

(5) おかずとして食べる魚介、肉類の割合はどちらが多いですか。

- a. 肉類が多い      b. 魚介類が多い      c. 肉類、魚介類が半分ずつ

(6) 大豆、大豆製品を1日にどれくらい食べますか。

<普通に食べる>とは      ゆで大豆（大判1.5）      高野豆腐（1個）  
    納豆（小1パック）      厚揚げ（6×7cm 角1枚）  
    豆腐（1/2丁）      がんもどき（5cm 大1個）

- a. ほとんど食べない      b. 少し食べる      c. 普通に食べる      d. たっぶり食べる

(7) 野菜を1日どれくらい食べますか。

|    |         | 火を通したもの<br>(煮物、お浸しなど)                   | 生野菜（サラダ）                                |
|----|---------|---|---|
| 朝食 | a. 食べない | b. 小皿 0.5 杯      d. 小皿 2 杯<br>c. 小皿 1 杯 | e. 中皿 0.5 杯      g. 中皿 2 杯<br>f. 中皿 1 杯 |
| 昼食 | a. 食べない | b. 小皿 0.5 杯      d. 小皿 2 杯<br>c. 小皿 1 杯 | e. 中皿 0.5 杯      g. 中皿 2 杯<br>f. 中皿 1 杯 |
| 夕食 | a. 食べない | b. 小皿 0.5 杯      d. 小皿 2 杯<br>c. 小皿 1 杯 | e. 中皿 0.5 杯      g. 中皿 2 杯<br>f. 中皿 1 杯 |

(8) 野菜のなかで色の濃い野菜（ピーマン、人参、トマトなど）をどれくらい食べますか。

- a. ほとんど食べない      b. ときどき食べる      c. 毎日食べる

(9) 芋類をどれくらい食べますか。

<普通に食べる>とは      じゃがいも（こぶし大1個100g）      さといも（5～6個）  
    さつまいも（小1本）

- a. ほとんど食べない      b. ときどき食べる      c. 毎日少し食べる      d. 毎日普通に食べる

(10) 果物をどれくらい食べますか。

<普通に食べる>とは      中位のリンゴ（1/2個）      バナナ（1本）      ミカン（2～3個）  
    スイカ（1/16切）      桃（1個）      グレ-プフルーツ（1個）  
    柿（1個）      いちご（20個）      キウイフルーツ（1.5個）

- a. ほとんど食べない      d. 毎日普通に食べる  
 b. ときどき食べる      e. 毎日たっぶり食べる  
 c. 毎日少し食べる

(11) 海藻や小魚をどれくらい食べますか。

- a. ほとんど食べない      b. ときどき食べる      c. 毎日食べる

⑫ 1日に食べる主食の量はどれくらいですか。

該当するところに杯数または、枚数を記入してください。(中茶碗：直径11cm)

|      | ご飯・茶碗(杯) |   |   |   | 食パン(枚) |     |       | めん類(杯) |      | その他     |     |
|------|----------|---|---|---|--------|-----|-------|--------|------|---------|-----|
|      | 小        | 中 | 大 | 丼 | 6枚切    | 8枚切 | ロールパン | うどん、ソバ | 中華めん | コーンフレーク | その他 |
| 朝食   |          |   |   |   |        |     |       |        |      |         |     |
| 昼食   |          |   |   |   |        |     |       |        |      |         |     |
| 夕食   |          |   |   |   |        |     |       |        |      |         |     |
| 間・夜食 |          |   |   |   |        |     |       |        |      |         |     |

⑬ パンを食べると答えた方、パンに何をどれくらいつけますか。

① ジャム、マーマレード

- a. につけない      b. うすくつける      c. 普通につける      d. たっぶりつける

② マーガリン、バター

- a. につけない      b. うすくつける      c. 普通につける      d. たっぶりつける

⑭ 油を使った料理についてお聞きします。

① マーガリン、バター、マヨネーズ、ドレッシングをどれくらい使いますか。

- a. 殆ど使わない      c. 毎日小さじ1杯位使う  
b. ときどき使う      d. 毎日大きじ1杯以上位使う

② 玉子焼き、野菜炒めなど油を使った料理や天ぷら、コロッケ、フライなど油で揚げた料理をどれくらい食べますか。

- a. 殆ど食べない      c. 毎日1~2品食べる  
b. ときどき食べる      d. 毎日3品以上食べる

⑮ 砂糖を使った料理(煮物・煮豆・あえ物)をどれくらい食べますか。

<1杯>とは 煮物：中鉢1杯、煮豆：小鉢1杯、あえ物：小鉢1杯

- a. 殆ど食べない      c. 毎日何か1~2杯食べる  
b. ときどき食べる      d. 毎日何か3杯以上食べる

これで質問は終わりです。

もう一度初めから見直して記入漏れや誤りがな  
いかご確認下さい。お疲れ様でした。

No.

# ライフスタイル調査票



## ご注意

記入もれがありますと、診断ができませんので、全てにご記入くださるようお願いします。  
(プライバシーは保護されます。)

記入日

平成 年 月 日 記入

フリガナ

氏名

様 性別 男・女

住所

〒 —

TEL

( ) —

生年月日

大正・昭和・平成 年 月 日生

回答は右の欄にご記入下さるようお願いいたします。

1. 身長・体重について最近の測定・検査結果をお答え下さい。

|    |  |    |
|----|--|----|
| 身長 |  | cm |
| 体重 |  | kg |

2. 血圧は高い方ですか？（正常値 140/90mmHg未滿）

- 1) はい 2) いいえ

1 2

3. 血液検査で総コレステロールが高いといわれたことがありますか？（正常値 220mg/dl未滿）

- 1) はい 2) いいえ

1 2

4. 日頃、体調は良いですか？

- 1) 良い方である 2) 良くない日もある 3) 良くない

1 2 3

5. 現在、身体に痛みやこりがありますか？

- 1) はい 2) いいえ

1 2 → 6へ

「はい」と答えた方のみお答え下さい。

○次の症状で痛みの強いものを順に数字で記入して下さい（3つまで）。

- 1) 腰痛 2) 膝関節痛 3) 股関節痛 4) 肩こり  
5) その他の関節の痛み

□ → □ → □

6. 健康診断などで、異常を指摘されながら放置してある疾患がありますか？

- 1) なし 2) 高血圧症 3) 高脂血症 4) 糖尿病 5) 肝臓病  
6) 心電図異常 7) 高尿酸血症 8) その他

1 2 3 4  
5 6 7 8

7. 現在、治療中の内科的疾患がありますか？

- 1) はい 2) いいえ

1 2 → 8へ

「はい」と答えた方のみお答え下さい。

○治療中の疾患で気になる順に数字を記入して下さい（3つまで）。

- 1) 高血圧症 2) 高脂血症 3) 糖尿病 4) 肝臓病  
5) 心電図異常 6) 高尿酸血症 7) その他

□ → □ → □

8. 定期的に健康診断を受けていますか？

- 1) 毎年必ず受ける 2) たまに受けない時がある 3) 受けていない

1 2 3

9. 歯科検診を受けていますか？

- 1) 毎年必ず受ける 2) たまに受けない時がある 3) 受けていない

1 2 3

10. 食後に歯みがきをしていますか？

- 1) 毎食後にする 2) 時々する 3) しない

1 2 3

11. 日常生活で、運動・食事・休養について規則正しい生活をしていますか？

- 1) はい 2) ときどき不規則になることがある 3) 不規則である

1 2 3

12. 続けて15分以上歩くことがありますか？（ジョギング・水泳・自転車・エアロビクスダンスも含む）

- 1) はい 2) いいえ

1 2 → 13へ

「はい」と答えた方のみお答え下さい。

○平均すると1週間に何日行いますか？

□ 日

○1日の運動時間は約何分ですか？

□ 分

13. 歩行やジョギング、水泳、自転車、エアロビクスダンス以外で行っている運動がありますか？

- 1) はい 2) いいえ

1 2 → 14へ

「はい」と答えた方のみお答え下さい。

○その運動は1週間に平均すると何日行いますか？

□ 日

○その運動の1日の運動時間は約何分ですか？

□ 分

14. 健康を意識したバランスのよい食生活をこころがけていますか？

- 1) はい 2) ときどき 3) いいえ

1  2  3

15. 食べすぎないようにこころがけていますか？

- 1) はい 2) ときどき 3) いいえ

1  2  3

16. 朝食を毎日とりますか？

- 1) はい 2) ときどき 3) いいえ

1  2  3

17. お菓子やジュースをとりすぎないようにしていますか？

- 1) はい 2) ときどき 3) いいえ

1  2  3

18. アルコール類を飲みますか？

- 1) ほとんど毎日飲む 2) ときどき飲む 3) 集まりなどがあるときだけ飲む  
4) 以前よく飲んでいたが、最近は飲まない 5) 以前から飲まない

1  2  3  4  5

↑ 19へ

「ほとんど毎日飲む」と答えた方のみお答え下さい。

○ 1日平均どれくらい飲みますか？

|     |       |   |       |       |   |
|-----|-------|---|-------|-------|---|
| 日本酒 |       | 合 | ワイン   | グラス   | 杯 |
| ビール | 大     | 本 | ウイスキー | ダブル   | 杯 |
| ビール | 中     | 本 | ウイスキー | シングル  | 杯 |
| ビール | 350ml | 本 | 酎ハイ   | 180ml | 杯 |

19. 普段は何時に寝て、何時に起きますか？

|       |       |   |    |
|-------|-------|---|----|
| 寝る時刻  | 午前・午後 | 時 | 分頃 |
| 起きる時刻 | 午前・午後 | 時 | 分頃 |

20. 普段はよく眠れますか？

- 1) ぐっすり眠れる 2) ふつう 3) あまりよく眠れない

1  2  3

21. たばこを喫いますか？

- 1) 喫っていない 2) 喫っていたがやめた 3) 喫っている

1  2  3

「喫っていたがやめた」又は、「喫っている」方のみお答え下さい。

○ 1日平均何本ぐらい喫いますか、又は喫っていましたか？

本

○ たばこを喫っている又は、喫っていたのは、何歳から何歳までですか？

歳 ~  歳      合計  年

○ 「3) 喫っている」方は、やめたいと思いますか？

- 1) 強く思う 2) 少し思う 3) 思わない

1  2  3

22. 物事を前向きに考えることができますか？

- 1) はい 2) どちらともいえない 3) いいえ

1  2  3

23. 自分のことや他人のことを否定せずに受け止めることができますか？

- 1) はい 2) どちらともいえない 3) いいえ

1  2  3

24. 常に目標をもって生活していますか？

- 1) はい 2) ときどき 3) いいえ

1  2  3

25. 集団活動（地域活動・サークル活動・グループ活動など）に参加していますか？

- 1) 週に1回以上 2) 月に数回 3) ほとんどなし

1  2  3

26. 毎日意識してリラックスする時間を持つようになっていますか？

- 1) はい 2) どちらともいえない 3) いいえ

1  2  3

27. 戸外で自然の美しさに気付くことがありますか？

- 1) はい 2) ときどき 3) いいえ

1  2  3

— 以上で質問は終わりです。おつかれさまでした。—  
◇記入もれはありませんか。もう一度ご確認ください。◇

# 「健康日本21」がスタートしました

## 健康日本21

生活習慣病予防等に向けた健康づくり推進の総合計画

健康で活力ある社会の実現  
健康寿命の延伸  
壮年死亡の減少

● 老人保健事業  
● 学校職域の保健事業  
● 保健者の保健事業

関係者の参加・協力（国民・企業・関係団体・行政）

### 9つの領域での目標を設定しています

#### 1. 栄養・食生活

適正な栄養素(食物)の摂取  
個人の行動の変容  
支援するための環境づくり



#### 2. 身体活動・運動

身体活動に対する意識  
運動習慣など



#### 3. 休養・こころの健康づくり

ストレスの低減  
睡眠の確保  
自殺者の減少



#### 4. たばこ

十分な知識の普及  
未成年者の喫煙防止  
分煙のための環境づくり  
希望者の禁煙支援



#### 5. アルコール

多量飲酒の減少  
未成年者の飲酒防止



#### 6. 歯の健康

う蝕・歯周病の予防  
歯の喪失防止



#### 7. 糖尿病

生活習慣の改善  
早期発見  
治療の継続



#### 8. 循環器病

生活習慣の改善  
循環器病の早期発見



#### 9. がん

生活習慣の改善  
がん検診の受診者の増加



厚生大臣認定・健康増進施設 厚生省・指定運動療法施設  
労働省認定・労働者健康保持増進サービス機関

財団法人 **北陸体力科学研究所**

〒923-8601 石川県小松市八幡イ13-1  
TEL(0761)47-1214 FAX(0761)47-0656  
URL <http://www.sc-dynamic.com/>

----- 北陸体力科学研究所使用欄（ご記入しないで下さい） -----

ID No. \_\_\_\_\_

| 入 | 力 | 確 | 認 | 出 | 力 | 確 | 認 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|   |   |   |   |   |   |   |   |

(財)北陸体力科学研究所2000-10  
(不許複製)

厚生科学研究費補助金（健康科学総合事業）

分担研究報告書

高血圧症者の3ヶ月間の運動指導を中心とした健康づくり事業の持続的効果

分担研究者 勝木 達夫 加賀八幡温泉病院医局長

研究要旨：われわれは、これまでに高血圧症者を対象に3ヶ月間の運動指導を中心とした健康づくり事業を実施し、改善傾向が認められたことを報告した。今回その後の運動習慣の継続と血圧の変化をみることを目的に、フォローアップ調査を実施した。その結果、有酸素運動時間は、1年後は初回値と比較し若干の増加傾向はあったが有意差は認められなかった。血圧値の変化は健康づくり事業終了後よりも、1年後に収縮期血圧がさらに有意に低下していた。また、拡張期血圧は終了直後の血圧を維持しており、初回の測定結果よりも有意に低下していた。このことは有酸素運動としては、継続効果がみられなかったが、自分にあった運動としてその他の運動を継続した結果、血圧値の低下をもたらしたものと考えられる。これまでに、有酸素運動における運動強度が50%HR Reserve程度でも、高血圧症の予防、改善に効果的である事が報告されているが、今回の健康づくり終了後も、強度の低い運動を定期的に継続していたことが考えられ、3ヶ月間の運動指導を中心とした健康づくり事業は、その後の継続性においても有効であることが高血圧症者において確認された。

A. 研究目的

高血圧症者の運動療法の効果はこれまでの研究により明らかにされており、治療法の選択方法の一つとして医療保険の適用もある。しかし、運動療法は患者の意思により行なわれるものであり、その継続には生活の一部として運動習慣を定着させるといった行動変容を起こすことが重要である。われわれ

は、これまでに3ヶ月間の運動指導を中心とした健康づくり事業を実施し、高血圧症者で運動習慣改善群において、女性の収縮期血圧が改善、男女の拡張期血圧に改善傾向が認められたことを報告した。今回、約1年経過後において血圧や生活習慣がどの程度維持されているか検討した。

## B. 研究方法

収縮期血圧が130mmHg以上または拡張期血圧が85mmHg以上で、降圧剤による治療を開始していない高血圧症者の男性19名（平均年齢54.1±9.5歳,27-71歳）、女性22名（52.9±6.9歳,22-70歳）の計41名を対象とした。これらの対象者は前年に3ヶ月間の運動指導を中心とした健康づくり事業に参加しており、1年後にフォローアップとして行なう調査および測定への参加のよびかけに応じた者であった。調査内容は前年に実施した同様の用紙を用いて、生活習慣や食生活、休養について調査した。測定内容は、血圧に加えて身長、体重および体脂肪率を測定した。結果は初回値と3ヶ月の健康づくり事業後および初回測定より約1年後の3群で検討した。統計処理は一元配置分散分析法による多重比較検定（F検定による帰無仮説の棄却後Fisher's PLSD法による多重比較検定）を用い、危険率5%未満をもって有意とした。

### （倫理面への配慮）

健康づくり事業の参加者へは、事前に危険性の排除や事業内容の説明を実施し、研究事業としての理解を（インフォームドコンセント）を得た上で、承諾書の記入をお願いした。

## C. 研究結果

1年後の測定結果においては、男女ともに収縮期血圧および拡張期血圧の有意な低下が認められた（表1）。しかし、体重とBMIには有意な変化は認められなかった。有酸素運動時間とその他の運動も合わせた総運動時間は、健康づくり事業による介入直後で、有酸素運動は有意に増加したが、1年後は初回値と比較し若干の増加傾向はあったが有意差は認められなかった。また、食生活と休養についての変化は全期間を通して有意な変化は認められなかった。

D. 考察：運動療法実施においては、対象者の運動実践への取り組みがなされたかどうか結果に大きな影響を及ぼす。さらに生活習慣の変容をおこさせることは、容易でないことも報告されている。前年度までの健康づくり事業において、われわれは高血圧症の対象者には、有酸素運動の運動強度を50%HR Reserve以下で1回当たり20～40分程度、週2～3日を目標に行うように指導した。この運動は、無理なく運動に取り組める強度であり、運動障害発生の予防にも繋がるため、効果的な方法であると考えられ、個人に合った運動として継続しやすいと考えられる。健康づくり事業終了直後において、運動習慣改善群で、女性の収縮期血圧が改善、男女の拡張期血圧に改



善傾向が認められた。今回、1年後の結果において、健康づくり事業終了後よりも、1年後に拡張期血圧がさらに有意に低下していた。また、拡張期血圧は終了直後の血圧を維持しており、初回の測定結果よりも有意に低下していた。これらの要因として、今回、実施した運動の調査では、有酸素運動は事業期間中は有意に増加していたが、1年後は初回値と比較し若干の増加傾向はあったが有意差は認められなかった。しかし、その他の運動は、事業期間中も有意ではなかったが増加傾向が認められており、1年後の調査においても初回より増加傾向にあった。このことは有酸素運動としては、継続効果がみられなかったが、自分にあった運動としてその他の運動を継続した結果、血圧値の低下をもたらしたものと考えられる。また、対象者が、初回に高血圧症と診断されており、事業期間中の運動療法への取り組みへの動機づけとして十分に効果があったことが、その後の運動の継続へとつながり、このことに加えて1年後の測定および検査への呼びかけに自発的に参加した、積極性のある人であったことが考えられる。

これまでに、有酸素運動における運動強度が50%HRReserve程度でも、高血圧症の予防、改善に効果的である事が報告されているが、今回の健康づくり終了後も、強度の低い運動を定期

的に継続していたことが考えられ、3ヶ月間の運動指導を中心とした健康づくり事業は、その後の継続性においても有効であることが高血圧症者において確認された。

#### E. 結論

健康と体力の維持、増進、および、生活習慣病の予防並びにライフスタイルの改善を促すための健康科学総合研究事業として、厚生省より委託されて行った事業では、高血圧症者において1年後の持続的効果は以下のとおりであった。

1. 健康づくり事業終了後よりも、1年後に拡張期血圧がさらに有意に低下していた。
2. 収縮期血圧は終了直後の血圧を維持しており、初回の測定結果よりも有意に低下していた。
3. 3ヶ月間の運動指導を中心とした健康づくり事業は、継続性においても有効であることが高血圧症者において確認された。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 勝木達夫, 高田重男, 長井英夫,

- 阪上 学, 小林健一, 前田俊彦, 津川博一, 松井 忍, 竹腰 襄, 村上暎二, 稲坂 暢: WPW症候群を合併し突然死をきたした先天性QT延長症候群の一例. 心臓 29 (suppl. 5): 109-112, 1997
- 2) 勝木達夫, 湯浅豊司, 中田明夫, 白田和生, 高田重男, 小林健一, 横山仁, 中村由紀夫: 発作性心房細動を契機に胸痛を呈した大動脈狭窄症を有する慢性血液透析患者の1例. 総合臨床 45(9): 1996
- 3) 勝木達夫, 高田重男, 横井宏佳, 寺崎敏朗, 白田和生, 清川裕明, 大沢謙三, 中村由紀夫, 宮腰久嗣, 小林健一: 拡張型心筋症類似の病態を呈し下垂体腺腫摘出手術により心機能, 心肥大が改善したacromegalic heart diseaseの一例. 心臓 28(3): 217-221, 1996
- 4) 勝木達夫, 高田重男, 白田和生, 小林健一: 先天性QT延長症候群における運動負荷QPST map. 日本臨床 53(1): 145-150, 1995
- 5) 勝木達夫: Torsaders de pointesの発生機序および興奮伝播様式に関する実験的検討—心表面マッピングおよび心筋3次元マッピングを用いた検討—. 金沢大学十全医学会雑誌 104: 324-334, 1995
- 6) 白田和生, 吉田幸弘, 勝木達夫, 島倉淳泰, 中村由紀夫, 高田重男, 小林健一: カテーテル・アブレーションによる頻拍停止様式からみた房室結節三重伝導路の存在部位. 第7回カテーテル・アブレーション公開研究会記録 Part 2 (心臓ペーシング) 13: 55-60, 1997
- 7) 山下 朗, 白田和生, 吉田幸弘, 勝木達夫, 阪上 学, 中村由紀夫, 高田重男, 小林健一: 顕性WPW症候群における心房細動発生様式 高周波カテーテル・アブレーション前後における検討. 心臓ペーシング 12: 403-407, 1996
2. 学会発表
- 1) Tatsuo Katsuki, Kazuo Usuda, Sigeo Tanaka, Ken-ichi Kobayasi: QRST ISOINTEGRAL MAPS ON EXERCISE IN PATIENTS WITH CONGENITAL LONG QT SYNDROME. 7th International Congress on Ambulatory Monitoring Annals of Noninvasive Electrocardiology Vol.1:230, 1996
- 2) 白田和生, 吉田幸弘, 白石浩一, 山下朗, 勝木達夫, 島倉淳泰, 高田重男, 小林健一: 顕性WPW症候群における心筋再分極特性の時系的変化と心室早期興奮部位との関係. 日本循環器学会総会 (Japanese Circulation Journal Vol.60,

Suppl.1) P346,1996

- 3) 織田 裕之,湯浅 豊司,勝木 達夫,島倉 淳泰,白田 和生,高田 重男,小林 健一: I-123MIBGscintigraphy による安静時心臓交感神経活動の評価: 筋交感神経活動との対比. 日本循環器学会総会 (Japanese Circulation Journal Vol, 60, Suppl.1) P164,1996
- 4) 長井英夫,関口芳輝,中田裕二,勝木達夫,島倉淳泰,白田和生,高田重男,小林健一: 正常冠動脈でST上昇を伴う狭心発作を認めた奨励におけるインスリン抵抗性の検討. 日本循環器学会総会 (Japanese Circulation Journal Vol.60, Suppl.1) P346,1996

肥満関連遺伝子が肥満者の運動療法の効果に及ぼす影響に関する研究

分担研究者 篁 俊成 金沢大学医学部第1内科助手

研究要旨：肥満関連遺伝子である $\beta 3$ アドレナリン受容体（以下 $\beta 3$ AR）と脱共役蛋白質-1（以下UCP-1）遺伝子の変異が、運動療法による減量効果、およびインスリン抵抗性の改善効果を予知しうるかを検証する目的で、肥満男性に3ヶ月間の運動指導を行い、 $\beta 3$ AR遺伝子変異、UCP-1遺伝子変異が運動療法に及ぼす影響を検討した。その結果、 $\beta 3$ AR遺伝子変異があると運動療法による体脂肪率の改善に感受性が見られたが、UCP-1遺伝子変異については運動療法による臨床指標の改善に有意差は見られなかった。

A. 研究目的

肥満は動脈硬化症の危険因子が集積したマルチプルリスクファクター-症候群の基本病態として注目されているが、これには生活様式の変化のみならず、遺伝的素因が一部関係していると言われている。我々は、 $\beta 3$ AR、UCP-1が脂肪細胞における熱産生に深い関わりをもっており、その遺伝子の変異や多型は肥満やインスリン抵抗性に影響を及ぼすことを見いだしてきた（Metabolism 48:636-640, 1999）。また、運動療法による体重減少や耐糖能改善は個人差が大きく、これらの遺伝子の変異や多型が関与している可能性が示唆される。そこで今回我々は、肥満男性に3ヶ月間の運動指導を行い、 $\beta 3$

AR、UCP-1遺伝子の変異や多型が運動療法による減量（体脂肪率の改善）と耐糖能の改善に及ぼす影響を検討した。

B. 研究方法

遺伝子解析に同意したBMI (Body Mass Index: 体重 (kg) / 身長 (m)<sup>2</sup>) が  $25\text{kg/m}^2$  以上の肥満男性 30 名（平均  $27.1 \pm 2.0\text{kg/m}^2$ ）の末梢血白血球より遺伝子を抽出した。 $\beta 3$ AR 遺伝子変異については制限酵素 Bst NI を、UCP-1 遺伝子多型については制限酵素 Bcl I を用いた PCR-RFLP 法にて解析を行った。運動療法は週に 2-3 回、1 回につき 20-40 分間、運動強度  $50\% \text{VO}_2\text{max}$  以下の運動指導を 3 ヶ月間行い、その前後で体重、血圧、血清脂質、フルク

トサミン、血糖、インスリンを測定した。HOMA 指数 (HOMA index ; 空腹時血糖 (mg/dl) x 空腹時インスリン ( $\mu$ U/ml) / 405) をインスリン抵抗性の指標とした。運動前後の臨床検査値の比較は、対応のある t 検定を用いた。運動前の臨床指標と遺伝子変異群の比較は Bonferroni の検定を用い、 $P < 0.05$  をもって有意とした。

(倫理面への配慮)

健康づくり事業の参加者へは、事前に危険性の排除や事業内容の説明を実施し、研究事業としての理解を (インフォームドコンセント) を得た上で、承諾書の記入をお願いした。また、遺伝子解析を実施した対象者へは、別途説明を行い、承諾を得た上で実施した。

#### C. 研究結果

運動後で拡張期血圧の有意な低下を認めた (表 1)。 $\beta 3$  AR 遺伝子変異の頻度は、野生群 20 人 (67%)、ヘテロ変異群 6 人 (20%)、ホモ変異群 4 人 (13%) であり、アレル頻度  $\{(\text{ホモ変異数} \times 2 + \text{ヘテロ変異数}) / (\text{全体数} \times 2)\}$  は 0.23 であった。また、UCP-1 遺伝子変異の頻度は、野生群 10 人 (33%)、ヘテロ変異群 13 人 (43%)、ホモ変異群 7 人 (23%) であり、アレル頻度は 0.45 であった。運動前の臨床指標と  $\beta 3$  AR 遺伝子変異群、UCP-1 遺伝子変異群との間で有意な相関は認められなかった。

$\beta 3$  AR 遺伝子変異群で運動療法による体脂肪率の改善に有意差が見られた (8.20% 低下 ;  $p < 0.05$ )。また、フルクトサミンの悪化に有意差が見られた (3.04% 増加 ;  $p < 0.05$ )。UCP-1 遺伝子多型においては、運動療法による臨床指標の改善と相関が無かった (表 2)。

#### D. 考察

近年、肥満は高血圧症、高脂血症、2 型糖尿病の基本病態として注目されている。肥満には生活習慣といった環境因子ばかりでなく、多くの遺伝子が関係していると考えられている。 $\beta 3$  AR は脂肪細胞に存在しており、交感神経活動の亢進により放出されたノルアドレナリンと結合することで、脂肪細胞内に存在する中性脂肪を分解する。褐色脂肪細胞においては遊離した脂肪酸が、ミトコンドリア内膜に存在する UCP-1 と結合して、熱が産生される。この  $\beta 3$  AR による UCP-1 の活性調節機構が障害されれば、消費エネルギーの低下を来し、肥満を発症することが予想される。実際、 $\beta 3$  AR 遺伝子変異と、UCP-1 の遺伝子変異が病的肥満における体重増加や基礎代謝の低下と相関することが報告されている。今回の我々の検討では、肥満者における  $\beta 3$  AR 遺伝子は 0.23 であり、過去の報告 (Metabolism 48:636-640, 1999) より変異の頻度が高いことがわかった。運動前の BMI や

体脂肪率と $\beta$ 3AR 遺伝子変異群との間で有意な相関を認めなかったものの、肥満者では健常者に比べ $\beta$ 3AR 遺伝子のアレル頻度が高かったことは、 $\beta$ 3AR 遺伝子変異の肥満への関与を示唆している。運動療法前後のBMIの変化量と $\beta$ 3AR 遺伝子変異群との間で有意な相関を認めなかったが、体脂肪率については、 $\beta$ 3AR 遺伝子変異群で有意な改善を認めた。従って、肥満関連遺伝子である $\beta$ 3AR 遺伝子変異のある方が、運動療法を積極的に行えば体脂肪率の改善が得られやすいものと考えられる。一方、 $\beta$ 3AR 遺伝子変異群では、運動後にむしろフルクトサミンの上昇を認めており、耐糖能の改善に抵抗を示す結果になった。肥満も糖代謝も多因子遺伝子疾患であり、 $\beta$ 3AR 遺伝子以外の要素も十分検討すべきであるが、本研究の結果は、運動療法の実施にあたり遺伝子診断を加えることで個々の体質に合わせた指導を可能にする“オーダーメイド医療”に道を開くものと考えられる。

#### E. 結論

健康と体力の維持、増進、および、生活習慣病の予防並びにライフスタイルの改善を促すための健康総合科学事業として、厚生省より委託されて行った事業を3ヶ月に亘って実施し、遺伝子解析に同意した肥満男性

30名を対象に $\beta$ 3AR 遺伝子変異と、UCP-1 遺伝子変異の有無を調査し、運動療法による臨床指標の改善に与える影響を検討した。その結果は以下の通りである。

1.  $\beta$ 3AR 遺伝子変異があると運動療法による体脂肪率の改善に感受性を認めた。
2.  $\beta$ 3AR 遺伝子変異があると運動療法によるフルクトサミンの改善への抵抗性を認めた。

#### F. 研究危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Tetsuo Hayakawa, Yukihiro Nagai, Masayuki Taniguchi, Haruhisa Yamashita, Toshinari Takamura, Toshio Abe, Gakujin Nomura, and Ken-ichi Kobayashi : PHENOTYPE CHARACTERIZATION OF THE  $\beta$ 3-ADRENERGIC RECEPTOR MUTATION AND THE UNCOUPLING PROTEIN 1 POLYMORPHISM IN JAPANESE MEN. *Metabolism* 48(5):636-640, 1999
- 2) Takamura T, Nagai Y, Taniguchi M, Yamashita H, Nakamura S, Ikeda T, Kobayashi K, Suzuki T, Sasano H: Adrenocorticotropin-independent unilateral adrenocortical

- hyperplasia with Cushing's syndrome: Immunohistochemical studies of steroidogenic enzymes, ultrastructural examination and a review of the literature. *Pathol. Int.* 51: 118-122, 2001
- 3) Hitoshi Ando, Yasuyuki Nishimura, Tomoyuki Nemoto, Toshinari Takamura, Yukihiro Nagai, Kenichi Kobayashi: Severe hypercholesterolemia in a double heterozygote for lipoprotein lipase deficiency (LPL Arita) and apolipoprotein A4: A report of a family with LPL Arita. *Endocrine J.* 48: 113-118, 2001
  - 4) Hayakawa T, Nagai Y, Taniguchi M, Yamashita H, Takamura T, Abe T, Nomura G, Kobayashi K: Tumor necrosis factor-beta gene NcoI polymorphism decreases insulin resistance in Japanese men. *Metabolism* 49: 1506-1509, 2000
  - 5) Nagai Y, Yamashita H, Nohara E, Takamura T, Kobayashi K: Ischemic colitis probably induced by refractory constipation after voglibose administration in a patient with total gastrectomy. *Intern. Med.* 39: 861, 2000
  - 6) Nagai Y, Ando H, Nohara E, Yamashita H, Takamura T, Kobayashi K: Plasma levels of vascular endothelial growth factor in patients with acromegaly. *Horm. Metab. Res.* 32: 326-329, 2000
  - 7) Hayakawa T, Nagai Y, Ando H, Yamashita H, Takamura T, Abe T, Nomura G, Kobayashi K: S20G mutation of the amylin gene in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 49: 195-197, 2000
  - 8) Ando H, Takamura T, Ota T, Nagai Y, Kobayashi K: Cerivastatin improves survival of mice with lipopolysaccharide-induced sepsis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 294:1043-1046, 2000
  - 9) Ohta M, Nagai Y, Takamura T, Nohara E, Kobayashi K: Inhibitory effect of troglitazone on TNF- $\alpha$ -induced expression of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in human endothelial cells. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 48: 171-176, 2000
  - 10) Takamura T, Nagai Y, Torita M, Yamashita H, Kahara T, Koshino Y, Kobayashi K: Ketosis-onset diabetes without islet-associated autoantibodies in a patient with

MELAS. Diabetes Care 23  
(7): 1018-1019, 2000

- 11) 山下治久, 永井幸広, 野原えりか,  
篁 俊成, 小林健一: 胸部脊椎神  
経根障害を併発した糖尿病性治療  
後神経障害の一例 糖尿病 43:  
307-311, 2000
- 12) Nagai Y., Yamashita H., Takamura  
T. and Kobayashi K. Does acute  
hyperinsulinaemia change plasma  
adrenomedullin concentration in  
healthy men? Diabetic Med.  
17:247-251, 2000
- 13) Ohta M. Y., Nagai Y., Takamura T.,  
Nohara E. and Kobayashi  
K. Inhibitory effect of  
troglitazone on tumor necrosis  
factor alpha-induced expression  
of monocyte chemoattractant  
protein-1 (MCP-1) in human  
mesangial cells. Metabolism 49  
(2): 163-166, 2000

## 2. 学会発表

- 1) Toshinari Takamura, Yukihiro  
Nagai, Erika Nohara, Tetsuya  
Hayakawa, Kenichi Kobayashi:  
Stage-specific effects of a  
thiazolidinedione on clonal  
expansion, differentiation and  
PPAR $\alpha$  mRNA levels om 3T3-L1  
adipocytes: 第17回国際糖尿病学  
会(メキシコ) 2000.11.9
- 2) Tsuguhito Ota, Toshinari  
Takamura, Kenichi Kobayashi,  
Nobuyuki Hirai, Syoichirou  
Hirose: Pre-obesity in WHO  
classification involves  
metabolic syndrome in Japanese:  
第17回国際糖尿病学会(メキシコ)  
2000.11.9
- 3) Toshio Kahara, Tetsuo Hayakawa,  
Toshinari Takamura, Yukihiro  
Nagai, Haruhisa Yamashita,  
Kenichi Kobayashi: Influence on  
polymorphisms of the  $\alpha$ 3AR, UCP-1  
and TNF $\alpha$  genes on intervention by  
intermittent exercise in  
Japanese men: 第11回国際内分泌会  
議(シドニー) 2000.11.1
- 4) T. Hayakawa, T. Kahara, M.  
Taniguchi, H. Yamashita, T.  
Takamura, Y. Nagai, K. Kobayashi:  
Tumor necrosis factor-beta but  
not alpha gene polymorphism  
decreases insulin resistance in  
Japanese men: 第11回国際内分泌会  
議(シドニー) 2000.11.1
- 5) 桜井勝, 篁俊成, 安藤仁, 山下治  
久, 早川哲雄, 奥村廣和, 横山仁,  
小林健一: 類リンパ性肉芽腫症の下  
垂体茎浸潤による中枢性尿崩症: 第  
11回臨床内分泌代謝 Up date 学会  
2001.3.11



- 6) 河原利夫, 篁俊成, 山下治久, 早川哲雄, 安藤仁, 小林健一:副腎偶発腫として発見された形質細胞腫の1例:第11回臨床内分泌代謝 Update 学会 2001.3.11
- 7) 篁俊成, 赤堀弘, 安藤仁, 山下治久, 早川哲雄, 小林健一:ソフトドリンクケアドーシスで発症した群馬関連自己抗体陰性 MELAS の1例:第11回臨床内分泌代謝 Update 学会 2001.3.11
- 8) 赤堀弘, 篁俊成, 山下治久, 安藤仁, 早川哲雄, 小林健一, 鈴木進:ミトコンドリア遺伝子 3394 変異を有する肥満、難聴、網膜色素変性症合併糖尿病の2例:第63回日本糖尿病学会 2001.3.24
- 9) 篁俊成, 永井幸広, 野原えりか, 山下治久, 小林健一:チアゾリジン系薬剤の脂肪細胞分化段階特異的作用の解析:第43回日本糖尿病学会総会 2000.5.25
- 10) 篁俊成, 谷口雅行, 山下治久, 永井幸広, 小林健一, 笹野公伸:自律能を有する片側性副腎皮質過形成によるクッシング症候群:第10回臨床内分泌代謝 update 学会 2000.3.18
- 11) 篁俊成, 永井幸広, 山下治久, 小林健一, 越野慶隆:グルカゴンとカテコラミンの低反応を認めた特発性反応性低血糖症の1例:第61回日本糖尿病学会中部地方会 2000.3.25
- 12) 安藤仁, 篁俊成, 山下治久, 永井幸広, 小林健一:マクロファージ活性化制御を標的とした少量頻回ストレプトゾトシン糖尿病マウスの発症抑止:第43回日本糖尿病学会総会 2000.5.25
- 13) 野原えりか, 篁俊成, 永井幸広, 小林健一:脂肪細胞からの plasminogen activator inhibitor type 1 産生の誘導機構とその制御:第43回日本糖尿病学会総会 2000.5.25
- 14) 太田嗣人, 篁俊成, 永井幸広, 小林健一, 臼田里香:SPIDDM 患者における IA-2 抗体の臨床的意義:第61回日本糖尿病学会中部地方会 2000.3.25
- 15) 太田嗣人, 篁俊成, 永井幸広, 番度行弘, 臼田里香, 小林健一:IA-2 抗体の出現様式と I 型糖尿病患者の臨床像:第43回日本糖尿病学会総会 2000.5.25
- 16) 早川哲雄, 篁俊成, 永井幸広, 小林健一:TBII 陽性を示した AFTN の1例:第73回日本内分泌学会 2000.6.17
- 17) 桜井勝, 永井幸広, 山下治久, 篁俊成, 小林健一:急性高インスリン血症下における血漿アドレノメデュリン濃度の検討:第61回日本

糖尿病学会中部地方会 2000. 3. 25

- 18) 安藤仁, 西村泰行, 篁俊成,  
永井幸広, 小林健一:家系内に高コ  
レステロール血症および虚血性心  
疾患を認めた家族性リポ蛋白リパ  
ーゼ欠損症の一家系:第 61 回日本  
糖尿病学会中部地方会 2000. 3. 25

- 19) 河原利夫, 早川哲雄, 篁俊成,  
山下治久, 野原えりか, 勝木建一,  
永井幸広, 小林健一:運動療法に及  
ぼす  $\alpha 3$  アドレナリン受容体遺伝子  
変異脱共役蛋白質-1 遺伝子多型,  
TNF- $\alpha$  遺伝子多型の影響 第 43 回日  
本糖尿病学会総会 2000. 5. 25

- 20) 鳥田宗義, 山下治久, 篁俊成,  
永井幸広, 小林健一:抗アレルギー  
薬トラコラストによる糖尿病性腎  
症抑制効果の検討:第 43 回日本糖  
尿病学会総会 2000. 5. 25

早川哲雄, 河原利夫, 山下治久, 篁  
俊成, 永井幸広, 小林健一:日本人男  
性における  $\alpha 2$  アドレナリン受容体多  
型性 (Gln27Glu, Arg16Gly) の検討:第  
43 回日本糖尿病学会総会 2000. 5. 25

表1 運動前後の臨床指標

| n=106                         | Before     | After                 |
|-------------------------------|------------|-----------------------|
| 肥満指数 (kg/m <sup>2</sup> )     | 23.3±2.8   | 23.3±2.8              |
| 収縮期血圧 (mmHg)                  | 127.5±16.7 | 129.1±15.1            |
| 拡張期血圧 (mmHg)                  | 79.6±12.5  | 78.4±10.3             |
| 総コレステロール (mg/dl)              | 202.2±29.4 | 201.2±27.6            |
| 中性脂肪 (mg/dl)                  | 126.5±77.4 | 125.6±74.9            |
| HDL コレステロール (mg/dl)           | 55.8±13.4  | 56.4±13.8             |
| フルクトサミン(umol/l)               | 261.8±17.4 | 260.5±17.6            |
| 空腹時血糖 (mg/dl)                 | 91.9±7.8   | 88.6±8.7 <sup>a</sup> |
| 空腹時血清インスリン (uU/ml)            | 6.0±3.9    | 6.7±4.8               |
| HOMA insulin resistance index | 1.4±0.9    | 1.5±1.0               |

Data show the mean ± SD. a:P<0.01 (vs Before)

表2 β<sub>3</sub>AR 遺伝子変異と運動前後の臨床指標の差

| Subjects            | Arg/Arg<br>n=7 | Trp/Arg<br>n=25 | Trp/Trp<br>n=74         |
|---------------------|----------------|-----------------|-------------------------|
| フルクトサミン<br>(umol/l) | Before         | 261.0±18.3      | 263.6±15.0              |
|                     | After          | 263.6±15.0      | 260.6±17.2 <sup>b</sup> |
|                     | (Difference)   | (2.57±10.75)    | (-3.05±12.87)           |
| 空腹時血糖<br>(mg/dl)    | Before         | 90.3±6.3        | 92.0±7.6                |
|                     | After          | 89.4±5.7        | 87.0±8.3 <sup>b</sup>   |
|                     | (Difference)   | (-0.86±5.37)    | (-5.08±11.19)           |
|                     |                |                 | 89.1±9.0 <sup>a</sup>   |
|                     |                |                 | (-2.89±8.35)            |

Data show the mean ± SD. a:P<0.01 (vs Before), b: P<0.05 (vs Before).

表3 UCP-1遺伝子多型と運動前後の臨床指標の差

| Subjects            | GG<br>n=27   | AG<br>n=45              | AA<br>n=34            |
|---------------------|--------------|-------------------------|-----------------------|
| フルクトサミン<br>(umol/l) | Before       | 263.2±18.4              | 260.1±14.7            |
|                     | After        | 257.3±17.6 <sup>b</sup> | 261.4±16.1            |
|                     | (Difference) | (-5.85±12.36)           | (1.27±13.31)          |
| 空腹時血糖<br>(mg/dl)    | Before       | 92.7±8.1                | 92.3±7.5              |
|                     | After        | 89.7±7.5                | 87.9±8.9 <sup>a</sup> |
|                     | (Difference) | (-3.04±10.29)           | (-4.36±8.02)          |
|                     |              |                         | 90.6±7.9              |
|                     |              |                         | 88.6±9.4              |
|                     |              |                         | (-2.03±9.06)          |

Data show the mean ± SD. a:P<0.01 (vs Before), b: P<0.05 (vs Before).