

# 論文内容要旨

論文題目

Association of the Common Fat Mass and Obesity Associated  
(FTO) Gene Polymorphism with Obesity in a Japanese Population

責任講座： 内科学第二 講座  
氏 名： 柄澤 繁

【内容要旨】 (1,200 字以内)

<目的>最近、いくつかの genome-wide association study において、fat mass and obesity (FTO) 遺伝子と肥満との関連が報告された。殊に、本遺伝子多型、rs9939609 の minor allele である A allele と肥満との関連が、種々の民族で報告されてきた。しかしながら、その結果は、同一民族での研究であっても一致しておらず、日本人においても同様に、一致していない。これは肥満という、栄養摂取や身体活動といった環境因子による影響の大きい病態と遺伝因子との関連を、この環境因子を考慮することなく調べたことに因ると思われる。そこで、私達は、FTO 遺伝子 rs9939609 多型と肥満の関連を、これら環境因子を考慮した大規模疫学研究より解析した。

<方法>高島町の住民検診参加者 2,639 人(男/女:1168/1470;平均年齢:63.0±10.2)を対象とした。rs9939609 多型、性別、年齢、身長、体重、BMI、空腹時血糖、血中インスリン、HbA1c、HOMA-R、血圧、脂質を測定し、糖尿病、高血圧、脂質異常症などの有病率を調査した。栄養摂取と身体活動は質問票にて調査した。統計解析は、数値の比較にはパラメトリック、頻度の比較にはノンパラメトリックの

ANOVA とカイ 2 乗検定を用いた。FTO 遺伝子の影響の評価に、年齢・性別で補正し、ANCOVA とロジステック回帰分析を用いた。

<結果>人数は TT 1680、TA 837、AA 122 であった。BMI は、TT 23.3 ± 3.2、TA 23.7 ± 3.3、AA 24.4 ± 3.3 と TT よりも TA、AA 群で有意に高値であった ( $p < 0.001$ )。肥満の人数(割合)は TT 477(28.4%)、TA 271(32.4%)、AA 46(37.7%) と TT よりも TA、AA 群でより肥満が多かった ( $p = 0.021$ )。肥満と関連する血中インスリン、HOMA-R、血圧はいずれも TT よりも TA、AA 群で有意に高値であった。肥満 ( $BMI \geq 25$ ) のオッズ比は TT と比して、TA で 1.21(1.01-1.45)、AA で 1.53(1.04-2.24) であった。全ての PA (Physical activity; 活動量) 1 日量 (METs-hour/day) は 3 群間で有意差はなかった。運動強度 3METs 以上 (中等度以上) の PA の 1 日量は TT よりも TA、AA 群が多かった ( $p = 0.012$ )。中等度以上の PA 1 日量で、2 分位にすると、本多型は少ない群で BMI に有意に関連するが ( $p = 0.016$ )、多い群では有意ではなかった ( $p = 0.103$ )。

<考察>本多型は肥満と関連していた。殊に、中等度以上の運動が少ない時に、より強く関連していた。本多型の所有者は中等度以上の運動を多くすると、肥満の発症を減少できる可能性がある。

平成 23 年 1 月 13 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

## 学位論文審査結果報告書

申請者指名： 柄澤 繁

論文題目：Association of the Common Fat Mass and Obesity Associated (FTO) Gene Polymorphism with Obesity in a Japanese Population  
(日本人において Fat Mass and Obesity Associated (FTO) 遺伝子多型は肥満と関連している。)

審査委員：主審査委員

鈴木民夫



副審査委員

一瀬白郎



副審査委員

早 二 (青)



審査終了日：平成 23 年 1 月 7 日

### 【論文審査結果要旨】

これまでに fat mass and obesity (FTO) 遺伝子と肥満との関連、特に FTO 多型の 1 つである rs9939609 の minor allele である A allele と肥満との関連が、種々の民族で報告されてきたが、その結果は、同一民族での研究であっても一致していない。肥満は、栄養摂取や身体活動といった環境因子による影響が大きい病態と考えられることが原因と思われる。そこで、本研究では rs9939609 多型と肥満の関連を栄養摂取や身体活動といった環境因子を考慮した大規模疫学研究より解析した。

高島町の住民検診参加者 2,639 人を対象とし、rs9939609 を解析すると共に集団検診時に得られた性別、年齢、身長、体重、BMI、空腹時血糖、血中インスリン、HbA1c、HOMA-R、血圧、脂質等のデータを使用し、栄養摂取と身体活動は質問票にて調査した。その結果、肥満の人数(割合)は TT 477(28.4%)、TA 271(32.4%)、AA 46(37.7%)と TT よりも TA、AA 群でより肥満が多かった ( $p=0.021$ )。肥満と関連する血中インスリン、HOMA-R、血圧はいずれも TT よりも TA、AA 群で有意に高値であった。また環境因子については、中等度以上の運動が少ない時に本多型が肥満と強く関連し、逆に多い時には関連が消失していた。以上のことより、本多型の所有者は中等度以上の運動を多くすると、肥満の発症を減少できる可能性を考察している。

本研究は、肥満への遺伝による圧力を環境因子(運動負荷)によって克服できる事を大規模疫学研究により示している。この結論は、肥満形成への遺伝子と環境因子の相互作用による圧力という大きな命題を考える上で非常に大きな貢献と考える。また、研究に用いられた方法論およびその手法、考察は適切である。さらに学位論文審査会における質疑応答の態度は優秀であった。

よって本審査委員会は、本研究者が医学博士を受けるに値すると判定した。