

平成23年9月

# 田原文 学位論文審査要旨

主査 黒 沢 洋 一  
副主査 福 本 宗 嗣  
同 岸 本 拓 治

## 主論文

Influence of beta 3-adrenergic receptor Trp64Arg polymorphism on the improvement of metabolic syndrome by exercise-based intervention in Japanese middle-aged males  
( $\beta$ 3アドレナリン受容体Trp64Arg遺伝子多型が運動を中心とした介入による日本人男性のメタボリックシンドローム改善に及ぼす影響)

(著者：田原文、尾崎米厚、岸本拓治)

平成23年 Obesity Research & Clinical Practice 5巻 e109頁～e117頁

# 学 位 論 文 要 旨

Influence of beta 3-adrenergic receptor Trp64Arg polymorphism on the improvement of metabolic syndrome by exercise-based intervention in Japanese middle-aged males  
( $\beta$ 3アドレナリン受容体Trp64Arg遺伝子多型が運動を中心とした介入による日本人男性のメタボリックシンドローム改善に及ぼす影響)

メタボリックシンドロームは中心性肥満、血圧高値、脂質代謝異常、血糖高値のいくつかの要因が重複した病態で、心血管疾患や糖尿病の発症と関連し、近年増加がみられ、世界的な問題となっている。メタボリックシンドロームの病態改善には、身体活動量の増加、食生活の改善が有効であり、有病者に対する身体活動や食生活への介入が推奨される。しかし、介入効果には個人差があり、その要因の一つとして遺伝的背景が挙げられる。本研究では、これまで肥満やインスリン抵抗性との関連性が示唆されている $\beta$ 3アドレナリン受容(ADRB3) Trp64Arg遺伝子多型について、運動を中心とした介入によるメタボリックシンドローム改善に対するADRB3 Trp64Arg遺伝子多型の影響について検討した。

## 方 法

米国6学会が2009年に合同で発表したメタボリックシンドローム診断基準に該当する36人の日本人男性労働者(平均年齢 $49 \pm 6$ 歳)を対象として、運動を中心とした介入を行い、介入後のメタボリックシンドローム改善率をADRB3 Trp64Arg遺伝子型別に比較した。介入は3か月間とし、期間中参加者は万歩計(KENZ-ライフコーダ、スズケン)を装着し1日10,000歩を目標にウォーキングを行った。年齢、食事、運動を各々調整したADRB3 Trp64Arg遺伝子多型のメタボリックシンドロームへの影響の統計解析にはMantel-Haenszel法を用いた。ADRB3 Trp64Arg遺伝子型の同定は、末梢血白血球DNAを用い、TaqMan PCR法により行った。

## 結 果

ADRB3 Trp64Arg遺伝子型の分布はTrp/Trp型23人、Trp/Arg型13人、Arg/Arg型0人であった。介入後のメタボリックシンドローム改善率はTrp/Trp型21.7%、Trp/Arg型53.8%であった( $p=0.050$ )。年齢、カロリー摂取制限の有無、10,000歩以上歩行の有無、12,000歩以上歩行の有無を各々調整した、Trp/Trp型に対するTrp/Arg型のメタボリックシンドローム改善のオッズ比は5.1( $p=0.043$ )、4.9( $p=0.051$ )、3.7( $p=0.074$ )、5.0( $p=0.045$ )であった。

## 考 察

介入によるメタボリックシンドローム改善とADRB3 Trp64Arg遺伝子多型の関連をみた報告はない。一方、メタボリックシンドローム診断基準の構成要素である、腹囲、BMI、血圧、脂質、血糖の介入による改善効果とADRB3 Trp64Arg遺伝子多型の関連を調べた報告はいくつかある。しかし、介入による各測定値の改善へのADRB3 Trp64Arg遺伝子多型の影響に関する結果は一致していない。本研究では、介入によるBMI、腹囲、血圧、脂質改善へのADRB3 Trp64Arg遺伝子多型の有意な影響は認めなかった。しかし、メタボリックシンドロームの改善率を比較した場合、Trp/Trp型に比べてTrp/Arg型で有意に高い改善率を示した。これは、ADRB3 Trp64Arg遺伝子多型がメタボリックシンドロームの病態の根幹にあたる内臓脂肪の蓄積に影響することとの関連が考えられる。

糖関連指標（空腹時血糖、ヘモグロビンA1c、インスリン）については、介入前の時点で、Trp/Arg型で有意に高い値であった。この関連は、他の研究結果と一致しており、ADRB3 Trp64Arg遺伝子多型が糖代謝に影響することが示唆される。

本研究の限界性として、サンプルサイズが小さいことが挙げられる。そのため有意差がなかった結果については関連がないと結論付けることはできない。しかしながら、今回焦点としたメタボリックシンドローム改善への有意な差がみられた結果についてはサンプルサイズが小さいが意義のある結果である。また、サンプルサイズが小さいため年齢、食事、運動を同時に統計モデルで調整できなかった。これに対処するため、年齢、食事、運動を各々調整したMantel-Haenszel法を行った結果、全解析においてTrp/Arg型で有意にメタボリックシンドローム改善率が高い結果で一致した。さらに、本研究で対象に含まれなかった女性、若年者、高齢者、Arg/Arg型に本結果をそのままあてはめることはできないため、今後これらを含めた検討が必要である。

## 結 論

本研究では、ADRB3 Trp64Arg遺伝子型において、Trp/Trp型と比較してTrp/Arg型で、運動介入によってメタボリックシンドロームが改善しやすい結果となった。本結果より、ADRB3 Trp64Arg遺伝子型が介入によるメタボリックシンドローム改善効果へ影響を与え、今後ADRB3 Trp64Arg遺伝子型を考慮した運動介入プログラム開発の有効性が示唆された。