

ミニ特集

第80回日本衛生学会
シンポジウム4: 生活習慣病を標的とした分子疫学コホート研究の展望

メタアナリシスからの展望

～ β_3 アドレナリン受容体遺伝子変異と Body Mass Index に着目して～

黒川 修行

東北大学大学院医学系研究科環境保健医学分野

Association of BMI with the Beta3 Adrenergic Receptor Gene Mutation: A Meta-Analysis

Naoyuki KUROKAWA

Environmental Health Sciences, Graduate school of medicine, Tohoku University

Abstract The beta3 adrenergic receptor (ADRB3) is a part of the adrenergic system, which is known to play a key role in energy metabolism. The relationship between the Trp64Arg variant of ADRB3 and body mass index (BMI) has been widely examined; however, the results of these studies have been inconsistent. Therefore, we performed a meta-analysis of the relationship between an ADRB3 variant and BMI in 2008. Our results suggested that the Trp64Arg variant of ADRB3 was associated with BMI in East Asians, but not Europeans. Additionally, our report showed the importance of meta-analyses in the field of genetic association studies for common traits. In 1995, Yoshida et al. reported that the Trp64Arg variant of ADRB3 was related to difficulty in weight loss. The decrease in body weight in obese subjects with the mutation was lower than that in obese subjects without the mutation following a 3 month combined low-calorie diet and exercise regimen. However, subsequent studies have yielded inconsistent results. Accordingly, further studies are needed to reliably assess and interpret gene-phenotype associations with this ADRB3 variant.

Key words: β_3 adrenergic gene mutation (β_3 アドレナリン受容体遺伝子変異), obesity (肥満), difficulty in losing weight (減量抵抗性), meta-analysis (メタアナリシス)

はじめに

高血圧症、高脂血症や糖尿病などの生活習慣病の危険因子の一つに肥満がある。肥満はエネルギー摂取とエネルギー消費の不均衡状態により、脂肪組織に中性脂肪が過剰に蓄積した状態と定義できる。肥満の成因としては、運動不足や食生活の乱れなど生活習慣によるものと、遺伝要因の関与が指摘されている。

近年の分子生物学の発展に伴い、ヒトの遺伝子解析が進み、肥満に関連する遺伝子（以下、肥満関連遺伝子と

する）が複数同定されてきた(1)。

肥満関連遺伝子は機能別に食欲の調節に関与するもの、基礎代謝調節に働くもの、脂肪細胞の性質に影響を及ぼすものの3つに大きく分類される。これらのいずれもエネルギーの出納に関連する。

基礎代謝の調節に働くものの一つとして、アドレナリン受容体がある。アドレナリン受容体は、 α 、 β のタイプが存在している。 α アドレナリン受容体は脂肪分解を抑制し、 β アドレナリン受容体は促進する働きを持つ。白色脂肪組織においては β アドレナリン受容体が優位に働き、カテコラミンにより脂肪分解が惹起される。すなわち、カテコラミンによる β アドレナリン受容体が刺激されることで、脂肪細胞内に蓄積されていた中性脂肪の分解を促進する。 β アドレナリン受容体には β_1 、 β_2 、 β_3 の3つのサブタイプが知られている。特に β_3 アドレナリン受容体（以下、ADRB3 とする）は脂肪組織に特異的に存

受付 2010 年 11 月 26 日, 受理 2010 年 12 月 13 日
Reprint requests to: Naoyuki KUROKAWA, PhD.
Environmental Health Sciences, Graduate School of Medicine, Tohoku University, 2-1 Seiryō-machi, Aoba-ku, Sendai 980-8575, Japan
TEL: +81(22)717-8103, FAX: +81(22)717-8106
E-mail: n-kuro@ehs.med.tohoku.ac.jp

在し, ADRB3 アゴニストが実験動物で脂肪分解を促進し体重減少を引き起こす (2) ことから, 脂肪分解の主要な受容体と考えられている。

ADRB3 変異について

1995 年に, ADRB3 遺伝子の Trp64Arg 変異が発見された。New England Journal of Medicine の 333 巻 6 号 (1995 年 8 月 10 日号) にこの変異に関する報告が 3 報同時に掲載されている (3-5)。ADRB3 変異のホモ接合体を持つ人 (Arg/Arg) はヘテロ接合体を持つ人 (Trp/Arg) や変異を持たない人 (Trp/Trp) に比べ, 糖尿病の発病年齢が有意に低いこと, 安静時の基礎代謝も低いこと, 肥満・熱産生機構の異常やシンドローム X の特徴などと関連することが報告された。1997 年には Pietri-Rouxel らはヒト HEK 細胞に ADRB3 変異受容体を発現させた細胞と正常受容体発現細胞を用いた実験で, β_3 アゴニストに対する親和性に違いは認められないが, cAMP の蓄積が有意に減少することを報告した (6)。ADRB3 変異が細胞内の情報伝達機構に影響を与え, 熱産生の低下および脂肪分解能の低下を引き起こすことも推察された。また, ADRB3 変異保有者から採取された大網脂肪細胞は非保有者から採取された細胞に比し, β_3 アゴニストに対して脂肪分解能が低下していることが示された (7)。

ADRB3 変異と BMI について

Clement らは, Body mass index (以下, BMI とする) が平均 47 kg/m^2 という高度肥満群と軽度肥満群 (平均 BMI 値: 25 kg/m^2) で ADRB3 変異の出現頻度に有意差が認められないことを示した。しかし, ADRB3 変異の有無間で現在の体重に差はなかったが, 20 歳時の変異保有群の体重平均値が有意に大きいことを報告した (5)。同年, 本邦でも ADRB3 変異と BMI や安静時基礎代謝との関係について報告されている。日本人のアレル頻度は約 0.20 と高頻度であること, また 2 型糖尿病でない 191 人を対象にして ADRB3 変異と BMI について観察すると ADRB3 変異ホモ接合体を有する群の BMI の平均値は 24.7 kg/m^2 であり, 変異を保有しない群の 22.1 kg/m^2 に対し統計学的に大きいことが示されている (8)。

1996 年以降, ADRB3 変異は肥満に関係がないとする報告も発表された。Quebec Family Study からの調査結果では, ADRB3 変異の有無で BMI や体脂肪の蓄積状態に統計学的な有意差がないと報告している (9)。肥満が多い人種の一つである Nauruans を対象とした調査で, Silver らは ADRB3 変異を保有する人は認められなかったと報告している (10)。本邦においても, 1,122 人を対象とした調査で BMI や耐糖能との関連が見られなかったとの報告がある (11)。

そこで, 我々は 2008 年に ADRB3 変異と BMI に関するメタアナリシスを実施し, 変異保有群の BMI の平均

値が変異無し群のそれより, $+0.24 \text{ kg/m}^2$ (95%CI: $0.12-0.37 \text{ kg/m}^2$) 大きくなることを報告した (12)。また, 対象者の属性で区分した場合, East Asian では, 変異保有群の BMI が変異非保有群に比べ, 統計学的に有意に大きくなることを観察したが, Caucasian ではそのような関係を見いだすことはできなかった。メタアナリシスを実施する上で重要なことは対象となる報告の全数検索にある。解析結果が有意でない場合には論文として公表されない, また ADRB3 変異は日本人にその出現率が多いことから, 日本語により公表されている可能性もある。これまで行われたシステマティックレビューでは, PubMed® を中心に文献検索が行われており, 日本語のみによる報告は, 解析の対象となっていない。従って, 今回のメタアナリシスの結果に出版バイアスがかかっていることは否めない。

ADRB3 変異と減量効果

ADRB3 変異は減量効果の違いをもたらすことが示唆されている。減量効果に個人差があることは従来から知られている。この個人差は対象者の生活習慣やそのばらつきによるところと, 一人一人がもつ「体質」の違いによるところがあると考えられている。ここで言う「体質」は疾患感受性遺伝子変異により説明出来る部分があると考えられ, 遺伝子変異に関する情報を活用すれば, 効果的で効率的な保健指導を展開できる可能性がある。Yoshida らは肥満女性を対象にして安静時基礎代謝量を測定したところ, 変異保有群で有意に低く, また食事と運動を組み合わせた療法を行ったところ, 変異保有群ではその効果が小さいことを報告している (13)。特に, 変異を保有する群では変異非保有群に比し, 安静時代謝量が 1 日あたり約 200 kcal 低下することが示されている。これは, ADRB3 変異の保有が減量抵抗性を示すデータとして, 本邦では広く知られている。この結果から, ADRB3 変異がある人は減量抵抗性を示し, この変異を考慮に入れた減量法が有効であると考えられた。

その後, ADRB3 変異と減量効果に関する数多くの検討が本邦でもなされている。1997 年に Sakane らが肥満をもつ糖尿病患者 (女性 61 名, 平均年齢 45.5 歳) に関して報告している (14)。この結果も, 変異非保有群に比し, 変異保有群では体重減少量やウエストヒップ比の変化量が統計学的に有意に小さいことを示した。2000 年には Nakamura らにより ADRB3 変異が減量抵抗性をもたらす可能性が示唆されている (15)。年齢が 40 代～50 代の女性を対象に, 行動, 栄養そして運動に関する 3 ヶ月間の介入を行った研究である。運動プログラムは, 60 分のウォーキングを週 3～7 日実施する内容であった。その結果, 腹部の内臓脂肪面積 / 皮下脂肪面積比が, 変異保有群では変異非保有群に比し変化量が小さいことを示した。内臓脂肪には ADRB3 の発現が多いことから, 同じトレーニングを行ってもこのような差が生まれたと解釈

できる。Shiwakuらは、平均年齢54.3歳の臨床的に健康な女性を対象に食事、運動などを含めた生活習慣改善プログラムを3ヶ月間実施した結果について報告している(16)。このプログラムでは運動面で1日7,000歩以上確保することを目標としたが、プログラム終了時に変異保有群は変異非保有群に比し、体重減少量が有意に小さいことを示している。

一方、ADRB3変異を保有しても減量抵抗性が認められない結果が、2000年以降報告されるようになった。Kaharaらは、平均年齢45.4歳の男性を対象に、最大心拍数の50%の運動を週2,3日、3ヶ月間継続する運動指導を実施した(17)。ADRB3変異の有無で血清レプチン濃度や空腹時血中グルコース濃度に違いが認められたものの、BMIの変化量に違いが認められなかったことを示した。2003年には李らによって、ADRB3変異を有していても、正常型と比べ減量効果に差がないことが示された(18)。この研究では、平均年齢49.6歳、平均BMIが29.9 kg/m²の肥満女性を対象に3ヶ月間の食事制限群、食事制限とウォーキング群、食事制限とエアロビックダンス群の3群の減量プログラムが行われた。運動指導の頻度はウォーキング群が週1回、エアロビックダンス群が週3回である。プログラム開始時に比し、変異保有群も非保有群もBMIや体脂肪率が統計学的に有意に減少することが確認されている。しかし、変異の有無間でそれらの減少量に有意差は認められなかった。2005年には、3ヶ月間の食事・運動による減量プログラムによる解析結果が中田らによって示された(19)。食事および運動プログラムの併用群で体重減少量に変異の有無間で有意差を認めなかった。Kuriyamaらは糖尿病予防のための健康教育プログラムを実施し、遺伝子解析の同意が取れた平均年齢約60歳の男女37人について、ADRB3変異の有無と健康教育プログラムの効果について、2008年に報告している(20)。前述した介入研究等に比べ、6ヶ月間と長い期間の介入であったが、ADRB3変異の有無別に体重、BMIの減少量や腹部内脂肪面積のいずれの項目においても有意差が認められなかった。内臓脂肪面積に関してみると、変異の有無間で統計学的有意差を認めないが、ADRB3変異を保有している群であっても7.77 cm²大きく減少していることも示されている。さらに、Taharaらは、職域における保健指導による減量効果にADRB3変異が影響を与えるかどうか検討した結果を2010年に報告した(21)。BMIが23 kg/m²以上の平均年齢48.1歳の男性について、介入後の減量効果にADRB3変異が有意な予測因子として抽出されなかったことを重回帰分析で年齢や介入前の体格指標を考慮した上で示した。

また、ADRB3変異保有者では、変異非保有者に比し、血中中性脂肪値が低いことが報告されている。ADRB3の機能が変異の保有により低下したため、脂肪細胞からの中性脂肪の放出が抑制されていると考えられている(22)。しかし、マイクロダイアリス法を用い、ヒトの皮下脂肪にプローブを挿入し、アドレナリンやノルア

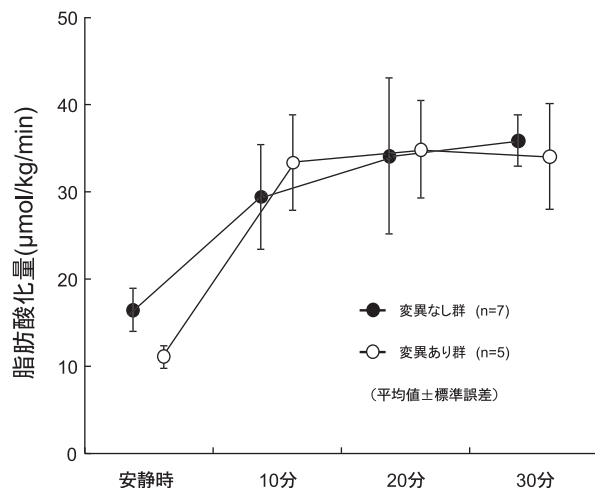


図1 ADRB3変異別にみた運動中の脂肪酸化量の変化について

ドレナリンに対する脂肪分解能を検討した報告では、ADRB3変異の有無で分解能に差がない(23)。この結果はADRB3の発現は皮下脂肪よりも内臓脂肪に多いことから、ADRB3変異の影響が顕著に現れなかったと推察されている。

Moritaらは平均年齢22.2歳、平均BMIが23.1 kg/m²の男女を対象に運動時におけるエネルギー消費量について検討した(24)。エネルギー消費量はADRB3変異の有無で有意差を認めないが、変異保有群の運動中の脂肪酸化量は変異非保有群より、少ないことが示された。一方、我々はBMI 25 kg/m²以上の男性を対象に運動中の脂肪酸化量について観察し(25)、安静時に比し、運動時で有意に脂肪酸化量は増加したが、変異の有無で運動中の脂肪酸化量に有意差を認めなかった(図1)。

おわりに

ADRB3変異と肥満に関する報告が示された1990年代後半から2000年代前半には減量抵抗性を肯定する報告も多く示されていた。しかし、2000年代後半に入り、運動や身体活動が含まれる介入研究やプログラムにおいて、ADRB3変異が体重や体脂肪の減少に大きな影響を与えない可能性が示されてきた(表1)。現時点で、ADRB3変異と生活習慣や保健指導などによる介入、特に運動を中心とした介入効果については、明確な結論が得られたとは言えない。

体脂肪の蓄積は遺伝要因や生活習慣など多くの要因の影響を受ける。その一つの要因としてADRB3変異がある可能性を我々のメタアナリシスは示した。しかし、その差はBMIでわずかに0.2 kg/m²程度である。日本人男性の平均身長が約170 cmであるとすれば、体重差として約700 g程度である。メタアナリシスの結果はADRB3変異がBMIに及ぼす影響は大きくないことを示しているかもしれない。ADRB3変異がBMI、肥満や減量効果に

表1 ADRB3 変異と運動による減量効果の違い

	著者	発表年	対象者	体重変化量 (kg)
1	Yoshida T, et al. (13)	1995	肥満女性 88 人	Trp/Trp - 8.3 Trp/Arg - 5.5 Arg/Arg - 5.2
2	Sakane N, et al. (14)	1997	肥満及び糖尿病に罹患した女性 61 人	変異なし - 8.3 変異あり - 4.6
3	Nakamura M, et al. (15)	2000	肥満女性 90 人 (閉経前 40 人, 閉経後 50 人)	(閉経前群) 変異なし - 3.5 変異あり - 2.5 (閉経後群) 変異なし - 2.7 変異あり - 3.3
4	Shiwaku K, et al. (16)	2003	健康な女性 85 人	変異なし - 0.01 変異あり - 0.74
5	Kahara T, et al. (17)	2002	健康な男性 106 人	変異との関係なし (データの提示は無し)
6	李 ら (18)	2003	肥満女性 62 人	変異なし - 8.7 変異あり - 9.6
7	中田 ら (19)	2005	肥満傾向女性 156 人	(食事群) 変異なし - 8.1 変異あり - 8.3 (食事+運動群) 変異なし - 8.6 変異あり - 9.2
8	Kuriyama et al. (20)	2008	平均年齢 59.9 歳の男女 37 人	変異なし - 2.52 変異あり - 1.89
9	Tahara et al. (21)	2010	平均年齢 48.1 歳の男性 57 人	変異なし - 1.98 変異あり - 2.40

変異なしは Trp/Trp を保有する群, 変異ありは Trp/Arg あるいは Arg/Arg を保有する群を示した。1～4 までは, 変異の有無間で体重変化量に違いあり, 5～9 までは関連性なしと報告されている。

及ぼす影響をより明確に示すには, 性, 年齢や生活習慣等も考慮した, 多人数を対象とした疫学的検討により評価される必要があろう。

文 献

- (1) Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, Perusse L, Bouchard C. The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity* (Silver Spring). 2006;14:529-644.
- (2) Yoshida T, Umekawa T, Sakane N, Yoshimoto K, Kondo M. Effect of CL316,243, a highly specific beta3-adrenoceptor agonist, on sympathetic nervous system activity in mice. *Metabolism*. 1996;45:787-791.
- (3) Walston J, Silver K, Bogardus C, Knowler WC, Celi FS, Austin S, Manning B, Strosberg AD, Stern MP, Raben N, et al. Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the beta 3-adrenergic-receptor gene. *N Engl J Med*. 1995;333:343-347.
- (4) Widen E, Lehto M, Kanninen T, Walston J, Shuldiner AR, Groop LC. Association of a polymorphism in the beta 3-adrenergic-receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns. *N Engl J Med*. 1995;333:348-351.
- (5) Clement K, Vaisse C, Manning BS, Basdevant A, Guy-Grand B, Ruiz J, Silver KD, Shuldiner AR, Froguel P, Strosberg AD. Genetic variation in the beta 3-adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity. *N Engl J Med*. 1995;333:352-354.
- (6) Pietri-Rouxel F, St John Manning B, Gros J, Strosberg AD. The biochemical effect of the naturally occurring Trp64 → Arg mutation on human beta3-adrenoceptor activity. *Eur J Biochem*. 1997;247:1174-1179.
- (7) Umekawa T, Yoshida T, Sakane N, Kogure A, Kondo M, Honjyo H. Trp64Arg mutation of beta3-adrenoceptor gene deteriorates lipolysis induced by beta3-adrenoceptor agonist in human omental adipocytes. *Diabetes*. 1999;48:117-120.
- (8) Kadowaki H, Yasuda K, Iwamoto K, Otake S, Shimokawa K, Silver K, Walston J, Yoshinaga H, Kosaka K, Yamada N, et al. A mutation in the beta 3-adrenergic receptor gene is associated with obesity and hyperinsulinemia in Japanese subjects. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995;215:555-560.
- (9) Gagnon J, Mauriege P, Roy S, Sjostrom D, Chagnon YC,

- Dionne FT, Oppert JM, Perusse L, Sjostrom L, Bouchard C. The Trp64Arg mutation of the beta3 adrenergic receptor gene has no effect on obesity phenotypes in the Quebec Family Study and Swedish Obese Subjects cohorts. *J Clin Invest.* 1996;98:2086-2093.
- (10) Silver K, Walston J, Wang Y, Dowse G, Zimmet P, Shuldiner AR. Molecular scanning for mutations in the beta 3-adrenergic receptor gene in Nauruans with obesity and noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:4155-4158.
- (11) Yuan X, Yamada K, Koyama K, Ichikawa F, Ishiyama S, Koyanagi A, Koyama W, Nonaka K. Beta 3-adrenergic receptor gene polymorphism is not a major genetic determinant of obesity and diabetes in Japanese general population. *Diabetes Res Clin Pract.* 1997;37:1-7.
- (12) Kurokawa N, Young EH, Oka Y, Satoh H, Wareham NJ, Sandhu MS, Loos RJ. The ADRB3 Trp64Arg variant and BMI: a meta-analysis of 44 833 individuals. *Int J Obes (Lond).* 2008;32:1240-1249.
- (13) Yoshida T, Sakane N, Umekawa T, Sakai M, Takahashi T, Kondo M. Mutation of beta 3-adrenergic-receptor gene and response to treatment of obesity. *Lancet.* 1995;346:1433-1434.
- (14) Sakane N, Yoshida T, Umekawa T, Kogure A, Takakura Y, Kondo M. Effects of Trp64Arg mutation in the beta 3-adrenergic receptor gene on weight loss, body fat distribution, glycemic control, and insulin resistance in obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 1997;20:1887-1890.
- (15) Nakamura M, Tanaka M, Abe S, Itoh K, Imai K, Masuda T, Nakao H. Association between beta3-adrenergic receptor polymorphism and a lower reduction in the ratio of visceral fat to subcutaneous fat area during weight loss in Japanese obese women. *Nutrition Research.* 2000;20:25-34.
- (16) Shiwaku K, Nogi A, Anuurad E, Kitajima K, Enkhmaa B, Shimono K, Yamane Y. Difficulty in losing weight by behavioral intervention for women with Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27:1028-1036.
- (17) Kahara T, Takamura T, Hayakawa T, Nagai Y, Yamaguchi H, Katsuki T, Katsuki K, Katsuki M, Kobayashi K. Prediction of exercise-mediated changes in metabolic markers by gene polymorphism. *Diabetes Res Clin Pract.* 2002;57:105-110.
- (18) 李東俊, 田中喜代次, 大藏倫博, 坂根直樹, 吉田俊秀. β_3 -アドレナリン受容体の遺伝子多型と減量効果. *Health Sciences* 2003;19:203-212.
- (19) 中田由夫, 田中喜代次, 大藏倫博, 大河原一憲, 李東俊. ADRB3 遺伝子多型が減量抵抗性に及ぼす影響—The SMART Study. *肥満研究* 2005;11:61-65.
- (20) Kuriyama S, Shimazu T, Hozawa A, Kure S, Kurokawa N, Kakizaki M, Sone T, Matsuda-Ohmori K, Nakaya N, Satoh H, Tsuji I. No effect of the Trp64Arg variant of the beta3-adrenergic receptor gene on weight loss by diet and exercise intervention among Japanese adults. *Metabolism.* 2008;57:1570-1575.
- (21) Tahara A, Osaki Y, Kishimoto T. Effect of the β_3 -adrenergic receptor gene polymorphism Trp64Arg on BMI reduction associated with an exercise-based intervention program in Japanese middle-aged males. *Environ Health Prev Med.* 2010;15:392-397.
- (22) Kim-Motoyama H, Yasuda K, Yamaguchi T, Yamada N, Katakura T, Shuldiner AR, Akanuma Y, Ohashi Y, Yazaki Y, Kadowaki T. A mutation of the beta 3-adrenergic receptor is associated with visceral obesity but decreased serum triglyceride. *Diabetologia.* 1997;40:469-472.
- (23) Snitker S, Odeleye OE, Hellmer J, Boschmann M, Monroe MB, Shuldiner AR, Ravussin E. No effect of the Trp64Arg beta 3-adrenoceptor variant on in vivo lipolysis in subcutaneous adipose tissue. *Diabetologia.* 1997;40:838-842.
- (24) Morita E, Taniguchi H, Sakaue M. Trp64Arg polymorphism in beta3-adrenergic receptor gene is associated with decreased fat oxidation both in resting and aerobic exercise in the Japanese male. *Exp Diabetes Res.* 2009;2009:605139.
- (25) 黒川修行, 小宮秀明, 平井完史, 佐藤 洋. アドレナリン受容体遺伝子多型の保有が運動中の脂肪分解に及ぼす影響—遺伝素因を考慮した運動処方システムの構築を目指して—. (財) 明治生命厚生事業団第 17 回健康医科学研究助成論文集 2002;平成 12 年度:37-44.