

健康な労働者における肥満と β_3 -アドレナリン受容体遺伝子多型の関連

乃 木 章 子

(栄養指導研究室)

アヌーラド エルデムビレグ・塩 飽 邦 憲・山 根 洋 右

(島根医科大学環境保健医学Ⅱ)

The Association between Obesity and β_3 -adrenergic receptor polymorphism in Healthy Workers

Akiko NOGI

Annurad ERDEMBILEG, Kuninori SHIWAKU, Yousuke YAMANE

キーワード：肥満 Obesity, β_3 -アドレナリン受容体 β_3 -Adrenergic Receptor, 内臓脂肪 Visceral Fat Accumulation, ウエスト・ヒップ比 Wast-Hip Ratio

はじめに

近年、肥満者の割合は年々増加傾向にあり、重要な健康問題となっている¹⁾。肥満は、社会行動科学的には、自動機械や情報技術の導入による活動量の低下した生活環境に、食の外部化や勤務形態の多様化による質的、量的、時間的に不適切な食習慣が重なった現象と考えられる。また、医学生理学的には、遺伝子多型を基礎に、活動エネルギー消費量と食事エネルギー摂取量のアンバランスによって生じる現象として捉えられている²⁾。

肥満の中でも特に内臓脂肪型肥満は、高インスリン血症や高遊離脂肪酸血症を伴い、糖尿病、高血圧、高脂血症、虚血性心疾患など多くの生活習慣病を併発しやすい。このため、内臓脂肪型肥満に、高脂血症、糖尿病、高血圧を合併した状態をThe Deadly Quartetと呼び、総合的な予防および治療の必要性が強調されている^{3,4)}。しかし、肥満は、高脂血症、糖尿病、高血圧などと異なり唯一自覚できる疾患であるにもかかわらず、必ずしも生活習慣変容のための強い動機付け要因にはなっていない。

個人の遺伝子情報は、オーダーメイド予防法の確

立には欠かせず、行動変容のための強い動機付け要因になる可能性を有しているが、生活習慣との相互作用の解明は遅れ、倫理面でも課題を有している。肥満に関連する肥満遺伝子では、 β_3 -アドレナリン受容体、脱共役蛋白2とpro-opiomelanocortinの遺伝子多型が最も有力と考えられている⁵⁾。 β_3 -アドレナリン受容体遺伝子は、脂肪細胞において熱発生と脂肪分解の調節に関与する受容体であるが、この遺伝子変異と肥満との関連は集団によって一定しておらず、さらに遺伝子多型と生活習慣の相互作用については、報告者によって大きく食い違っている⁶⁻⁹⁾。そこで、肥満および内臓脂肪型肥満の判定に有効とされる肥満指標および血液生化学的検査値と β_3 -アドレナリン受容体遺伝子変異(Trp 64 Arg)との関連を検討したので報告する。

【対象と方法】

島根県出雲市内製造工場に勤務する、男性151人(36.6±10.2歳)、女性399人(43.4±8.7歳)を対象に、1999年4月の健康診断時に、身長、体重、体脂肪率(タニタTBF-541インピーダンス式脂肪計)、ウエス

ト・ヒップ囲の身体計測, 血液検査を行った。body mass index (BMI) は, 体重kgを身長mの二乗値で除して得た。体脂肪率は, 機器使用説明書により体脂肪率を算定した。本集団は, 比較的肥満者の少ない健康な労働者からなるが, 1982-1997年の15年間に男女ともBMIで平均1.0の増加が見られた⁹⁾。また, β_3 -アドレナリン受容体遺伝子分析について書面での同意が得られた希望者 (男87人, 女277人) に, PCR-RFLPを行った⁷⁾。統計学的解析はSPSSを用いた。

【結果と考察】

1. 遺伝子多型割合

β_3 -アドレナリン受容体遺伝子多型の割合は, 男では野生型61人 (69%), ヘテロ接合型24人 (27%), ホモ接合型3人 (3%), 女では野生型172人 (62%), ヘテロ接合型95人 (34%), ホモ接合型10人 (4%)^{7,9)}であった。この結果は, 日本人での平均多型割合とほぼ同率であった (第1表)。

第1表 β_3 -アドレナリン受容体遺伝子多型割合

		(人)	(%)
男	野生型	61	69.3
	ヘテロ接合型	24	27.3
	ホモ接合型	3	3.4
女	野生型	172	62.1
	ヘテロ接合型	95	34.3
	ホモ接合型	10	3.6

2. 遺伝子多型と肥満指標

β_3 -アドレナリン受容体遺伝子多型と肥満指標との関係を, 体脂肪率とBMI, およびウエスト・ヒップ比の散布図で検討した。男女とも体脂肪率とBMI, ウエスト・ヒップ比はいずれも正相関するものの, 体脂肪率とBMIの相関係数は男0.849, 女0.899と高いのに対し, 体脂肪率とウエスト・ヒップ比では相関係数が男0.699, 女0.644と低かった。このことは, 特に男性で上半身肥満型の指標とされているウエスト・ヒップ比が¹⁰⁾, 体脂肪率やBMIでは顕在化できない内臓脂肪型肥満を占める可能性を示唆する。

β_3 -アドレナリン受容体遺伝子多型は, 男女ともいずれの肥満指標においても偏りなく分布していた。BMIおよび体脂肪率, ウエスト・ヒップ比と β_3 -アドレナリン受容体遺伝子多型との関係では, 男では野生型に比較してホモ接合型が全ての肥満指

標で増加したが, 女では野生型に比較してホモ接合型が全ての肥満指標で低値を示した (第2表)。

ホモ接合型は割合が少なかったため, ヘテロ接合型とホモ接合型をあわせて変異群とした。対象集団の男女間年齢に差が認められたため, 年齢差を調整するためBMIおよび体脂肪率, ウエスト・ヒップ比を, 平均年齢43.8歳で調整した (第3表)。BMIは, 男では野生型 22.4 ± 0.4 , 変異型 22.4 ± 0.6 , 女では野生型 21.8 ± 0.2 , 変異型 22.0 ± 0.3 であった。体脂肪率 (%) は, 男では野生型 20.0 ± 0.7 , 変異型 21.1 ± 1.1 , 女では野生型 27.3 ± 0.4 , 変異型 28.0 ± 0.5 で, ウエスト・ヒップ比は, 男では野生型 0.851 ± 0.007 , 変異型 0.855 ± 0.011 , 女では野生型 0.757 ± 0.004 , 変異型 0.759 ± 0.005 であった。体脂肪率とウエスト・ヒップ比で, 男の変異型は野生型よりも有意ではないが, 高値を示した。

3. 遺伝子多型と臨床検査結果

β_3 -アドレナリン受容体遺伝子多型別に, 血圧, 血清脂質および肝機能検査結果を表2に示した。 β_3 -アドレナリン受容体遺伝子多型と収縮期血圧, 拡張期血圧では男女で一定の傾向は認められなかった。総コレステロールは, 男ではホモ接合型で低下したが, 女では変化しなかった。HDLコレステロールと中性脂肪においてホモ接合型が有意ではないが高値を示した。また, GPTおよび γ -GTPでは, ホモ接合型で男は高値を, 女は有意ではないが低値を示した。

肥満, 特に内臓脂肪型肥満は, 低HDLコレステロールと中性脂肪, GPTおよび γ -GTPの高値を伴うことが知られており^{3,4,10)}, β_3 -アドレナリン受容体遺伝子変異, 特にホモ接合型が内臓脂肪型肥満に影響している可能性が示唆された。しかし, ホモ接合型は, 割合が少ないので, さらに対象者数を増加させて検討したい。

4. 肥満指標階層別にみた遺伝子多型割合

BMIを低体重域としてBMI19未満群, 普通体重域を2分してBMI19以上BMI22未満群, BMI22以上BMI25未満群, 肥満域としてBMI25以上群の4分割し, β_3 -アドレナリン受容体遺伝子変異との関係を検討した。変異型では, 男はBMI19未満が11人中4人 (36.4%), BMI22以上25未満が35人中12人 (34.3%) と多く, 女はBMI19以上22未満が131人中

第2表 β_3 -アドレナリン受容体遺伝子多型別肥満指標および臨床検査結果

検査項目	遺伝子多型	男		女	
		平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差
身長 (cm)	野生型	168.3	±5.9	154.8	±5.1
	ヘテロ接合型	168.3	±6.5	154.5	±4.8
	ホモ接合型	169.9	±6.7	158.8	±1.6
体重 (kg)	野生型	63.1	±9.7	52.4	±7.6
	ヘテロ接合型	62.8	±9.9	52.9	±8.9
	ホモ接合型	66.5	±9.3	52.6	±4.8
BMI (kg/m ²)	野生型	22.3	±3.0	21.9	±3.0
	ヘテロ接合型	22.1	±2.7	22.1	±3.3
	ホモ接合型	23.3	±4.9	20.8	±1.8
体脂肪率 (%)	野生型	19.9	±5.3	27.4	±5.5
	ヘテロ接合型	20.9	±5.7	28.3	±5.7
	ホモ接合型	22.3	±5.8	26.9	±3.8
ウエスト・ヒップ比	野生型	0.841	±0.063	0.761	±0.053
	ヘテロ接合型	0.841	±0.044	0.763	±0.061
	ホモ接合型	0.877	±0.054	0.742	±0.041
収縮期血圧 (mmHg)	野生型	120.4	±12.1	117.3	±13.5
	ヘテロ接合型	119.7	±13.4	117.8	±14.9
	ホモ接合型	119.0	±16.7	119.3	±12.7
拡張期血圧 (mmHg)	野生型	74.1	±9.1	71.6	±9.8
	ヘテロ接合型	74.7	±11.0	72.7	±10.9
	ホモ接合型	79.0	±14.8	66.6	±8.5
総コレステロール (mg/dl)	野生型	196.1	±34.9	207.6	±33.1
	ヘテロ接合型	207.8	±30.5	207.5	±32.2
	ホモ接合型	199.6	±40.5	207.9	±44.0
HDL-コレステロール (mg/dl)	野生型	54.2	±15.1	59.2	±12.6
	ヘテロ接合型	54.6	±17.3	57.9	±13.8
	ホモ接合型	61.3	±14.2	66.5	±9.7
LDL-コレステロール (mg/dl)	野生型	128.9	±31.7	128.5	±29.9
	ヘテロ接合型	121.4	±22.0	127.4	±26.9
	ホモ接合型	109.9	±29.5	123.8	±42.9
中性脂肪 (mg/dl)	野生型	124.1	±83.1	99.7	±50.0
	ヘテロ接合型	118.3	±66.1	111.1	±69.5
	ホモ接合型	92.0	±31.0	88.5	±39.2
GPT (IU/dl)	野生型	22.3	±9.7	15.5	±13.9
	ヘテロ接合型	22.2	±12.2	13.9	±5.8
	ホモ接合型	26.0	±0	12.8	±4.8
γ -GTP (IU/dl)	野生型	44.3	±29.2	23.0	±15.5
	ヘテロ接合型	55.5	±48.9	22.8	±15.1
	ホモ接合型	94.7	±64.0	16.8	±4.6

第3表 β_3 -アドレナリン受容体遺伝子多型別肥満指数 (年齢調整)

		BMI (kg/m ²)	体脂肪率 (%)	ウエスト・ヒップ比
男	野生型	22.4 (0.4)	20.0 (0.7)	0.851 (0.007)
	変異型	22.4 (0.4)	21.1 (1.1)	0.855 (0.011)
女	野生型	21.8 (0.2)	27.3 (0.4)	0.757 (0.004)
	変異型	22.0 (0.3)	28.0 (0.5)	0.759 (0.005)

年齢43.8歳での共変量で調整。()内は標準誤差。

55人(42.0%)で最も多かったが、統計学的に有意ではなかった(第4表)。

内臓脂肪量を反映し上半身肥満の指標であるウエスト・ヒップ比は、0.80未満群、0.80以上0.85未満群、0.85以上群の3分割して β_3 -アドレナリン受容体遺伝子変異について比較した。 β_3 -アドレナリン受容体遺伝子変異型では、ウエスト・ヒップ比0.80以上0.85未満が男で20人中9人(45.0%)、女で43人中18人(42.6%)と最も多く、0.80未満が男で24人中5人(20.8%)、女で215人中81人(30.4%)と最も少なく、男女とも同じ傾向を示したが、いずれも有意ではなかった。

【まとめ】

β_3 -アドレナリン受容体遺伝子によるTrp 64 Arg変異は、この受容体の最初の膜貫通ループに相当し、G蛋白とのカップリングの阻害が示唆されている^{12,13}。実験動物では、この変異が褐色脂肪細胞での熱産生や白色脂肪細胞での脂肪分解を減少させることが証明されているが、ヒト腹部脂肪細胞では β_3 -アドレナリン受容体の発現が少ないことも知られてきている¹⁴。30-50歳代の比較的肥満割合の低い健康な労働者を対象とした本研究では、 β_3 -アドレナリン受容体遺伝子多型と肥満指標の間には有意な関係は見いだせなかった。 β_3 -アドレナリン受容体遺伝子変異は、日本人における中等度肥満の主要決定因子とは考えられず、肥満の成因には他の遺伝子多型や生活習慣の関与が重要と考えられる。

しかし、変異割合が低い β_3 -アドレナリン受容体遺伝子のホモ

第4表 肥満指標階層別 β_3 -アドレナリン受容体遺伝子多型分布

(人)

遺伝子多型	BMI				ウエスト・ヒップ比			
	19未満	19-22	22-25	25以上	0.80未満	0.80-0.85	0.85以上	
男	野生型	7	24	23	10	19	11	31
	ヘテロ接合型	3	8	11	3	5	8	11
	ホモ接合型	1	0	1	1	0	1	2
	計	11	32	35	14	24	20	44
女	野生型	32	76	54	28	134	25	13
	ヘテロ接合型	11	51	29	15	72	17	6
	ホモ接合型	3	4	5	0	9	1	0
	計	46	131	88	43	215	43	19

接合型では、上半身肥満や内臓脂肪型肥満の指標として有用なウエストヒップ比が男で増加し、肥満に伴って出現する血液生化学値の変動が観察されたので、この遺伝子変異と基礎エネルギー代謝率、運動量、エネルギー摂取率などの詳細な検討が必要と考えられる。

引用文献

- 1) Goto Y, Yamaguchi Y: Epidemiology of obesity. *Nihon Rinsho* **51** (Suppl.): 247-257, (1993) (In Japanese)
- 2) Rosenbaum M, Leibel RL, Hirsch J: Obesity. *New Engl J Med* **337**: 396-407, (1997)
- 3) Kaplan NM: The Deadly Quartet. *Arch Intern Med* **149**: 1514-1520, (1989)
- 4) Nakamura T, Tokunaga K, Shimomura I, et al.: Contribution of visceral fat accumulation to the development of coronary artery disease in non-obese men. *Atherosclerosis* **107**: 239-246, (1994)
- 5) Comuzzie AG, Allison DB: The search for human obesity genes. *Science* **280**, 1374-1377, (1998)
- 6) Clement K, Vaisse C, Manning BJ et al.: Genetic variation in the β_3 -adrenergic receptor and an increase capacity to gain weight in patient with morbid obesity. *N Engl J Med* **333**: 352-354, (1995)
- 7) Kadowaki H, Yasuda K, Iwamoto K, et al.: A mutation in the β_3 -adrenergic receptor gene is associated with obesity and hyperinsulinemia

in Japanese subjects. *Biochem Biophys Res Comm* **215**: 555-560, (1995)

- 8) Awata T, Katayama S: Genetic variation in the β_3 -adrenergic receptor in Japanese NIDDM patients. *Diabetic Care* **19**: 271-2, (1996)
- 9) Shiwaku K, Gao T, Isobe A, et al.: A Trp 64 Arg mutation in the β_3 -adrenergic receptor gene is not associated with moderate overweight in the Japanese workers. *Meatabolism* **47**: 1528-1530, (1999)
- 10) 李 延秀, 川久保 清: 冠動脈疾患危険因子との関連から見た地域住民における有用な肥満指標に関する研究. *日公衛誌* **46**: 89-102, (1999)
- 11) 下方浩史: 体脂肪分布 腹部型肥満の基礎と臨床. 東京, 杏林書院, 1993
- 12) Lofontan M, Berlan M: Fat cell adrenergic receptors and the control of white and brown fat cell function. *J Lipid Res* **34**: 1057-91, (1993)
- 13) Zaagsma J, Nahorski SR: Is the adipocyte β -adrenoceptor a prototype for the recently cloned atypical β_3 -adrenoceptor? *Trends Pharmacol Sci* **11**: 3-7, (1990)
- 14) Van Liefde I, Van Ermen A, Vauqelin G: No functional atypical β_3 -adrenergic receptors in human omental adipocytes. *Life Sci* **54**: 209-214, (1994)

(平成12年10月31日受理)