

博士（栄養学）学位論文要旨

冷え症の客観的判定と儉約型遺伝子の判定への影響

Objective Diagnosis of Cold Constitution: the Effects of
Thrifty Genes on Diagnosis.

2016 年

指導教員 香川靖雄 教授

荒川恭子
ARAKAWA, Kyoko

女子栄養大学

背景：冷え症は「身体の特定の部位のみを特に冷たく感じる場合をいう」と定義され、日本人では女性の約 50%に冷えの症状があるといわれている。冷えの病態は代謝の低下や局所の血流障害などが考えられるが、冷え症の多くは冷えの原因となる基礎疾患を持たない健常者であり、体質的な傾向が強い。日本の公式医学用語では「冷え症」の疾患名は無く、重症の冷え症では疲労感や頭痛の症状を伴い、しばしば自律神経失調症と診断される。女子学生 528 人の調査によれば、冷え症の発症には遺伝的要因があるとの見解が示されている。現在でも臨床診断名すら存在しない冷え症は日本人の場合、若い女性の約半数を占める日常的な病状となっている。そのため、客観的な冷え症の研究のため申請者は日本サーモロジー学会に所属し、第一著者として *Biomedical Thermology* 17(1): 69 -71, 1997 に発表して以来、冷え症の研究を約 20 年続けている。

目的：本研究の目的は、健康な若年女性に冷水負荷を行い、冷え症の客観的判断法としてサーモグラフィーと寒冷血管拡張反応の有効性を検証することである。そして冷え症の要因として儉約型の遺伝子多型が関わっているか否かを検討し、さらに冷えの発症機序を儉約型遺伝子が直接関係する交感神経機能から解明することである。

対象：実験参加への同意が得られた女子学生 27 人（19-24 歳）を、自記式調査から、冷え症 17 人と非冷え症 10 人の 2 群に分けて検討した。

方法：次の 2 点から検討した。①肥満関連遺伝子 (UCP-1, β 2AR, β 3AR) と高血圧関連遺伝子 (アンギオテンシノーゲン: ANG) の変異の出現頻度を、冷え症群と非冷え症群の 2 群で検討した。②自律神経機能と関係の深い β 3AR 遺伝子に焦点を当て、wild (熱産生型) 群 (T/T) 17 人と mutant (儉約型) 群 (T/A,A/A) 8 人の 2 群に分けて、冷水負荷を実施した時の自律神経活動の変化を検討した。

実験は指尖部を氷水に 20 分間浸水する冷水負荷 (Hunting Test) を行い、自律神経活動の変化を心電図の R-R 間隔から検討した。心拍変動の周波数成分をパワースペクトル解析する方法を用い、周波数 0.04~0.15Hz (LF) と 0.15~0.4Hz (HF) に分け、HF+LF (TOTAL) は自律神経全体の活動、HF/TOTAL (PNS index) は副交感神経の活動、LF/HF(SNS index)は交感神経の活動の指標とした。

結果: ①冷水負荷による皮膚温上昇時の最高温度(WT)と浸水中の皮膚温上昇(dT)は非冷え症群に比べ冷え症群は低下し、WT と dT で有意な低下が認められた (P=0.007,P=0.006) ②肥満関連遺伝子 (UCP-1, β 2AR, β 3AR) の遺伝子多型毎の体格指数及び代謝量は、いずれも有意差が認められなかった。冷え症群と非冷え症群の 2 群と UCP-1、 β 2AR、 β 3AR、ANG の各遺伝子タイプと χ^2 検定をしたところ、遺伝子タイプと 2 群間に統計的な有意差は認められなかった。しかし β 3AR 遺伝子の変異の出現率は、非冷え症群 2 例 (20%) に対して冷え症群 8 例 (47%) であり、非冷え症群に比べ冷え症群で高い出現傾向が認められた (χ^2 , P=0.160)。③ β 3AR 遺伝子を wild 群 (17 人) と mutant 群 (8 人) の 2 群に分けて、摂食前・後と冷水負荷時の自律神経活動の変化を心拍変動解析から検討した。摂食前の PNS index は mutant 群で高く、SNS index は mutant 群で低い傾向であった。冷水負荷により心臓交感神経活動 (SNS index) は抑制されその後回復するが、mutant 群では wild 群と比較して回復が遅延し、有意差が認められた。

考察: ①肥満関連遺伝子 (UCP-1, β 2AR, β 3AR) の遺伝子タイプ毎の体格指数及び代謝量はいずれも有意差が認められなかった。遺伝子型は個人の生涯を通じて固定されているが、表現型の遺伝子発現は柔軟性があり生活習慣や食事によって変化する。本研究で対象とした女子学生は、

瘦身願望による食習慣の偏りをもった集団であり、この事が本集団における遺伝子タイプや冷えの有無による特徴を見出すことができなかつた原因の一つと考えられる。

②Hunting Testで冷え症と非冷え症の2群の皮膚温度に有意差が認められたことから、冷え症の本質的な知見は体格やエネルギー代謝に因らない、寒冷皮膚試験（氷水浸漬試験）やサーモグラフィーにより検出される寒冷血管拡張反応によることが示された。

③ β 3ARの変異の割合は非冷え症群は20%に対し、冷え症群では47%と高い出現率を示した。これは冷え症の要因として β 3AR遺伝子が関与している可能性を示すものである。 β 3ARの儉約型対立遺伝子は、哺乳動物が寒冷や飢餓の状態を生き抜くために、エネルギーを節約して脂肪として蓄える有利な遺伝子、すなわち飢餓耐性遺伝子として進化したものと考えられている。また本研究と関連性が高い重要な事項として、 β 3AR遺伝子は脂肪細胞だけでなく血管、心臓でも発現されており、その多型は血圧、心拍等に影響することが報告されている。心電図のパワースペクトル解析から心臓の自律神経活動は β 3AR儉約型変異によって低下することは既知であり、本実験対象においても同じ結果であった。

④本研究で実施したHunting testは寒冷血管拡張反応を誘発する。皮膚血流は寒冷刺激により減少するが、極端な低温のときは例外的に血管拡張を生じて皮膚血流は上昇する。このメカニズムは、寒さがアドレナリン作動性神経終末からのノルアドレナリンの放出を減少させるためと考えられている。本研究では、 β 3AR変異保有者ではSNS indexが低いことに注目し、冷え症者における寒冷血管拡張反応の低下と β 3ARの変異を関連付けて検討した。その結果、mutant（儉約型多型）群ではwild（熱発生型多型）群と比較して冷水負荷により抑制された心臓交感神経

活動の回復が遅延し、2群に有意差が認められた。すなわち皮膚交感神経の緊張が冷水負荷解除後も持続していることが寒冷血管拡張反応の低下を引き起こし、これは $\beta 3AR$ 遺伝子変異が引き起こす交感神経の反応性の低下に起因することが示唆された。

結論：冷え症は $\beta 3-AR$ 遺伝子の俟約型多型が引き起こす交感神経の反応性の低下に起因する可能性が示唆された。