

氏名(国籍)	李 東 俊 (韓 国)
学位の種類	博 士 (体育科学)
学位記番号	博 甲 第 3481 号
学位授与年月日	平成 16 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審査研究科	体育科学研究科
学位論文題目	肥満関連遺伝子多型が減量およびリバウンドに及ぼす影響

主 査	筑波大学助教授	教育学博士	田 中 喜代次
副 査	筑波大学助教授	博士(医学)	田 神 一 美
副 査	筑波大学助教授	医学博士	徳 山 薫 平
副 査	筑波大学教授		長 洲 南海男

論 文 の 内 容 の 要 旨

近年、日常生活の中での身体活動量が減少し(生活習慣要因)、糖尿病・高脂血症・高血圧症などの生活習慣病患者が増加しているが、これには遺伝子異常(遺伝要因)もその発症要因の一つになっている(厚生省, 1996)。世界保健機構(World Health Organization)によれば、1995年の世界糖尿病人口は約1億3千万人であったが、2025年には約3億人に達する(King et al., 1996)。日本においても1996年の糖尿病患者数は690万人に上り、40歳以上では10人に1人が該当するとされている。特に、糖尿病患者の約80～90%は、糖尿病と診断された時点で肥満状態であるため(厚生省, 1996)、生活習慣病の罹患要因の1つとして肥満のもたらす影響は大きいと憂慮されている。

肥満の成因には外部環境要因に加えて、遺伝要因が重要であると考えられてきている。それは、一卵性双生児を対象とした疫学的コホート研究で、環境要因が異なっても肥満度がよく一致すること(Stunkard et al., 1990)や肥満者家系が認められること(Bouchard et al., 1988)による。

最近、肥満発症のメカニズムが分子レベルで明らかにされつつあり、その情報を利用した肥満予防に期待が高まっている。そのような中で、肥満の遺伝素因の一つとして、体内の脂肪の熱産生作用を促進させる方向に働く受容体(β_3 -adrenergic receptor: β_3 -AR)の存在が知られるようになった(Emorine et al., 1989)。ヒトの β_3 -ARは408個のアミノ酸残基によって構成されているが、遺伝子レベルでの β_3 -ARのアミノ酸配列の一部分にミスセンス変異(codon 64 TGG^{Trp} → CGG^{Arg})がある場合には、ホモ(homozygote)型またはヘテロ(heterozygote)型と名付けられる(正常型を合わせた総称: 多型)。この β_3 -AR遺伝子に変異を有する者(ホモ型とヘテロ型)は糖尿病の早期発症傾向(約5歳若年化)、body mass indexの高値、高血圧傾向にあることが知られている(Walston et al., 1995)。さらに、この変異はcomputerized tomography(CT法)による腹部のvisceral fat area/subcutaneous fat area (V/S)比、収縮期血圧、空腹時血糖、高インスリン血症、高トリグリセリド血症、低HDL血症などとも相関が高く、内臓脂肪型肥満発症の遺伝因子の一つであることが見出されている(Sakane et al., 1997)。加えて、正常型に比べてヘテロ型およびホモ型で基礎代謝量が有意に低下していることや、食事・運動療法に対する反応性が鈍く、減量が困難であることも報告されている(Yoshida et al., 1995)。Korkeila et al. (1999)は、双子の追跡研究で体重増加と関連性があり、その体重

増加の変化には遺伝的要因の関係が深いと報告した。このようなことから、体重や体脂肪の増減による健康への悪循環には遺伝要因が関わっていると推察される。

肥満関連遺伝子多型と疾患に関する研究が数多く進められてきている中で、肥満改善策としての遺伝情報と具体的な運動・食事の介入効果との関係については未だに明らかではない。特に、脂肪燃焼に寄与する運動時の脂肪分解と代謝応答に遺伝子型が与える影響を明らかにできれば、運動療法による減量策を個別に提示することができよう。また、環境要因が加わった体重増量（リバウンド）に関しても、遺伝子多型別によって反応が異なることが予想され、その個人差が明らかにされることにより、個々人に的確な健康情報を提供することが可能となる。

以上のように、 β_3 -AR 遺伝子多型は代謝異常と関連が深い遺伝子多型であることから、同遺伝子の健康度、安静時や運動時のエネルギー代謝、減量効果、さらにはリバウンドへの影響の有無について、下記の研究課題を設定した。

課題 1-1 β_3 -AR 遺伝子多型からみた肥満者の健康度

課題 1-2 β_3 -AR 遺伝子多型における安静時代謝量

課題 2 β_3 -AR 遺伝子多型における定常運動負荷中の脂肪分解と代謝反応

課題 3-1 β_3 -AR 遺伝子多型と減量プログラムの効果

課題 3-2 β_3 -AR 遺伝子多型における食行動変容

課題 4 β_3 -AR 遺伝子多型と減量終了後のリバウンド程度

課題 1-1（横断的研究）においては、 β_3 -AR 遺伝子多型からみた肥満者の健康度を検討した結果 β_3 -AR 遺伝子のホモ型は正常型より動脈硬化指数が高値であったことから、動脈硬化を促進する疾患（高血圧症、高脂血症など）にも影響を与える遺伝子型であることが示唆された。 β_3 -AR 遺伝子変異のヘテロ型は、正常型に比べて $\dot{V}O_{2LT}$ が有意な高値を示したことから、酸素利用系の適用と乳酸の酸化的除去能の高い遺伝子型である可能性が考えられた。このように、 β_3 -AR 遺伝子多型は健康度に影響を及ぼすことが示唆された。

課題 1-2（横断的研究）においては、安静時代謝量を β_3 -AR 遺伝子多型によって比較した結果、 β_3 -AR 遺伝子の変異（Arg allele）を持つ者は、持たない者より安静時エネルギー消費量で約 231 kcal/d 有意に低値を示したことから、 β_3 -AR の遺伝子変異は安静時エネルギー代謝に影響を与えることが示唆された。この結果から、肥満の成因の一つである安静時エネルギー消費量を事前に把握することにより、減量プログラム設定時に個々人に合った減量計画の提示が可能になる。

課題 2（縦断的研究）においては、 β_3 -AR 遺伝子多型における定常運動負荷中の脂肪分解と代謝応答について検討した結果、 β_3 -AR 遺伝子変異は AT レベルの定常運動負荷中において交感神経系のカテコールアミン分泌とエネルギー消費の基質（炭水化物）に影響を与えることが示唆された。しかしながら、この遺伝子変異を有していても AT レベルの定常運動負荷中における脂肪分解（遊離脂肪酸とグリセロールの上昇）には遺伝子正常型との差はみられなかった。

課題 3-1（縦断的研究）においては、 β_3 -AR 遺伝子多型と減量プログラムの効果について検討した結果、 β_3 -AR 遺伝子の変異群と正常群の間で HDLC と動脈硬化指数の改善効果に差異がみられ、変異群の改善度が有意に大きかった。また、HOMA-R（インスリン抵抗性指標）においては変異群でのみ減少がみられた。正常群では減量後に V/S 比が有意に減少したが、変異群では V/S 比の減少がみられなかった。また、変異群において内臓脂肪変化量の低値傾向がみられたことから、 β_3 -AR 遺伝子変異は局部（腹部）体脂肪の減少に対して影響を与えうると考えられる。しかしながら、 β_3 -AR の遺伝子変異を有していても減量プログラムの効果（体重と体脂肪の減少）は正常型と同程度であった。

課題 3-2（介入研究；課題 3-1 の課題解決研究）においては、 β_3 -AR 遺伝子多型における食行動変容を検討した結果、3 ヶ月間の食事制限に伴う減量指導と運動によって食行動が好ましい傾向に変化するが、その

食行動の修正と減量効果の程度には β_3 -AR 遺伝子変異が影響を与えないことが示唆された。

課題 4（前向き研究；prospective study）においては、体重増加と体脂肪蓄積の観点から β_3 -AR 遺伝子多型と減量終了後のリバウンドの程度を検討した結果、 β_3 -AR 遺伝子変異を有する者は、減量教室終了 3 年後のリバウンドには食事および運動実践状況の影響に加えて β_3 -AR 遺伝子も関係していることが示唆された。また、追跡調査によって体重や体脂肪のリバウンドによる $\dot{V}O_{2\max}$ （全身持久性体力）の変化にも β_3 -AR 遺伝子変異が影響を与えていることが明らかとなった。本研究におけるリバウンドの追跡調査の結果から、環境要因に加え、遺伝的要因の影響を受けることが示唆された。

以上の検討課題を総括すると、 β_3 -AR 遺伝子多型の横断的研究からは動脈硬化危険因子との関連性がみられたが、縦断的介入研究からは減量効果に影響を及ぼさないことが考えられた。しかしながら、生活習慣の乱れ（過食と運動不足）などの環境要因が良好でない状態になると、 β_3 -AR 遺伝子多型の影響が生じやすいことが示唆された。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究では、脂質代謝異常を反映する β_3 -AR 遺伝子多型と健康度、安静時や運動時のエネルギー代謝、減量効果、さらにはリバウンドとの関連性について検討することを目的とした。検討の結果、 β_3 -AR 遺伝子多型の横断的研究からは動脈硬化危険因子との関連性が示唆された。縦断的介入研究からは減量効果に影響を及ぼさないことが考えられた。リバウンドに関しては、生活習慣の乱れ（過食と運動不足）といった環境要因が良好でない状態になると、 β_3 -AR 遺伝子多型の影響が生じやすいことが示唆された。

以上の発表内容を受けて、論文審査委員会委員から仮説と結論の関連性について、また遺伝子検査および医学的検査にあたって倫理的問題について説明を求めた。

よって、著者は博士（体育科学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。