

ったが、握力、膝伸展筋力、脚伸展パワーの筋力の指標は内臓脂肪面積が大きいほど強かった。全身反応時間は内臓脂肪面積との関連は比較的小さかった。

身体活動との関連では男女ともに歩数が少ないほど内臓脂肪面積はおおきかったが、余暇身体活動量との関連はなく、総身体活動量とは男性のみで関連していた。

食事との関連では食品群と内臓脂肪量との関連は比較的小さく、男性で魚介類、肉類、卵類との正の関連が、女性では肉類と正の関連、乳類と負の関連が認められた。栄養素との関連では、男性でたんぱく質摂取量と正の関連、炭水化物摂取と負の関連があり、また多価不飽和脂肪酸、特に n-6 系多価不飽和脂肪酸、コレステロール摂取との正の相関、食物繊維と負の相関があった。また各種アミノ酸摂取量と正の関連が認められた。一方、女性ではカルシウム摂取と負の相関が、また乳製品に多く含まれる短指脂肪酸摂取と内臓脂肪面積との間に負の相関が認められた。しかし、いずれも相関はそれほど強いものではなかった。

D. 考察

無作為抽出された中高年地域住民を対象に、内臓肥満に関わる加齢、性別、運動、基礎代謝、栄養などの要因について腹部 CT での内臓脂肪量との関連を見出す網羅的な検討を行った。

生活習慣との関連についてははっきりとした結果は得られなかった。今後は、さらに生活習慣の縦断的な変化が内臓脂肪量に及ぼす影響などについて検討を加え、生

活習慣などの背景要因が内臓脂肪量に及ぼす影響について明らかにしていく必要があるだろう。

E. 結論

運動、体力、喫煙、飲酒、食事、栄養、基礎代謝と内臓肥満との関連について検討を行った。男性では喫煙で内臓脂肪が増加、また少量飲酒で内臓脂肪が低下していた。また男女ともに内臓脂肪が多いほど体重当たりの安静時代謝量が減っていた。内臓脂肪と食品摂取との関連は男女ともほとんど認められなかった。歩数や運動量が少ないほど男女とも内臓脂肪面積が大きくなっていった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 今井具子, 安藤富士子, 新野直明, 下方浩史: 四訂および五訂日本食品標準成分表を用いて算出した栄養素等摂取量推定値の比較. 日本栄養・食糧学会誌, 59(3); 21-29, 2006.
- 2) Okamura K, Ando F, Shimokata H. Serum total and free testosterone level of Japanese men: a population-based study. Int J Urol 12: 810-814, 2005.
- 3) 西田裕紀子, 新野直明, 安藤富士子, 下方浩史: 地域在住中高年者の抑うつとの関連要因—日常生活能力に着目して—. 日本未病システム学会雑誌. 12(1): 101-104, 2006.
- 4) 下方浩史, 安藤富士子, 今井具子, 中村美詠子: 栄養摂取と骨密度減少との関連への遺伝子の影響に関する研究. 日本未病システム学会雑誌 12(1):180-184,

- 2006.
- 5) 安藤富士子、小坂井留美、道用亘、下方浩史：閉経女性の体力と骨密度の関連にMMP-12(A-82G)が及ぼす影響。日本未病システム学会雑誌 12(1)：188-191, 2006.
- 6) Suzuki Y, Ando F, Ohsawa I, Shimokata H, Ohta S: Association of alcohol dehydrogenase 2*1 allele with liver damage and insulin concentration in the Japanese. *J Hum Genet.* 51(1); 31-37, 2006.
- 7) Shimokata H, Ando F, Fukukawa Y, Nishita Y: Klotho gene promoter polymorphism and cognitive impairment. *Geriatr Gerontol Int*, 6; 136-141, 2006.
- 8) Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H: Preproghrelin Leu72Met variant contributes to overweight in middle-aged men of a Japanese large cohort. *Intern J Obes* 2006 (in press).
- 9) Itho Z, Harada A, Matsui Y, Takemura M, Wakao N, Suzuki T, Nihashi S, Kawatsu S, Shimokata H, Ishiguro N. Can you diagnose for vertebral fracture correctly in plain X-ray? *Osteoporos Int* 2006 (in press).
- 10) Uchida Y, Nakata S, Nakashima T, Niino N, Ando F, Shimokata H: Distortion product otoacoustic emissions and tympanometric measurements in an adult population-based study. *Auris Nasus Larynx* 33(4); 397-401, 2006.
- 11) Yamada Y, Ando F, Shimokata H: Association of polymorphisms in forkhead box C2 and perilipin genes with bone mineral density in community-dwelling Japanese individuals *Int J Mol Med* 18(1), 119-127, 2006.
- 12) Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H: Age-specific change of prevalence of metabolic syndrome: Longitudinal observation of large Japanese cohort. *Atherosclerosis* 2006 (in press).
- 13) Ishida S, Funakoshi A, Miyasaka K, Shimokata H, Ando F, Takiguchi S. Association of SH-2 containing inositol 5'-phosphatase 2 gene polymorphisms and hyperglycemia. *Pancreas* 33(1); 63-67, 2006.
- 14) Imai T, Nakamura M, Ando F, Shimokata H: Dietary supplement use by community-living population in Japan: Data from the National Institute for Longevity Sciences Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). *J Epidemiol* 16(6); 249-260, 2006.
- 15) Kozakai R, Doyo W, Ando F, Shimokata H: Age-related changes of postural stability and physical function in middle-aged and elderly Japanese. *Japanese Journal of Physical Fitness and Sports Medicine*, 55(Suppl), S227-230, 2006
- 16) 下方浩史、安藤富士子、北村伊都子、甲田道子、大蔵倫博：加齢とメタボリックシンドローム－年齢別にみたメタボリックシンドロームのウエスト基準値の妥当性－。日本未病システム学会雑誌（印刷中）。
- 17) 安藤富士子、北村伊都子、甲田道子、大蔵倫博、下方浩史：一般地域住民における腹部肥満感受性因子の網羅的検討。日本未病システム学会雑誌（印刷中）。
- 18) 西田裕紀子、福川康之、丹下智香子、安藤富士子、下方浩史：地域在住中高年

者・高齢者のエピソード記憶に関する横断的検討. 日本未病システム学会雑誌 (印刷中).

19) 下方浩史: 超高齢者医療の重要性. 公衆衛生. 社会医学的視点から. J Integrated Med 16(2); 102-105, 2006.

20) 下方浩史: 認知症による社会的負担. 最新医学 61(12); 2368-2373, 2006.

21) 下方浩史: 食生活と長寿. 日本老年医学会雑誌, 2006 (印刷中).

22) 下方浩史: 老化および老年病の疫学的研究. Geriatric Medicine (印刷中).

23) 小坂井留美、下方浩史: スポーツと長寿. Advances in Aging and Health Research 2006 健康長寿と運動. 長寿科学健康財団. 愛知, 7-13, 2006.

24) 下方浩史: 疫学. 標準理学療法学・作業療法学. 専門分野 基礎理学療法学. 内山 靖編 pp165-179, 東京、医学書院, 2006.

25) 安藤富士子、今井具子、下方浩史: 抑うつと栄養. アクティブシニア社会の食品開発指針 (津志田藤二郎、高城孝助、小久保貞之、横山理雄編集)、Science Forum. (東京) p172-175, 2006.

26) 下方浩史: 第8章 栄養疫学. ウエルネス栄養疫学改訂第7版 (沖増 哲編), 医歯薬出版、東京 (印刷中) ..

27) 下方浩史: EURODEM. 老年期痴呆ナビゲーター (平井俊策監修)、p74-75, メディカルレビュー社、東京、2006.

2. 学会発表

1) Kozakai R, Kitamura I, Koda M, Doyo W, Ando F, Shimokata H: The relationship between body composition and physical

activity in Japanese middle-aged and elderly.

Sixth International Conference on Dietary Assessment Methods. Copenhagen, April 27-29, 2006.

2) Imai T, Nakamura M, Ando F, Shimokata H: Nutrient assessment of dietary supplement and medicine (prescription and non-prescription), The sixth international conference on dietary assessment methods. Copenhagen, Denmark, April 29, 2006.

3) Ando F, Kitamura I, Kozakai R, Imai T, Shimokata H: Impact of Obesity-related Factors on Urinary Incontinence in the Middle-aged and Elderly Women. The 6th International Conference on Dietary Assessment Methods. Copenhagen, Denmark, April 29, 2006.

4) 下方浩史: 栄養疫学の手法を用いた根拠の蓄積と栄養教育への応用. シンポジウム7 人間栄養学による根拠と栄養教育への応用. 第60回日本栄養・食糧学会、静岡、2006年5月21日.

5) 下方浩史: 食生活と長寿. 市民公開シンポジウム 高齢者の健康と食. 第48回日本老年医学会総会. 金沢. 2006年6月7日.

6) 小坂井留美, 北村伊都子, 甲田道子, 道用亘, 安藤富士子, 下方浩史 (疫学研究部) 中高年者における筋量と脂肪量による体格分類と身体活動量との関連. 第48回日本老年医学会総会. 金沢. 2006年6月8日.

7) 安藤富士子, 福川康之, 中村美詠子, 下方浩史 (疫学研究部) 大豆由来イソフラボン摂取量と認知機能との関連-横断的検討-. 第48回日本老年医学会総会. 金

沢. 2006年6月9日.

8) 北村伊都子、小坂井留美、甲田道子、安藤富士子、下方浩史(疫学研究部) 中高年者の身体組成とサルコペニアの分布についての横断的検討. 第48回日本老年医学会総会. 金沢. 2006年6月7日.

9) 中村美詠子、安藤富士子、下方浩史(疫学研究部) 栄養と骨密度との関連に及ぼすInterleukin-6遺伝子多型の影響. 第48回日本老年医学会総会. 金沢. 2006年6月8日.

10) 道用亘、小坂井留美、安藤富士子、下方浩史(疫学研究部) 中高年者における歩行中の両脚支持時間と床反力ピーク値との関連. 第48回日本老年医学会総会. 金沢. 2006年6月9日.

11) 松井康素、竹村真理枝、原田敦、安藤富士子、下方浩史: 地域在住中高年者の骨密度に関する縦断的研究-(2)-骨塩量、計測面積変化の分けての解析. 第24回日本骨代謝学会学術集会、東京、2006年7月8日.

12) 竹村真理枝、松井康素、原田敦、安藤富士子、下方浩史: 地域在住中高年者の骨密度に関する縦断的研究-(1)-. 第24回日本骨代謝学会学術集会、東京、2006年7月6日.

13) 葛谷雅文、安藤富士子、井口昭久、下方浩史: メタボリックシンドローム発症率の加齢変化ならびに過去16年間の発症率の動向-10万人の16年間の縦断的解析結果から. シンポジウム3 メタボリックシンドローム: 診断基準から1年間を経過して. 第38回日本動脈硬化学会. 東京、2006年7月13日. 抄録集 126.

14) 下方浩史: 健康長寿のための実践活

動. 特別講演第52回東海公衆衛生学会学術大会. 大府. 2006年7月22日.

15) Shimokata H: Long-term longitudinal studies. Japan International Cooperation Agency (JICA) lecture, Obu, Aug 22, 2006.

16) Kitamura I, Koda M, Ando F, Shimokata H Associations of serum testosterone with obesity and insulin resistance in the middle-aged and elderly Japanese men. The 10th International Congress on Obesity. Sydney, Australia, September 7, 2006.

17) Koda M, Kitamura I, Imai M, Ando F, Shimokata H, Miyasaka K, Funakoshi A: The polymorphisms in cholecystokinin 1 receptor was associated with midlife weight gain in women. The 10th International Congress on Obesity. Sydney, Australia, September 7, 2006.

18) 西田裕紀子、福川康之、丹下智香子、安藤富士子、下方浩史: 地域在住中高年男性の認知機能と喫煙習慣に関する縦断的検討. 第17回日本老年医学会東海地方会、愛知、2006年9月9日.

19) 竹村真理枝、松井康素、原田敦、安藤富士子、下方浩史: 地域在住中高年者の骨密度に関する縦断研究(6年間). 第17回日本老年医学会東海地方会、愛知、2006年9月9日.

20) 西田裕紀子、新野直明、福川康之、安藤富士子、下方浩史: 地域在住高齢者の転倒恐怖感とQuality of lifeに関する疫学研究. 転倒予防医学研究会第3回学術集会、東京、2006年10月1日.

21) 竹村真理枝、松井康素、原田敦、安藤富士子、下方浩史: 地域在住中高年者の骨代謝マーカーによる骨量減少/骨粗鬆

症予測. 第8回日本骨粗鬆症学会、東京、2006年10月13日

22) 松井康素、竹村真里枝、原田敦、安藤富士子、下方浩史：血清脂質と骨密度との関係の検討. 第8回日本骨粗鬆症学会、東京、2006年10月13日

23) 丹下智香子、西田裕紀子、福川康之、安藤富士子、下方浩史：成人中・後期における死に対する態度(7). 日本心理学会第70回大会. 福岡、2006年11月3日

24) 福川康之、新野直明、西田裕紀子、丹下智香子、安藤富士子、下方浩史：運動介入プログラムの実践による地域高齢者の転倒予防と心身機能の維持に関する研究. 日本心理学会第70回大会. 福岡、2006年11月3日

25) 安藤富士子、北村伊都子、甲田道子、大藏倫博、下方浩史：一般地域住民における腹部肥満感受性因子の網羅的検討. 第13回日本未病システム学会学術集会. 東京、2006年12月2日

26) 下方浩史、安藤富士子、北村伊都子、甲田道子、大藏倫博：加齢とメタボリックシンドローム—年齢別にみたメタボリックシンドロームのウエスト基準値の妥当性—. 第13回日本未病システム学会学術集会. 東京、2006年12月2日

27) 西田裕紀子、丹下智香子、福川康之、安藤富士子、下方浩史：地域在住中高年者・高齢者

のエピソード記憶に関する横断的検討.

第13回日本未病システム学会学術集会. 東京、2006年12月2日

28) 杉浦彩子、内田育恵、中島 務、安藤富士子、下方浩史(疫学研究部) 脳梗塞の耳鳴に及ぼす影響. 第127回日耳鼻東海地方部会連合講演会. 2006年12月10日.

29) 小坂井留美、北村伊都子、道用亘、金興烈、甲田道子、安藤富士子、下方浩史(疫学研究部) 中高年者における加齢に伴う筋力低下と筋量および脂肪量との関連—Sarcopenia指標の作成に向けた基礎的検討II—. 第17回日本疫学会. 2007年1月26日.

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1. 内臓脂肪面積と身体活動・体力の関連

Spearman 相関係数 (年齢で調整)

	男性 (n=971)	女性 (n=904)
長座位前屈(cm)	-0.193 ***	-0.080 *
全身反応時間(sec)	0.064 *	0.024
上体起こし(回/30sec)	-0.084 **	-0.177 ***
膝伸展筋力(kg)	0.163 ***	0.189 ***
握力(kg)	0.078 *	0.135 ***
脚伸展パワー(W)	0.118 ***	0.091 **
重心動揺閉眼面積(cm ²)	0.154 ***	0.182 ***
平均歩数(steps/day)	-0.121 ***	-0.094 **
余暇身体活動量(METS・min/yr)	0.015	-0.035
総身体活動量(METS・min/yr)	-0.133 ***	-0.049

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

表 2. 内臓脂肪面積と食品摂取量 Spearman 相関係数

	男性	女性
穀類		
いも及びでん粉類		
砂糖及び甘味類		
豆類		
種実類		
野菜類 その他		
野菜類 緑黄色野菜		
果実類		
きのこ類		
藻類		
魚介類	+	
肉類	+	+
卵類	++	
乳類		-
油脂類		
菓子類		
嗜好飲料類		
調味香辛料		

年齢・エネルギー摂取量で調整

正の偏相関 + $p < 0.05$ ++ $p < 0.01$ +++ $p < 0.001$

負の偏相関 - $p < 0.05$ -- $p < 0.01$ --- $p < 0.001$

表 3. 内臓脂肪面積と栄養素摂取量 Spearman 相関係数

	男性	女性
エネルギー		
水分		
たんぱく質	++	
脂質		
炭水化物	---	
灰分		
ナトリウム		
カリウム		
カルシウム		--
マグネシウム		
リン		
鉄		
亜鉛		
銅		
マンガン		
レチノール		
αカロテン		
βカロテン	-	
クリプトキサンチン		
βカロテン当量		
レチノール当量		
ビタミンD		
αトコフェロール		
βトコフェロール		
γトコフェロール		
δトコフェロール		
トコフェロール当量		
ビタミンK		
ビタミンB1		

年齢・エネルギー摂取量で調整

正の偏相関 + p<0.05 ++ p<0.01 +++p<0.001

負の偏相関 - p<0.05 -- p<0.01 ---p<0.001

表 3. 内臓脂肪面積と栄養素摂取量 Spearman 相関係数 (つづき)

	男性	女性
ビタミンB2		
ナイアシン		
ビタミンB6		
ビタミンB12		
葉酸		
パントテン酸		
ビタミンC		
飽和脂肪酸		
一価不飽和脂肪酸		
多価不飽和脂肪酸	++	
コレステロール	++	
食物繊維水溶性	-	
食物繊維不溶性	-	
食物繊維総量	-	
食塩		
N量	+	
イソロイシン	+++	
ロイシン	++	
リジン	++	
メチオニン	++	
シスチン	+++	
含硫アミノ酸合計	++	
フェニルアラニン	++	
チロシン	++	
芳香族アミノ酸	++	
スレオニン	++	
トリプトファン	++	
バリン	++	
ヒスチジン	+	

年齢・エネルギー摂取量で調整

正の偏相関 + p<0.05 ++ p<0.01 +++p<0.001

負の偏相関 - p<0.05 -- p<0.01 ---p<0.001

表 3. 内臓脂肪面積と栄養素摂取量 Spearman 相関係数 (つづき)

	男性	女性
アルギニン	+++	
アラニン	++	
アスパラギン酸	++	
グルタミン酸	+	
グリシン	++	
プロリン		
セリン	+++	
脂肪酸総量		
飽和脂肪酸量		
一価不飽和		
多価不飽和	++	
不飽和	+	
n-6 系多価不飽和	++	
n-3 系多価不飽和		
酪酸		--
ヘキサン酸		--
ヘプタン酸		--
オクタン酸		----
デカン酸		--
ラウリン酸		----
トリデカン酸		--
ミリスチン酸		--
ペンタデカン酸		--
ヘンタデカン酸(ant)		--
パルミチン酸		
パルミチン酸(iso)		--
ヘプタデカン酸		
ヘプタデカン酸(ant)		--
ステアリン酸		

年齢・エネルギー摂取量で調整

正の偏相関 + p<0.05 ++ p<0.01 +++p<0.001

負の偏相関 - p<0.05 -- p<0.01 ---p<0.001

表 3. 内臓脂肪面積と栄養素摂取量 Spearman 相関係数 (つづき)

	男性	女性
アラキジン酸		
ヘン酸		
リグノセリン酸		
デセン酸		--
ミリストレイン酸		--
ペンタデセン酸		
パルミトレイン酸		
ヘプタデセン酸		
オレイン酸		
イコセン酸		
ドコセン酸		
テトラコセン酸		
ヘキサデカジエン酸		
ヘキサデカトリエン酸		
ヘキサデカテトラエン酸		
リノール酸	++	
α-リノレン酸		
γ-リノレン酸		
オクタデカテトラエン酸		
イコサジエン酸	+	++
イコサトリエン酸	+	
イコサテトラエン酸		
アラキトン酸	+	
イコサペンタエン酸		
ヘンイコサペンタエン酸		
ドコサジエン酸		
ドコサテトラエン酸	+	+
ドコサペンタエン酸 n-3		

年齢・エネルギー摂取量で調整

正の偏相関 + p<0.05 ++ p<0.01 +++p<0.001

負の偏相関 - p<0.05 -- p<0.01 ---p<0.001

表 3. 内臓脂肪面積と栄養素摂取量 Spearman 相関係数 (つづき)

	男性	女性
ドコサヘンタエン酸 n-6		
ドコサヘキサエン酸		
アルコール	+	

年齢・エネルギー摂取量で調整

正の偏相関 + $p < 0.05$ ++ $p < 0.01$ +++ $p < 0.001$

負の偏相関 - $p < 0.05$ -- $p < 0.01$ --- $p < 0.001$

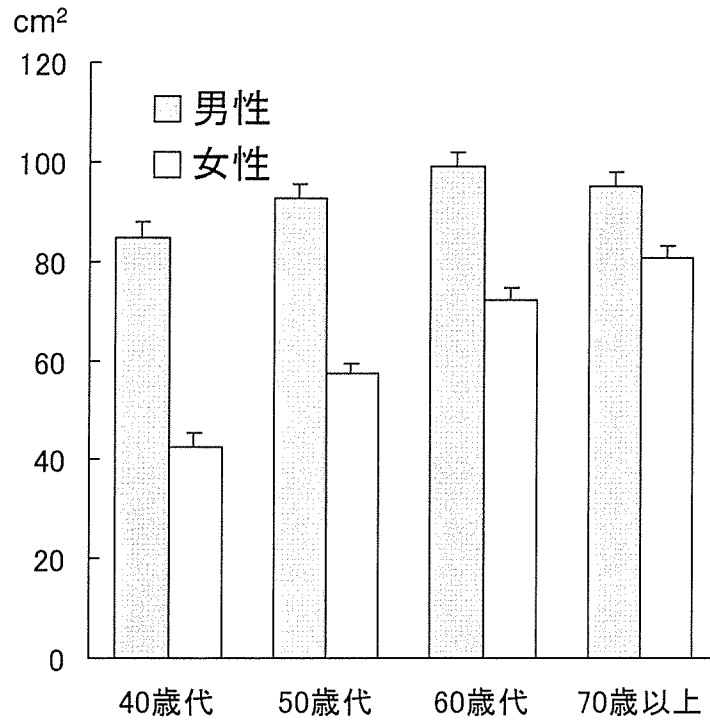


図1. 性別、年齢別にみた内臓脂肪面積 p trend 男女ともに $p < 0.0001$

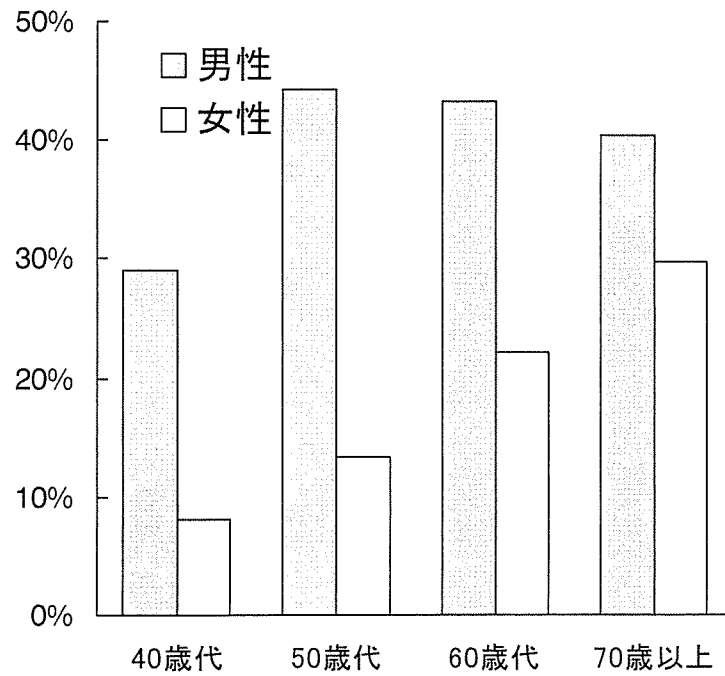


図2. 内臓脂肪面積が 100cm^2 以上の者の割合 p trend 女性 $p < 0.0001$

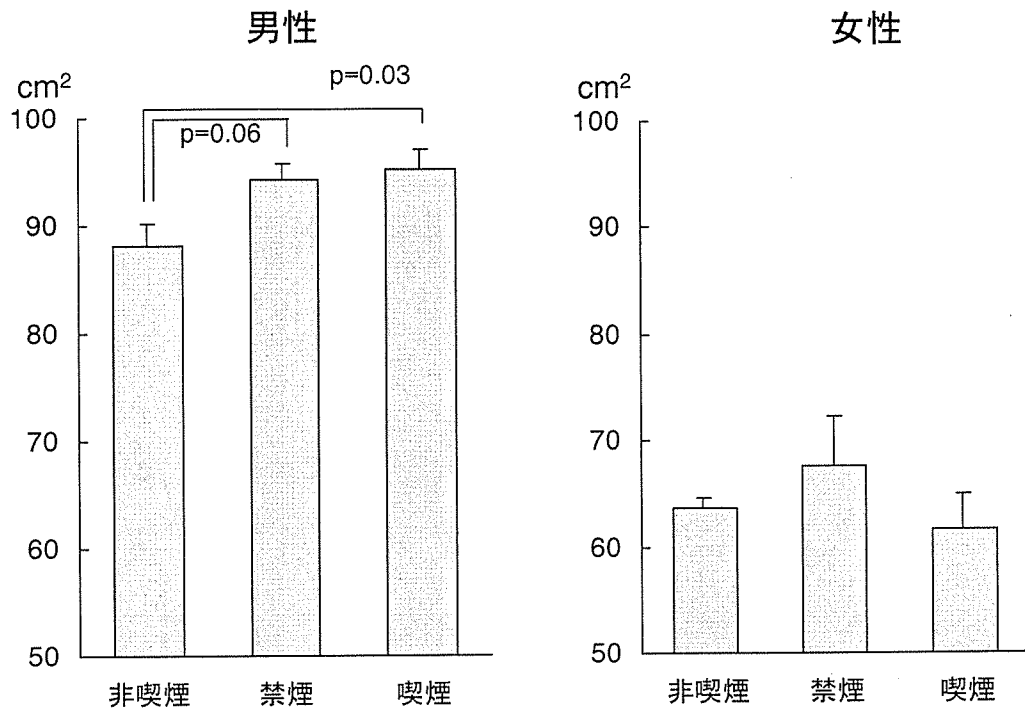


図 3. 喫煙習慣と内臓脂肪面積. 年齢・BMI で調整

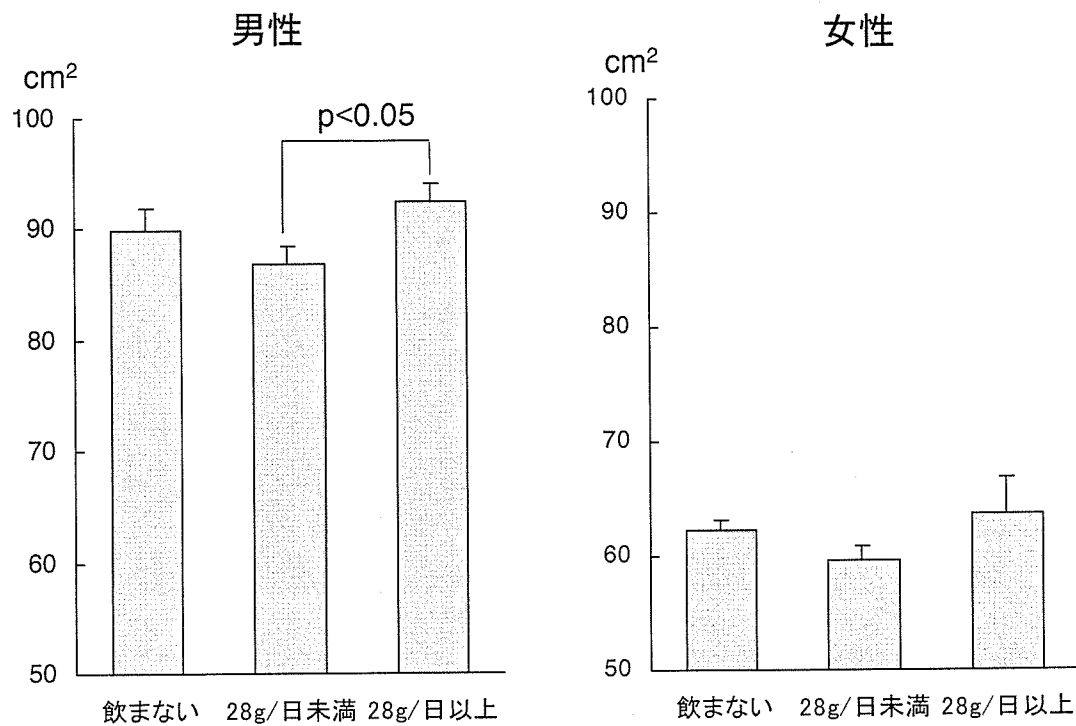


図 4. 飲酒習慣と内臓脂肪面積. 年齢・BMI で調整

安静時代謝 (kcal/kg)

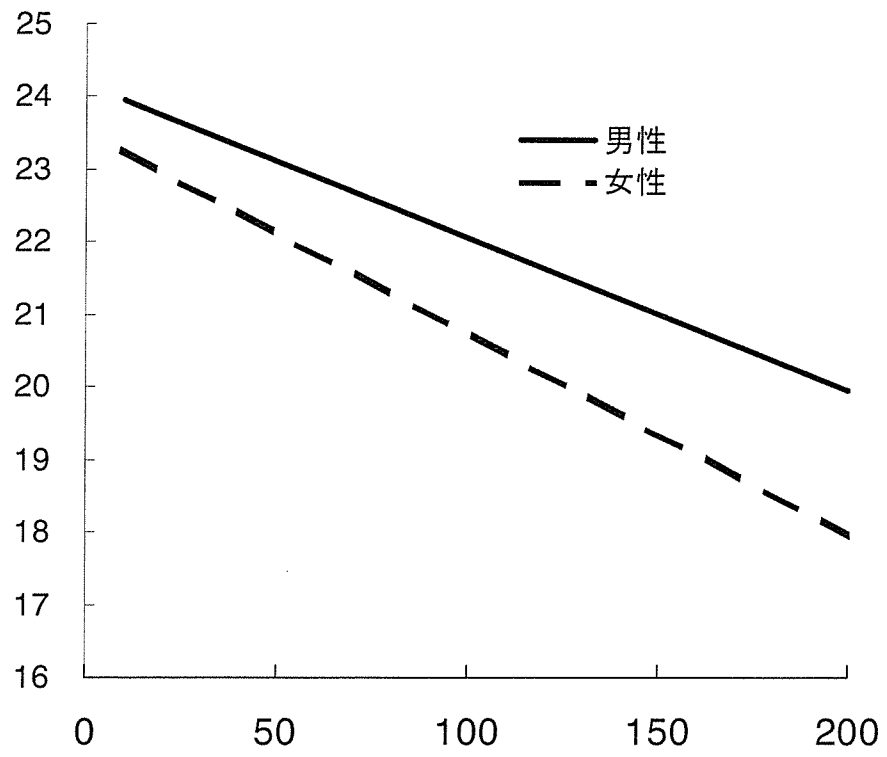


図5. 内臓脂肪面積と安静時代謝. 年齢で調整

分担研究報告書

一般住民における内臓肥満感受性遺伝子多型の同定

分担研究者 安藤 富士子

国立長寿医療センター疫学研究部長期縦断疫学研究室長

研究要旨 「老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)」の第1次、第2次調査にともに参加した地域在住中高年者 1813 人を対象として、腹囲(ウエスト周囲径)および臍高内臓脂肪面積を指標とした内臓肥満と老化・老年病関連候補遺伝子多型 126 種との関係を網羅的に検討した。男女別、閉経の有無別に年齢を調整して検討した結果、24 種の遺伝子多型が腹囲(ウエスト周囲径)あるいは臍高内臓脂肪面積と関連しており、そのうち 8 種の遺伝子多型で、腹囲(ウエスト周囲径)あるいは臍高内臓脂肪面積で判定した内臓肥満との関係が認められた。ミトコンドリア遺伝子多型の 1 つである Mt15497 の A allele を有する群では、G allele を有する群に比較して、男性では Odds 比が 2.030(95%信頼区間 1.025 - 4.023)、女性では 3.061 (1.059-8.846)、閉経女性では 3.973 (1.269-12.436)と有意に内臓肥満を示すリスクが高かった。腹囲(ウエスト周囲径)あるいは臍高内臓脂肪面積に対しては BMI と 35 種の遺伝子多型との間に有意な交互作用が確認され、BMI の上昇に伴う内臓肥満の出現は遺伝子多型によって異なる可能性が示唆された。

A. 研究目的

内臓肥満はメタボリックシンドロームの源流にある病態として近年注目されている。メタボリックシンドロームに関連する病態である、肥満、高脂血症、高血圧症、耐糖能異常はいずれも多因子疾患と考えられており、多くの遺伝子多型との関係が内外で報告されているが、一定した見解はまだ得られていない。これは多因子疾患の発症には遺伝的要因と環境要因が複雑に関係し合っていることが一因になっていると考えられる。

本研究では、日本人の内臓肥満に影響を与えている遺伝子多型を網羅的に検索することを目的とし、NILS-LSA で測定されている、老化・老年病関連候補遺伝子多型 145 種の中で解析可能な分布を示した 126 遺伝子多型について内臓肥満との関係を網羅的に検討した。

B. 研究方法

1. 対象

対象は国立長寿医療センターで行われている「老化に関する長期縦断疫学調査 (NILS-LSA)」の第 1 次、第 2 次調査に共に参加した、地域在住中高年男女 1813 人(第 2 次調査時年齢 42-82 歳、平均年齢 60.5 ± 10.6 歳、男性 944 人、女性 869 人)である。NILS-LSA の対象者は愛知県大府市および知多郡東浦町の調査開始時 40 歳～79 歳の住民から性・年齢層化無作為抽出で選ばれている。

2. 内臓肥満指標

第 2 次調査で測定した以下の項目を用いた。

[内臓脂肪面積 (WCT)(cm²)]

腹部 CT(Shimazu SCT-6800TX)により、臥位での臍レベルでの断面を撮影し、FatScan N2 system により、皮下脂肪領域面積および腹腔内脂肪面積(内臓脂肪面積)を計測した。

[ウエスト周囲径 (WC)(cm)]

前日午後 9 時より夕食で調査当日午前中に測定した肋骨弓下縁と腸骨稜上縁の中間地点での胴周囲径をウエスト周囲径とした。

[CT 判定での内臓肥満 (WCT-J) (有/無)]

内臓脂肪面積 ≥ 100cm²

[ウエスト周囲径判定での内臓肥満 (WC-J)

(有/無)]

ウエスト周囲径 ≥ 85cm (男性)

90cm (女性)

(日本人におけるメタボリックシンドローム診断基準に準ずる)

3. 遺伝子多型

第 1 次調査時に EDTA 採血血漿から分離凍結保存された DNA を用い、蛍光法によ

るアレル特異 DNA プライマー測定システム (東洋紡) を用いてタイピングを行った。本研究の解析時までには NILS-LSA でタイピングが終了した老化・老年病関連候補遺伝子多型 145 種の中で解析に必要な多型の分布が得られた 126 種の遺伝多型について内臓肥満指標との関連を検討した(表 1)。各遺伝子多型の中で頻度が高い allele のホモ群を「野生型」とし、頻度の低い allele とのヘテロ群・頻度の低い allele のホモ群を合わせた、「ヘテロ・ホモ変異型」との 2 群間で内臓肥満指標について比較検討した。

4. 解析方法

統計解析には SAS 8.2 (proc glm, proc logistic) を用い、p < 0.05 を統計的有意とした。

(1) 年齢を調整したモデル(モデル 1)

内臓脂肪面積(WCT)、ウエスト周囲径(WC)と遺伝子多型との関係を年齢を調整して、性別、女性ではさらに閉経の有無別で一般線形モデルを用いて検討した。

腹部肥満指標との有意な関連があった遺伝子多型についてはさらに年齢を調整した多重ロジスティック回帰モデルを用い、遺伝子多型により、腹部肥満(WCT-J, WC-J)のリスクが上昇するか検討した。

(2) 年齢・BMI を調整したモデル(モデル 2)

腹部肥満に特異的な遺伝子多型を抽出するために、モデル 1 と同様の分析を BMI をさらに調整しておこなった。

(3) BMI と遺伝子多型との交互作用の検討

内臓肥満に特異的な遺伝子多型があれば、BMI と内臓肥満との関係には遺伝子多型の交互作用があると考えられる。そこで一般線形モデルで内臓脂肪面積(WCT)、ウエスト周囲径(WC)を目的変数に、遺伝子多

型、BMI、遺伝子多型とBMIとの交互作用を説明変数に、年齢を調整変数にして、BMIと遺伝子多型が腹部肥満に及ぼす影響に交互作用が認められるかどうかを検討した。(倫理面への配慮)

本研究は、「疫学研究における倫理指針」ならびに「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守し、国立長寿医療センターにおける倫理委員会での研究実施の承認を受けた上で実施し、対象者全員からインフォームドコンセントを得ている。

C. 研究結果

(1) 年齢を調整したモデル(モデル 1)

126種の遺伝子多型と内臓脂肪面積(WCT)、ウエスト周囲径(WC)との関係を年齢を調整した一般線型モデルで検討した結果、24種の遺伝子多型で内臓脂肪面積(WCT) and/or ウエスト周囲径(WC)が多型により有意に異なった(表 2, 図1)。

この24種の遺伝子多型と内臓肥満(WCT-J, WC-J)の有無との関係を多重ロジスティックモデルで検討した結果、8種の遺伝子多型では内臓肥満のリスクが遺伝子多型によって増大することが示された(表 3, 図 2)。

(2) 年齢・BMIを調整したモデル(モデル 2)

体格・肥満の影響を除き、内臓肥満により特異的な遺伝子多型を抽出するために、モデル1と同様な分析をBMIでの調整を加えて行った。

内臓脂肪面積(WCT)、ウエスト周囲径(WC)と遺伝子多型との関係を一般線形モデルで年齢・BMIを調整して、性別、女性ではさらに閉経の有無別で検討した結果、38遺伝子多型で内臓脂肪面(WCT) and/or ウエスト周囲径(WC)が有意に異なっていた(表

4)。

有意な関連があった遺伝子多型については年齢・BMIを調整した多重ロジスティック回帰モデルを用い、遺伝子多型により、腹部肥満(WCT-J, WC-J)のリスクが上昇するか検討した(表 5)。

(3) BMIと遺伝子多型との交互作用の検討

モデル1で内臓肥満指標との関連を示したMt15497(女性、閉経女性)、モデル2で内臓肥満に特異的な関係を示したABCA(女性)、TGF1(女性)など35種の遺伝子多型がBMIとの間での交互作用を示した(表 6, 図 3)。

D. 考察

老化・老年病関連候補遺伝子多型126種と地域在住中高年者の腹部肥満との関係について網羅的に検討した。肥満も含めた指標として内臓肥満を考えた場合(モデル1)、ミトコンドリア遺伝子多型 15497のA alleleを有する群ではG alleleを有する群と比較して男性で約2倍、女性で3倍、閉経女性では4倍、ウエスト周囲径で判定した内臓肥満となりやすいことが示された。その他に男性ではKLOT、MAOB、NOSID、UCP1、女性ではADR、CYP17、GNBの遺伝子多型で内臓肥満を示す危険性が異なる可能性が示された。

一方、BMIで調整することによって、肥満の影響を排除し、「肥満と独立した危険因子としての内臓肥満」関連遺伝子の検索を試みたところ(モデル 2)、モデル1とは大きく異なった結果が得られた。特にミトコンドリア遺伝子多型 15497についてはA alleleを有する群ではG alleleを有する群に比べて内臓肥満を示すリスクが1/50という、モデル1とま

まったく逆転した結果が得られた。遺伝子多型の内臓肥満に対する寄与率が低値である一方で、BMIと内臓肥満との関係は極めて密接であり、BMIで調整することによって遺伝子多型と内臓肥満との関係の検定が不安定になった可能性がある。NCEP ATP-IIIの基準でも我が国のメタボリックシンドロームの基準でも体格(BMI)については考慮されおらず、ウエスト周囲径 and/or 内臓脂肪面積が「肥満のリスクも含んだ上での内臓肥満指標」として用いられている。

今後、本研究班で「肥満のリスクも含んだ上での内臓肥満指標」としてのウエスト周囲径 and/or 内臓脂肪面積を用いるのか、BMIを調整して「体格・肥満から独立した危険因子としての内臓肥満」について検討するのか、目的をより明確化する必要がある。

E. 結論

地域在住中高年男女 1813 人について内臓肥満と老化・老年病関連候補遺伝子多型 126種との関係を網羅的に検討した。性、閉経の有無で内臓肥満に関連する遺伝子多型は異なったが、複数の遺伝子多型で内臓肥満との関係が認められた。

また、内臓肥満とBMIとの間には遺伝子多型による交互作用が認められ、同じ性、年齢、BMIでも遺伝子多型によって内臓肥満を起こしやすくなる危険性があることが明らかになった。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H: Effect of smoking habit on age-related changes in serum lipids: cross-sectional

and longitudinal analysis in a Japanese large cohort. *Atherosclerosis* 185(1); 183-199, 2006.

Suzuki Y, Ando F, Ohsawa I, Shimokata H, Ohta S: Association of alcohol dehydrogenase 2*1 allele with liver damage and insulin concentration in the Japanese. *J Hum Genet* 51(1); 31-37, 2006.

今井具子, 安藤富士子, 新野直明, 下方浩史: 四訂および五訂日本食品標準成分表を用いて算出した栄養素等摂取量推定値の比較. *日本栄養・食糧学会誌*. 59(1):21-29, 2006.

Ishida S, Funakoshi A, Miyasaka K, Shimokata H, Ando F, Taguchi S: Association of SH-2 containing Inositol 5'-phosphatase 2 gene polymorphisms and hyperglycemia. *Pancreas*. 33:63-67, 2006.

Imai T, Nakamura M, Ando F, Shimokata H: Dietary supplement use by community-living population in Japan: Data from the National Institute for Longevity Sciences Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA) *J. Epidemiol*, 16,249-260, 2006

Kozakai R, Doyo W, Ando F, Shimokata H: Age-related changes of postural stability and physical function in middle-aged and elderly Japanese *Japanese Journal of Physical Fitness and Sports Medicine*, 55(Suppl), S227-230, 2006.

安藤富士子、北村伊都子、甲田道子、大藏倫博、下方浩史：一般地域住民における腹部肥満感受性因子の網羅的検討。日本未病システム学会誌 (in press).

下方浩史、安藤富士子、北村伊都子、甲田道子、大藏倫博：加齢とメタボリックシンドローム－年齢別にみたメタボリックシンドロームのウエスト基準値の妥当性－。日本未病システム学会誌 (in press).

2. 学会発表

Ando F, Kitamura I, Kozakai R, Imai T, Shimokata H: Impact of Obesity-related Factors on Urinary Incontinence in the Middle-aged and Elderly Women. The 6th International Conference on Dietary Assessment Methods, 2006. 4. 29. Copenhagen, Denmark.

Imai T, Nakamura M, Ando F, Shimokata H: Nutrient assessment of dietary supplement and medicine (prescription and non-prescription), The sixth international conference on dietary assessment methods, 2006. 4. 27. Copenhagen, Denmark.

Kozakai R, Kitamura I, Koda M, Doyo W, Ando F, Shimokata H: The relationship between body composition and physical activity in Japanese middle-aged and elderly. Sixth International Conference on

Dietary Assessment Methods. Copenhagen, April 29, 2006.

小坂井留美、北村伊都子、甲田道子、道用亘、安藤富士子、下方浩史：中高年者における筋量と脂肪量による体格分類と身体活動量との関連。第48回日本老年医学会総会。金沢。2006年6月8日。

北村伊都子、小坂井留美、甲田道子、安藤富士子、下方浩史：中高年者の身体組成とサルコペニアの分布についての横断的検討。第48回日本老年医学会総会。金沢。2006年6月7日。

葛谷雅文、安藤富士子、井口昭久、下方浩史：メタボリックシンドローム発症率の加齢変化ならびに過去16年間の発症率の動向：-10万人の16年間の縦断的解析結果から-。シンポジウム3。メタボリックシンドローム：診療基準から1年を経過して。第38回日本動脈硬化学会総会、東京、2006年7月13日。

Kitamura I, Koda M, Ando F, Shimokata H: Associations of serum testosterone with obesity and insulin resistance in the middle-aged and elderly Japanese men. The 10th International Congress on Obesity. Sydney, Australia, September 7, 2006.

Koda M, Kitamura I, Imai M, Ando F, Shimokata H, Miyasaka K, Funakoshi A: The polymorphisms in