

肥満関連遺伝子多型と環境要因との相互作用に関する疫学的研究

—肥満関連遺伝子多型と環境要因—

肥満関連遺伝子多型と環境要因チーム（課題番号：117007）

研究期間：平成 23 年 7 月 22 日～平成 26 年 3 月 31 日

研究代表者：今任拓也（平成 24 年 3 月 31 日まで）、谷原真一（平成 24 年 4 月 1 日から）

研究員：谷原真一（平成 24 年 3 月 31 日まで）、今任拓也（平成 24 年 4 月 1 日から）、畝 博

【研究結果】

はじめに

WHO の報告書では 1980 年より肥満患者の数は、約 2 倍にも増加しており、2008 年には、20 歳以上の成人の 14 億人以上が過体重であると報告されている。

肥満は予防できる疾患であるが、心筋梗塞やがんといった生活習慣病の強力なリスクファクターであり、その遺伝率は 40～50% と見積もられている。肥満の遺伝的な背景として、節約遺伝子説という考え方がある。約 450 万年前、我々の祖先が誕生して以来、いつ食べ物が入るかかわからない環境に置かれていたために、摂取したエネルギーを効率よく体内に取り込み、飢餓に備えて生存に有利な仕組みが働いていたと考えられている。その仕組みの一つが節約遺伝子であり、常に食料のあふれた飽食である現在において、この遺伝子が発達していると、過剰栄養によるエネルギーが体内に蓄積して肥満を生ずると考えられている。その例として、元々は北アジアから数万年前にベーリング海峡をわたって、アメリカ大陸にやってきたとされているアメリカのアリゾナ州に居住するインディアンの一部族であるピマインディアンは、第 2 次世界大戦以降に高脂肪食中心の生活習慣になったのに伴い、現在では肥満や糖尿病の罹患率が 50% と高い。これに対し、昔ながらの生活を送っているメキシコ居住のピマインディアンの肥満や糖尿病が非常に少ない。

前述のピマインディアンにおける研究からは、腸管からの脂肪の吸収を促進する Fatty-acid binding protein-2、蓄積脂肪の分解に関わる β 3-adrenergic receptor、熱産生を起す脱共役蛋白 (UCP)、さらに、現在では、peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) γ 、receptor for advanced glycation end products (RAGE)、lymphotoxin- α などの遺伝子多型が節約遺伝子の候補として挙げられている。

このように多くの遺伝子が肥満に関連していると考えられているが、肥満をはじめとした生活習慣病は、多因子疾患として知られている。Bouchard らは、肥満に関して、遺伝子の関与は 25% で、75% は環境要因（食習慣、交通手段、精神的要因など）によると述べている。

そこで、本研究は、これまでに日本人において代表的な肥満関連遺伝子として報告されている β 2 アドレナリン受容体 (ADRB2)、 β 3 アドレナリン受容体 (ADRB3) および UCP1 の 3 つの遺伝子多型に着目し、遺伝子要因と食習慣、運動習慣といった環境要因との相互作用が Body Mass Index (BMI) にどのような影響を与えているかについて検討することにした。

【方法】

対象者は、福岡県下の健康保険組合に加入している男性労働者で、定期健康診断を受診した者とした。A 健康保険組合は 3 地区に分かれており、2011 年に A 地区、2012 年に B 地区、2013 年に C 地区で調査を実施した。それぞれの地区の対象者は 1070 名、953 名、1733 名で、合計 3756 名である。対象者には、トレーニングされた保健師により本研究の説明を行い、十分な理解のうえ、研究への参加の同意を得た。研究対象者のうち、3666 名から研究参加への同意が得た（参加率 97.6%）。研究参加者からは、既往歴、生化学データなどの健康診断のデータ、喫煙習慣、食習慣などの生活習慣に関するアンケートによる生活習慣に関するデータ、健康診断で採血された血液の余剰を血液サンプルとして得た。18 名から十分な血液サンプルを得ることができなかった。最終的に、3648 名のデータを使用した。本研究は、福岡大学の倫理審査委員会の承認を得ている。

BMI は、体重 (kg) \div 身長 (m)² から算出した。糖尿病はヘモグロビン A1c が 6.5% 以上または、糖尿病の

治療を有していることとした。高血圧症は、収縮期血圧 140mmHg 以上または拡張期血圧 90mmHg 以上または高血圧症の治療を行っていることとした。研究参加者から得られた血液サンプルは、NucleoSpin® 8/96 Blood QuickPure (タカラバイオ) を用い、DNA を抽出した。抽出された DNA サンプルから QP 法またはインベーター法を用い、遺伝子多型を同定した。同定した遺伝子多型は、ADRB2 (rs1042713)、ADRB3 (rs4994)、UCP1 (rs1800592) である。

環境要因として、食習慣は、脂っこいものを好むか (はい、いいえ)、食べる速さ (速い、普通、遅い)、運動習慣は、1 回 30 分以上の軽く汗をかく運動を週に 2 回以上、1 年以上実施しているかどうか (はい、いいえ) の 3 項目について検討を行った。

【統計解析】

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ (GGT) 値は正規分布していないため、対数変換を行い、幾何平均値とした。多群間の平均値の比較には一元分散分析 (one-way ANOVA) を用いた。離散変数の比較にはカイ二乗検定を用いた。BMI における遺伝子要因と環境要因との交互作用を検討するために共分散分析を用いた。共分散分析より、最小二乗平均補正を行い、BMI の補正平均値を算出した。多重比較には、Tukey-HSD 検定を用いた。多重検定問題のため、ボンフェローニ補正を用い、P 値 0.05/3=0.016 以下を統計学的有意差とした。統計解析には、R for windows (ver. 2.15.3) を用いた。

【結果】

まず、対象者の基本属性を示した (表 1)。

平均年齢 42.6 歳 (17 歳 ~ 74 歳)、BMI の平均値は、24.1 であった。喫煙率は、56.9% であった。飲酒習慣では、ほとんど飲まない者の割合は、29.1% であった。糖尿病を有している者 171 名 (4.71%)、BMI \geq 25 以上の者 1234 名 (33.8%)、高血圧症を有している者は 436 名 (12.0%) だった。

次に、それぞれの遺伝子多型の遺伝子型別に、年齢、BMI、収縮期血圧、拡張期血圧、AST、ALT、GGT、総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、ヘモグロビン A1c 値を比較した (表 2、3、4)。ほとんどの変数において統計学的に有意な差は認められなかった。ADRB2 遺伝子多型別では、拡張期血圧、UCP1 遺伝子多型別では、HDL コレステロール値において、差が認められたが、わずかながら統計学的有意差は認められなかった。

つぎに我々は、BMI における食習慣および運動習慣と遺伝子多型との関係について検討することにした。図

1、2、3 は、それぞれの遺伝子多型の遺伝子型別に環境要因と BMI の補正平均値を比較している。年齢、喫煙習慣、飲酒習慣で補正した。食習慣では、遺伝子多型に関係なく、食べる速度が速くなるにつれ、有意に BMI が大きくなっていった。ADRB3 では、食べる速度が遅い者で、C/C アレル保有者の BMI が最も低くなっていた。ADRB2 では、食べる速さが速い者で G/G アレル保有者の BMI が最も低くなっていた。UCP1 についても、食べる速さが速い者で G/G アレル保有者の BMI がもっとも高くなっていた。しかしながら、これらの BMI には統計学的な有意差は認められなかった。脂っこい食べ物の嗜好については、遺伝子多型に関係なく、好きと答えた者の BMI が嫌いと答えた者に比べて、有意に高くなっていた。遺伝子多型別に見てみると、好きと答えた者でも、大きな違いは認められなかった。ADRB3 と UCP1 では、嫌いと答えた者で C/C アレル保有者と G/G アレル保有者で BMI が高くなっていた。運動習慣については、ADRB3 において、運動習慣のある者では、C/C アレル保有者の BMI が最も低くなっており、運動習慣のない者では C/C アレル保有者の BMI が最も高くなっていた。

【結論】

本研究は、日本人の肥満において重要な役割を担っていると考えられている 3 種類の遺伝子多型と環境要因との関連について検討を行った。本研究では環境要因として、食習慣 (食べる速度、脂っこい食べ物の嗜好)、運動習慣と 3 つの遺伝子多型との交互作用について検討を行った。ADRB3 では、普通の者では、C/C アレル保有者の BMI が高い傾向が認められたが、遅い者では、C/C アレル保有者の BMI が最も低くなっていた。しかしながら、統計学的有意差は認められなかった。ADRB2 では、食べる速度が速い者では、G/G アレル保有者の BMI が最も低くなっていた。しかしながら、食べる速度が普通、遅い者では、G/G アレル保有者の BMI が他のアレル保有者に比べて高くなっていた。脂っこい食べ物の嗜好では、好きと答えた者でも、遺伝子多型による大きな違いは認められなかった。嫌いと答えた者では、ADRB3 と UCP1 遺伝子多型で、それぞれ C/C、G/G アレル保有者で BMI が高い傾向が見られた。さらに運動習慣では、ADRB3 では、運動習慣がある者では、C/C アレル保有者の BMI が、他に比べて低くなっていたが、運動習慣なしの者では、BMI が最も高くなっていた。それ以外の遺伝子多型については、大きな違いは認められなかった。さらに我々は、それぞれの遺伝子のリスクアレルの数と環境要因との交互作用を検討した (データは示していない)。そのなかで、ADRB2 のリスクアレルの数と食べる速さとの交互作用について有意な交互作用が認められた ($p=0.0105$)。

表 1. 研究参加者の基本属性

変数	人数	(%)
人数 (%)	3648	
年齢、平均(標準偏差)	42.6	(11.4)
BMI、平均(標準偏差)	24.1	(3.7)
収縮期血圧、平均(標準偏差)	125.8	(14.9)
拡張期血圧、平均(標準偏差)	76.8	(11.2)
AST、平均 (標準偏差)	22.9	(1.4)
ALT、平均 (標準偏差)	25.0	(1.8)
GGT、平均 (標準偏差)	42.0	(2.1)
総コレステロール、平均(標準偏差)	119.0	(30.0)
LDL コレステロール、平均(標準偏差)	116.5	(30.8)
HDL コレステロール、平均(標準偏差)	55.7	(13.3)
ヘモグロビン A1c、平均(標準偏差)	5.2	(0.7)
喫煙習慣、人数(%)		
吸う	1867	(56.9)
辞めた	404	(12.3)
吸わない	1008	(30.7)
飲酒習慣、人数(%)		
飲む	2583	(70.9)
飲まない	1061	(29.1)
BMI \geq 25 の者、人数(%)	1234	(33.8)
糖尿病の者、人数(%)	171	(4.7)
高血圧症の者、人数(%)	436	(12.0)

表 2. ADRB3 遺伝子多型の遺伝子型別の基本属性

変数	T/T		T/C		C/C		P 値
人数 (%)	2389	(65.5)	1124	(30.8)	135	(3.7)	
年齢、平均(標準偏差)	42.4	(11.4)	43.1	(11.6)	43.2	(11.9)	0.43
BMI、平均(標準偏差)	24.1	(3.7)	24.2	(3.8)	24.4	(3.7)	0.4
収縮期血圧、平均(標準偏差)	125.7	(14.9)	126	(15.5)	127.1	(16.2)	0.44
拡張期血圧、平均(標準偏差)	76.8	(11.2)	76.7	(11.1)	78.1	(12.4)	0.33
AST、平均 (標準偏差)	22.9	(1.5)	22.8	(1.4)	23.2	(1.4)	0.86
ALT、平均 (標準偏差)	25.2	(1.8)	24.7	(1.8)	25.5	(1.8)	0.62
GGT、平均 (標準偏差)	41.7	(2.1)	42.4	(2.1)	43.2	(2.1)	0.76
総コレステロール、平均(標準偏差)	119	(30.0)	119.7	(30.7)	121.4	(29.3)	0.76
LDL コレステロール、平均(標準偏差)	116.5	(30.8)	117.5	(31.4)	121.4	(34.2)	0.39
HDL コレステロール、平均(標準偏差)	55.6	(13.3)	55.9	(13.6)	55.6	(14.8)	0.84
ヘモグロビン A1c、平均(標準偏差)	5.1	(0.7)	5.1	(0.7)	5.1	(0.7)	0.59

表 3. ADRB2 遺伝子多型の遺伝子型別の基本属性

変数	A/A		A/G		G/G		P 値
人数 (%)	831	(22.8)	1845	(50.6)	972	(26.6)	
年齢、平均(標準偏差)	42.9	(11.4)	42.4	(11.6)	42.8	(11.3)	0.49
BMI、平均(標準偏差)	24.2	(3.8)	24.0	(3.8)	24.1	(3.6)	0.44
収縮期血圧、平均(標準偏差)	126.8	(15.9)	125.6	(15.1)	125.3	(14.4)	0.44
拡張期血圧、平均(標準偏差)	77.7	(11.7)	76.5	(11.1)	76.8	(11.2)	0.04
AST、平均 (標準偏差)	23.1	(1.5)	23.0	(1.5)	22.5	(1.4)	0.22
ALT、平均 (標準偏差)	25.5	(1.8)	25.0	(1.8)	24.6	(1.8)	0.39
GGT、平均 (標準偏差)	43.5	(2.1)	41.9	(2.1)	40.8	(2.1)	0.18
総コレステロール、平均(標準偏差)	119.0	(30.0)	119.7	(30.7)	121.4	(29.3)	0.33
LDL コレステロール、平均(標準偏差)	118.0	(31.8)	116.3	(31.0)	117.6	(30.8)	0.66
HDL コレステロール、平均(標準偏差)	55.6	(13.7)	55.5	(13.3)	56.1	(13.4)	0.62
ヘモグロビン A1c、平均(標準偏差)	5.1	(0.7)	5.1	(0.8)	5.1	(0.7)	0.79

表 4. UCP1 遺伝子多型の遺伝子型別の基本属性

変数	T/T		T/C		C/C		P 値
人数 (%)	940	(25.8)	1828	(50.1)	880	(24.1)	
年齢、平均(標準偏差)	42.8	(11.4)	42.5	(11.5)	42.8	(11.4)	0.52
BMI、平均(標準偏差)	24.0	(3.8)	24.1	(3.7)	24.2	(3.8)	0.62
収縮期血圧、平均(標準偏差)	126.0	(15.1)	125.6	(15.2)	126.0	(14.9)	0.78
拡張期血圧、平均(標準偏差)	77.3	(11.2)	76.7	(11.3)	76.6	(11.0)	0.28
AST、平均 (標準偏差)	22.7	(1.4)	23.0	(1.4)	22.8	(1.4)	0.53
ALT、平均 (標準偏差)	30.8	(1.8)	30.3	(1.8)	30.7	(1.8)	0.91
GGT、平均 (標準偏差)	41.5	(2.1)	41.7	(2.1)	43.2	(2.1)	0.44
総コレステロール、平均(標準偏差)	117.1	(32.0)	120.4	(29.6)	119.6	(29.3)	0.33
LDL コレステロール、平均(標準偏差)	118.5	(31.3)	117.3	(30.1)	115.0	(31.0)	0.33
HDL コレステロール、平均(標準偏差)	56.6	(14.4)	55.3	(13.0)	55.4	(13.3)	0.05
ヘモグロビン A1c、平均(標準偏差)	5.1	(0.7)	5.1	(0.7)	5.1	(0.8)	0.26

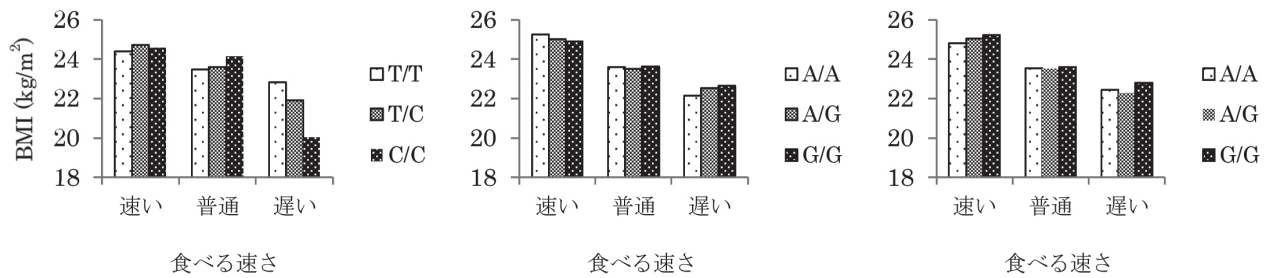


図 1. 遺伝子多型別の食べる速さと BMI の補正平均値の比較

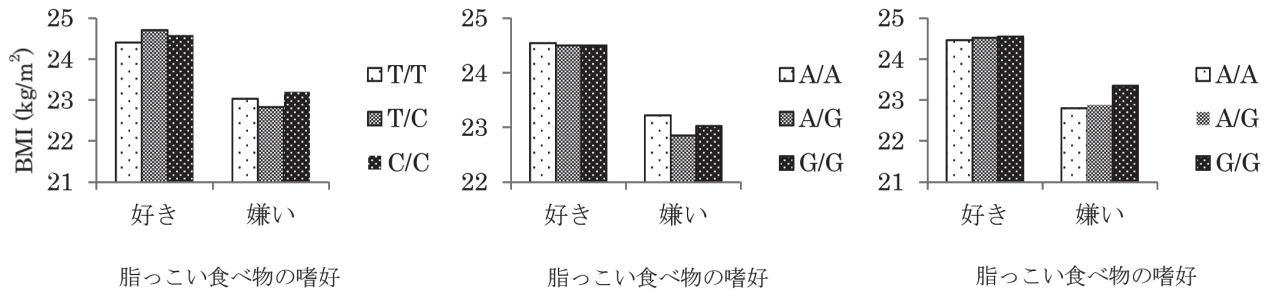


図 2. 遺伝子多型別の脂っこい食べ物の嗜好と BMI の補正平均値の比較

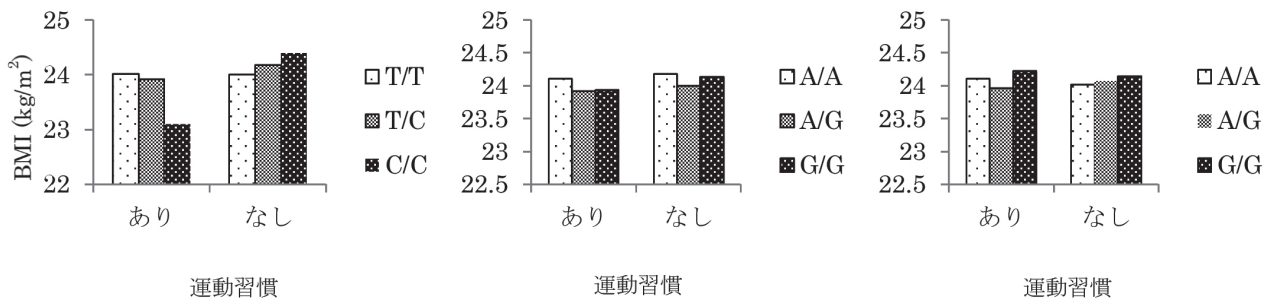


図 3. 遺伝子多型別の運動習慣と BMI の補正平均値の比較

本研究で測定した3つの遺伝子多型は、主にエネルギー代謝に寄与していると考えられている。先行研究では、ADRB3は、変異を持たない肥満者に比べ、変異を持つ肥満者では、安静時代謝量が1日当たり200kcal減弱していた。また、UCP1も同様に、安静時代謝量が100kcal近く減弱していることが認められた。逆に、ADRB2では、安静時基礎代謝量が変異を持たない者に比べて、100kcal増強していることが認められている。

日本人におけるADRB3とBMIとの関連について、Kurokawaらは2008年にメタアナリシスを実施し、変異保有群のBMIが変異なし群のBMIより+0.24kg/m²大きくなることを報告している。しかしながら、このメタアナリシスでは、日本語により公表されている研究は考慮されておらず、出版バイアスがかかっている可能性も考えられる。ADRB2について、Zhangらが行った18の公

表されている結果を用いたメタアナリシスでは、本研究でも測定しているrs1042713では、肥満との関連は認められなかったと報告している。UCP1についても、日本人においていくつかの研究がなされているが、未だ一致した結果が得られていない。

このように日本人におけるADRB2、ADRB3、UCP1の3つの遺伝子多型と肥満との関連について、多くの研究がなされている。しかしながら、未だ一致した結果が得られていない。ADRB2、ADRB3については、メタアナリシスの報告もなされているが、公表されている研究の多くが対象者数も数百人程度の研究である。

肥満をはじめとした生活習慣病は、多因子疾患として知られており、なんらかの複数の要因により発症または進展すると考えられている。また、遺伝子要因だけでなく、環境要因との交互作用が肥満の発症・進展に重要で

あると考えられるが、これまでの研究は、上述のように対象者数も少なく、複雑な解析に耐えうる統計学的パワーを得ることができていない。また、遺伝子においても、一つ一つの遺伝子の影響はそれほど大きくないが、複数の遺伝子が組み合わさることで、さらに大きな影響を及ぼしているのかもしれない。本研究は、約 3600 名の日本人男性を対象に日本人においてアレル頻度の高い 3 つの遺伝子多型の測定を行った。より複雑な解析を可能とする十分な対象者数を得ているため、今後は、これら 3 つの遺伝子多型の組み合わせ、さらには、他の肥満関連遺伝子多型を測定するなど、複数の遺伝子を組み合わせた解析を実施する。さらに、遺伝子要因は先天的なものであるが、ゲノムコホート研究として遺伝子多型の疾患における影響を前向きに検討する必要があると考えられる。また、本研究では、環境要因として、肥満との関連が強いと考えられる脂っこい食べ物の嗜好、食べる速さおよび運動習慣の 3 項目のみしか検討していない。環境要因として、これら以外にも多くの要因が考えられる。そのため、これら以外の環境要因との関連についても検討する予定である。

最後に、本研究は、男性労働者約 3600 名を対象に日本人においてアレル頻度の高い ADRB2、ADRB3、UCP1 の 3 つの遺伝子多型を測定した。それぞれの遺伝子多型と BMI とに関連は認められなかった。また、食習慣、運動習慣と遺伝子多型との交互作用では、BMI において ADRB2 のリスクアレルの数と食べる速さに有意な交互作用が認められた。今後は、ゲノムコホート研究として前向き調査を実施し、得られた結果を確認する必要があると考えられる。

【②研究業績】

なし

【謝辞】

本研究の一部は、福岡大学研究推進部の研究経費によるものである（課題番号：117007）