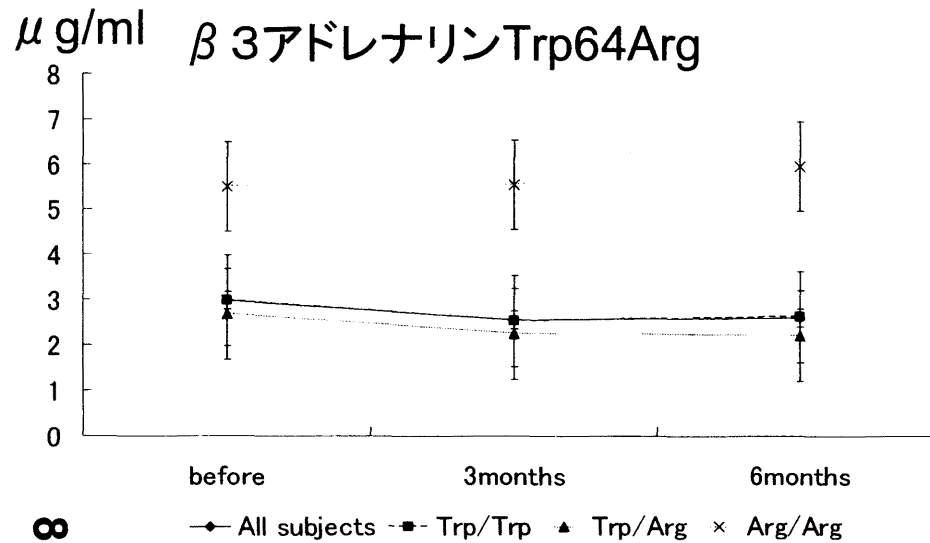
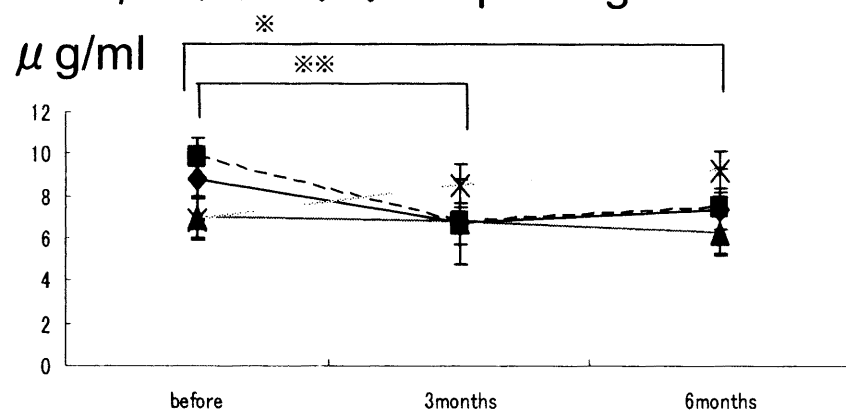


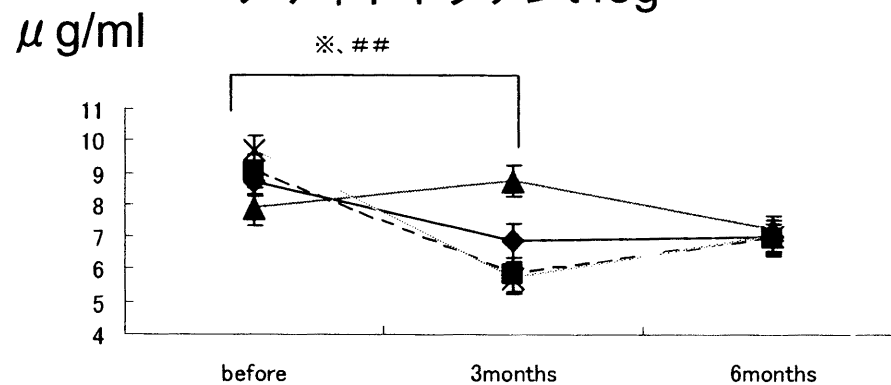
図20 減量コース受講による総アディポネクチンの6ヶ月間の変化

β 3アドレナリンTrp64Arg



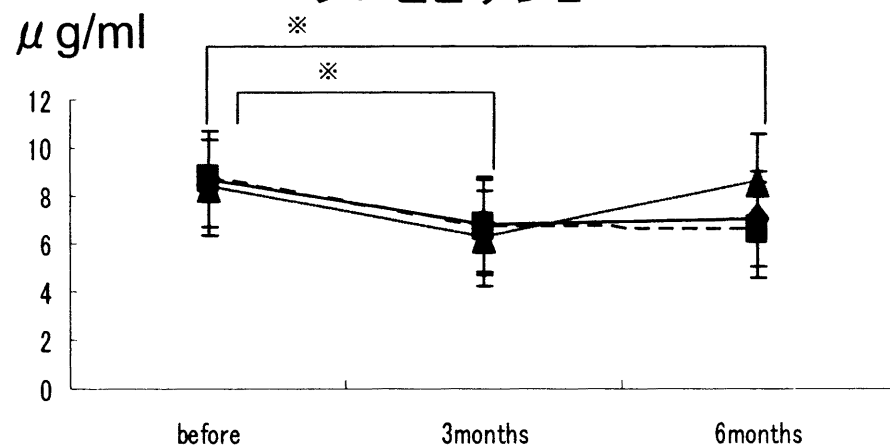
◆ All subjects —■— Trp/Trp —▲— Trp/Arg × Arg/Arg
 ※※: Trp/Trp $p < 0.01$ ※: Trp/Trp $p < 0.05$

アディポネクチンt45g



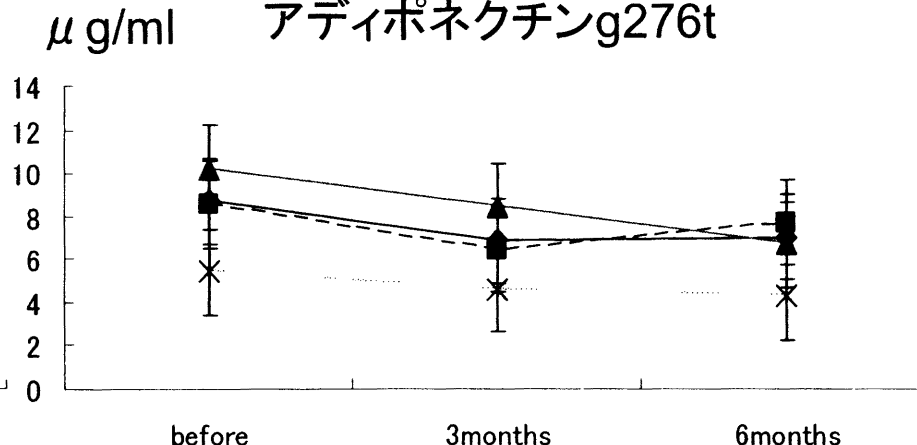
◆ all subjects —■— t/t —▲— t/g × g/g
 ※: t/t $p < 0.05$ ##: g/g $p < 0.01$

プロヒビチン2



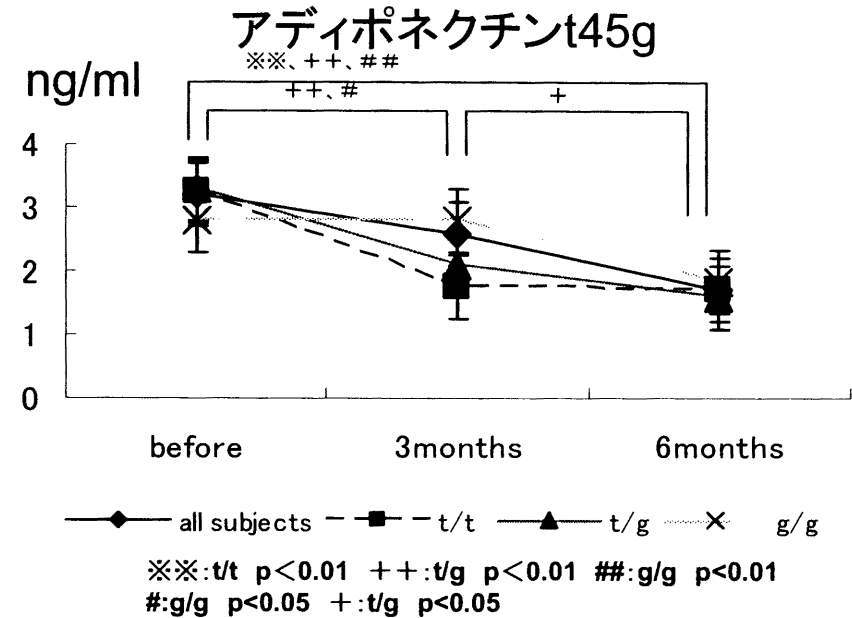
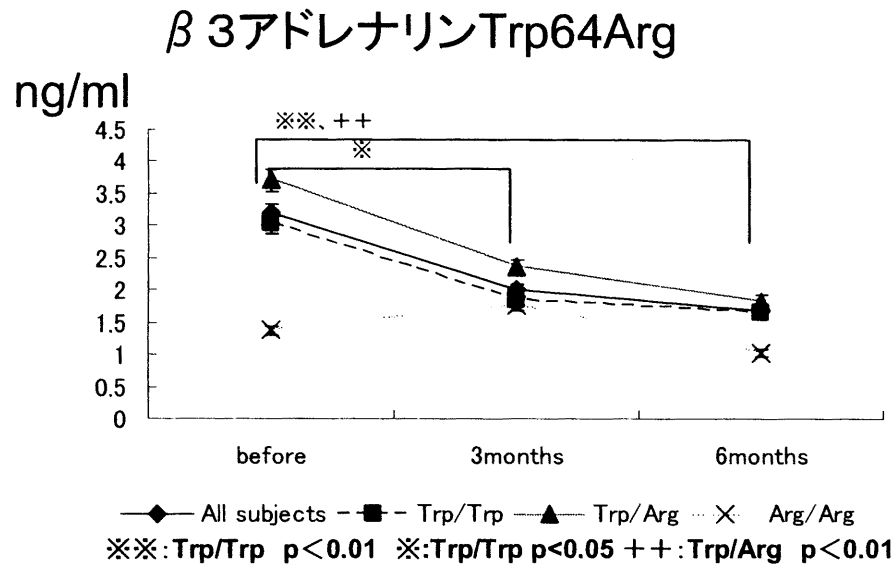
◆ all subjects —■— g/g —▲— g/t
 ※: g/g $p < 0.05$

アディポネクチンg276t



◆ all subjects —■— g/g —▲— g/t × t/t

図21 減量コース受講によるレプチンの6ヶ月間の変化



98

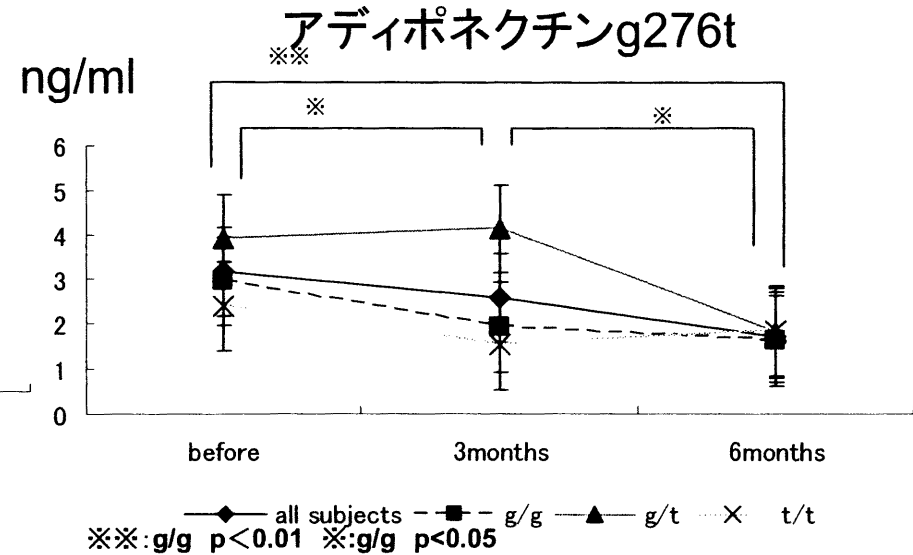
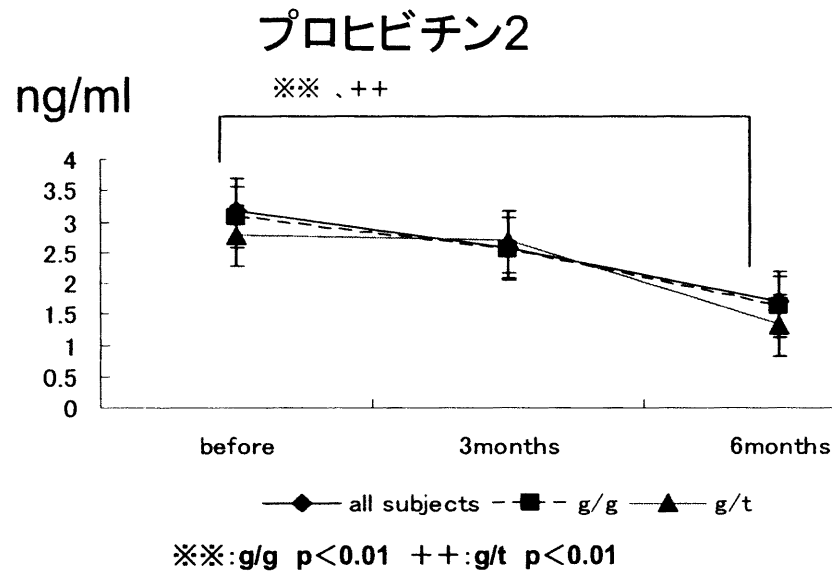
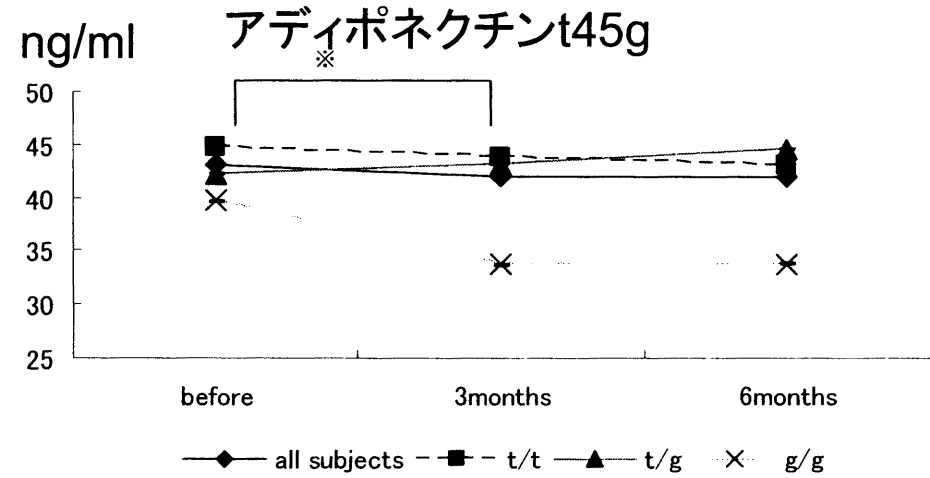
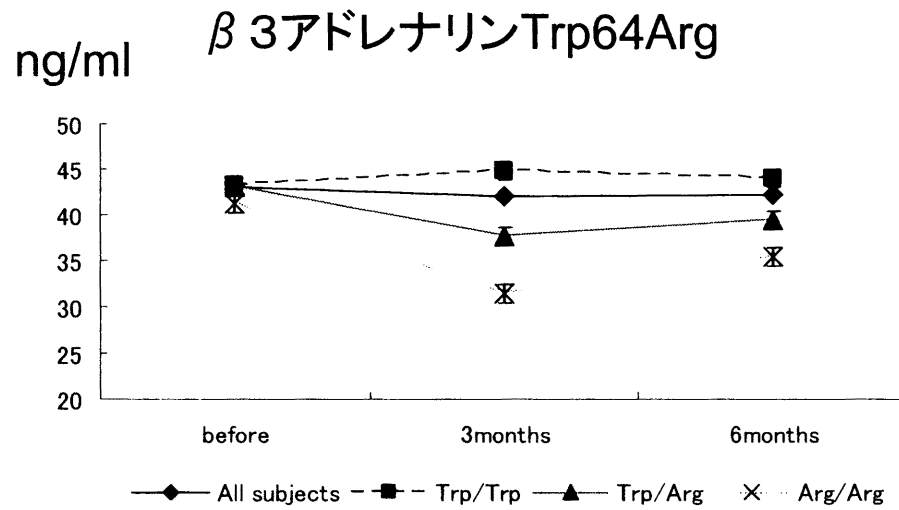


図22 減量コース受講によるLPLの6ヶ月間の変化



※: t/t $p < 0.05$

87

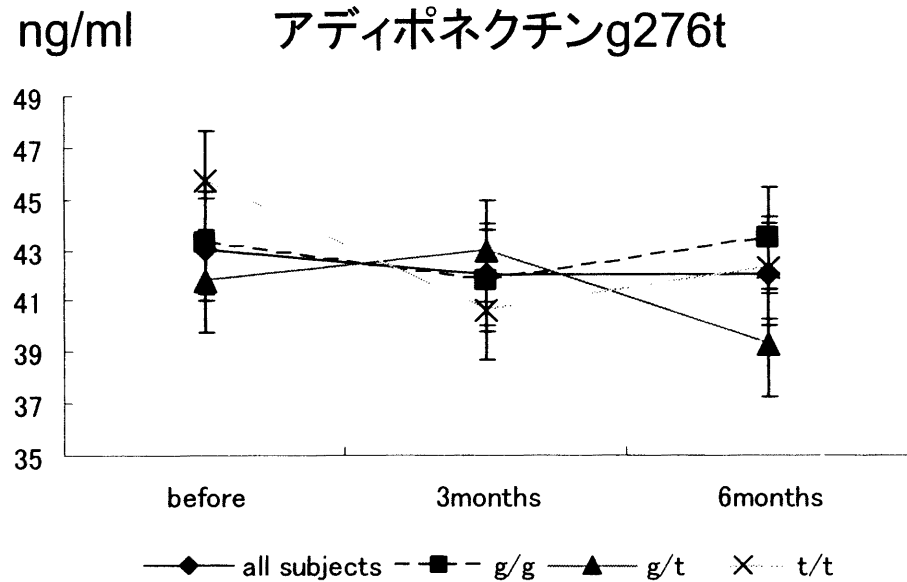
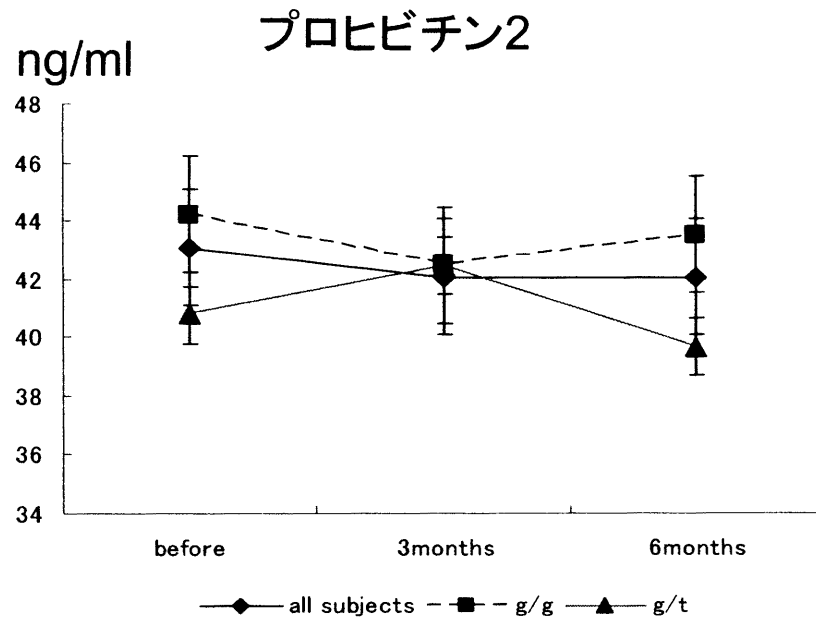
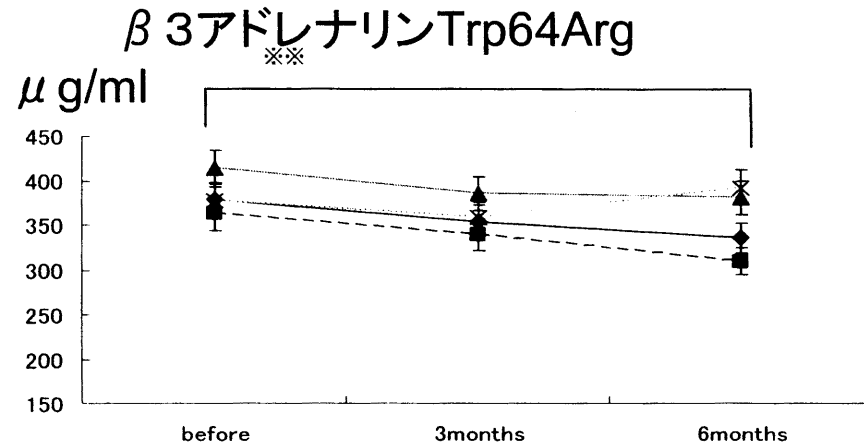
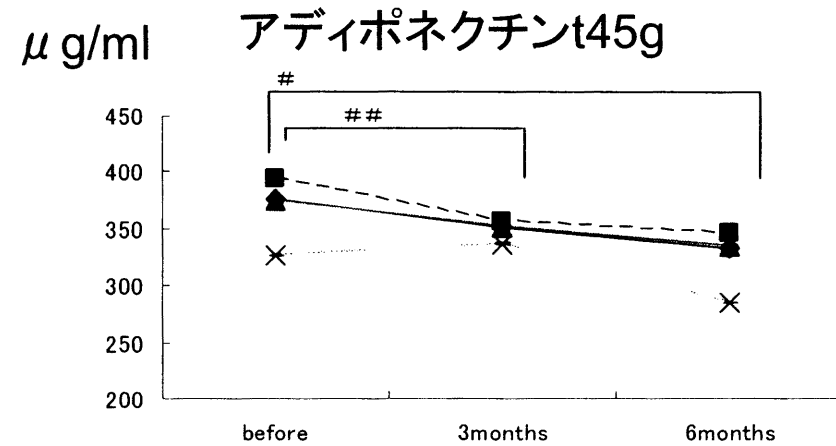


図23 減量コース受講によるCETPの6ヶ月間の変化



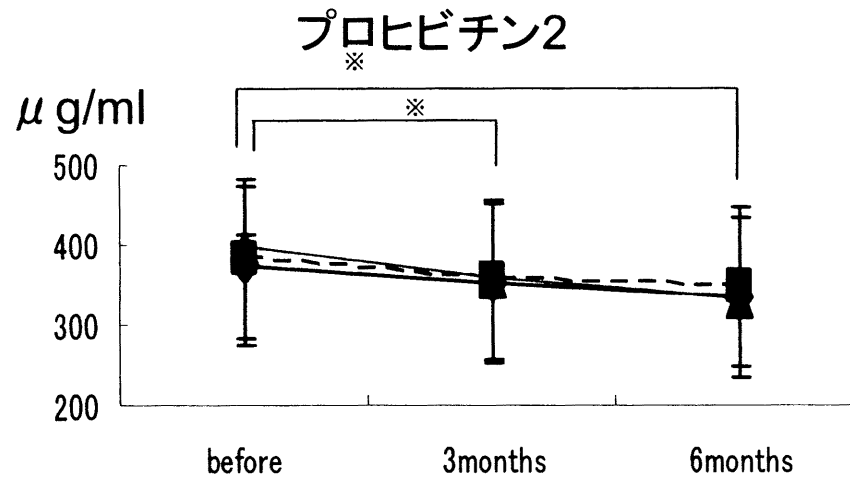
—◆— All subjects —■— Trp/Trp —▲— Trp/Arg —×— Arg/Arg

※※: Trp/Trp $p < 0.01$



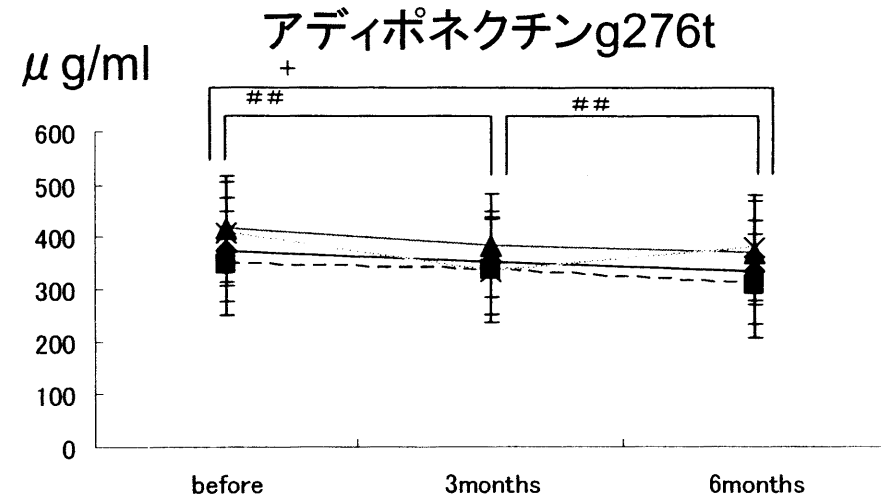
—◆— all subjects —■— t/t —▲— t/g —×— g/g

##: g/g $p < 0.01$ #: g/g $p < 0.05$



—◆— all subjects —■— g/g —▲— g/t

※: g/g $p < 0.05$



—◆— all subjects —■— g/g —▲— g/t —×— t/t

※※: g/g $p < 0.01$ +: g/t $p < 0.05$

図24 減量コース受講によるデスアシルグレリンの6ヶ月間の変化

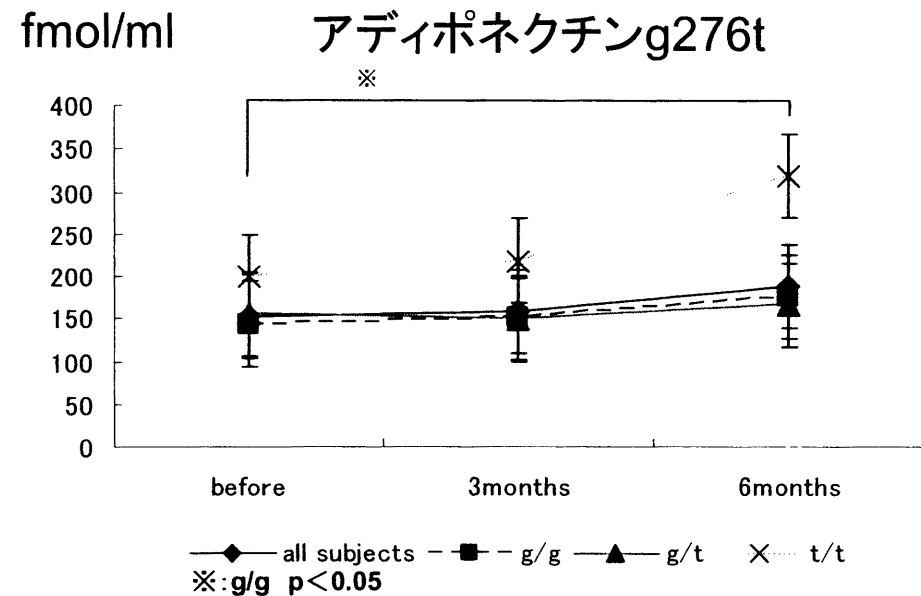
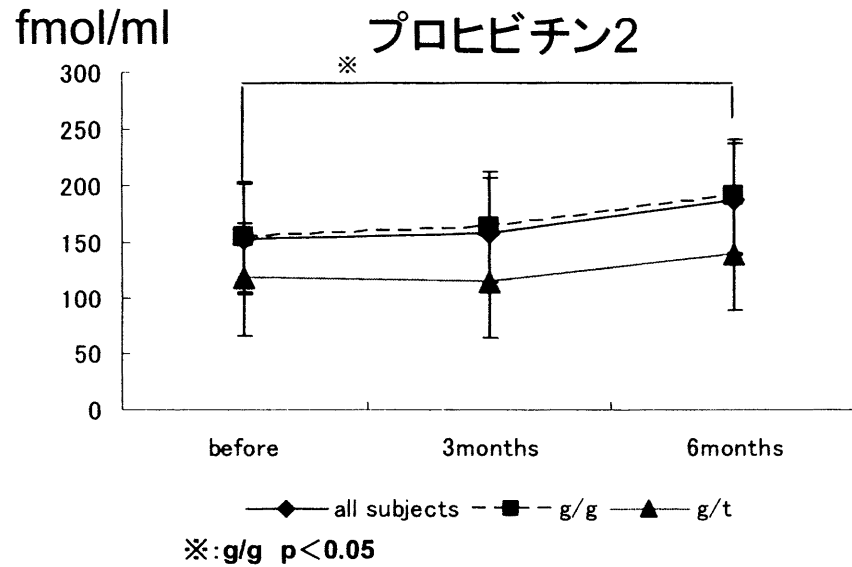
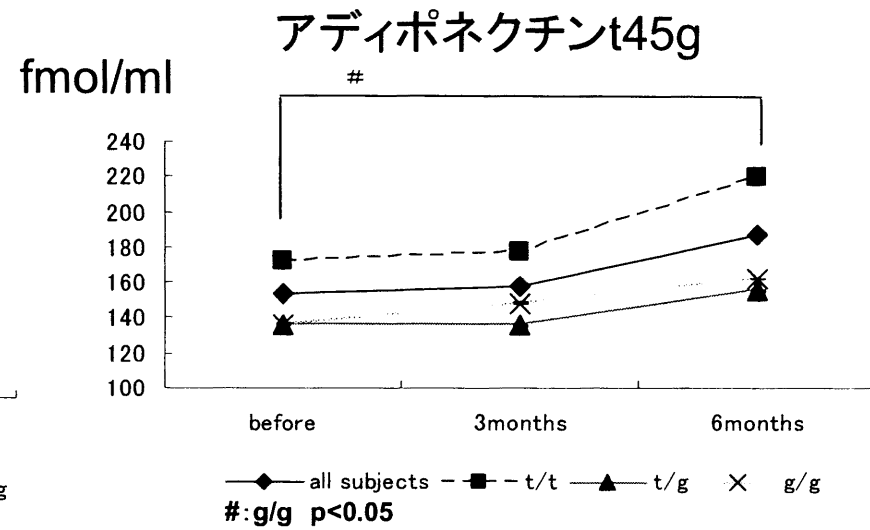
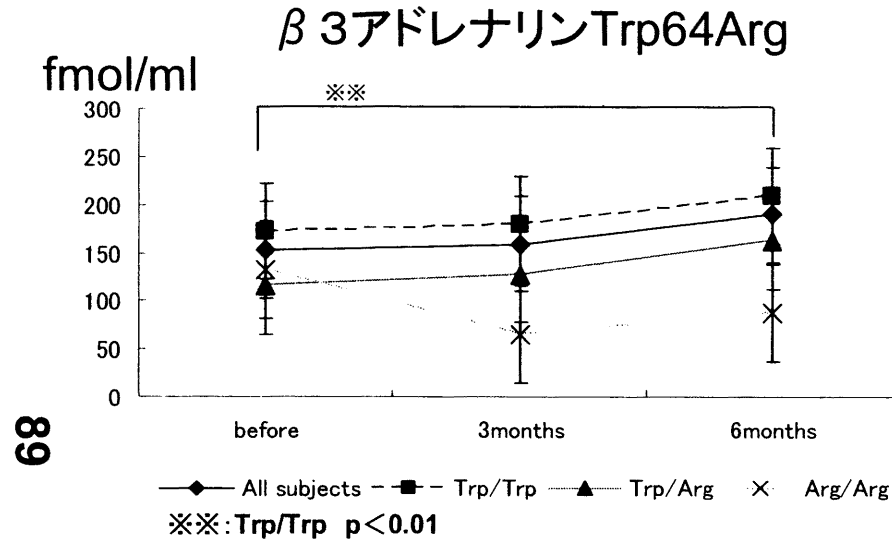
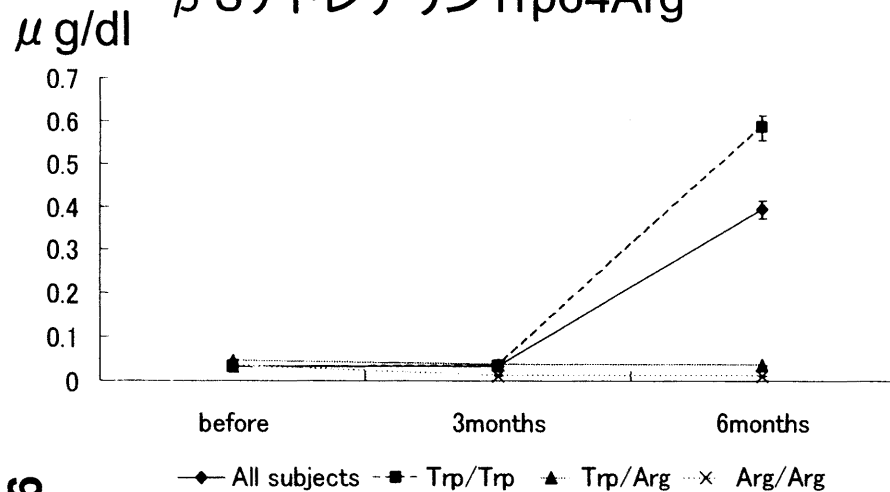
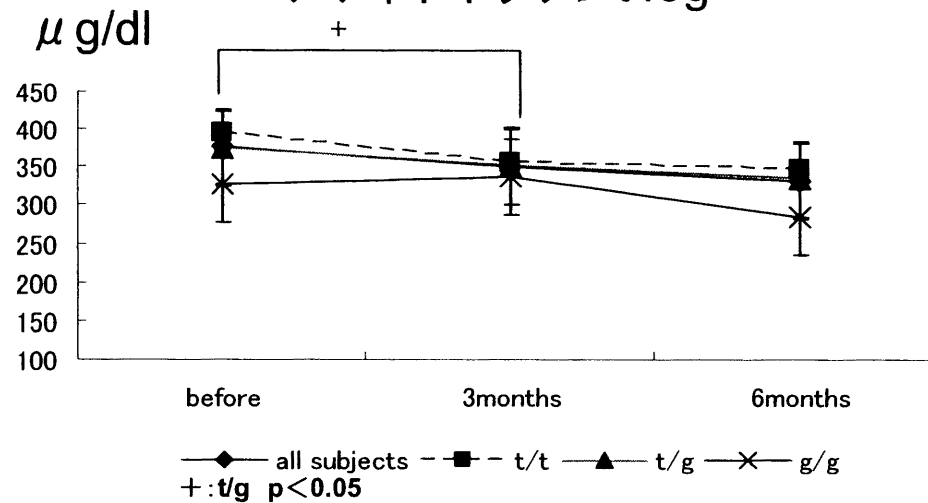


図25 減量コース受講によるCRPの6ヶ月間の変化

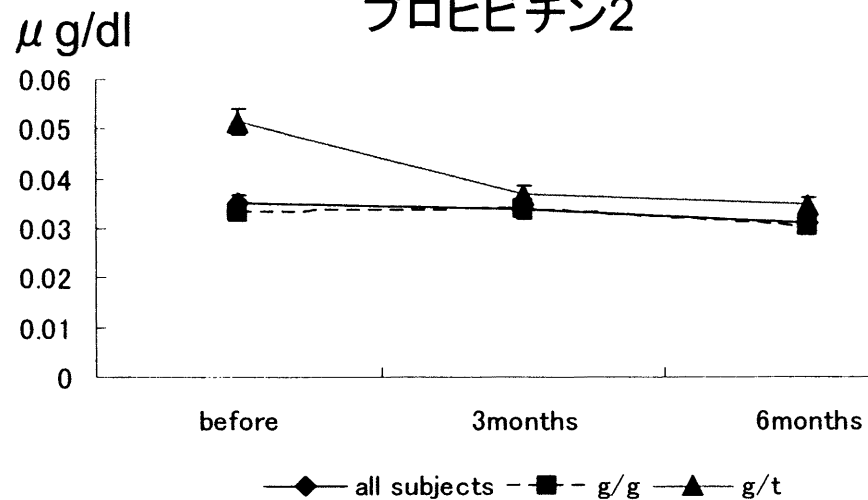
β 3アドレナリンTrp64Arg



アディポネクチンt45g



プロヒビチン2



アディポネクチンg276t

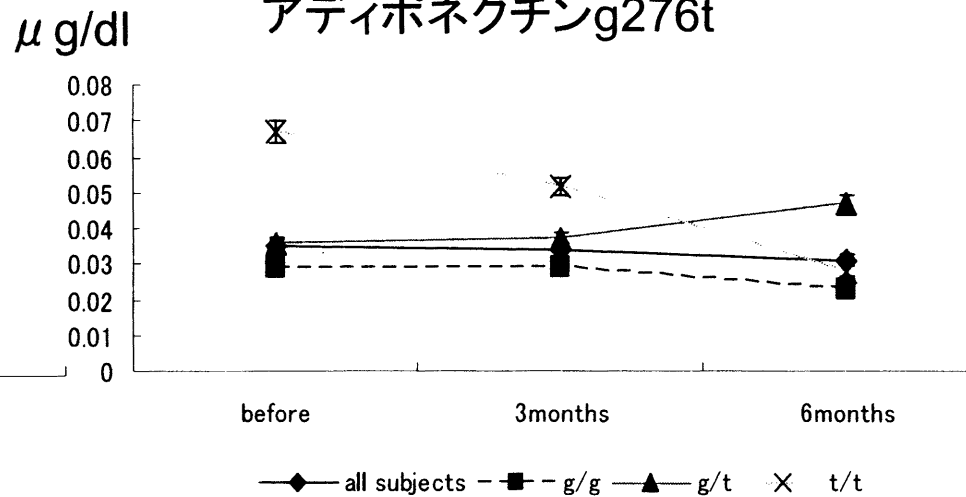


図26 減量コース受講による血清葉酸の6ヶ月間の変化

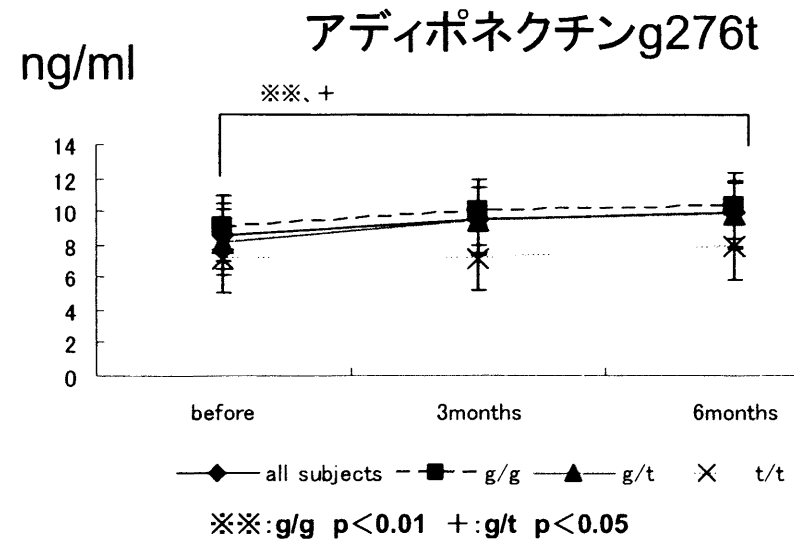
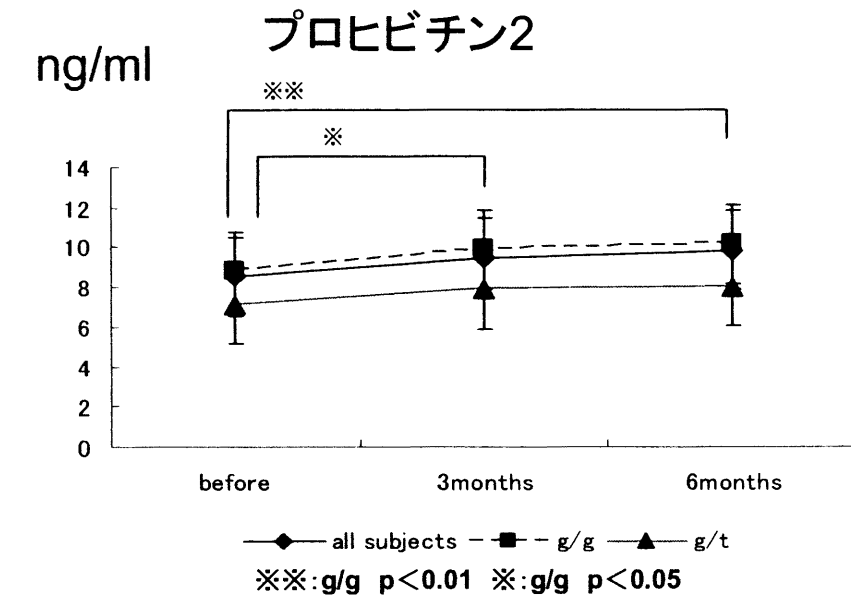
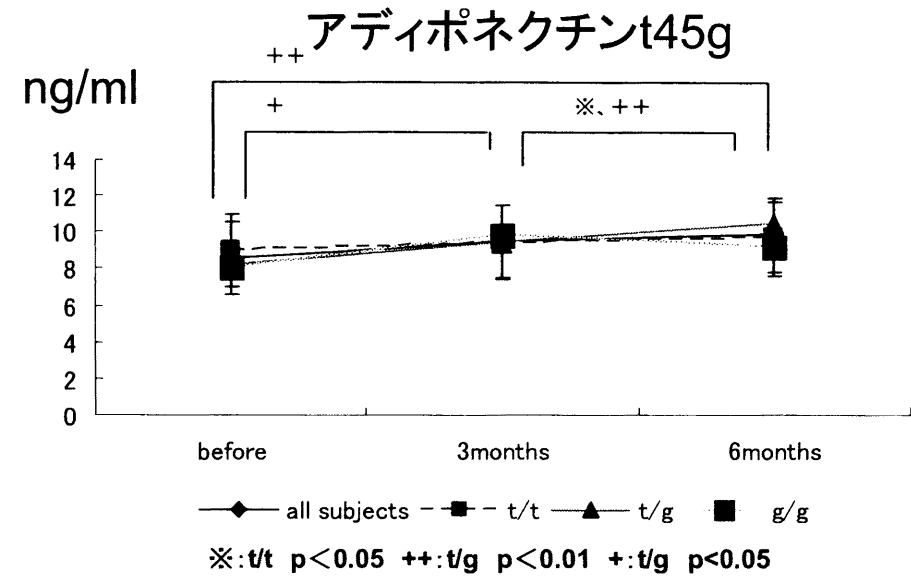
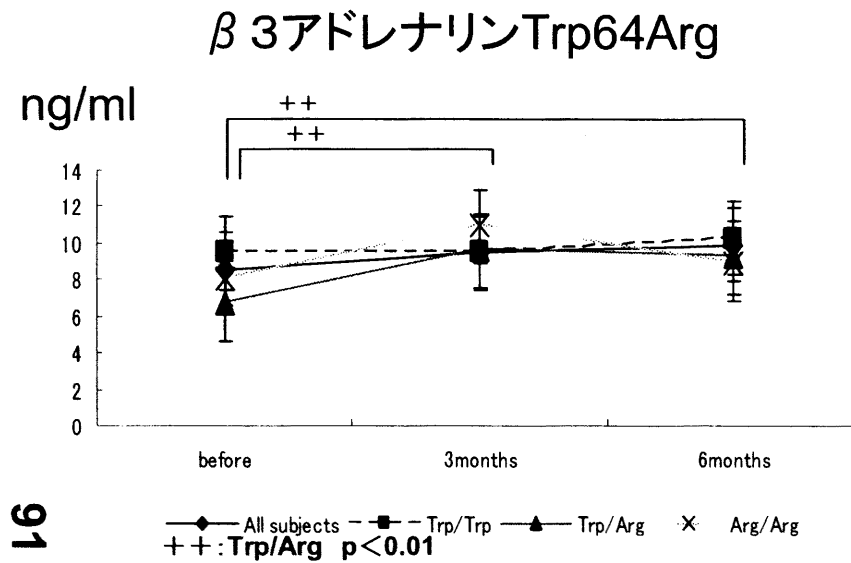


図27 減量コース受講による血清ビタミンB12の6ヶ月間の変化

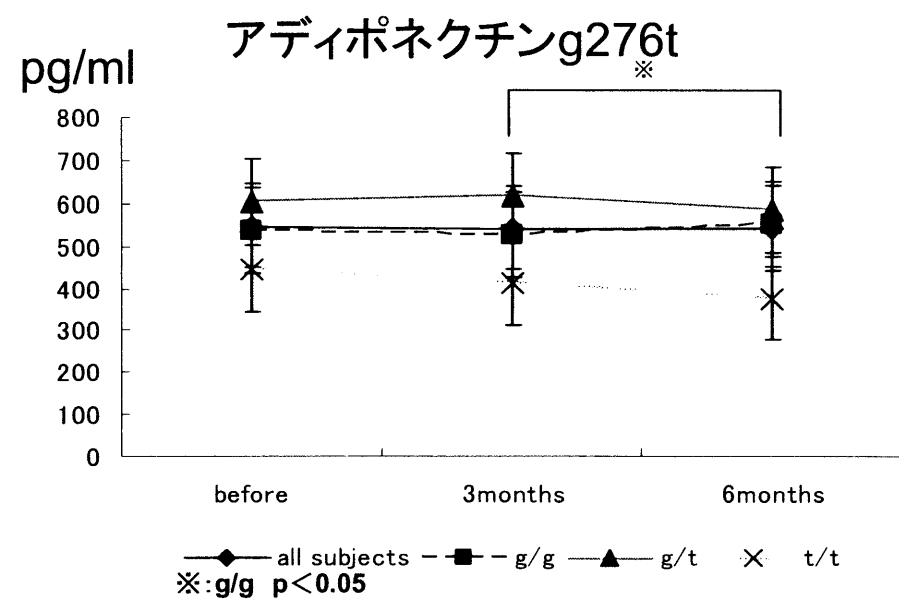
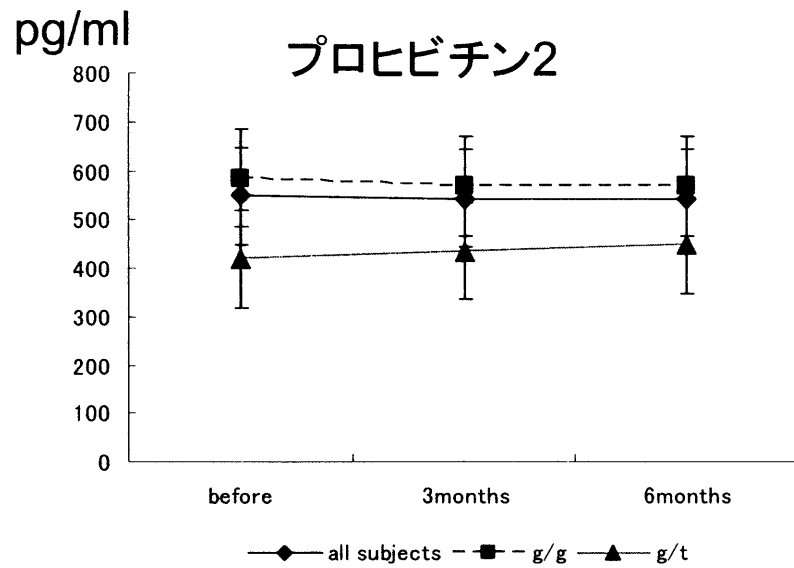
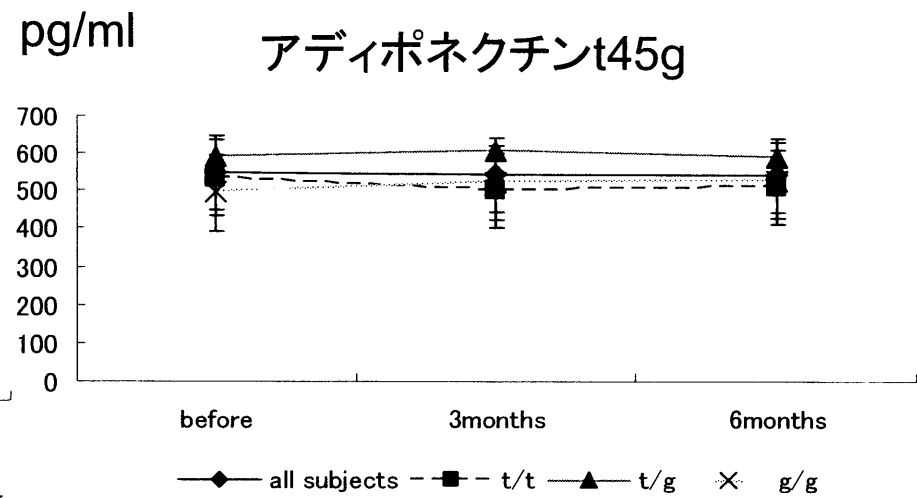
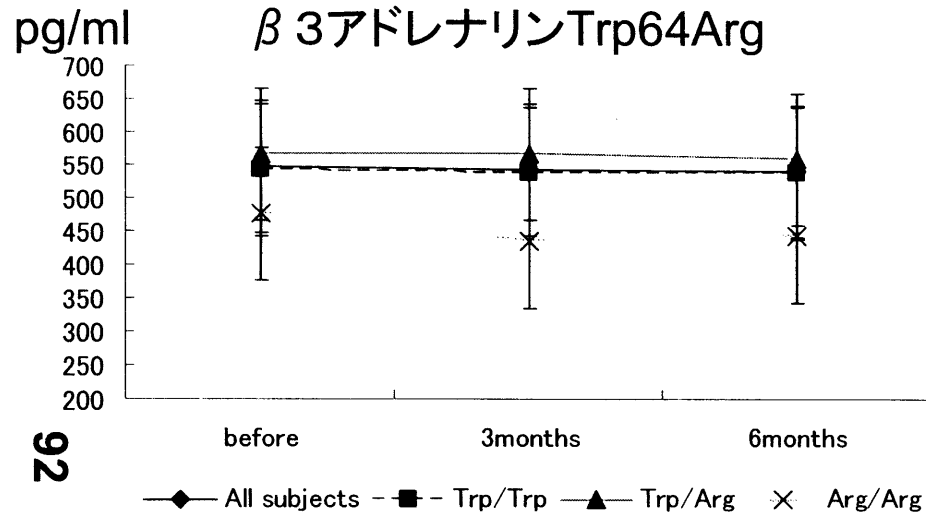


図28 減量コース受講による血清ホモシステインの6ヶ月間の変化
 β 3アドレナリンTrp64Arg
 アディポネクチンt45g

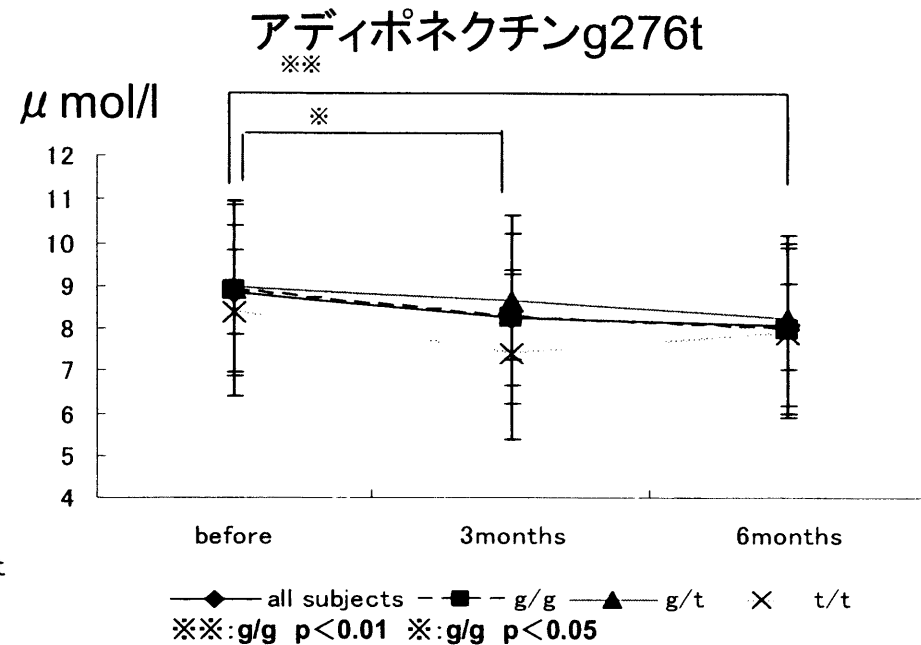
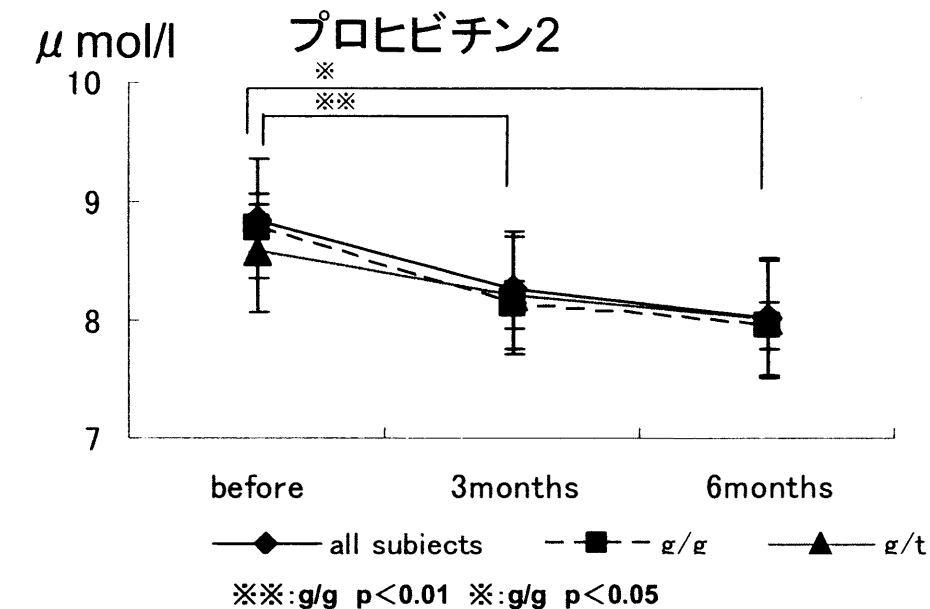
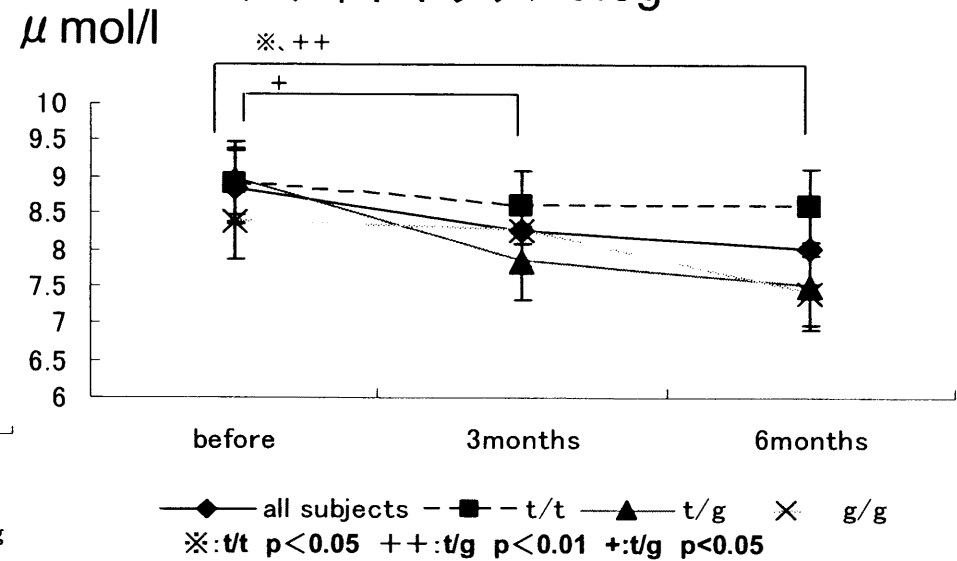
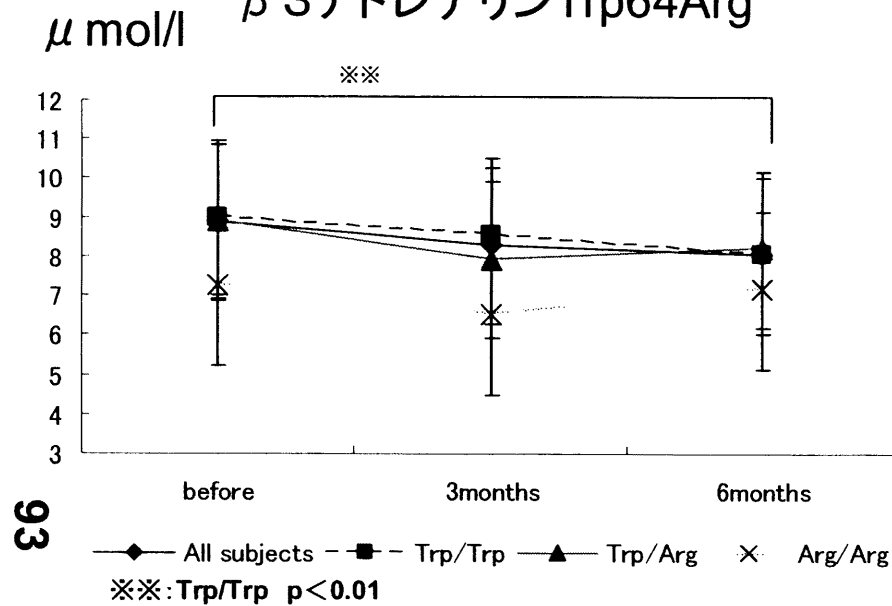
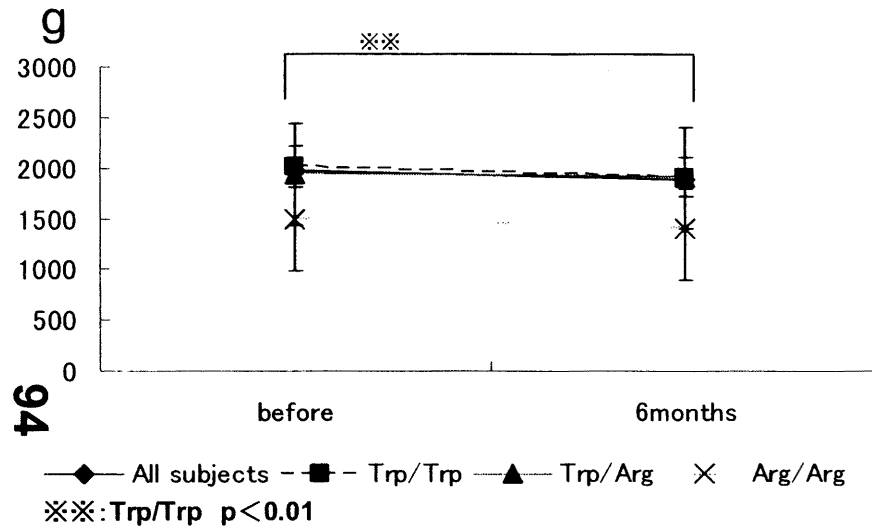
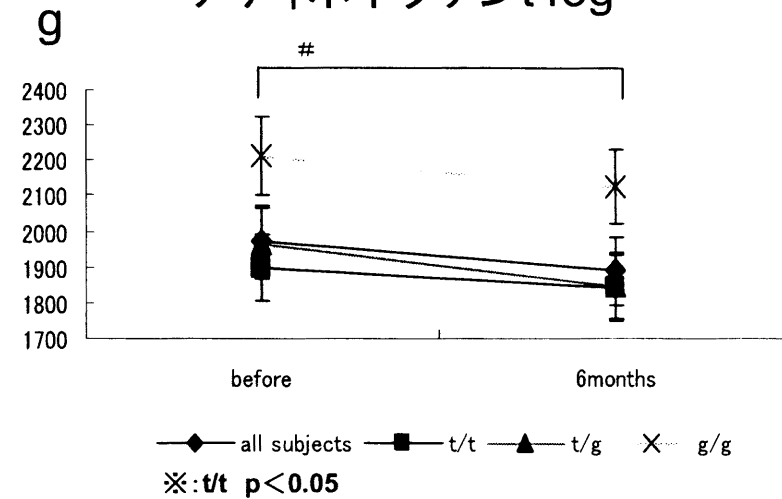


図29 減量コース受講による骨塩量の6ヶ月間の変化

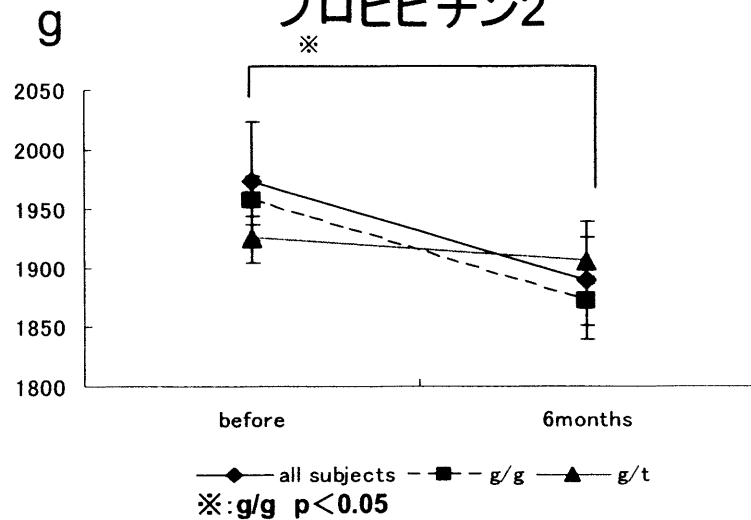
β 3アドレナリンTrp64Arg



アディポネクチンt45g



プロヒビチン2



アディポネクチンg276t

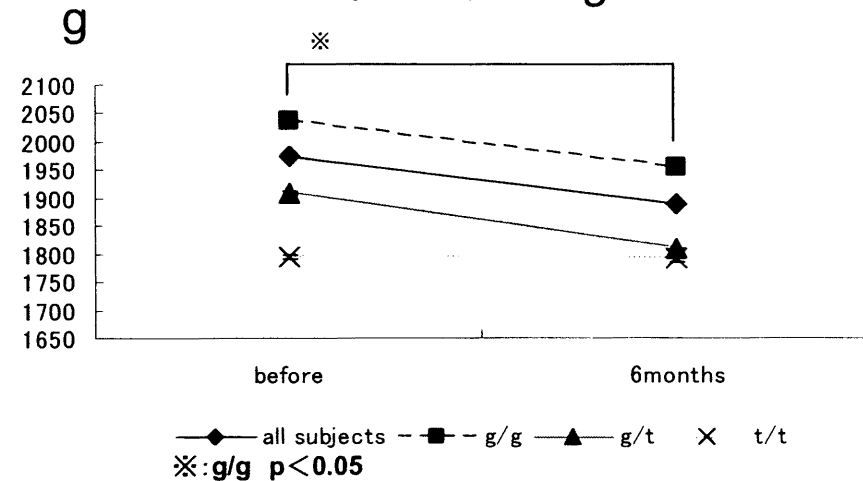


図30 β 3アドレナリンTrp64Arg遺伝子多型別 減量コース受講前 4群点数法

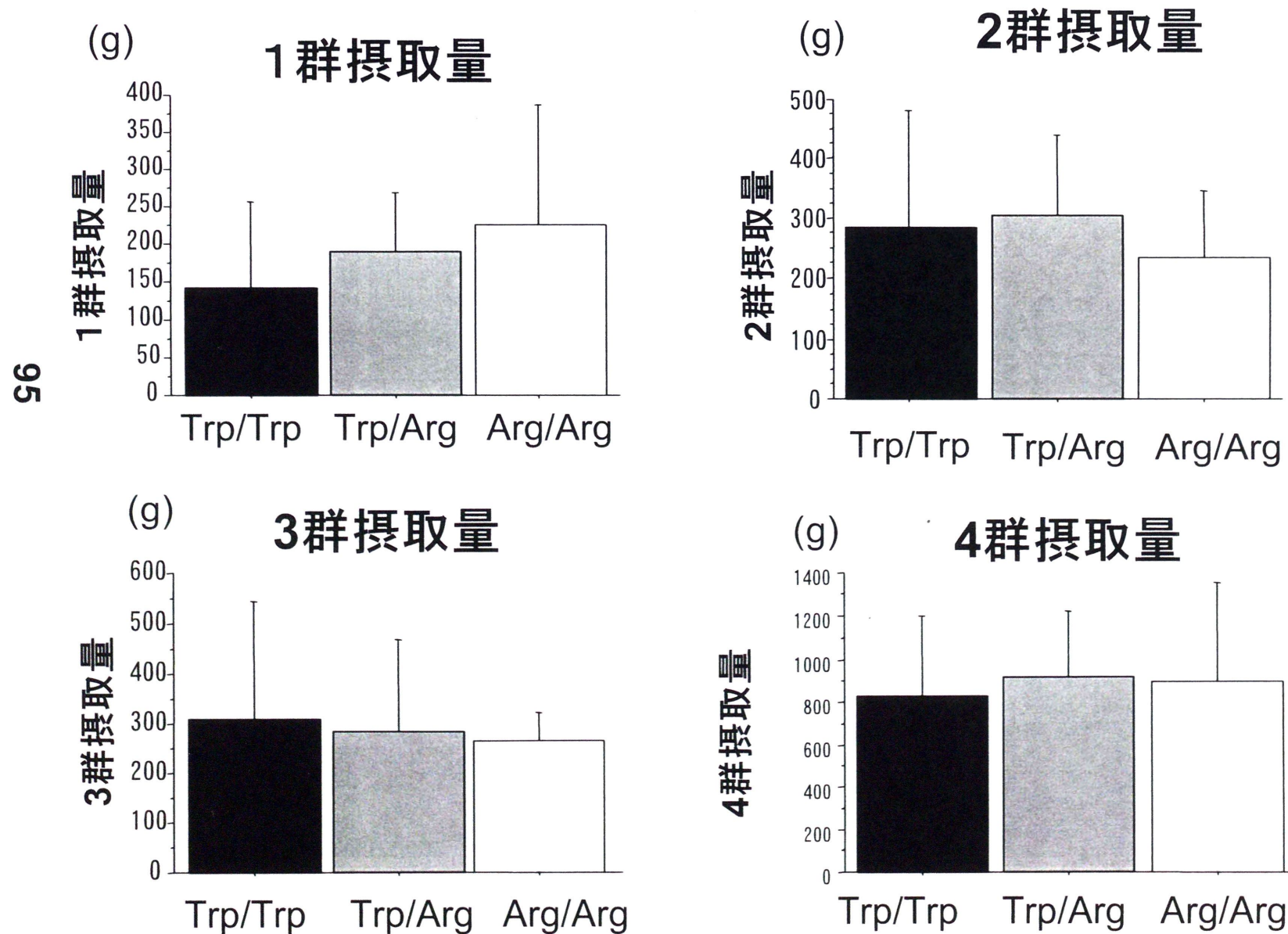


図31 アディポネクチンt45g遺伝子多型別 減量コース受講前 4群点数法

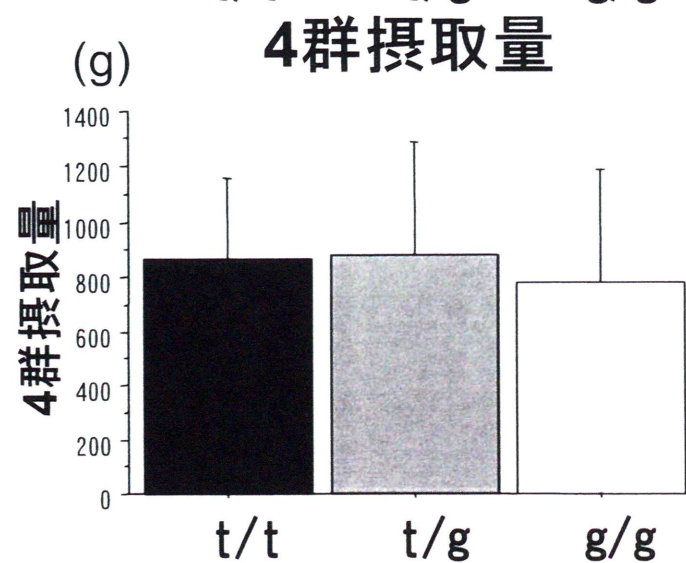
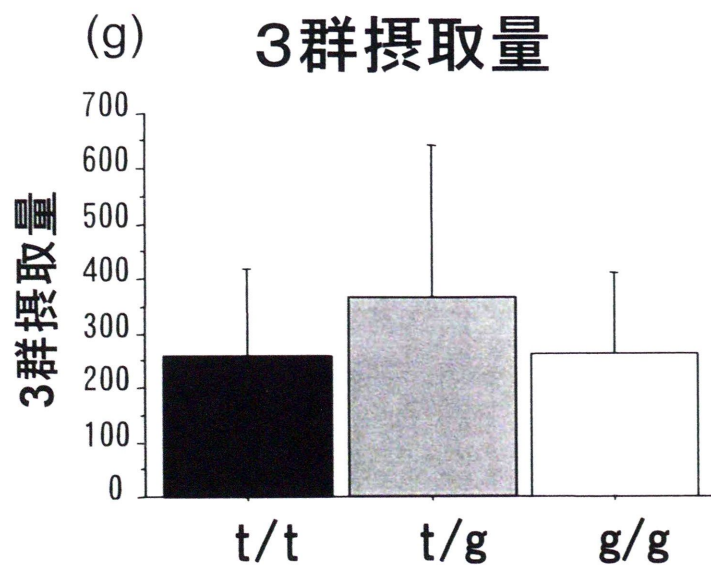
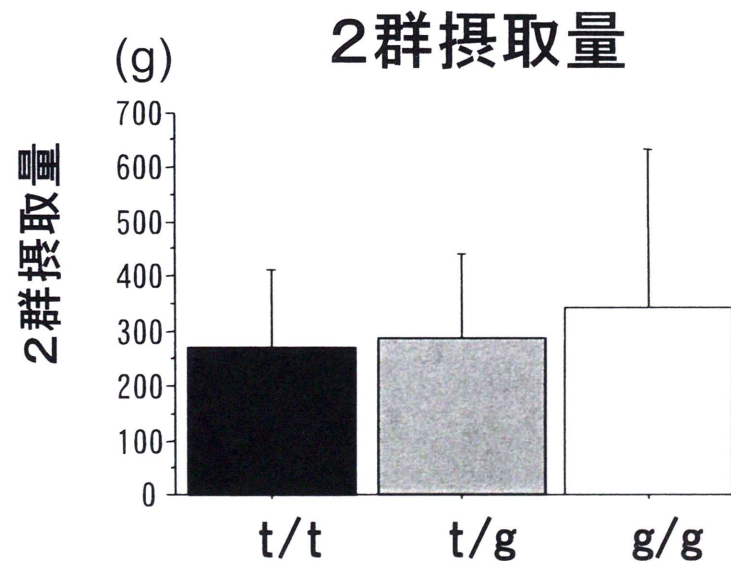
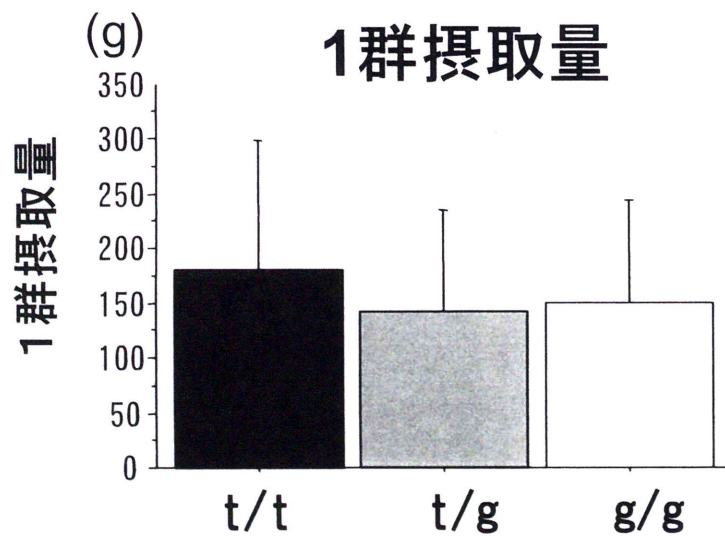


図32 アディポネクチンg276t遺伝子多型別 減量コース受講前 4群点数法

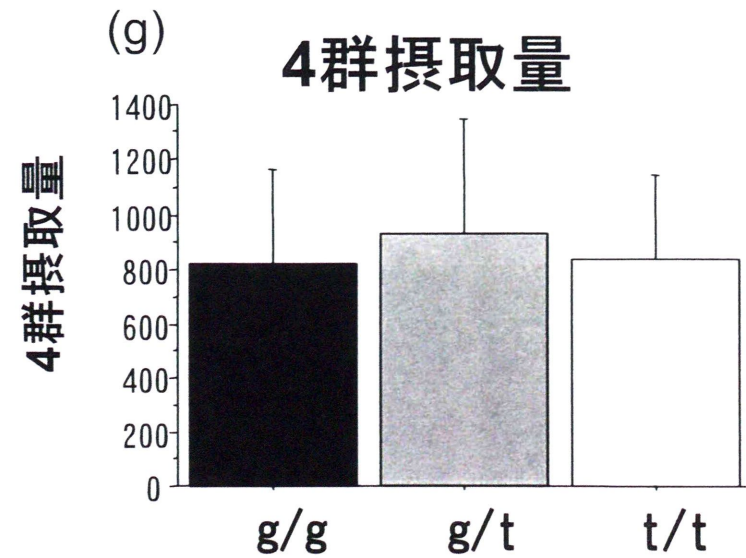
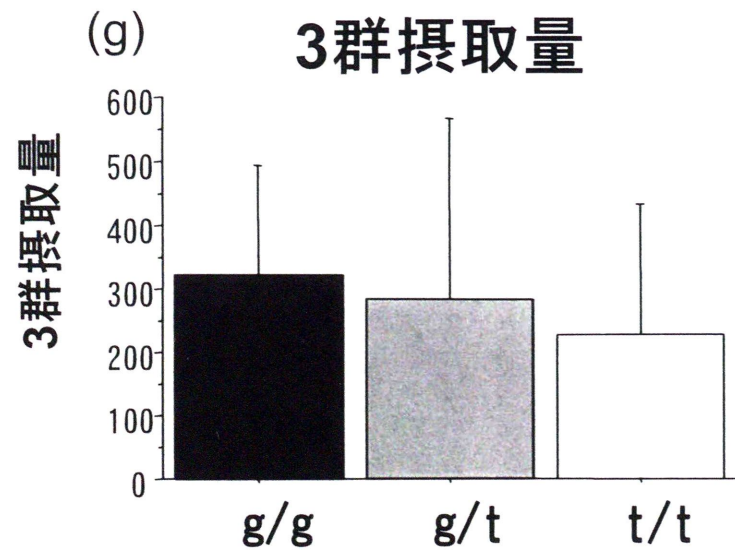
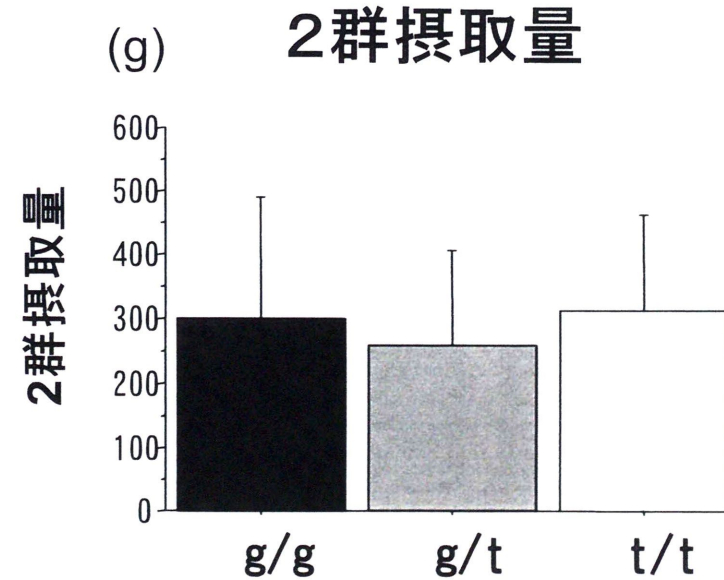
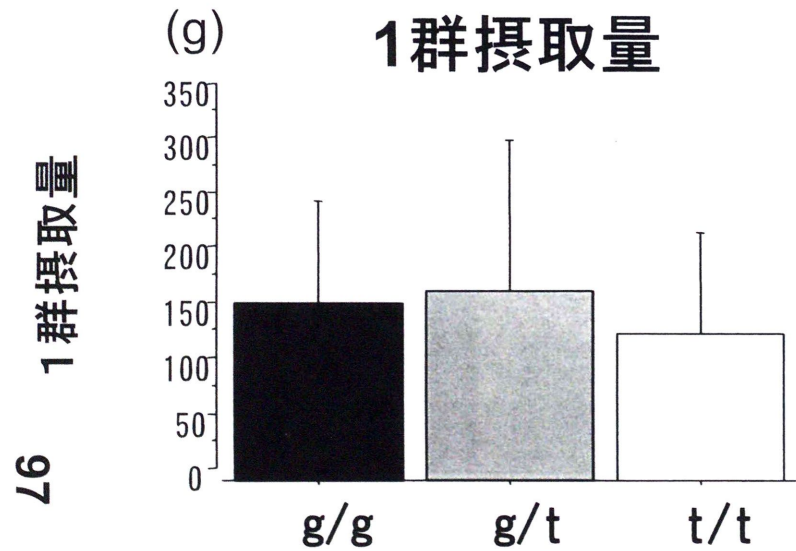


図33 プロヒビチン2遺伝子多型別 減量コース受講前 4群点数法

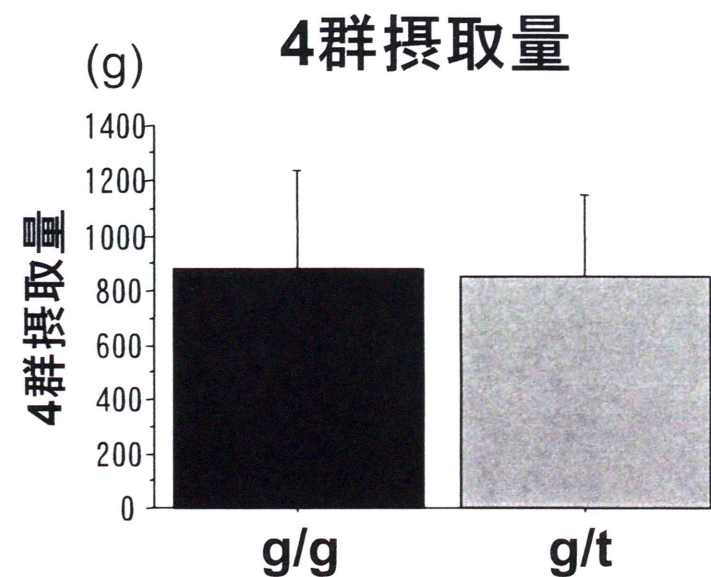
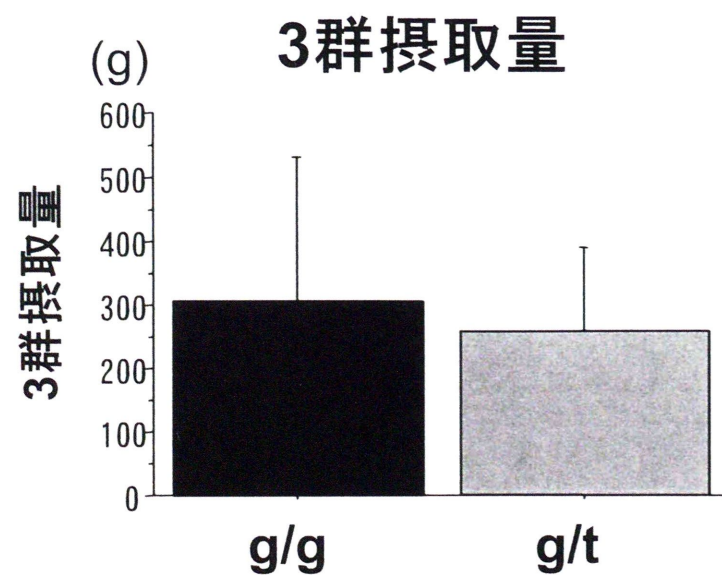
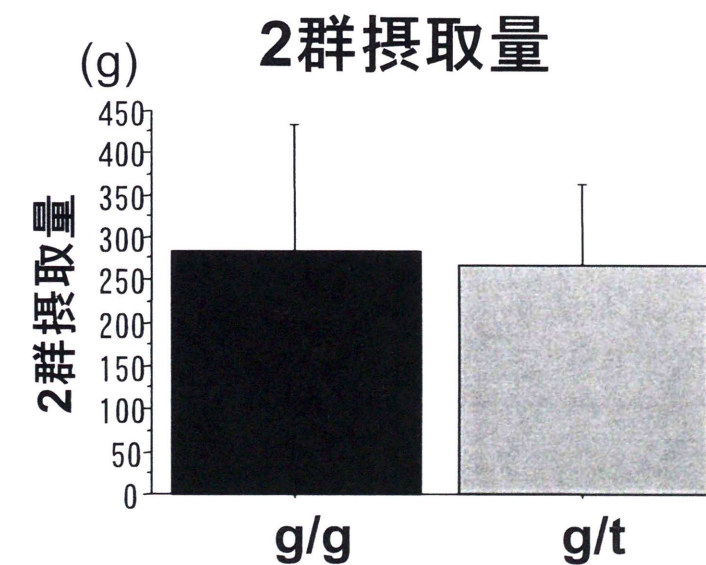
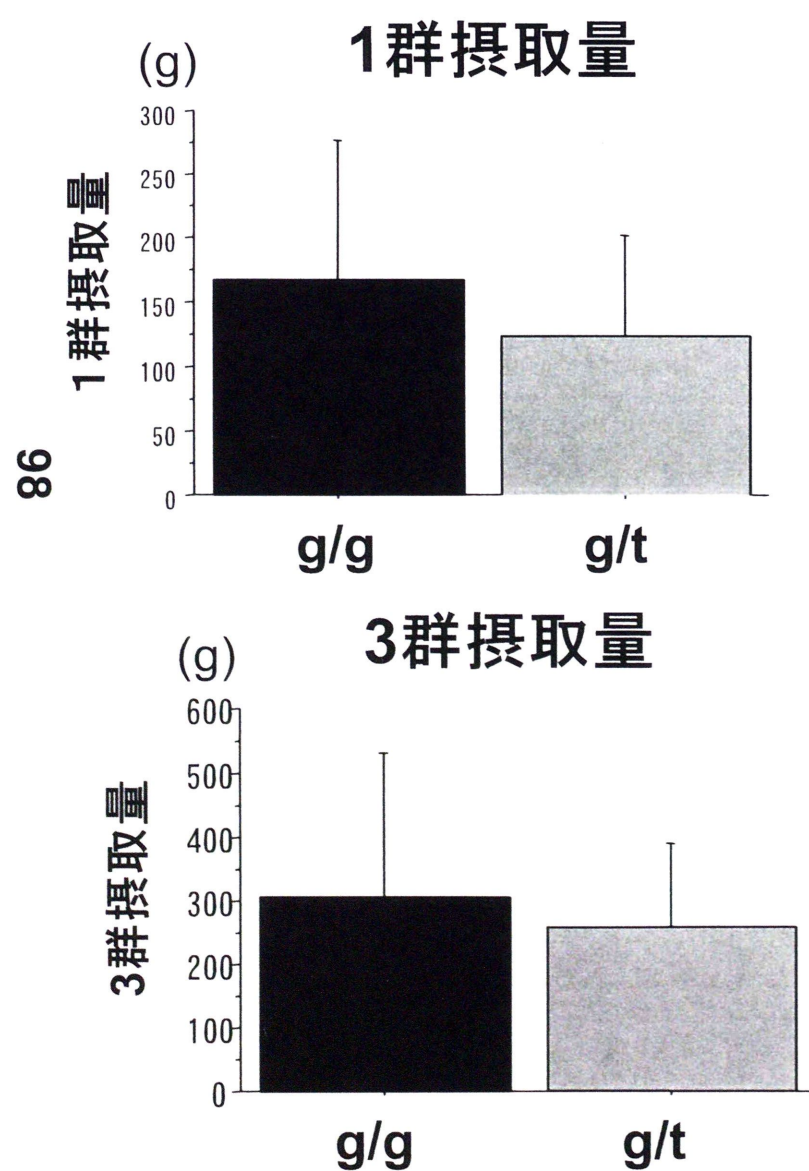
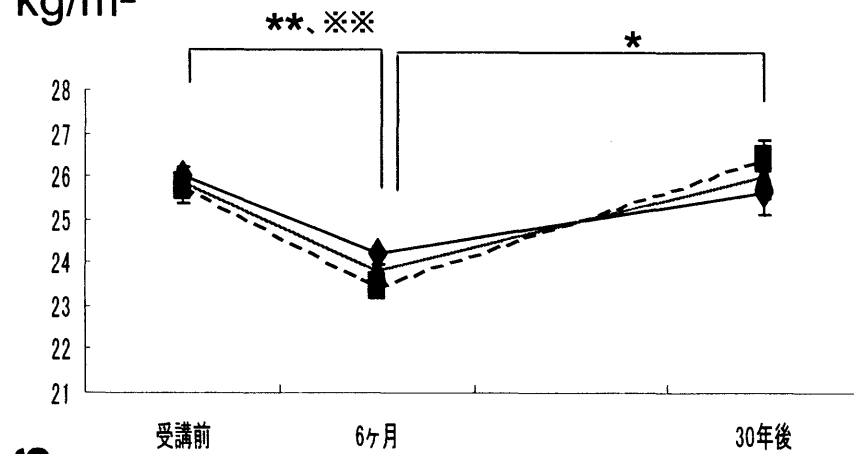


図34 β 3アドレナリンの30年間の変化

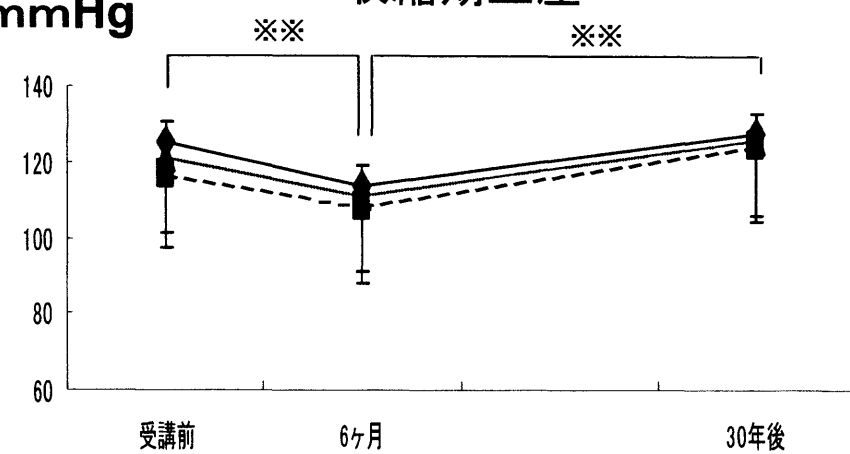
BMI

kg/m²



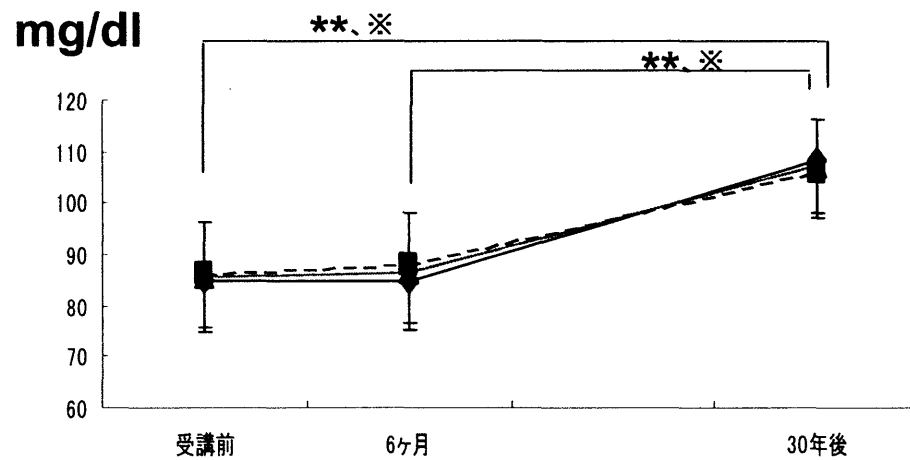
収縮期血圧

mmHg



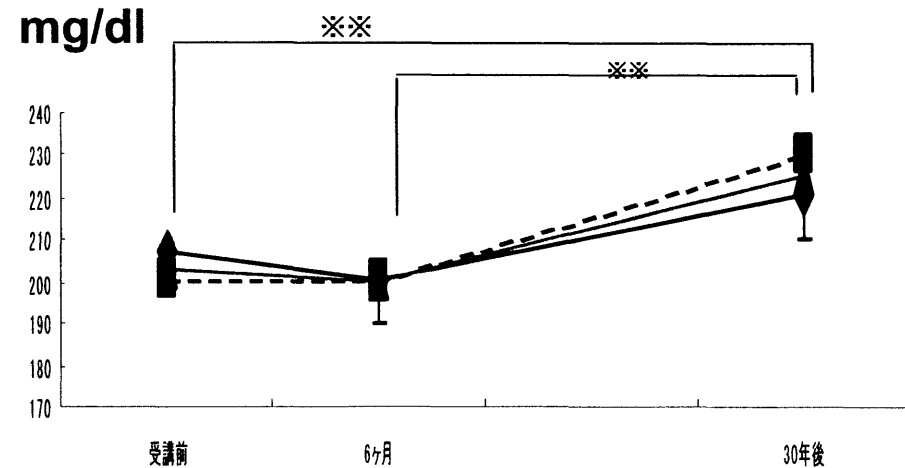
血糖値

mg/dl



総コレステロール

mg/dl



*: Trp/Trp型(n=26) ※: Trp/Arg型(n=16) #: Arg/Arg型(n=2)

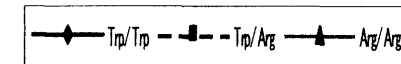
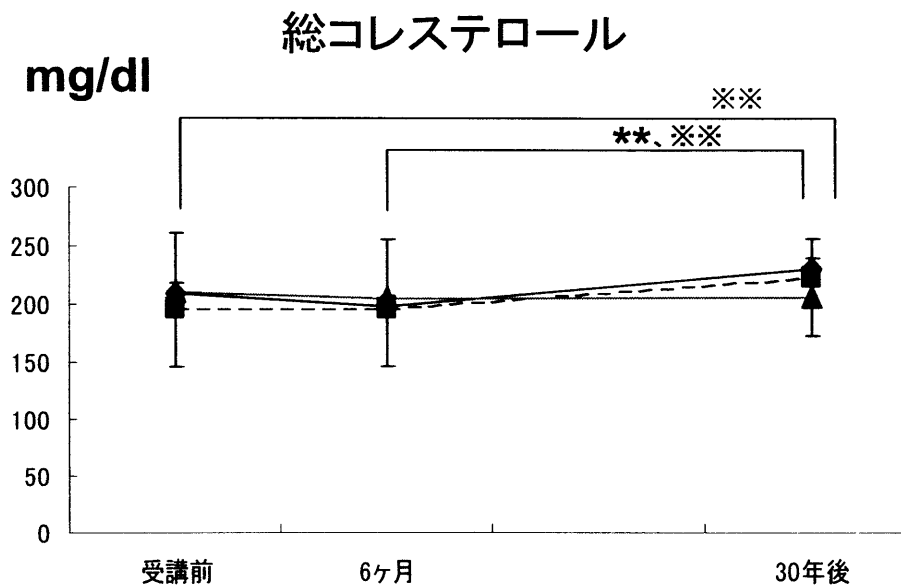
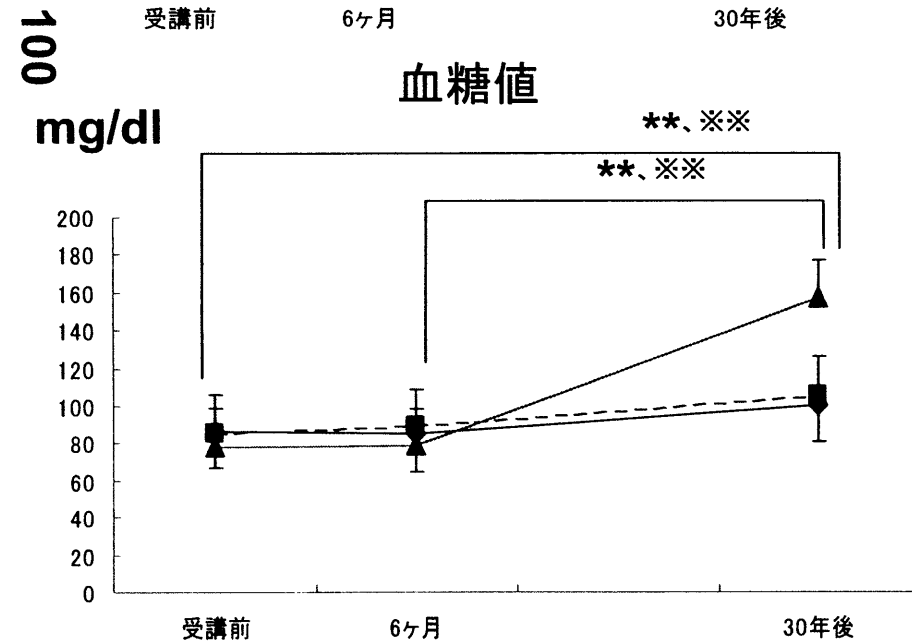
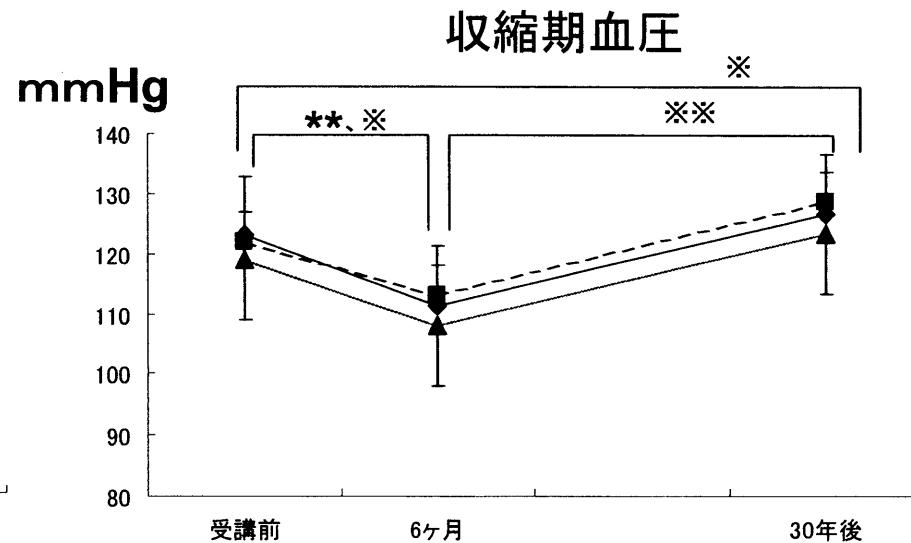
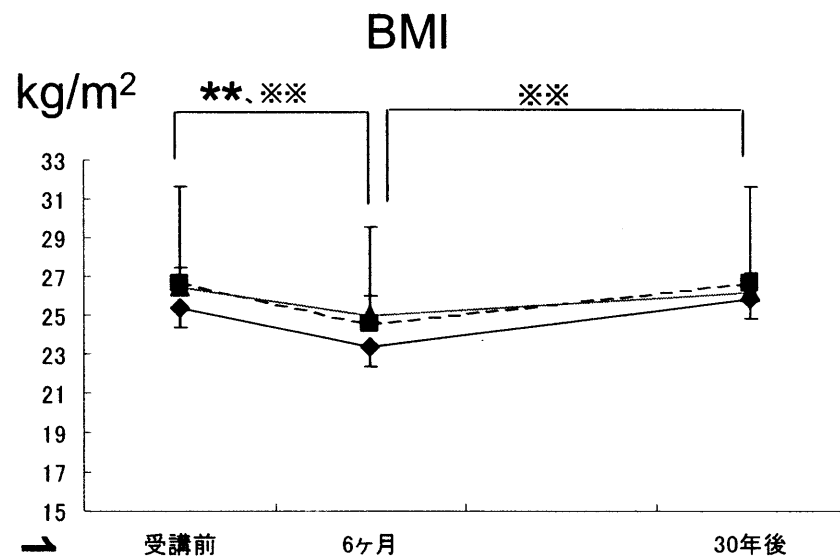


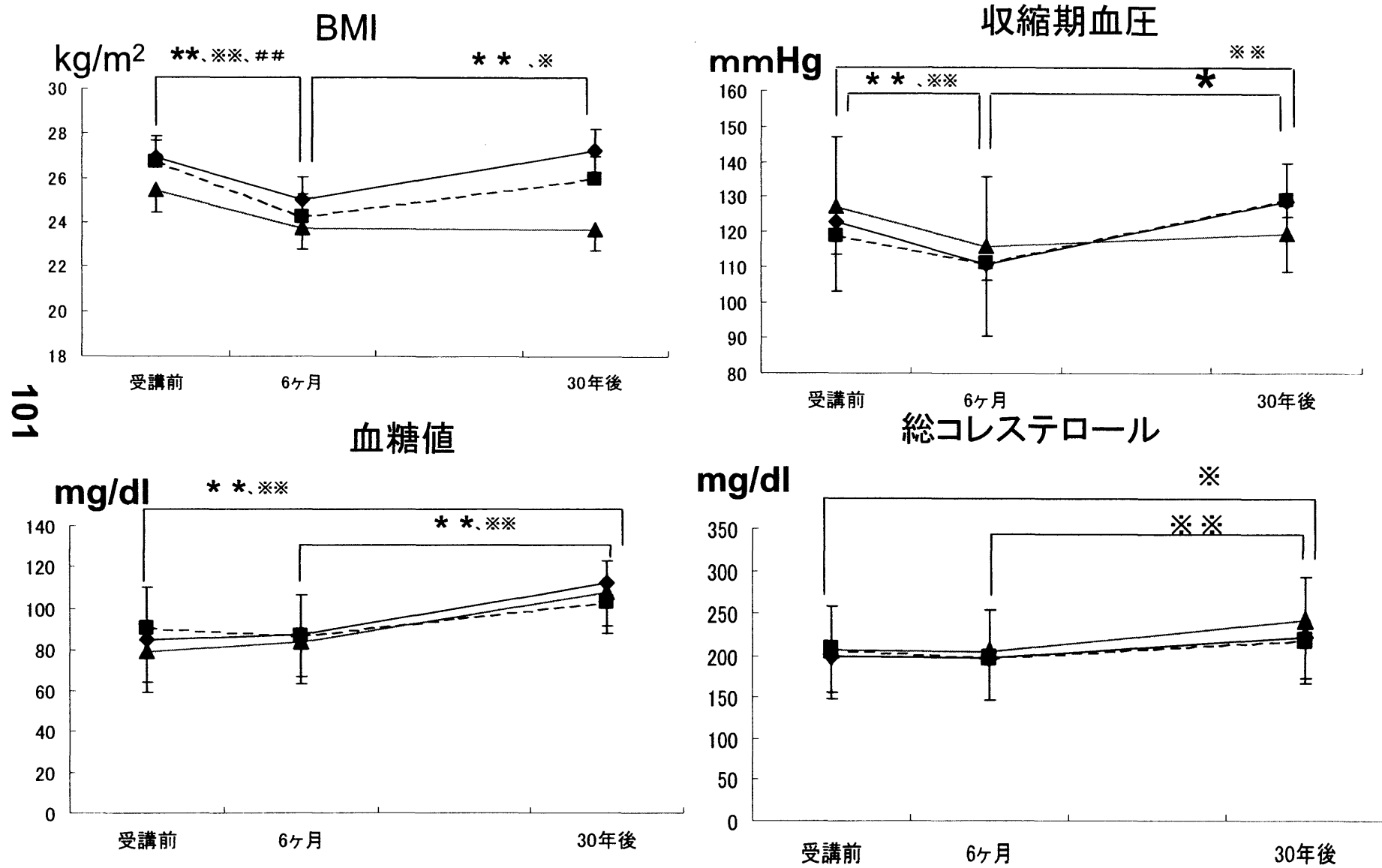
図35 アディポネクチンt45g の30年間の変化



※: t/t型 (n=22) ※: t/g型 (n=18) #: g/g型 (n=4)

—◆— t/t型 —■— t/g型 —▲— g/g型

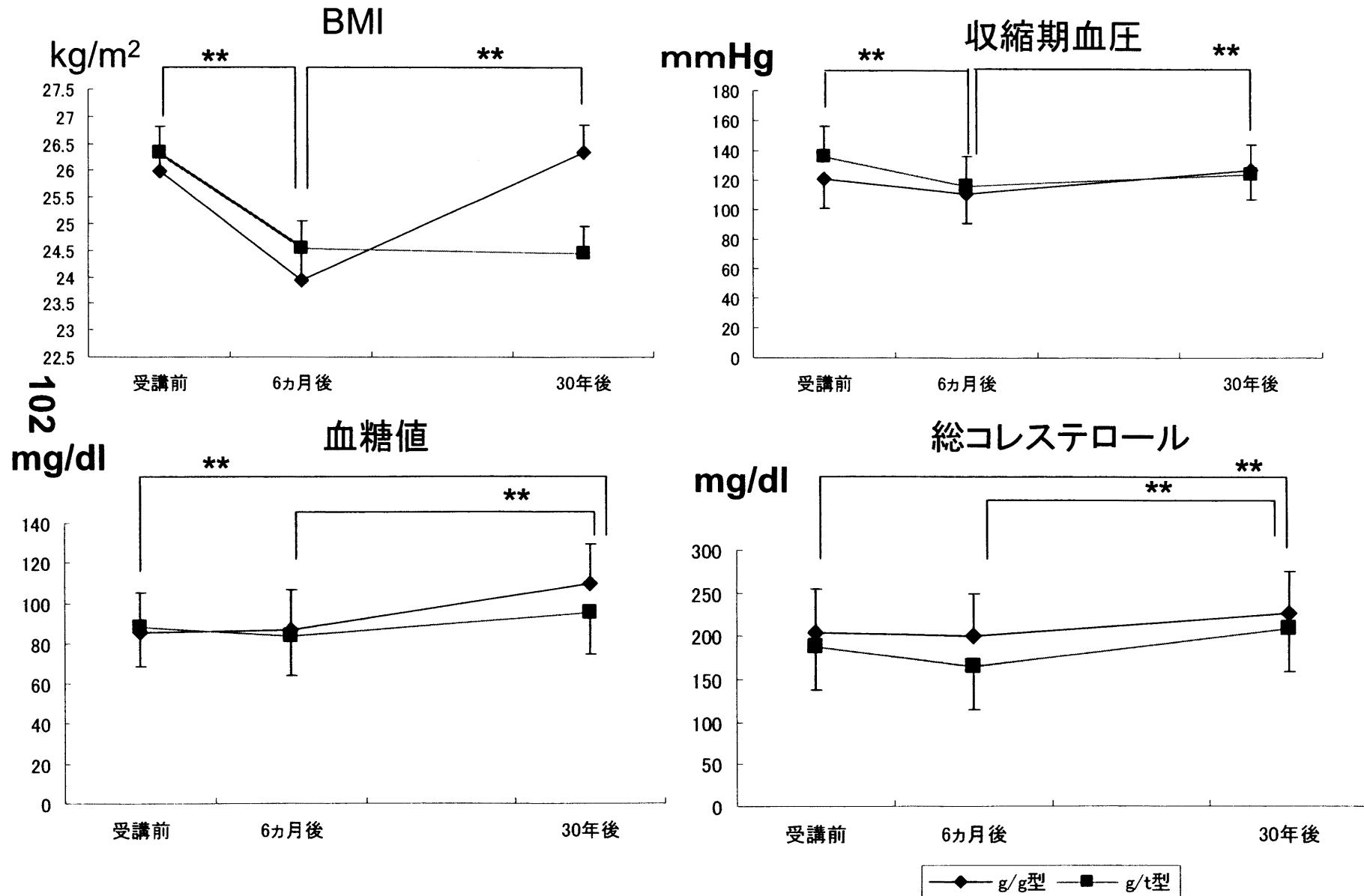
図36 アディポネクチンg276t の30年間の変化



* : g/g型 (n=21) ※ : g/t型 (n=15) # : t/t型 (n=8)

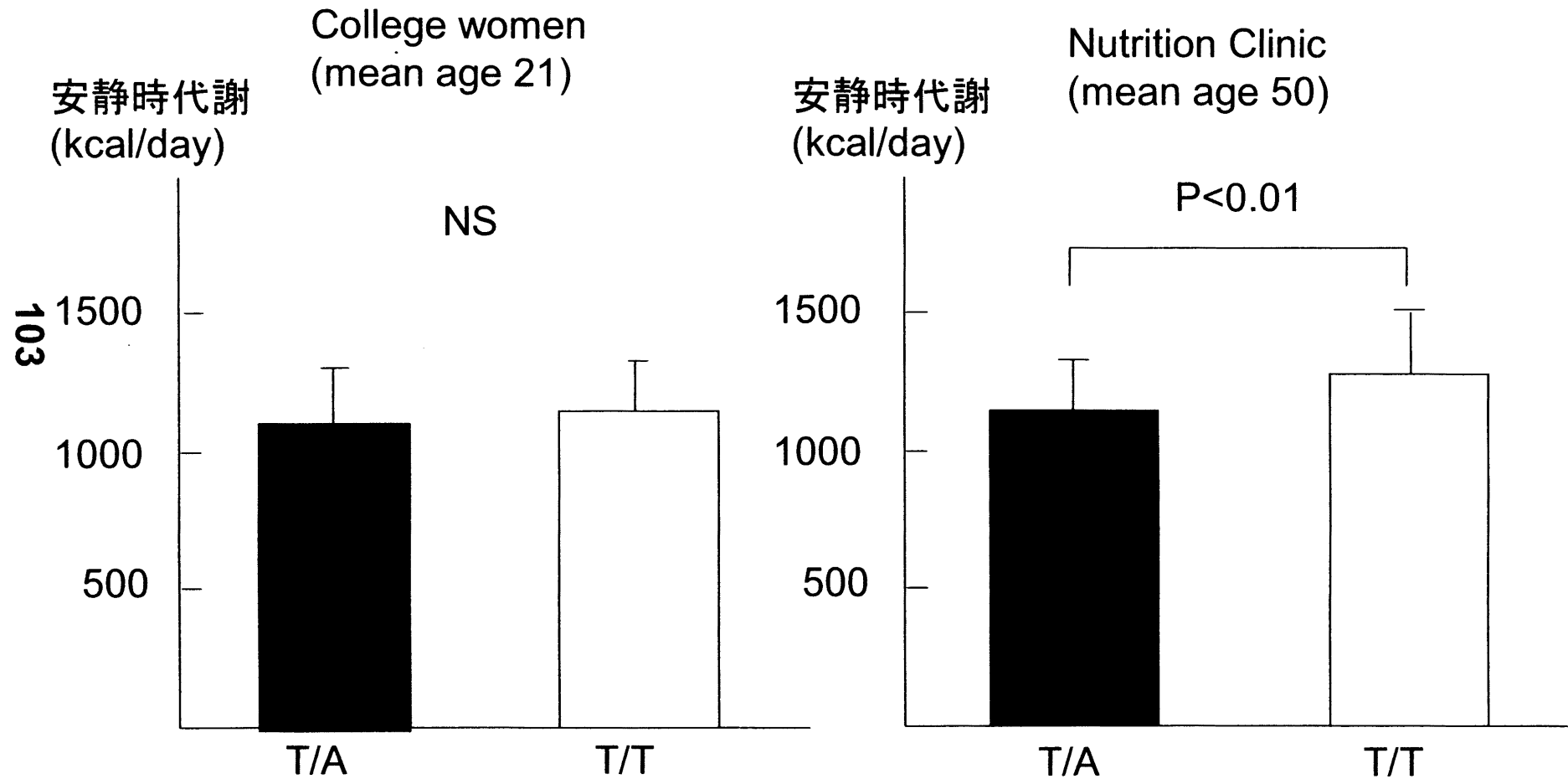
◆ : g/g型 - ■ - : g/t型 - ▲ - : t/t型

図37 プロヒビチン2の30年間の変化



** : g/g型 (n=40) ※ : g/t型 (n=4)

図38 β 3アドレナリン受容体遺伝子多型と安静時代謝



上西、香川ら: ハイテクリサーチセンター研究成果報告書(2005)