

表8 性・年齢・生活習慣*で調整した遺伝子多型とリバウンドの多変量ロジスティック回帰分析

遺伝子多型	Codominant genetic model				Dominant genetic model				Recessive genetic model			
	遺伝子型	オッズ比	95%信頼区間	p値	遺伝子型	オッズ比	95%信頼区間	p値	遺伝子型	オッズ比	95%信頼区間	p値
eNOS T786C	TT	1.000			TT	1.000			TT+ TC	1.000		
	TC	2.371	0.186-30.183	0.506	TC+CC	1.814	0.220-14.933	0.580				
	CC	1.091	0.037-32.581	0.960					CC	0.999	0.034-29.121	1.000
eNOS intron4	b/b	1.000			b/b	1.000			b/b+b/a	1.000		
	b/a	6.079	0.402-92.017	0.193	b/a+a/a	6.079	0.402-92.017	0.193				
	a/a								a/a			
eNOS Glu298Asp	Glu/Glu	1.000			Glu/Glu	1.000			Glu/Glu+Glu/Asp	1.000		
	Glu/Asp	0.753	0.066-8.608	0.820	Glu/Asp+Asp/Asp	0.753	0.066-8.608	0.820				
	Asp/Asp								Asp/Asp			
ADRB2 Arg16 Gly	Arg/Arg	1.000			Arg/Arg	1.000			Arg/Arg+Arg/Gly	1.000		
	Arg/Gly	0.429	0.026-7.035	0.553	Arg/Gly+Gly/Gly	0.680	0.048-9.589	0.775				
	Gly/Gly	3.869	0.105-142.100	0.462					Gly/Gly	7.749	0.458-131.099	0.156
ADRB3 Trp64 Arg	Trp/Trp	1.000			Trp/Trp	1.000			Trp/Trp+Trp/Arg	1.000		
	Trp/Arg	0.670	0.083-5.406	0.707	Trp/Arg+Arg/Arg	0.485	0.066-3.551	0.476				
	Arg/Arg								Arg/Arg			

eNOS: Endothelial NO synthase, Glu: glutamate, Asp: aspartic acid, ADRB2: Adrenergic receptor beta-2, Arg: Arginine, Gly: Glycine, ADRB3: Adrenergic receptor beta-3, Trp: Tryptophan. * 喫煙・飲酒・運動習慣

5つの遺伝子多型それぞれのCodominant, Dominant, Recessiveの3つのgenetic modelがbaPWV 5%減少の効果の発現に影響するのかを性・年齢・生活習慣で調整した多変量ロジスティック回帰分析で検討した結果を表5に示した。Codominant genetic modelとDominant genetic modelにおいて、eNOS intron4 VNTRの(b/a + a/a)の遺伝子型はb/bと比較しbaPWV 5%減少効果が発現するオッズ比が0.20 (95% CI: 0.05-0.74, $p = 0.016$)と有意な関連がみられた。また、Recessive genetic modelにおいて、ADRB2 Arg16GlyのGly/Glyの遺伝子型は(Arg/Arg + Arg/Gly)の遺伝子型と比較しbaPWV 5%減少効果が発現するオッズ比が0.27 (95% CI: 0.08-0.88, $p = 0.03$)と有意な関連がみられた。その他の遺伝子多型では有意な関連が見られなかった。

表6は、リバウンド群と非リバウンド群の介入開始時の特性を比較した結果を示している。全ての項目において介入開始時点ではリバウンド群と非リバウンド群で有意な差は見られなかった。表7はリバウンド群と非リバウンド群の遺伝子多型同定結果を示している。リバウンド群と非リバウンド群との間で有意差は見られなかった。

5つの遺伝子多型それぞれのCodominant,

Dominant, Recessiveの3つのgenetic modelがリバウンドの発現に影響するのかを性・年齢・生活習慣で調整した多変量ロジスティック回帰分析で検討した結果を表8に示した。全てのgenetic modelの遺伝子多型で有意な差は見られなかったが、Codominant genetic modelにおいてeNOS intron4のb/a遺伝子型がb/bと比較してリバウンドの出現するオッズ比が6.07 (95% CI: 0.40-92.01, $p = 0.193$)と高い傾向が見られた。Recessive genetic modelにおいてもADRB2 Arg16GlyのGly/Gly遺伝子型が(Arg/Arg + Arg/Gly)の遺伝子型と比較してリバウンドの出現するオッズ比が7.74 (95% CI: 0.45-131.09, $p = 0.156$)と高い傾向が見られた。

考 察

今回の研究の結果よりeNOS intron4 VNTRにおいてa allele保持者は介入効果が小さいことが確認された。また、ADRB2 Arg16GlyのGly/Gly遺伝子型保持者に関しても介入効果が小さいことが確認された。リバウンドに関しては、全遺伝子型に関して有意な差は見ることはできなかったが、eNOS intron4 VNTRのa allele保持者、ADRB2 Arg16GlyのGly/Glyの遺伝子型保持者が

リバウンドを起こす危険性が高い傾向が見られた。

Saeedeh S³⁾により、動脈硬化症を主な原因としている冠状動脈疾患患者は健常人と比較し eNOS intron4 VNTRのa allele保持者が多いことが報告されている。a allele保持者は動脈硬化症になりやすい傾向があり、介入による改善も起こりにくい傾向があることが疑われる。

Kazuo M⁴⁾によりGly16 alleleは動脈硬化のリスクファクターである体重増加と血圧上昇との関連性が示唆されている。Gly16 allele保持者は血漿ノルエピネフリンレベルが高い傾向があると報告されている。ノルエピネフリンは副腎髄質から放出される副腎髄質ホルモンであり、ノルエピネフリンは抹消血管の収縮を起こし血管抵抗を増大させ血圧を上昇させる。今回の結果においても、Gly16 allele保持者は血漿ノルエピネフリンレベルが高く、血圧を上昇させることで動脈硬化症の進行に関連し、改善の障害となっていることが考えられる。

Yoshio N⁵⁾により、減量後の体重リバウンドと冠危険因子のリバウンドとの間に相関関係があることが報告されている。また、Kazuko M⁷⁾によりADRB2 Arg16GlyのGly16 alleleは体重減少後に体重のリバウンドの予測因子となることを報告している。本研究でリバウンド群はbaPWVのリバウンドと同時に体重のリバウンドを引き起こしていた。体重のリバウンドが冠危険因子のリバウンドを引き起こし、その結果baPWVのリバウンドを引き起こすと考えると、本研究において見られたGly/Gly遺伝子型の対象者はリバウンドを起こしやすい傾向があるという結果と一致することを示唆している。eNOS intron4 VNTRのa alleleとADRB2 Arg16GlyのGly/Gly遺伝子型保持者は介入効果の発現が弱く、またリバウンドを起こしやすい傾向があるため動脈硬化予防のためには日頃から食事、運動などの生活習慣に対する強い介入が必要と考えられる。

本研究の限界性については、リバウンドに関しての対象人数が27人と少なく今後人数を増やして解析を行う必要がある。また追跡期間を延ばし長期間での動向を調査する必要もある。リバウンドの正確な定義というものがないため、定義の設定変更によっても大きく変化する可能性がある。

本研究の結果より、動脈硬化症予防介入プロ

グラムの介入効果と、その改善効果のリバウンドには、本研究対象集団においてeNOS intron4 VNTRとADRB2 Arg16Glyの遺伝子多型が影響を与えることが示唆された。また、有効な動脈硬化症予防介入プログラムを開発するためには、生活習慣を主とした環境要因だけでなく、これらの遺伝要因も考慮することの必要性が示唆された。

参考文献

- 1) 富山博史, 山科章. form PWV/ABIに関するQ&A. Arterial Stiffness動脈壁の硬化と老化 2005; 7: 1346-8375.
- 2) Nobuyuki Hamajima. PCR-CTPP: a new genotyping technique in the era of genetic epidemiology. Expert Review of Molecular Diagnostics 2001; 1: 119-123.
- 3) Saeedeh Salimi, Mohsen Firoozrai, Issa Nourmohammadi, Mohammad Shabani and Ahmad Mohebbi. Endothelial nitric oxide synthase gene intron4 VNTR polymorphism in patients with coronary artery disease in Iran. Indian J Med Res 2006; 124: 683-688.
- 4) Kazuko Masuo, Tomohiro Katuya, Yuxiao Fu, Hiromi Rakugi, Toshio Ogihara and Michael L. β 2-and β 3-Adrenergic Receptor Polymorphisms Are Related to the Onset of Weight Gain and Blood Pressure Elevation Over 5 Years. Circulation 2005; 111: 3429-3434.
- 5) Yoshio Nakata, Kiyoji Tanaka, Tomohiro Okura, and Kikuko Hotta. Effect of Weight Rebound After Weight-loss Intervention on Coronary Heart Disease Risk Factors and Genetic Determinants of Weight Rebound. 健康医科学健康助成論文集 2006; 3: 83-90.
- 6) 中田由夫, 田中喜代次. 減量後の体重維持と運動量. 臨床スポーツ医学 2007; 24: 885-889.
- 7) Kazuko Masuo, Tomohiro Katsuya, Hideki Kawaguchi, Yuxiao Fu, Hiromi Rakugi, Toshio Ogihara, and Michael L. Rebound Weight Gain as Associated with High Plasma Norepinephrine Levels That Are Mediated Through Polymorphisms in the β 2-Adrenoceptor. Am J Hypertens 2005; 18: 1508-1516.

