

表 1. 被験者の身体的特性
Table 1. Physical characteristics of subjects.

	Men		Women	
	Group M	Group N	Group MP	Group N
n	24	61	34	237
Age (yrs)	53.0±14.2	46.5±14.0	55.0±14.8	44.5±15.0
BMI (kg/m ²)	29.3±5.5	24.5±3.0 ***	26.4±3.4	22.1±2.8 ***
Waist (cm)	99.3±11.6	84.8±9.0 ***	97.4±8.4	77.7±7.6 ***
SBP (mmHg)	130.9±20.2	118.4±14.8**	122.2±23.1	115.4±14.7*
DBP (mmHg)	84.0±10.2	74.3±10.6***	78.9±11.5	71.4±10.0***
TG (mg/dl)	190.3±76.9	122.5±74.5***	178.7±94.2	112.4±71.6***
HDLc (mg/dl)	49.1±11.7	55.6±12.2*	57.2±16.0	65.7±15.4**
FPG (mg/dl)	109.0±21.4	93.9±11.3***	121.2±56.0	93.5±11.2***
Abdominal obesity (%)	100.0	42.6	100.0	5.5
High blood pressure (%)	79.2	21.3	44.1	20.3
High TG (%)	79.2	26.2	55.9	25.7
High blood glucose (%)	37.5	4.9	32.4	5.5
Low HDLC (%)	25.0	8.2	11.8	0.8

* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001, Significant difference in the group M or MP.

表 2. 身体組成と筋機能
Table 2. Body composition and muscle function.

		Men		Women	
		Group M	Group N	Group MP	Group N
% body fat (%)		27.0±4.5	19.6±5.2 ***	34.8±22.4	28.7±5.4 ***
Fat mass (kg)	Total	23.8±8.7	14.1±5.1 ***	22.4±5.2	15.8±4.5 ***
	Trunk	13.6±5.0	7.3±3.2	12.6±3.3	7.7±4.4 ***
LSTM (kg)	Total	56.3±11.6	50.9±7.0	36.5±4.7	33.9±5.1 **
	Arm	6.2±1.7	5.9±1.1	3.4±0.5	3.2±0.4 *
	Trunk	30.0±5.8	26.8±3.6 **	20.4±2.7	18.5±2.1 ***
	Leg	20.1±4.4	18.1±2.8 *	12.6±1.8	12.1±3.7
VO _{2max} (ml/kg/min)		30.0±4.1*	35.4±5.7	25.2±5.5*	30.3±5.4
HGS (kg/kg)		0.50±0.08	0.62±0.11***	0.41±0.08	0.49±0.10***
LEP (Watt/kg)		19.2±5.4	22.9±6.9 *	12.0±4.3	13.7±4.0 *

* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001, Significant difference in the group M or MP.

HGS; handgrip strength, LEP; leg extension power.

取量は、男女とも、N群（男性 35.4±5.7ml/kg/min, 女性 30.3±5.4ml/kg/min）より有意に低い値を示した（p<0.05）。DXA法による体幹部LSTMは、男女とも、M群（30.0±5.8kg）およびMP群（20.4±2.7kg）がN群（男性 26.8±3.6kg, 女性 18.5±2.1kg）より有意に高い値を示

した（p<0.01）。脚伸展パワーおよび握力は、絶対値では2群間で差が見られなかったが、体重あたりでは男女とも、M群およびMP群がN群より有意に高い値を示した（p<0.05）。最大酸素摂取量は、男性ではMSのリスクファクターが3つ重積した場合に有意に減少し（34.2±4.4ml/kg/

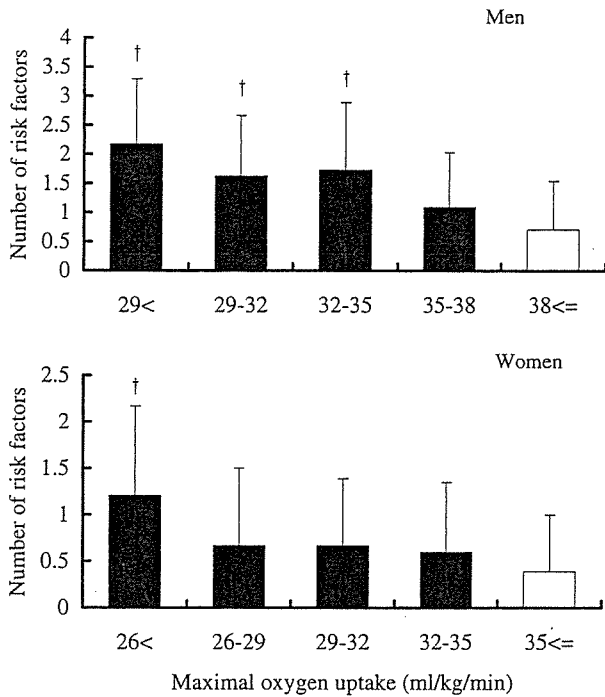


図2. 最大酸素摂取量とメタボリックシンドロームのリスクファクター保有数

Fig.2. Maximal oxygen uptake and the number of risk factors of the metabolic syndrome.

When the maximal oxygen uptake was less than 35 ml/kg/min in men and 26 ml/kg/min in women, the number of risk factors of metabolic syndrome was significantly increased than the most high fit group ($p < 0.05$).

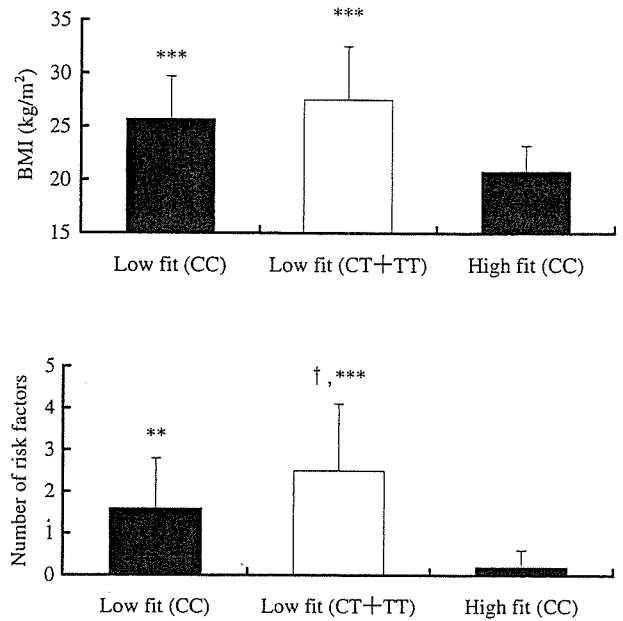


図3. 有酸素能力と肥満関連遺伝子 (PPARG)、BMI、およびメタボリックシンドロームのリスクファクター保有数

Fig.3. Cardiorespiratory fitness, obese-related gene (PPARG), BMI, and the risk factors of the metabolic syndrome.

** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, Significant difference in the high fit group. † $p < 0.05$, Significant difference in the low fit group (CC).

表3. 肥満関連遺伝子の遺伝子多型頻度とメタボリックシンドローム

Table 3. Genotype frequency of Obese-related gene and metabolic syndrome.

			Group M and MP	Group N
ADRB3	T64A	TT (n=49)	23 (40%)	26 (45%)
		TA+AA (n=9)	1 (2%)	8 (14%)
			p=0.629	
PPARG	C1431T	CC (n=44)	14 (23%)	30 (50%)
		CT+TT (n=16)	10 (17%)	6 (10%)
			p=0.049	
UCP1	A3826G	AA (n=18)	7 (12%)	11 (19%)
		AG (n=26)	14 (24%)	12 (20%)
		GG (n=15)	3 (5%)	12 (20%)
			p=0.133	
FABP2	A54T	AA (n=24)	7 (12%)	17 (29%)
		AT (n=23)	11 (19%)	12 (20%)
		TT (n=12)	6 (10%)	6 (10%)
			p=0.486	

Data shown are counts with percentage in parentheses. Frequencies of genotype was compared between metabolic syndrome and normal subjects by χ^2 .

表 4. 肥満関連遺伝子多型と身体的特性およびメタボリックシンドロームのリスクファクター
 Table 4. Physical characteristics and the risk factors of the metabolic syndrome when classified in accordance with their genotype of ADRB3, PPARG, UCPI, and FABP2.

	ADRB3			PPARG			UCPI			FABP2		
	T64A			C1431T			A3826G			A54T		
	TT	TA+AA	CC	CT+TT	AA	AG	GG	AA	AT	TT		
n	49	9	44	16	18	26	15	24	23	12		
BMI (kg/m ²)	24.7±4.3	24.6±4.1	23.9±3.9	27.2±4.3 **	23.7±3.7	25.5±4.1	24.9±5.1	25.3±4.5	24.0±3.5	25.1±5.1		
Waist (cm)	87.2±12.5	83.8±11.4	84.3±12.0	94.8±10.1 **	83.8±10.6	90.3±12.0	85.0±14.4	88.9±13.3	85.6±10.8	85.8±14.0		
%body fat (%)	25.1±6.5	23.5±8.2	24.3±6.6	26.9±6.7	24.6±5.7	25.2±7.5	24.8±6.7	26.1±6.6	23.6±7.4	25.1±5.5		
Trunk fat mass (kg)	9.3±4.6	6.6±3.0	8.4±4.2	11.2±4.6 *	8.0±3.5	9.9±4.6	8.8±5.3	9.5±4.8	8.2±4.0	9.1±4.9		
Trunk LSTM (kg)	24.8±4.8	23.4±4.4	24.0±4.4	27.1±4.9 *	24.0±4.2	25.6±4.9	24.0±5.0	24.7±5.0	24.1±4.2	25.5±5.3		
SBP (mmHg)	119.6±16.3	116.3±11.4	117.8±15.4	122.5±15.2	119.6±20.4	122.3±13.6	113.2±10.0	119.8±13.9	116.9±15.7	122.3±18.5		
DBP (mmHg)	77.0±11.9	73.6±11.5	75.3±12.8	79.0±8.1	79.2±14.1	77.7±11.2	71.1±7.6	73.7±9.2	80.3±14.1	74.8±9.8		
TG (mg/dl)	135.3±80.1	127.4±72.5	119.2±70.6	170.3±85.4 *	123.2±70.7	158.1±82.8	104.7±67.5 †	131.4±58.4	141.3±97.9	124.7±72.8		
HDL-C (mg/dl)	51.9±12.1	65.0±15.2	55.7±13.7	48.2±10.5	53.3±12.4	55.0±14.7	52.3±12.6	52.8±17.0	55.2±10.0	52.9±11.2		
FPG (mg/dl)	103.2±30.2	94.0±5.0	99.2±28.3	107.2±25.9	98.6±20.4	104.3±36.2	100.7±18.3	95.3±7.5	105.6±37.9	106.8±30.6		
Number of risk factors	1.8±1.4	1.0±1.1	1.4±1.3	2.3±1.4 *	1.6±1.3	2.0±1.3	1.0±1.4 †	1.5±1.3	1.7±1.5	1.8±1.6		

LSTM; lean soft tissue mass, * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001, Significant difference in the CC of the PPARG. † p<0.05, Significant difference in the AG of the UCPI.

表5. 体力と肥満関連遺伝子多型およびメタボリックシンドロームのリスクファクター

Table 5. Physical fitness and the risk factors of the metabolic syndrome when classified in accordance with their genotype of PPARG (C1431T).

	PPARG (C1431T)		
	Low fit		High fit
	CC	CT+TT	CC
n	20	10	14
% body fat (%)	24.7±6.0	26.9±5.1 *	21.7±6.4
Trunk fat mass (kg)	10.1±4.3 ***	12.1±4.8 ***	4.7±2.0
Lean trunk mass (kg)	26.9±3.6 ***	27.5±5.6 ***	20.5±3.3
SBP (mmHg)	120.4±10.1*	122.4±12.6*	110.9±10.3
DBP (mmHg)	77.0±11.6**	80.0±8.6 **	67.2±8.5
TG (mg/dl)	129.9±72.4*	172.5±92.6***	68.9±33.6
HDLC (mg/dl)	48.4±10.5***	48.1±12.4***	66.2±11.8
FPG (mg/dl)	96.4±9.0	108.9±23.4†,***	89.2±7.7

* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001, Significant difference in the high fit group. †p<0.05, Significant difference in the low fit and/or wild type (CC) group.

min → 30.0±4.1ml/kg/min, p<0.001)、女性では2つ重積した場合に有意に減少した (30.4±4.8ml/kg/min → 26.1±5.6ml/kg/min, p<0.001)。また、被験者の最大酸素摂取量を5段階に分類したところ、男性では最大酸素摂取量が35ml/kg/min、女性では26ml/kg/minを下回ったとき、MSのリスクファクターの保有数は有意に増加した(図2)。

PPARGのC1431T多型におけるCTおよびTT(遺伝子変異)群は、M群およびMP群が10名(17%)、N群が6名(10%)で、 χ^2 検定の結果、PPARGのC1431T多型はMS有病者の割合が有意に高かった(p=0.049, 表3)。しかし、UCP1、ADRB3、およびFABP2ではその傾向は認められなかった。また、PPARGのC1431T多型におけるCTおよびTT(遺伝子変異)群のBMI、MSのリスクファクター保有数は、N群よりも有意に高かった(p<0.05, 表4)。しかし、UCP1、ADRB3、およびFABP2ではその差は認められなかった。被験者を体重当たりの最大酸素摂取量によって年齢別に高体力群と低体力群に分類したところ、PPARGのC1431T多型の有無にかかわらず低体力者では、高体力者よりもBMIが有意に高く、MSのリスクファクター保有数が多かった(p<0.05, 図3)。体力とPPARG多型およびMSのリスクファクターとの関係について表5に示し

た。PPARGの多型の有無にかかわらず、低体力者は高体力でPPARGの遺伝子変異のない者よりDBP、SBP、TG、FPGが有意に高値を示し、HDLCが有意に低値を示した。

考 察

本研究では、日本人の成人男女を対象に、肥満関連遺伝子多型と身体組成、有酸素能力がMSに及ぼす影響について横断的に検討し、その結果以下の知見を得た。1) 低体力とMSの有病率およびリスクファクターは関連し、最大酸素摂取量で男性35ml/kg/min、女性26ml/kg/minがMS予防のための有酸素能力の目標値として示された。2) PPARGのC1431T多型は肥満表現型およびMSのリスクファクター保有数と関連したが、UCP1、ADRB3、およびFABP2ではそれらの関係は認められなかった。3) 低体力者はPPARGのC1431T多型の有無にかかわらず高体力者よりも肥満しており、MSのリスクファクター保有数が多かった。

本研究では、男性のMS有病者は85名中24名(28.2%)、女性は271名中9名(3.3%)であった。また、男性のN群では、腹部肥満の割合が42.6%とリスクファクターの中で最も高い値を示したが、女性では腹部肥満の割合が5.5%と非常に低く、TG高値が25.7%で最も高かった。この

結果は、我が国の男性のMS基準値は妥当であると考えられるが、女性の場合はウエスト囲を第1基準にすると対象となる人数が非常に少なくなり、MS予備群のスクリーニングとしては腹部肥満に加えリスクファクター1個以上かもしくはTGが妥当である可能性を示唆している。

12万人以上の労働者を対象にした厚生労働省(当時労働省)の調査研究では、高TG血症、高血糖、高血圧、肥満のうち3個以上のリスクを合併すると冠動脈疾患の発症率は30倍以上に達することが明らかにされている¹⁹⁾。これらのリスクファクターのうち内臓脂肪の蓄積はMSにおいて主要な役割を担っており、診断基準の必須項目となっている。内臓脂肪が蓄積すると男女とも同様にリスク合併数が連続的に増加する。大阪大学の研究グループによると、男女ともCTスキャンによる臍レベルでの内臓脂肪面積が 100cm^2 を超えるときにリスクファクターの数が有意に増加したことからこの値がMSのカットオフ値として設定された¹⁹⁾。しかし、MS予防のための有酸素能力の目標値については現在のところ確認されていない。本研究では、最大酸素摂取量は男性が 35ml/kg/min 、女性が 26ml/kg/min を下回った場合にリスクファクターの数が有意に増加した(図2)。有酸素能力とMSの有病率との関係に関する多くの報告では、低体力がMSの有無の強い決定要因であることを示しており^{5,12,18-20,24,33)}、本研究においてもM群およびMP群の体重当たりの最大酸素摂取量は、男女とも、N群より有意に低い値を示した。これらの結果から、日本人のMS予防のための体力目標値は、体重当たりの最大酸素摂取量で男性が 35ml/kg/min 、女性が 26ml/kg/min が妥当であることを示唆している。

ADRB3は、カテコールアミン受容体のサブタイプの1つで、主に脂肪細胞における脂肪の分解や熱産生に関連している。その多型は、肥満と糖尿病を高率で発症するピマインディアンにおいて高率に認められ(白人8%に対して31%)、この変異の存在により糖尿病の発症が約5歳早期化し、BMIや高血圧との相関が指摘された³²⁾。また、フィンランド人の非糖尿病患者ではウエストヒップ比、高血圧、インスリン抵抗性および高インスリン血症との相関が認められ、MSの発症に

関連することが示唆されている³⁴⁾。しかし、最近では、アマゾン地方で現在も隔離的な生活を送っているParkatajeインディアンを対象とした研究で、ADRB3多型とMSの発症との関連が認められないとも報告され³¹⁾、更に日本人を対象とした研究においても体重やBMIとの関連は認められなかったと報告されている²¹⁾。以前我々は、ADRB3変異を有する被験者の内臓脂肪の蓄積は、最大酸素摂取量や無酸素性作業閾値と有意に相関し、またその相関の強さは安静時代謝量よりも高かったことを報告した²⁵⁾。しかし、本研究では、30歳以上の一般の成人男女を対象としたところADRB3多型とBMI、MSの発症およびリスクファクターともに有意な差は認められなかった。また、体力水準で被験者を分類したところ、体力の違いによるADRB3多型とBMI、MSの発症およびリスクファクターとの関連も認められなかった。この見解の不一致の原因としては、本研究の被験者が、我々の先行研究よりも年齢が高く、肥満に関連する環境的要因にそれだけ若年者よりも多くさらされていることが理由の1つと考えられる。

我々は、ADRB3に加えて、UCP1、FABP2、およびPPARGの遺伝子多型についても解析した。そのうちUCP1は、これまでも多くの研究によって肥満との関係が報告されている。生体のエネルギー消費は大きく2つに分けられるが、1つは蛋白合成や呼吸・循環系などに随伴する生命維持に必要なエネルギー消費であり、一方は寒冷暴露時や摂食で得た過剰なエネルギー消費などnonshivering thermogenesisである²⁸⁾。UCPファミリーの中のUCP1は褐色脂肪細胞に特に発現し、この熱産生に関与するといわれている。UCP1のA3826G多型は、MSのマーカーとしても注目されているが²²⁾、肥満との関連がないとの報告も認められる³⁾。本研究では、UCP1多型とBMI、MSの有無およびリスクファクターともに有意な差は認められなかった。

FABP2は、細胞内脂肪酸輸送および脂肪酸吸収に関与するといわれており²⁹⁾、高脂血症やインスリン抵抗性との関連が指摘されている²⁶⁾。非糖尿病ピマインディアンのインスリン抵抗性と関連する遺伝子として注目され、そのA54T多型は、

白人でインスリン抵抗性のリスクファクターとされている^{1,4,6)}。しかし、FABP2も同様に本研究では、その多型とBMI、MSの有無およびリスクファクターともに有意な差は認められなかった。本研究の被験者でUCP1およびFABP2多型の違いとMSの有病率との間に関係が認められなかったことは、日本人の特性であるかもしれないが、その原因については現在のところ不明である。

PPARGは、核内受容体ファミリーに属する転写因子であり、脂質代謝や糖質代謝、脂肪酸輸送に関連する遺伝子である³⁹⁾。そのPro12AlaおよびC1431T多型は、ヒトにおいても比較的高い頻度で認められ、肥満や糖尿病との関連が指摘されている^{2,8-11,16,30)}。しかし、Pro12Ala多型ではインスリンレベルやインスリン抵抗性と関連したが、C1431T多型では、その関連は認められなかったとの報告も認められる¹⁴⁾。本研究では、PPARGのC1431T多型について解析したところ、BMI、ウエスト囲、およびMSのリスクファクター保有数は遺伝子正常群(wild type)と変異群(CT+TT)との間に有意な差が認められた(表4)。更に本研究では、厚生労働省が発表した「健康づくりのための運動基準2006」に従い、被験者を体力の高い群と低い群に分類した。そこで、肥満関連遺伝子多型で肥満フェノタイプとの有意な関係が得られたPPARGのC1431T多型と体力水準との関係について検討したところ、低体力者はPPARGのC1431T多型の有無にかかわらず高体力者よりも肥満しており、MSのリスクファクター保有数が多いという結果を得た(図3)。この結果からC1431T多型の有無にかかわらず、低体力はMSのリスクを高めると考えられる。

本研究では、肥満関連遺伝子として以上の4つの遺伝子(ADRB3, UCP1, FABP2およびPPARG)を解析し、その多型とMSの発症および体力との関係について検討してきた。しかし、本研究でそれらの遺伝子多型が解析できたのはわずか60名であった。今後は更に被験者やターゲット遺伝子の数を増やし、日本人を対象とした肥満関連遺伝子多型とMSの発症および体力との関係について継続的に検討する必要があると考えられる。

結 論

本研究の被験者では、最大酸素摂取量を指標とした低体力はMSの有病率やリスクファクターと関連し、男性35ml/kg/min、女性26ml/kg/minがMS予防のための有酸素能力の目標値として示された。また、肥満関連遺伝子多型との関連に関しては、PPARGのC1431T多型が肥満表現型およびMSのリスクファクター保有数と関連したが、UCP1、ADRB3、およびFABP2ではその関係は認められなかった。更に、低体力者はPPARGのC1431T多型の有無にかかわらず高体力者よりも肥満しており、MSのリスクファクター保有数が多かった。

謝 辞

本稿を終えるにあたって、本研究に甚大な助成を賜りました財団法人明治安田厚生事業団に深謝申し上げます。また、本研究の実施に多大なご協力を賜りました早稲田大学スポーツ科学学術院の樋口 満先生、早稲田大学戦略マネジメントセンターの川口竜二先生、早稲田大学先端科学健康医療融合研究機構の丸山浩平先生、山元健太先生ならびに測定にご協力いただいた被験者の方々に心より御礼申し上げます。

参 考 文 献

- 1) Albala C, Santos JL, Cifuentes M, Villarreal AC, Lera L, Liberman C, Angel B, Perez-Bravo F (2004): Intestinal FABP2 A54T polymorphism: association with insulin resistance and obesity in women. *Obes Res*, **12**, 340-345.
- 2) Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, Lindgren CM, Vohl MC, Nemesh J, Lane CR, Schaffner SF, Bolik S, Brewer C, Tuomi T, Gaudet D, Hudson TJ, Daly M, Groop L, Lander ES (2000): The common PPARG gamma Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nat Genet*, **26**, 76-80.
- 3) Argyropoulos G, Harper ME (2002): Uncoupling proteins and thermoregulation. *J Appl Physiol*, **92**, 2187-2198.
- 4) Berthier MT, Couillard C, Prud'homme D, Nadeau A, Bergeron J, Tremblay A, Despres JP, Vohl MC (2001): Effects of the FABP2 A54T mutation on triglyceride metabolism of viscerally obese men. *Obes Res*, **9**, 668-675.
- 5) Carroll S, Cooke CB, Butterly RJ (2000): Metabolic clustering, physical activity and fitness in nonsmoking, middle-aged men. *Med Sci Sports Exerc*, **32**, 2079-2086.

- 6) Chiu KC, Chuang LM, Yoon C (2001): The A54T polymorphism at the intestinal fatty acid binding protein 2 is associated with insulin resistance in glucose tolerant Caucasians. *BMC Genet*, **2**, 7.
- 7) Clement K, Vaisse C, Manning BS, Basdevant A, Guy-Grand B, Ruiz J, Silver KD, Shuldiner AR, Froguel P, Strosberg AD (1995): Genetic variation in the beta 3-adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity. *N Engl J Med*, **333**, 352-354.
- 8) Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, Pihlajamaki J, Mykkanen L, Kuusisto J, Laakso M, Fujimoto W, Auwerx J (1998): A Pro12Ala substitution in PPARgamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet*, **20**, 284-287.
- 9) Doney A, Fischer B, Frew D, Cumming A, Flavell DM, World M, Montgomery HE, Boyle D, Morris A, Palmer CN (2002): Haplotype analysis of the PPARgamma Pro12Ala and C1431T variants reveals opposing associations with body weight. *BMC Genet*, **3**, 21.
- 10) Ek J, Urhammer SA, Sorensen TI, Andersen T, Auwerx J, Pedersen O (1999): Homozygosity of the Pro12Ala variant of the peroxisome proliferation-activated receptor-gamma2 (PPAR-gamma2): divergent modulating effects on body mass index in obese and lean Caucasian men. *Diabetologia*, **42**, 892-895.
- 11) Evans D, de Heer J, Hagemann C, Wendt D, Wolf A, Beisiegel U, Mann WA (2001): Association between the P12A and c1431t polymorphisms in the peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR gamma) gene and type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, **109**, 151-154.
- 12) Finley CE, LaMonte MJ, Waslien CI, Barlow CE, Blair SN, Nichaman MZ (2006): Cardiorespiratory fitness, macronutrient intake, and the metabolic syndrome: the Aerobics Center Longitudinal Study. *J Am Diet Assoc*, **106**, 673-679.
- 13) 舟橋 徹, 野口 緑 (2006): メタボリックシンドローム診断基準の設定. 松澤佑次監修, メタボリックシンドローム実践ハンドブック, メディカルトリビューン, 東京.
- 14) Jaziri R, Lobbens S, Aubert R, Pean F, Lahmidi S, Vaxillaire M, Porchay I, Bellili N, Tichet J, Balkau B, Froguel P, Marre M, Fumeron F (2006): The PPARG Pro12Ala polymorphism is associated with a decreased risk of developing hyperglycemia over 6 years and combines with the effect of the APM1 G-11391A single nucleotide polymorphism: the Data From an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR) study. *Diabetes*, **55**, 1157-1162.
- 15) Kadowaki H, Yasuda K, Iwamoto K, Otabe S, Shimokawa K, Silver K, Walston J, Yoshinaga H, Kosaka K, Yamada N, et al. (1995): A mutation in the beta 3-adrenergic receptor gene is associated with obesity and hyperinsulinemia in Japanese subjects. *Biochem Biophys Res Commun*, **215**, 555-560.
- 16) Kao WH, Coresh J, Shuldiner AR, Boerwinkle E, Bray MS, Brancati FL (2003): Pro12Ala of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene is associated with lower serum insulin levels in nonobese African Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes*, **52**, 1568-1572.
- 17) Kurokawa N, Nakai K, Kameo S, Liu ZM, Satoh H (2001): Association of BMI with the beta3-adrenergic receptor gene polymorphism in Japanese: meta-analysis. *Obes Res*, **9**, 741-745.
- 18) Lakka TA, Laaksonen DE, Lakka HM, Mannikko N, Niskanen LK, Rauramaa R, Salonen JT (2003): Sedentary lifestyle, poor cardiorespiratory fitness, and the metabolic syndrome. *Med Sci Sports Exerc*, **35**, 1279-1286.
- 19) LaMonte MJ, Barlow CE, Jurca R, Kampert JB, Church TS, Blair SN (2005): Cardiorespiratory fitness is inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: a prospective study of men and women. *Circulation*, **112**, 505-512.
- 20) Lee S, Kuk JL, Katzmarzyk PT, Blair SN, Church TS, Ross R (2005): Cardiorespiratory fitness attenuates metabolic risk independent of abdominal subcutaneous and visceral fat in men. *Diabetes Care*, **28**, 895-901.
- 21) Matsushita Y, Yokoyama T, Yoshiike N, Matsumura Y, Date C, Kawahara K, Tanaka H (2003): The Trp (64) Arg polymorphism of the beta (3) -adrenergic receptor gene is not associated with body weight or body mass index in Japanese: a longitudinal analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, **88**, 5914-5920.
- 22) Nagai N, Sakane N, Ueno LM, Hamada T, Moritani T (2003): The -3826 A → G variant of the uncoupling protein-1 gene diminishes postprandial thermogenesis after a high fat meal in healthy boys. *J Clin Endocrinol Metab*, **88**, 5661-5667.
- 23) 大木秀一 (2002): 日本人成人のBMIに関わる諸要因の統計学的検討—双生児家系研究法にかかわる遺伝要因、家族歴、健康習慣の寄与の推定—. *肥満研究*, **8**, 69-75.

- 24) Orakzai RH, Orakzai SH, Nasir K, Roguin A, Pimentel I, Carvalho JA, Meneghello R, Blumenthal RS, Santos RD (2006): Association of increased cardiorespiratory fitness with low risk for clustering of metabolic syndrome components in asymptomatic men. *Arch Med Res*, **37**, 522-528.
- 25) 真田樹義, 朽木 勤, 神戸義彦, 佐藤真治, 江橋 博, 羽鳥 裕, 島津光伸 (2000): 肥満関連遺伝子と超音波法による身体組成および運動時呼気ガス応答との関係. *デサントスポーツ科学*, **21**, 201-209.
- 26) Sipilainen R, Uusitupa M, Heikkinen S, Rissanen A, Laakso M (1997): Variants in the human intestinal fatty acid binding protein 2 gene in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, **82**, 2629-2632.
- 27) Snyder EE, Walts B, Perusse L, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Rankinen T, Bouchard C (2004): The human obesity gene map: the 2003 update. *Obes Res*, **12**, 369-439.
- 28) 孫 徹, 中尾一和 (2003): 肥満症—生理活性物質と肥満の臨床—遺伝子異常と肥満、一塩基多型 (SNPs)、UCP ファミリー遺伝子. 日本臨牀社, 東京.
- 29) Sweetser DA, Heuckeroth RO, Gordon JI (1987): The metabolic significance of mammalian fatty-acid-binding proteins: abundant proteins in search of a function. *Annu Rev Nutr*, **7**, 337-359.
- 30) Tai ES, Corella D, Deurenberg-Yap M, Adiconis X, Chew SK, Tan CE, Ordovas JM (2004): Differential effects of the C1431T and Pro12Ala PPARgamma gene variants on plasma lipids and diabetes risk in an Asian population. *J Lipid Res*, **45**, 674-685.
- 31) Vieira-Filho JP, Reis AF, Kasamatsu TS, Tavares EF, Franco LJ, Matioli SR, Moises RS (2004): Influence of the polymorphisms Tpr64Arg in the beta 3-adrenergic receptor gene and Pro12Ala in the PPAR gamma 2 gene on metabolic syndrome-related phenotypes in an indigenous population of the Brazilian Amazon. *Diabetes Care*, **27**, 621-622.
- 32) Walston J, Silver K, Bogardus C, Knowler WC, Celi FS, Austin S, Manning B, Strosberg AD, Stern MP, Raben N, Sorkin JD, Roth J, Shuldiner AR (1995): Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the beta 3-adrenergic-receptor gene. *N Engl J Med*, **333**, 343-347.
- 33) Whaley MH, Kampert JB, Kohl HW, 3rd, Blair SN (1999): Physical fitness and clustering of risk factors associated with the metabolic syndrome. *Med Sci Sports Exerc*, **31**, 287-293.
- 34) Widen E, Lehto M, Kanninen T, Walston J, Shuldiner AR, Groop LC (1995): Association of a polymorphism in the beta 3-adrenergic-receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns. *N Engl J Med*, **333**, 348-351.
- 35) Willson TM, Cobb JE, Cowan DJ, Wiethe RW, Correa ID, Prakash SR, Beck KD, Moore LB, Kliewer SA, Lehmann JM (1996): The structure-activity relationship between peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonism and the antihyperglycemic activity of thiazolidinediones. *J Med Chem*, **39**, 665-668.
- 36) 山地啓司 (1992): 最大酸素摂取量の科学. 杏林書院, 東京.