

メタボリックシンドロームを呈する肥満者の減  
量効果と肥満関連遺伝子多型との関連

筑波大学大学院人間総合科学研究科

大藏倫博

研究要旨：肥満者に対する減量介入によって心血管疾患リスクが改善することはよく知られているが、メタボリックシンドロームの改善と肥満関連遺伝子多型との関連に焦点を当てた研究は国内外において数少ない。対象者は、3ヵ月間の減量介入試験に参加した男性51名（年齢 $48\pm 11$ 歳、BMI $28\pm 3$  kg/m<sup>2</sup>）および女性456名（年齢 $49\pm 9$ 歳、BMI $28\pm 3$  kg/m<sup>2</sup>）であった。3ヵ月間の減量前後に、体重、内臓脂肪面積、収縮期血圧、拡張期血圧、総コレステロール、中性脂肪、LDLコレステロール、HDLコレステロール、空腹時血糖（fasting plasma glucose: FPG）などを測定し、肥満関連遺伝子はThe Human Obesity Gene Map The 2003 Updateに記載されている90個の遺伝子に含まれる一塩基多型（single nucleotide polymorphism: SNP）を解析した。男性の平均体重は $82.0\pm 14.1$  kgから $71.6\pm 9.1$  kgへと-8.5 kg有意に減少し、女性は $66.6\pm 9.3$  kgから $58.6\pm 8.6$  kgへと-7.8 kg有意に減少した。減量前にメタボリ

ックシンドロームを有していた男性は、51名中16名（31%）であったのに対し、減量後は44名中5名（11%）と減少した。女性では、減量前に456名中67名（15%）であったのに対し、減量後は426名中8名（2%）と大幅に減少した。減量前、減量後および減量による変化量のいずれにおいても、臍レベルの腹囲周囲長はメタボリックシンドローム危険因子と有意な関連を示した。また、体重減少量と関連する候補遺伝子を数個確認した。

## I . 緒言

肥満は、糖尿病、高血圧症、高脂血症など、多くの生活習慣病と密接な関係があり[1,2]、今日まで国内外において肥満の予防・解消のための多様な手段が講じられてきた。減量が冠動脈疾患危険因子を好転させることは、多くの減量介入研究によって明らかにされており[3,4]、肥満者に対して有効かつ適切な減量プログラムを提供することが必要である。

昨年4月、日本におけるメタボリックシンドロームの診断基準が発表された[5]。本病態は、内臓脂肪型肥満を基盤とし、それ以外に軽微な糖・脂質代謝異常または血圧の正常高値を有するとされ、生活習慣病の一次予防に主眼をおいた診断

基準とも言える。つまり、疾患が軽微なうちに予防的治療をうけることで、将来、重篤な疾患への移行を未然に防ぐというねらいがある。

しかし、現在のところ、メタボリックシンドロームを有する肥満者に対する減量治療介入の効果は明らかとは言えない。そこで、本研究では肥満者に対して、食事療法および運動療法を適用しいかなる効果が得られるかについて、これまでに報告のある肥満関連遺伝子多型との関係から総合的に検討を加えた。

## II . 対象・方法

本研究の対象者は、3ヵ月間の減量介入試験に参加した男性51名（年齢 $48\pm 11$ 歳、BMI $28\pm 3$  kg/m<sup>2</sup>）および女性456名（年齢 $49\pm 9$ 歳、BMI $28\pm 3$  kg/m<sup>2</sup>）であった。研究参加者には、研究内容を十分に理解させた上で、研究参加への同意を得た。また、研究内容および手続については、筑波大学倫理委員会の承認を得ている。

3ヵ月間の減量前後に、体重、内臓脂肪面積（visceral fat area: VFA）、収縮期血圧（systolic blood pressure: SBP）、拡張期血圧（diastolic blood pressure: DBP）、総コレステロール（total cholesterol: TC）、中性脂肪（triglycerides: TG）、LDLコレステロール（low-density lipoprotein

cholesterol: LDLC)、HDL コレステロール (high-density lipoprotein cholesterol: HDLC)、空腹時血糖 (fasting plasma glucose: FPG)などを測定した。なお、メタボリックシンドロームの診断基準は、内臓脂肪型肥満 (CT スキャンによる内臓脂肪面積  $100 \text{ cm}^2$  以上) で、次の3つのうち2つ以上の条件を満たす場合とした。(1)中性脂肪  $150 \text{ mg/dl}$  以上かつまたは HDLC  $40 \text{ mg/dl}$  未満、(2)収縮期血圧  $130 \text{ mmHg}$  以上かつまたは拡張期血圧  $85 \text{ mmHg}$  以上、(3)空腹時血糖  $110 \text{ mg/dl}$  以上。

3ヵ月間の介入期間は摂取エネルギー量  $1200 \text{ kcal/d}$  を目標とし、栄養バランスのとれた食事となるように管理栄養士が指導した。また、週3回の定期的な運動指導をおこなった。運動内容はウォーキング、自転車、ステップ運動などの有酸素性運動を主運動とし、自宅でできる筋力運動を組み合わせた。1週間あたりの消費エネルギー量は  $1000 \text{ kcal/wk}$  程度である。

肥満関連遺伝子は The Human Obesity Gene Map The 2003 Update [6]に記載されている90個の遺伝子とし、各遺伝子に含まれる一塩基多型 (single nucleotide polymorphism: SNP)を解析した。

各項目の測定結果は平均値 $\pm$ 標準偏差で表した。

2 群間の比較には対応のない *t* 検定, 3 群間の比較には一元配置の分散分析と Scheffe の事後検定を用いた。

### Ⅲ . 結果

3 ヶ月間の教室への継続率は男性で 86%、女性で 93% であった。すなわち、男性 51 名中 44 名が、女性 456 名中 426 名がすべての減量プログラムを遂行し、その前後の検査・測定を受けた。男性の平均体重は  $82.0 \pm 14.1$  kg から  $71.6 \pm 9.1$  kg へと  $-8.5$  kg 有意に減少した。女性は、 $66.6 \pm 9.3$  kg から  $58.6 \pm 8.6$  kg へと  $-7.8$  kg 有意に減少した。

男性および女性のメタボリックシンドローム危険因子は減量によって大幅に改善した(表 1)。これらに伴って、同危険因子の保有状況も男性(リスク保有数 pre  $2.7 \pm 1.5$  個 → post  $1.2 \pm 1.2$  個)、女性(同 pre  $1.7 \pm 1.4$  個 → post  $0.7 \pm 1.0$  個)ともに大幅に改善(低下)した。

減量前にメタボリックシンドロームを有していた男性は、51 名中 16 名(31%)であったのに対し、減量後は 44 名中 5 名(11%)と減少した。また、減量前にメタボリックシンドロームを有していた女性は、456 名中 67 名(15%)であったのに対し、減量後は 426 名中 8 名(2%)と大幅に減少した。

臍レベルの腹囲周囲長（以下、腹囲を記す）とメタボリックシンドローム危険因子との関連を検討したところ、減量前、減量後および減量による変化量のいずれにおいても、有意な関連を示すことがわかった。

肥満関連遺伝子の解析は現在進行中であり、未発表であるため詳細な結果を報告することはできないが、これまでに164名の血液サンプルからDNAを抽出し、63個の遺伝子に含まれる188個のSNPを解析し、体重減少量と関連する候補遺伝子を数個確認した（表2）。

さらに閉経に関する情報が得られた265名について検討すると、定期的な月経がみとめられる閉経前群（154名）の体重減少量は $-8.4 \pm 3.3$  kg、月経が不定期的な閉経期群（25名）では $-8.8 \pm 3.1$  kg、最終月経発来後1年以上経過している閉経後群（86名）では $-7.2 \pm 2.9$  kgとなり、閉経前群と閉経後群との間に有意差がみとめられた（ $P < 0.05$ ）。対象者をW/H 0.9未満（53名）、0.9以上1.0未満（161名）、1.0以上（90名）の3群に分けて検討した結果、体重減少量はそれぞれ $-7.7 \pm 3.0$  kg、 $-7.8 \pm 3.2$  kg、 $-8.2 \pm 3.5$  kgとなり、有意差はみとめられなかった。体脂肪分布について、VFA 100 cm<sup>2</sup>未満（170名）と100 cm<sup>2</sup>以上（129名）で分けると、体重減少量は $-7.7 \pm 3.2$  kgと $-8.3$

$\pm 3.3$  kg であり有意差はみとめられず、また、V/S (内臓脂肪面積/皮下脂肪面積) が 0.3 未満 (121 名)、0.3 以上 0.5 未満 (108 名)、0.5 以上 (70 名) の 3 群で検討しても、 $-8.3 \pm 3.3$  kg、 $-8.0 \pm 3.3$  kg、 $-7.2 \pm 3.0$  kg と有意差はみとめられなかった。体力レベルについては最大酸素摂取量が 25 ml/kg/min 未満 (127 名) と 25 ml/kg/min 以上 (177 名) とで検討した結果、体重減少量はそれぞれ  $-8.0 \pm 3.3$  kg、 $-7.8 \pm 3.2$  kg であり、有意差はみとめられなかった。

#### IV. 考 察

肥満者に対する減量介入によって心血管疾患リスクが改善することはよく知られているが、メタボリックシンドロームに焦点を当てた研究は国内外においても数少ない。そこで、本研究では、3 ヶ月間の減量介入がメタボリックシンドロームの改善・治療にどの程度効果をもたらすかを明らかにすることを目的として、検討を進めた。

3 ヶ月間の減量プログラムにより、男女ともに約 8 kg の減量を達成し、腹囲も約 9 cm の減少が見られた。結果には示していないが、体重減少量と腹囲減少量の相関は強く、 $r = 0.80$  以上であった。また、BMI からみると、減量後の男性は 25.0、女性では 24.3 となり、平均値としてみれば本研

究の被験者は非肥満者の集団にまで減量したことを意味しており、減量プログラムの有効性が伺える。

減量に伴うメタボリックシンドローム危険因子の改善度は、女性より男性で顕著であった。これは、男性の内臓脂肪面積の減少量（ $-53 \text{ cm}^2$ ）が女性（ $-27 \text{ cm}^2$ ）よりも顕著に大きかったことと、初期レベルにおいて女性よりも男性の方が危険因子の悪化が進んでいたことなどが影響していると推察される。

腹囲とメタボリックシンドローム危険因子との関連を検討したところ、減量前、減量後および減量による変化量のいずれにおいても、有意な関連を示すことがわかった。特に、変化量同士（腹囲と内臓脂肪面積、収縮期血圧、拡張期血圧、危険因子数）の相関係数が有意であったことから、腹囲の減少量によって減量効果（メタボリックシンドロームの改善）をある程度推定することが可能であることを示唆している。

本研究は、2004年度から開始した筑波大学先端学際領域研究センターにおけるTARAプロジェクトの一環であり、2006年度末までに一定の成果を挙げることを目指している。今後、対象者数を増やすことによって、減量を規定するさまざまな因子（肥満関連遺伝子を含む）を抽出し、各因子の

貢献度を数値化することができよう。発表される研究成果は“The SMART Study”（A study on **S**trategy for the **MA**de-to-order weight **R**eduction in **T**sukubaの略称）として発表し、SMART（高性能で洗練された）減量プログラムを提供できるシステム作りを目指したい。

## V. 結 論

食事療法および運動療法を併用した減量プログラムにより、男女ともにメタボリックシンドロームは顕著に改善した。また、腹囲と体重の関連は強く、腹囲はメタボリックシンドロームの危険因子とも有意に相関したことから、腹囲によってメタボリックシンドロームの診断および改善度を評価できる可能性が示唆された。

今後は上記の内容に加えて、肥満関連遺伝子との関係から「各個人がどの程度の減量を達成すれば健康を維持していけるか」という命題についても検討必要がある。

## VI. 研究協力者

田中喜代次（筑波大学大学院人間総合科学研究科・教授）

中田由夫（筑波大学大学院人間総合科学研究科・助手）

堀田紀久子（理化学研究所・チームリーダー）

VII. 参考文献

1. Kenchaiah S et al. Obesity and the risk of heart failure. *N. Engl. J. Med.* **347**: 305-313, 2002.
2. Rexrode KM et al. A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women. *J. A. M. A.* **277**:1539-1545, 1997.
3. Okura T et al. Regional body composition changes exhibit opposing effects on coronary heart disease risk factors. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **24**:923-929, 2004.
4. Rippe JM et al. Physician involvement in the management of obesity as a primary medical condition. *Obes. Res.* **9**:302S-311S, 2001.
5. メタボリックシンドローム診断基準検討委員会. メタボリックシンドロームの定義と診断基準. 日本内科学会雑誌. **94**:794-809, 2005.
6. Snyder EE et al. The human obesity gene map: the 2003 update. *Obes. Res.* **12**:369-439, 2004.

表1 メタボリックシンドローム危険因子の変化

男性	Pre (n=51)	Post (n=44)	Change
内臓脂肪面積, cm <sup>2</sup>	166±54	113±45	-53
皮下脂肪面積, cm <sup>2</sup>	206±94	144±62	-62
中性脂肪, mg/dl	173±114	93±74	-77
HDLコレステロール, mg/dl	53±12	57±14	+4
収縮期血圧, mmHg	133±19	121±17	-11
拡張期血圧, mmHg	89±12	78±9	-11
空腹時血糖, mg/dl	113±50	96±11	-8
最大酸素摂取量, ml/kg/min	31.6±5.6	35.6±6.4	+3.5

  

女性	Pre (n=456)	Post (n=426)	Change
内臓脂肪面積, cm <sup>2</sup>	96±47	68±36	-27
皮下脂肪面積, cm <sup>2</sup>	258±78	195±76	-63
中性脂肪, mg/dl	108±76	74±35	-34
HDLコレステロール, mg/dl	63±15	64±14	±0
収縮期血圧, mmHg	132±18	121±16	-11
拡張期血圧, mmHg	83±11	76±11	-7
空腹時血糖, mg/dl	99±21	91±12	-8
最大酸素摂取量, ml/kg/min	25.2±4.0	29.6±5.1	+4.4

表2 体重減少量と関連する候補遺伝子

		weight loss (kg)		
Gene X1	Allele 1	(n = 140)	-8.1 ± 3.1	P < 0.05
	Hetero	(n = 23)	-6.6 ± 3.2	
	Allele 2	(n = 1)		
Gene X2	Allele 1	(n = 148)	-8.1 ± 3.2	P < 0.05
	Hetero	(n = 15)	-6.3 ± 2.8	
	Allele 2	(n = 1)		
Gene X3-1	Allele 1	(n = 134)	-7.6 ± 3.2	P < 0.01
	Hetero	(n = 30)	-9.3 ± 2.6	
	Allele 2	(n = 0)		
Gene X3-2	Allele 1	(n = 131)	-7.6 ± 3.2	P < 0.05
	Hetero	(n = 32)	-9.0 ± 2.6	
	Allele 2	(n = 0)		
Gene X4	Allele 1	(n = 28)	-9.2 ± 3.5	P < 0.01
	Hetero	(n = 83)	-8.2 ± 3.0	
	Allele 2	(n = 53)	-6.9 ± 3.0	
Gene X5	Allele 1	(n = 154)	-5.7 ± 3.1	P < 0.05
	Hetero	(n = 9)	-8.0 ± 3.0	
	Allele 2	(n = 1)		