

200722027A

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患等生活習慣病対策

総合研究事業

内臓肥満の要因と動脈硬化促進に

関する総合的研究

平成19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 下方浩史

平成20年(2008年)3月

内 容

I. 総括研究報告

内臓肥満の要因と動脈硬化促進に関する総合的研究

主任研究者 国立長寿医療センター研究所疫学研究部部長 下方浩史

II. 分担研究報告

1. 一般住民における内臓肥満に関わる要因の縦断的抽出

分担研究者 国立長寿医療センター研究所疫学研究部部長 下方浩史

2. 地域在住中高年男性の遺伝子多型群による内臓肥満リスクの推定と飲酒と内臓肥満の関係に影響する遺伝子多型の同定

分担研究者 国立長寿医療センター研究所長期縦断疫学研究室長
安藤富士子

3. 新しい動物モデルを用いての内臓肥満および動脈硬化発症メカニズムの解明

分担研究者 中部大学生命健康科学部生命医科学教授
山下 均

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

IV. 研究成果の刊行物・別刷

V. モノグラフ

I . 総括研究報告書

総括研究報告書

内臓肥満の要因と動脈硬化促進に関する総合的研究

主任研究者 下方 浩史

国立長寿医療センター疫学研究部長

研究要旨 本研究では、肥満、特に内臓肥満は生活習慣病の重要な要因である。その発生要因、機序、遺伝素因を明らかにするため、動物実験による基礎研究とヒトを対象とした臨床疫学研究による総合的検討を目指す。基礎研究では内臓肥満の病態進行と関連する分子として見出された FABP3 について、遺伝性肥満および糖尿病モデルマウスでの骨格筋における蛋白レベルと血清レベルが上昇していた。一般住民での4年間の縦断的解析で内臓肥満が運動、特に歩数と関連していることが示された。内臓肥満に最も感受性の高い遺伝子多型群として7遺伝子多型が抽出され、その組み合わせで高いオッズ比が得られた。内臓肥満に対して飲酒と交互作用を有する遺伝子多型を見出した。

下方浩史：国立長寿医療センター研究所
疫学研究部長

山下 均：中部大学生命健康科学部教授

安藤富士子：国立長寿医療センター長期
縦断疫学研究室長

A. 研究目的

本研究では多数の一般住民を対象として、内臓肥満とその要因の解明、動物実験による内臓肥満および動脈硬化を引き起こすメカニズムの解明を目指す。

我が国の死因の約 1/3 を占める心血管疾患の発症の背景には内臓肥満と、それによって引き起こされる血圧高値、耐糖能障害、脂質代謝異常などがある。これ

らは虚血性心疾患、脳血管障害等の危険因子として注目されているが、その一方で早期からの介入により、予後を大きく改善しうることが報告されている。したがって、①内臓肥満となりやすいハイリスク群を早期に同定すること、②内臓肥満をきたす要因を明らかにすること、③内臓肥満によって特に脳血管障害、虚血性心疾患を起こしやすいハイリスク群を同定することは、積極的な運動、栄養などの生活指導や服薬治療といった介入を集中的・効率的に進める上で極めて重要である。

日本人の男性では肥満、特に内臓肥満が増加し、糖尿病、高血圧症、高脂血症

の患者数が増加している。さらに、これらの基礎病態から引き起こされる虚血性心疾患や脳血管障害は、慢性的に進行し日常生活に大きな支障となることが多い。日本人ではBMIが25を超える程度の肥満でもこうした動脈硬化性の疾患のリスクになることが知られており、肥満、特に内臓肥満の実態を明らかにして、その予防法、治療法を明らかにしていく必要がある。

B. 研究方法

①臨床疫学研究

「国立長寿医療センター研究所・老化に関する長期縦断疫学研究（NILS-LSA）」第2次調査から第4次調査までに参加した40・82歳の無作為抽出された中高年地域住民男性1,379名、女性1,355名（延べ測定回数、男性3,374回、女性3,279回）を対象とした。これらの参加者は愛知県大府市および知多郡東浦町の地域住民からの無作為抽出者である。

②基礎研究

班員の山下らが見出した、高脂肪食の摂取によりインスリン抵抗性を伴う内臓肥満を発症する褐色脂肪組織熱産生蛋白質（UCP1）欠損マウス（UCP1-KOマウス）を用いて、内臓肥満発症と動脈硬化進展のメカニズムを明らかにすることを目的として検討を行った。

（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。動物実験に関しては、中部大学実験動物教育研究センターに設置される実験動物委員会の承認を得、動物使用の倫理規定に従って実験を行った。

C. 研究結果

①臨床疫学研究

1) 一般住民における内臓肥満に関わる要因の縦断的抽出

男性では禁煙者で内臓脂肪が多かったが、BMIを調整すると喫煙者で内臓脂肪が多くなった。飲酒と内臓肥満の関連は縦断的にははっきりしなかった。また内臓脂肪と食品摂取との関連は男女それほど大きくはなかった。しかし歩数や余暇活動量など少ないほど男女とも内臓脂肪面積および内臓肥満の割合が大きくなっていった。

2) 内臓肥満感受性遺伝子多型の網羅的縦断的検討

タイピングの終了した202種の候補遺伝子多型の中で解析が可能な分布を示した183種の遺伝子多型について内臓肥満との関係をGEEにて年齢を調整して網羅的に検討した。その結果、20種の遺伝子多型について内臓肥満との有意な関係が認められた。このうち変異群の人数が少なかった2遺伝子多型を除く18遺伝子多型について、年齢を調整したGEEで変数漸減法を用いて、腹部肥満リスクが有意に上昇する遺伝子多型の組み合わせを求めた。この結果7種の遺伝子多型が内臓肥満と有意に関連した。

3) 飲酒と内臓肥満の関連に影響を与える遺伝子多型の探索

解析の可能であった 183 種の候補遺伝子多型の網羅的解析から飲酒と相互作用を持つ 15 種類多型を見出した。特定の遺伝子多型をもつ者では飲酒により内臓肥満になるリスクが大きく増加していることがわかった。

②基礎研究

1) FABP3 発現の検討

UCP1-KO マウスを用いた検討にて、内臓肥満の病態進行と関連する分子として見出された FABP3 について、遺伝性肥満 ob/ob マウスと糖尿病 db/db マウスにおける発現量を検討した。ウエスタンブロット解析において、心臓における FABP3 蛋白レベルはコントロールマウスと ob/ob マウス、又は db/db マウスとの間に有意な差は認められなかったが、骨格筋における FABP3 蛋白レベルはコントロールマウスに比べて ob/ob マウスでは 2.5 倍、db/db マウスでは 2.7 倍に上昇していることが明らかとなった。これらの結果は、UCP1-KO マウスで観察された結果を支持するものと考えられた。また、ELISA 法により FABP3 血清レベルを測定した結果、コントロールマウスに比べて ob/ob マウスでは 212 倍、db/db マウスでは 182 倍に上昇していることが判明した。db/db マウスの FABP3 血清レベルは ob/ob マウスの血清レベルより有意に高かった ($p=0.0039$)。これらのマウスの血液中に検出された FABP3 は主として骨格筋に由来するものと予想される。

2) FABP3 の分子機能の検討

内臓肥満と動脈硬化の病態生理における FABP3 の分子機能を検討するために、アデノウイルスベクターを用いるヒト

FABP3 遺伝子発現系と shRNA による抑制系を構築した。現在、C2C12 骨格筋細胞培養系において FABP3 の脂質代謝や糖代謝における役割を検討中である。

3) apoE/UCP1 ダブルノックアウトマウスの作成

動脈硬化を発症する apoE-KO マウスを米国より中部大学動物実験センターに導入して繁殖コロニーを形成し、UCP1-KO マウスとのダブルノックアウトマウスの作製を行なった。現在のところ、ダブルノックアウトマウスは見かけ上は正常に生まれ発育しているように見える。十分なマウス数の確保を待って高脂肪食負荷実験を行なう予定である。

D. 考察

患者やボランティア集団ではなく地域に住む一般住民から内臓肥満に関する実態や要因に関する基礎的データを網羅的に得られたことは、内臓肥満に予防に關しての重要な資料となろう。

内臓肥満は男性に多く、メタボリックシンドロームの源流にある病態と考えられており、その発症・進展の予防が厚生労働行政上重要である。男性において内臓肥満を示しやすい遺伝子多型群が示されたことは、ハイリスクグループにおいて内臓肥満が顕在化する前の予防策が可能となり、今後の予防医療施策に貢献すると考えられる。また、内臓肥満に対して飲酒の影響が大きい遺伝子多型群が示されたことは、やみくもにすべての男性の飲酒を制限するのではなく、遺伝子感受性のある男性の飲酒制限で有効な内臓肥満の予防ができることを意味する。

平成 20 年度は、内臓肥満の発症を予測する遺伝子多型および背景要因の式を作成し、内臓脂肪のリスク診断への活用を目指すとともに、平成 9 年度から蓄積されている頸動脈 IMT 肥厚、眼底所見、心虚血性変化、頭部 MRI 所見などのデータを用いて、内臓肥満からの動脈硬化進展への関連を明らかにする。

基礎的研究では、動脈硬化性疾患が発症する以前の内臓肥満やインスリン抵抗性が進行する過程において、FABP3 の発現量が骨格筋において上昇していくことを示すと同時に、組織から血中への逸脱が徐々に進んでいることをうかがわせる結果を得られた。動物実験での成績ではあるが、FABP3 が心筋梗塞や急性冠症候群などの予後の診断だけではなく、内臓肥満から動脈硬化へ移行するリスクをより早期に評価するバイオマーカーとなり得ることを示唆する。FABP3 の骨格筋における役割については未だ不明な点が多いが、脂肪酸を十分に消費できない状況下において FABP3 による脂肪酸取込みのみが上昇することはインスリン抵抗性を惹起する原因となる可能性が考えられる。インスリン抵抗性が動脈硬化の促進因子であるとの報告もあり、db/db マウスにおいて骨格筋と血中に高い FABP3 レベルが検出されたことと関連して興味深い。この点については、細胞レベルでの解析を現在進めている。また、骨格筋 FABP3 レベルと内臓肥満や動脈硬化の発症との関連については、

apoE/UCP1 ダブルノックアウトマウスを用いてさらに詳細に検討し、その分子基盤を明らかにしていきたい。

E. 結論

内臓肥満の病態進行と関連する分子として見出された FABP3 について、遺伝性肥満および糖尿病モデルマウスでの骨格筋における蛋白レベルと血清レベルが上昇していた。一般住民での 4 年間の縦断的解析で内臓肥満が運動、特に歩数と関連していることが示された。内臓肥満に最も感受性の高い遺伝子多型群として 7 遺伝子多型が抽出され、その組み合わせで高いオッズ比が得られた。内臓肥満に対して飲酒と交互作用を有する遺伝子多型を見出した。来年度は、内臓肥満と動脈硬化との関連を中心に研究を進めていく。

F. 研究発表

各分担研究報告書に記載した。

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

Ⅱ. 分担研究報告書

分担研究報告書

一般住民における内臓肥満に関わる要因の縦断的抽出

分担研究者 下方 浩史

国立長寿医療センター疫学研究部長

研究要旨 本研究の目的は、無作為抽出された中高年地域住民を対象に、腹部 CT での内臓脂肪面積によって求めた内臓脂肪蓄積に影響を与える栄養や運動、喫煙などの生活習慣の影響を 4 年間の追跡データで明らかにすることである。4 年間の縦断的解析では男性では禁煙者で内臓脂肪が多くなっていたが、BMI を調整すると喫煙者で内臓脂肪が多くなった。飲酒と内臓肥満の関連は縦断的にははっきりしなかった。内臓脂肪と食品摂取との関連は男女それほど大きくはなかった。歩数や身体活動量少ないと男女とも内臓肥満リスクが高くなっていた。

A. 研究目的

我が国の死因の約 1/3 を占める心血管疾患の発症の背景には内臓肥満と、それによって引き起こされる血圧高値、耐糖能障害、脂質代謝異常などがある。これらは虚血性心疾患、脳血管障害等の危険因子として注目されているが、その一方で早期からの介入により、予後を大きく改善しうることが報告されている。したがって

- ①内臓肥満となりやすいハイリスク群を早期に同定すること
- ②内臓肥満をきたす要因を明らかにすること
- ③内臓肥満によって特に脳血管障害、虚血性心疾患を起こしやすいハイリスク群を同定することは、

積極的な運動、栄養などの生活指導や服薬治療といった介入を集中的・効率的に進める上で極めて重要である。

本研究の目的は、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ことである。

B. 研究方法

1. 対象

「国立長寿医療センター研究所・老化に関する長期縦断疫学研究（NILS-LSA）」第 2 次調査から第 4 次調査までに参加した 40・82 歳の無作為抽出された中高年地域住民男性 1,379 名、女性 1,355 名（延べ測定回数、男性 3,374 回、女性 3,279

回)を対象とした(表1)。これらの参加者は愛知県大府市および知多郡東浦町の地域住民からの無作為抽出者である。

2. 測定項目

①喫煙習慣

自記式の間診調査票にて喫煙の有無を、「喫煙」、「禁煙した」、「喫煙したことがない」の3段階に分けた。

②飲酒習慣

面接による摂取頻度調査で、過去1年間の平均的なアルコール摂取量を推定した。飲酒量は各種酒類の摂取頻度から純エタノール摂取量に換算した。

③栄養調査

秤量法による3日間の栄養調査に、使い捨てカメラによる記録を加えて調査を行った。栄養素摂取量の計算は、5訂補の食品成分表を用いた。

④内臓脂肪

臍部の腹部CTを用いて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。内臓脂肪面積が100cm²以上を内臓肥満とした。

3. 解析方法

内臓脂肪面積との関連因子については混合効果モデル(Mixed Effect Model)にて、年齢、年齢の二乗及び前回測定値の影響を調整して解析を行った。内臓肥満との関連因子については、一般化推定方程式(Generalized estimation equation, GEE)にて、同様に年齢及び前回測定値の影響を調整して解析を行った。解析にはSASリリース9.13を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は、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、調査の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

喫煙と内臓脂肪との関連については、男性では禁煙者で内臓脂肪面積が非喫煙者、喫煙者よりも多かったが、BMIを調整すると非喫煙者で、禁煙者、喫煙者よりも内臓脂肪が有意に少なかった(図1)。しかし女性では喫煙による差はなかった。

飲酒と内臓肥満の関連は縦断的には、男女ともにはっきりしなかった(図2)。

内臓脂肪と食品摂取、栄養素摂取量との関連については男女ともにそれほど大きくはなかった。

歩数や身体活動量少ないと男女とも内臓肥満リスクが高くなっていった。特に歩数との関連は強く、一日の歩数が8000歩以下であると、内臓肥満となるリスクは男性でオッズ比1.30(95%信頼区間1.14~1.50、p=0.0002)、女性でオッズ比1.41(95%信頼区間1.15~1.72、p=0.0008)であった(図3)。

D. 考察

無作為抽出された中高年地域住民を対象に、内臓肥満に関わる生活習慣の要因について、運動、喫煙、飲酒、栄養などの要因と腹部CTでの内臓脂肪量との関連を見出す4年間の縦断的データによる網羅的な検討を行った。

栄養や飲酒などの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が、内臓肥満が運動、特に歩数と関連していることが示された。今後は、さらに生活習慣の縦断的な変化が内臓肥満から動脈硬化に進展に及ぼす影響について検討を行っていく。

E. 結論

運動、喫煙、飲酒、食事、栄養と内臓肥満との関連について縦断的な検討を行った。4年間のデータ解析では男性では禁煙者で内臓脂肪が多くなっていたが、BMIを調整すると喫煙者で内臓脂肪が多くなった。飲酒と内臓肥満の関連は縦断的にははっきりしなかった。内臓脂肪と食品摂取との関連は男女それほど大きくはなかった。歩数や身体活動量少ないと男女とも内臓肥満リスクが高くなっていた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 下方浩史：第8章 栄養疫学. ウェルネス公衆栄養学改訂第7版(沖増 哲編), 医歯薬出版(東京). pp57-79, 2007.

2) 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雑誌 13(1); 136-138, 2007.

3) 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雑誌 13(1); 144-147, 2007.

4) Yamada Y, Ando F, Shimokata H: Association of gene polymorphisms with blood pressure and the prevalence of hypertension in community-dwelling Japanese individuals. *Int J Mol Med* 19(4); 675-683, 2007.

5) Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H: No association between rs7566605 variant and obesity in Japanese. *Obesity* 15(11); 2531-2534, 2007.

6) 安藤富士子、今井具子、北村伊都子、大塚礼、下方浩史：地域在住中高年者の耐糖能と果物摂取量に関する横断的検討。日本未病システム学会雑誌(印刷中)

7) Yamada Y, Ando F, Shimokata H: Association of genetic variants of APOA5 and PRKCH with hypertension in community-dwelling Japanese individuals. *Mol Med Rep* (in press).

8) 下方浩史：食生活と長寿。日本老年医学会雑誌 44(2); 209-211, 2007.

9) 下方浩史：老化および老年病の疫学的研究。 *Geriatric Medicine* 45(1); 13-17, 2007.

2. 学会発表

1) 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

組成の縦断的検討－6年間の四肢筋量の変化. 第49回日本老年医学会総会. 札幌. 2007年6月21日.

7) Kozakai R, Kitamura I, Doyo W, Kim HY, Koda M, Ando F, Shimokata H: The relationship between body composition and age-related changes in muscle strength over 6 years. The European College of Sport Science, Jyväskylä. Finland, July 2007.

8) 下方浩史: 特別講演. 老年医学における新たな戦略. 第3回京都抗加齢医学フォーラム. 京都. 2007年6月7日.

12) 北村伊都子、小坂井留美、安藤富士子、下方浩史: 地域在住中高年者における6年間の身体組成の変化－性、年代、閉経期別の四肢筋量変化の特徴－. 2007

年度若手の会. 2007年8月28日.

27) Shimokata H: Comprehensive studies on aging in a community-living population. The 3rd International Symposium on Geriatrics and Gerontology “Epidemiological Studies on Aging”. Obu, November 15, 2007.

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. 性別. 年齢別の対象者の分布

人数	40～49 歳	50～59 歳	60～69 歳	70～79 歳	80 歳以上	計
男性	366	355	315	321	22	1379
女性	378	314	304	335	24	1355
計	744	668	619	655	46	2732

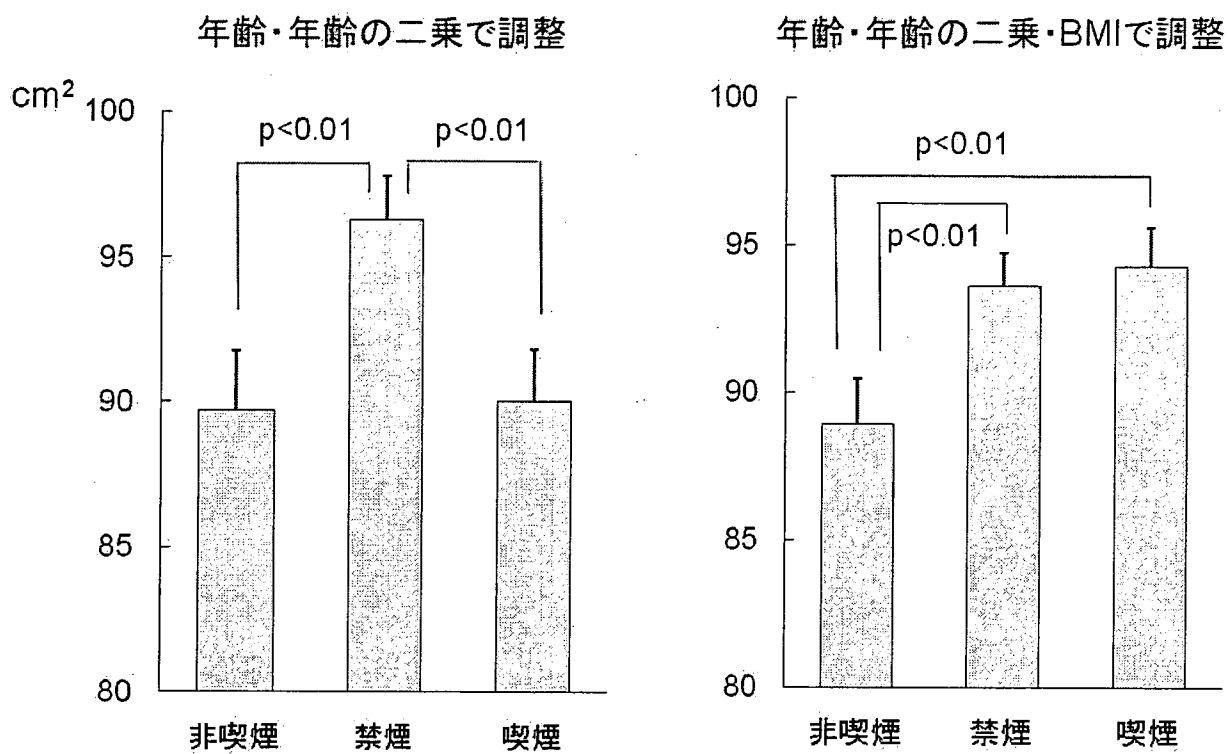


図1. 喫煙と内臓脂肪面積 (男性)

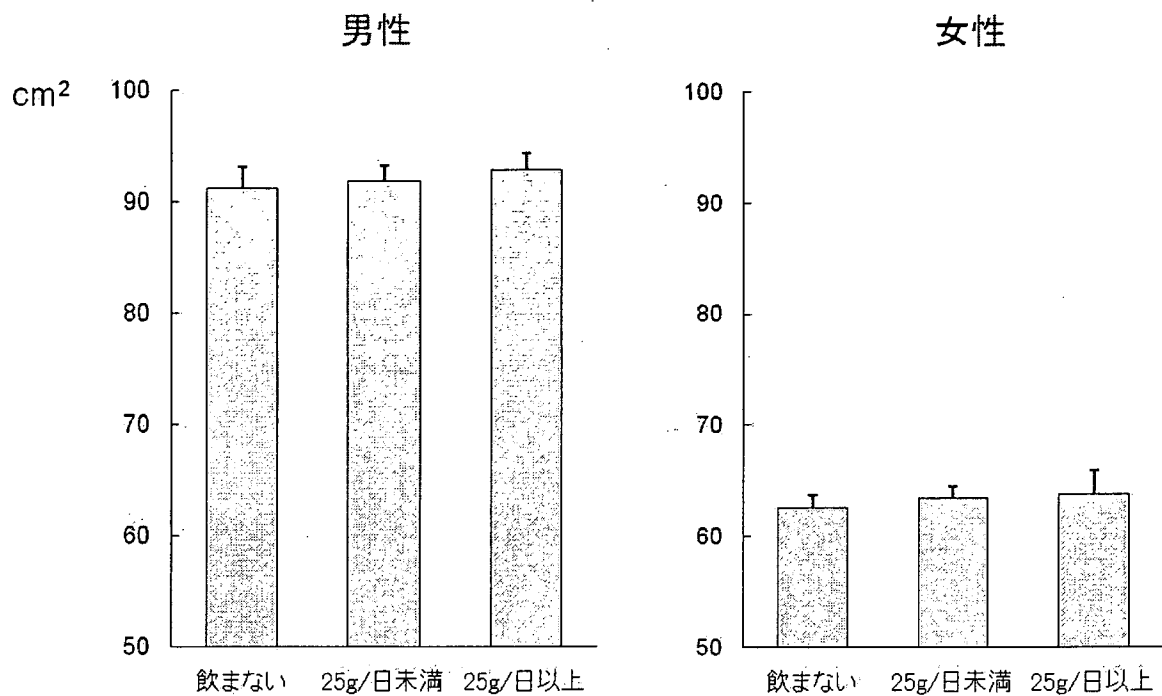


図2. 飲酒と内臓脂肪面積 (年齢・年齢の二乗で調整)

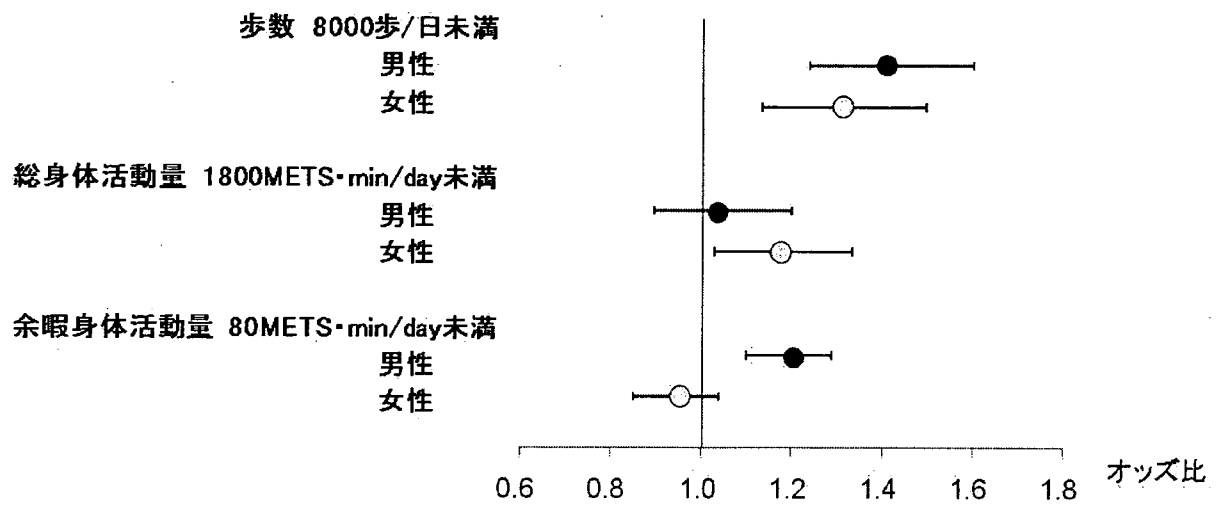


図3. 4年間の追跡による身体活動と内臓肥満のリスク (年齢調整済みオッズ比)

分担研究報告書

地域在住中高年男性の遺伝子多型群による内臓肥満リスクの推定と
飲酒と内臓肥満の関係に影響する遺伝子多型の同定

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次調査で遺伝子多型の検査を受け、第2次、第3次、第4次調査の少なくともいずれかで臥位臍高腹部 CT で内臓脂肪面積を測定した男性を対象として、遺伝子多型群による内臓肥満リスクの推定と、飲酒と内臓肥満の関係に影響する遺伝子多型の同定を行った。NILS-LSA で測定されている老化・老年病関連候補遺伝子多型 202 種の中で解析が可能な分布を示した 183 種の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、関係が有意であった遺伝子多型をすべて投入した一般化推定式モデルから漸減法で、内臓肥満に最も鋭敏な遺伝子多型の組み合わせを求めたところ、7 種の遺伝子多型が抽出された。内臓肥満のリスクの高い遺伝子多型が重積した場合には、リスクの低い遺伝子多型の重積群に比べて内臓肥満になるリスクが約17倍と推定された。また、飲酒と内臓肥満との関係に遺伝子多型が及ぼす影響を網羅的に検討した結果、15 種の遺伝子多型が飲酒と内臓肥満との関係に影響を及ぼすことが明らかになった。

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後天的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。

本年度は内臓肥満が多い中高年男性を対象として内臓肥満に影響を与えている遺伝子多型の網羅的抽出と、それらを組み合わせた、内臓肥満感受性遺伝子多型群による内臓肥満リスクの推定を行った。また後天的要因の一つとして飲酒を取り上げ、飲酒による内臓肥満リスクの推定と、飲酒による内臓肥満に影響を及ぼす遺伝子多型を同

定した。

B. 研究方法

1. 対象

「国立長寿医療センター研究所 老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA)」の第1次調査に参加し、なおかつ第2次、第3次、第4次の少なくともいずれかの調査に参加して腹部CTによって内臓肥満の有無を診断された、地域在住中高年男性 987人(初回調査時年齢 60.7 ± 10.6 歳)の、のべ 2547 データ(調査時年齢 62.1 ± 10.3 歳、平均 2.6 回受診)を用いた。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

臥位臍高腹部CTを用いて腹腔内脂肪面積(内臓脂肪面積)を計測し、日本内科学会等のメタボリックシンドローム診断基準(2006)の内臓肥満の定義に基づき、内臓脂肪面積が 100cm^2 以上である者を内臓肥満(+)、 100cm^2 未満の者を内臓肥満(-)と判定した。

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NILS-LSAでタイピングが終了した202種の中で解析が可能な分布を示した183種の遺伝子多型について内臓肥満との関係を検討した。

4. 飲酒量

嗜好飲料摂取頻度調査結果を用い

て日本酒、ビールなどすべてのアルコール飲料の摂取量からアルコール摂取量を換算し、対象をアルコール摂取量1日 25g未満群と25g以上群の2群に分けた。

5. 解析方法

(1)網羅的解析による内臓肥満感受性遺伝子多型の抽出

各遺伝子多型の中で頻度高い allele のホモ群を野生型、頻度の低い allele との組み合わせ群をヘテロ変異型、頻度の低い allele のホモ群をホモ変異型とし、「野生型」対「ヘテロ変異型+ホモ変異型」の2群、もしくは「野生型+ヘテロ変異型」対「ホモ変異型」の2群で腹部肥満の頻度の差を一般化推定方程式(Generalized estimation equation, GEE)を用い、年齢を調整して網羅的に検討した。

(2)内臓肥満感受性遺伝子多型群による内臓肥満リスクの推定

内臓肥満に影響を与えている遺伝子多型の網羅的解析の結果、13種の遺伝子多型について内臓肥満との有意な関係が認められた。このうち変異群の人数が少なかった2遺伝子多型を除く11遺伝子多型について、年齢を調整したGEEで変数漸減法を用いて、腹部肥満リスクが有意に上昇する遺伝子多型の組み合わせを求めた。

(3)飲酒による内臓肥満に影響を及ぼす遺伝子多型の同定

アルコール摂取量と内臓肥満の有無との関係に影響を及ぼす遺伝子多型を年齢を調整したGEEを用いて183種の候補遺伝子多型から網羅的に抽出した。

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

(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. 網羅的解析による内臓肥満感受性遺伝子多型の抽出

183種の候補遺伝子多型の網羅的解析の結果、13種の遺伝子多型が内臓肥満の有無に有意に関連していた（特許申請考慮中のため、データの詳細示さず）。

2. 内臓肥満感受性遺伝子多型群による内臓肥満リスクの推定

内臓肥満と有意な関連を示した13遺伝子多型の中で変異群が40人未満であった2遺伝子多型を除く11遺伝子多型について、年齢を調整したGEEで変数漸減法を用いて、内臓肥満リスクが有意に上昇する遺伝子多型の組み合わせを求めたところ、最終的に内臓肥満感受性遺伝子多型群として7遺伝子多型が抽出された（特許申請考慮中のため、データの詳細示さず）。

内臓肥満のリスクの高い遺伝子多型が重責した場合には内臓肥満を示す確率は約80%で、リスクの低い遺伝子多型の重責群に比べて内臓肥満になるリスクが17.3倍と推定された。

3. 飲酒による内臓肥満に影響を及ぼす遺伝子多型の同定

内臓肥満の有無に対して飲酒量との交互作用を示す遺伝子多型を年齢を調整したGEEを用いて183種の候補遺伝子多型から網羅的に抽出した。解析可能な遺伝子多

型の分布を示す組み合わせで、遺伝子多型とアルコール摂取量の有意な交互作用（ χ 自乗検定のため、 $p < 0.01$ を採用）を示したのは15遺伝子多型であった。

D. 考察

ウエスト囲85cm以上を基準とした場合の男性の内臓肥満率は20歳以上男性を対象とした平成16年度国民健康・栄養調査では約50%、40歳から79歳の地域住民を対象としたNILS-LSAにおいても約40%を占めており、国民への浸透率は特に男性で極めて高い。内臓肥満は中年以降に顕在化するが、もしその感受性遺伝子多型を解明することができれば、内臓肥満が生じる以前の青年期・成人前期による予防対策が可能となり、メタボリックシンドロームの減少に大きく役立つと考えられる。

今回の解析で7種の遺伝子多型の組み合わせで内臓肥満リスクが17倍異なり、内臓肥満になりやすい遺伝子多型の組み合わせでは約80%の人が内臓肥満になると予測された。しかし同時に飲酒量との交互作用を示す遺伝子多型も明らかになったことから、内臓肥満には遺伝が大きな影響を与えるものの、遺伝子多型によっては禁酒などの生活習慣の改善による介入が可能であると考えられた。

E. 結論

地域在住中高年男性987人の4年間の縦断データを用いて、内臓肥満感受性遺伝子多型群を明らかにした。また飲酒と遺伝子多型との交互作用についても検討し、飲酒量の内臓肥満に対する影響が遺伝子多型

によって異なることを明らかにした。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H: Age-specific change of prevalence of metabolic syndrome: Longitudinal observation of large Japanese cohort. *Atherosclerosis* 191:305-312, 2007.

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雑誌*. 13(1); 144-147, 2007.

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雑誌*. 13(1); 136-138, 2007.

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* (in press).

Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H: No association between rs7566605 variant and obesity in Japanese Obes Res (in press).

2. 学会発表

今井具子、大塚礼、中村美詠子、安藤富士子、下方浩史:写真撮影併用が3日間食事

調査に有用であるか. 第61回日本栄養・食糧学会. 京都、2007年5月20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の縦断的検討—6年間の四肢筋量の変化. 第49回日本老年医学会総会. 札幌、2007年6月21日.

Imai T, Otuka R, Nakamura M, Ando F, Shimokata H: Advantages of taking photographs in the 3-day dietary record, The 10th European Nutrition Conference. Paris, 12 July, 2007.

大塚礼、今井具子、北村伊都子、安藤富士子、下方浩史:家族構成からみた中高年期の栄養摂取状況ならびに肥満度. 第28回日本肥満学会, 東京、2007年10月19日.

今井具子、大塚礼、安藤富士子、下方浩史:食事バランスガイドの目安量(SV)情報を含む料理データベースの作成とデータベースを介した栄養素等推定量と3DRによる推定量の比較. 第18回日本疫学会学術総会. 東京、2007年1月26日.

北村伊都子、安藤富士子、甲田道子、下方浩史:中高年男性における肥満指標と血清テストステロン濃度の関連への喫煙の影響. 第18回日本疫学会学術総会. 東京、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