

## レプチン抵抗性に及ぼす運動効果の個人差 —レプチン受容体遺伝子多型を背景に—

The differences in the exercise-induced changes among the genotypes of leptin receptor gene

藤 木 理 代\*

近 藤 孝 晴\*\*

Kotoyo FUJIKI \*

Takaharu KONDO \*\*

Exercise training is useful for treatment of obesity. It increases insulin sensitivity, fatty acid oxidation, and glucose uptake. Leptin which is a regulator of energy balance and satiety has a key role in this mechanism. Some leptin receptor gene polymorphisms cause the resistance of the exercise treatment. This review introduces the genetic background of leptin receptor gene which influences the capacity of metabolism.

### はじめに

肥満は、インスリン抵抗性、高血圧、高脂血症などを引き起こす危険因子であり<sup>(1)</sup>、成人病予防を考える上で重要なパラメーターである。体脂肪を減少させる為に、様々な食事療法や運動療法が個人レベルや施設レベルで取り組まれているが、必ずしも効果が出るとは限らない。その原因の一つに、食事療法や運動療法の効果の度合いに個人差があることが考えられる。肥満に関係する因子は複雑多様であるが、ここでは特にレプチンを例に挙げ遺伝的要因について紹介する。

### レプチンの働き

レプチンは脂肪細胞から放出されるホルモンで<sup>(2)</sup>、視床下部に働き、摂食量や熱産生の調節をしている<sup>(3,4,5)</sup>。筋組織では糖の取り込み、脂肪酸の分解を促進し、遊離脂肪酸の取り込みを抑制する<sup>(6,7)</sup> (図1)。つまり脂肪細胞が増殖すると血中レプチンが増加し、脂肪細胞の増殖を防ぐ。しかし、肥満者では血中レプチン濃度が増加しているにもかかわらず脂肪細胞の増殖が抑制されないレプチン抵抗性が起きている。

### レプチン抵抗性に及ぼす運動の効果

運動は有酸素運動と無酸素運動に大別される。有酸

素運動はジョギングやウォーキングに代表される運動で、筋肉は酸素を使って脂肪をエネルギーに変える。強度が増すに従って消費される脂肪の割合は減り、変わって糖が消費される。これに対し、無酸素運動は筋肉トレーニング (レジスタンストレーニング) に代表される運動で、筋肉が消費する主なエネルギー源は糖である。

有酸素運動は主なエネルギー源が脂肪である為、レプチンの生産元である体脂肪を減少させるのみならず、レプチン抵抗性を改善する<sup>(8,9)</sup>。中強度以上のトレーニング (最大酸素摂取量または最大心拍数の55%以上) を1時間程度、週に3~4回、3ヶ月以上続けると効果的である。

高強度の運動やレジスタンストレーニングでもレプチン抵抗性が改善することから<sup>(10,11)</sup> 無酸素運動の果たす役割も大きいと考えられる。筋組織への糖の取り込みはインスリンの働きによるが、レプチンは脂肪酸の分解を促進することで糖の取り込みを促進しインスリン感受性を高める<sup>(12)</sup>。

### レプチン抵抗性に及ぼす遺伝的要因

レプチン受容体は、脳をはじめあらゆる臓器に存在している1回膜貫通型のタンパクである。レプチン受

\* Department of Gastrointestinal Unit, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School

\*\* 名古屋大学総合保健体育科学センター

\* Department of Gastrointestinal Unit, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School

\*\* Research Center of Health, Physical Fitness and Sports, Nagoya University

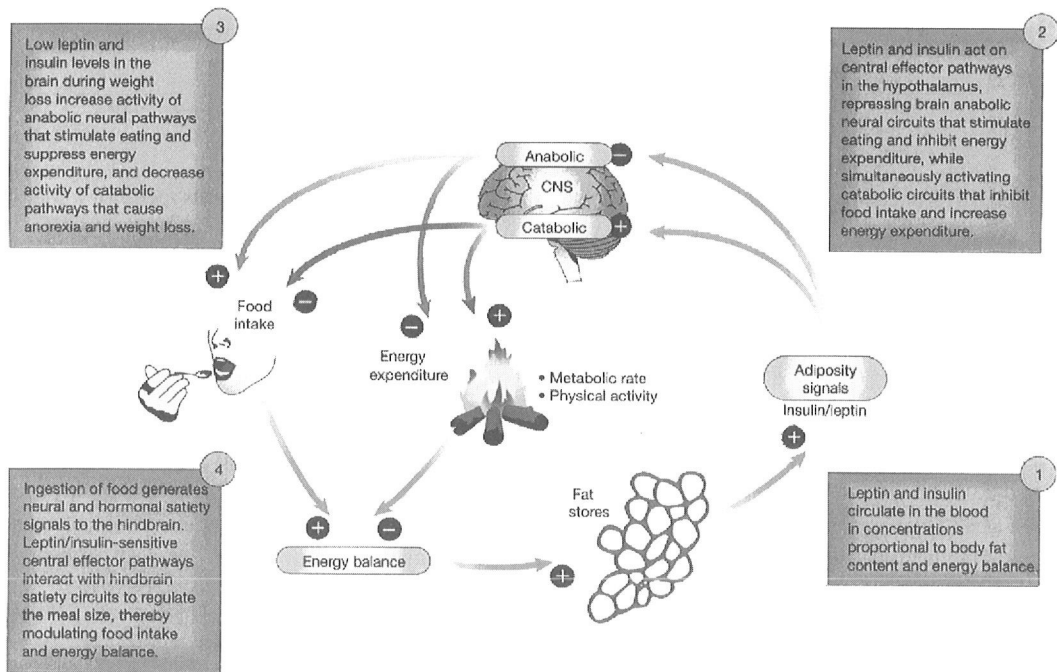


図1 レプチンの作用 (Schwartz, Nature, 404: 661-671. 2000)

容体遺伝子は第7染色体に位置し、20のエクソンにコードされている。遺伝子変異の報告は少ないがいくつかの遺伝子多型が報告されている(13, 14, 15)。これらの報告で、レプチン受容体の遺伝子多型と肥満との関係は肯定的なものとするものと否定的なものがあるが、Wautersらは、白人の閉経後の女性で、109番目のアミノ酸にリジンを持つ (Lys109) ホモ接合対がアルギニン (Arg109) を持つものに比し血清レプチン濃度が高いこと、223番目のアミノ酸にグルタミンを持つ (Gln223) ホモ接合対がアルギニン (Arg223) を持つものに比し体脂肪量が多いこと、656番目のアミノ酸にリジンを持つ (Lys656) ホモ接合対がアスパラギン (Asn656) を持つものに比し体脂肪量が多いことを報告している(16)。また、Quintonらも、白人の閉経後の女性で、Gln223が、Arg223のホモ接合対に比し、BMI、体脂肪量、血中レプチン濃度が高いことを示した(17)。我々は、日本人の女性の肥満高齢者で、Gln223が、Arg223のホモ接合対に比し、血清レプチン濃度が高いことを明らかにした(18) (図2)。

運動効果の違いについて Lakkaらは、白人で Arg109を持つものが、Lys109のホモ接合対に比し、運動による糖代謝能の上昇が高いことを示した(19)。レプチンはAMPK (AMP-activated protein kinase) を介して筋組織内への糖の取り込みや脂肪酸の分解を促進する働きがあるので(6)、レプチンレセプターの遺伝子多型はこの機能を低下させている可能性がある。

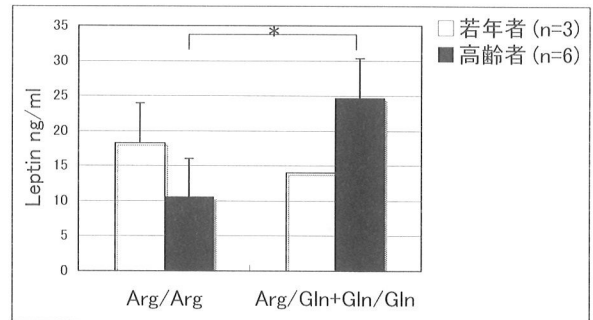


図2 レプチン受容体遺伝子多型と血中レプチン濃度 (Fujiki, Nagoya J Health Physical Fitness Sports 26, 85-87. 2003)

つまり、これらのレプチン受容体遺伝子多型に注目した場合、Gln223を持つ人はレプチン抵抗性に成りやすく、さらに Lys109を持つ場合、運動による糖代謝の効率も低い。日本人の Gln223のアレル頻度は白人や黒人に比し低いですが、Arg109のアレル頻度は白人や黒人に比し高い (表1)。人種レベルでは日本人はレプチン抵抗性になりやすく、運動による糖代謝能の上昇が高い人種といえる。しかし、糖代謝を決定する要因はレプチンレセプターだけではないので、実際は単純に分類できない。例えば、耐糖能異常者では、Lys109のホモ接合対および、Gln223のホモ接合対は、2型糖尿病の疾患率を高めるが、これらの遺伝子型を持つ患者に食

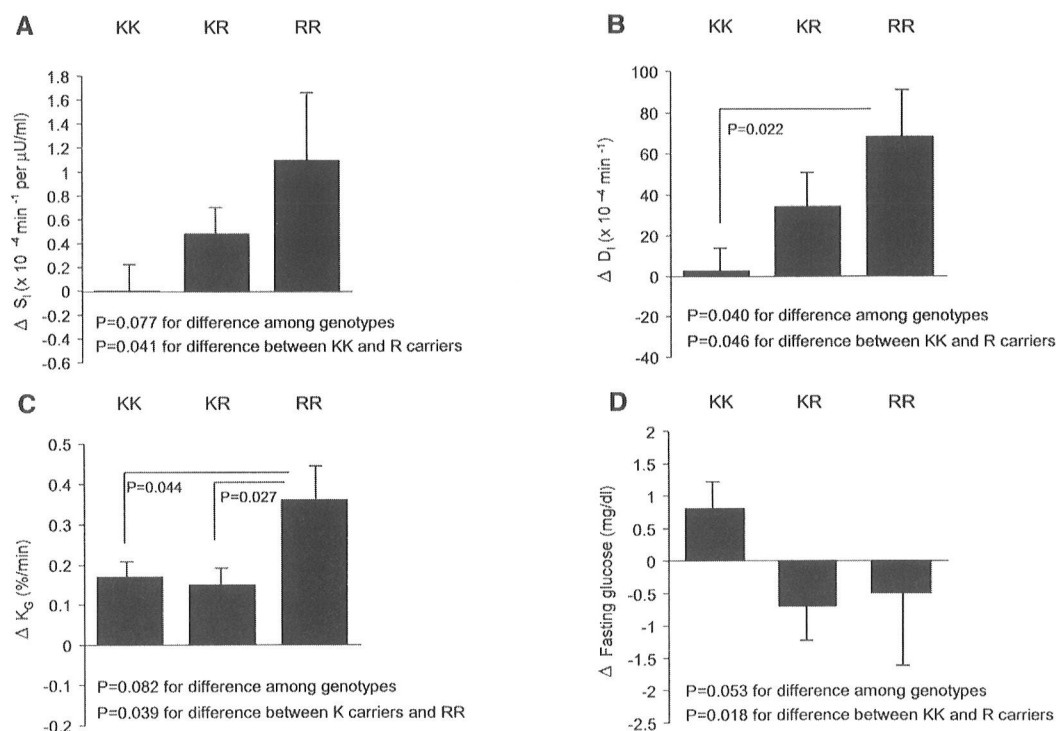


図3 Exercise-induced changes in insulin sensitivity index (A), disposition index (B), glucose disappearance index (C), and fasting glucose (D) according to the LEPR K109R polymorphism in whites after adjustment for age, sex, baseline fat mass, and baseline measure of glucose homeostasis. The numbers of whites with the KK, KR, and RR genotypes were 216 (54%), 152 (38%), and 30 (8%), respectively. (Lakka, Diabetes, 53, 1603-1608, 2004). K; リジン, R; アルギニン

表1 レプチン受容体遺伝子多型のアレル頻度

コドン	109	223	
日本人 (n=68)	Lys 0.235 Arg 0.765	Gln 0.162 Arg 0.838	Matsuoka 1997
白人 (n=397)	Lys 0.74 Arg 0.26	Gln 0.55 Arg 0.45	Timo 2004
黒人 (n=143)	Lys 0.87 Arg 0.13	Gln 0.46 Arg 0.54	

事療法や運動療法は有効であるという報告もある<sup>(20)</sup>。

近年遺伝子解析が進み、個々の遺伝子多型や遺伝子変異による表現系が明らかにされている、それらの遺伝子型を組み合わせた解析はこれからの課題である。

おわりに

肥満に影響を与える因子としてレプチンの機能と、レプチン抵抗性に影響を与える因子について遺伝的背景を中心に述べた。肥満のなりやすさ、運動による効果の度合い、食事由来の栄養素の代謝能力の違いには

個人差がある。近年遺伝子解析が進み、個人差の解析がより重要視されている。今後肥満の予防に関しても、個人にあった運動処方、食事療法の確立が期待できる。

#### 文献

- 1) PI-Sunyer, F. X., Medical Hazards of Obesity. *Ann Intern Med* 119, 655-660. 1993
- 2) Hamilton, B. S., Paglia, D., Kwan, A. Y., Deitel, M., Increased obese mRNA expression in omental fat cells from massively obese humans. *Nat Med* 1, 953-956. 1995
- 3) Campfield, L. A., Smith, F. J., Guisez, Y., Devos, R., Burn, P., Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 269, 546-549. 1995
- 4) Friedman, J. M., Halaas, J. L., Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 395, 763-770. 1998
- 5) Wauters, M., Considine, R. V., Van, Gaal, L. F., Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol* 143, 293-311. 2000
- 6) Minokoshi, Y., Kim, Y. B., Peroni, O. D., Fryer, L. G., Muller, C., Carling, D., Kahn, B. B., Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature* 415, 339-343. 2002
- 7) Bonen, A., Parolin, M. L., Steinberg, G. R., Calles-Escandon, J., Tandon, N. N., Glatz, J. F., Luiken, J. J., Heigenhauser, G. J., Dyck, D. J., Triacylglycerol accumulation in human obesity and type 2 diabetes is associated with increased rates of skeletal muscle fatty acid transport and increased sarcolemmal FAT/CD36. *FASEB J* 18, 1144-1146. 2004
- 8) Hickey, M. S., Houmard, J. A., Considine, R. V., Tyndall, G. L., Midgette, J. B., Gavigan, K. E., Weidner, M. L., McCammon, M. R., Israel, R. G., Caro, J. F., Gender-dependent effects of exercise training on serum leptin levels in humans. *Am J Physiol* 272, E562-E566. 1997
- 9) Pasman, W. J., Westerterp-Plantenga, M. S., Saris, W. H., The effect of exercise training on leptin levels in obese males. *Am J Physiol* 274, E280-E286. 1998
- 10) Gomez-Merino, D., Chennaoui, M., Drogou, C., Bonneau, D., Guezennec, C. Y., Decrease in serum leptin after prolonged physical activity in men. *Med Sci Spo Ex* 34 1594-9 2002
- 11) Fatouros, I. G., Tournis, S., Leontsini, D., Jamurtas, A. Z., Sxina, M., Thomakos, P., Manousaki, M., Douroudos, I., Taxildaris, K., Mitrakou, A., Leptin and adiponectin responses in overweight inactive elderly following resistance training and detraining are intensity related. *J Cli Endocrinol Metab* 90, 5970-5977. 2005
- 12) Dyck, D. J., Leptin sensitivity in skeletal muscle is modulated by diet and exercise. *Exerc Sport Sci Rev* 33, 189-194. 2005
- 13) Matsuoka, N., Ogawa, Y., Hosoda, K., Matsuda, J., Masuzaki, H., Miyawaki, T., Azuma, N., Natsui, K., Nishimura, H., Yoshimasa, Y., Nishi, S., Thompson, D. B., Nakao, K., Human leptin receptor gene in obese Japanese subjects: evidence against either obesity-causing mutations or association of sequence variants with obesity. *Diabetologia* 40, 1204-1210. 1997
- 14) Chagnon, Y. C., Wilmore, J. H., Borecki, I. B., Gagnon, J., Perusse, L., Chagnon, M., Collier, G. R., Leon, A. S., Skinner, J. S., Rao, D. C., Bouchard, C., Associations between the leptin receptor gene and adiposity in middle-aged Caucasian males from the HERITAGE family study. *J Cli Endocrinol Metab* 85, 29-34. 2000
- 15) Yiannakouris, N., Yannakoulia, M., Melistas, L., Chan, J. L., Klimis-Zacas, D., Mantzoros, C. S., The Q223R polymorphism of the leptin receptor gene is significantly associated with obesity and predicts a small percentage of body weight and body composition variability. *J Cli Endocrinol Metab* 86, 4434-4439. 2001
- 16) Wauters, M., Mertens, I., Chagnon, M., Rankinen, T., Considine, R. V., Chagnon, Y. C., Van Gaal, L. F., Bouchard, C., Polymorphisms in the leptin receptor gene, body composition and fat distribution in overweight and obese women. *Int J Obesity* 25, 714-720. 2001
- 17) Quinton, N. D., Lee, A. J., Ross, R. J., Eastell, R., Blakemore, A. I., A single nucleotide polymorphism (SNP) in the leptin receptor is associated with BMI, fat mass and leptin levels in postmenopausal Caucasian women. *Hum Genet* 108, 233-236. 2001
- 18) 藤木理代、石黒洋、永井賢司、成瀬達、近藤孝晴、高齢肥満者におけるレプチン受容体遺伝子多型の意義 *Nagoya J Health Physical Fitness Sports* 26, 85-87. 2003
- 19) Lakka, T. A., Rankinen, T., Weisnagel, S. J., Chagnon, Y. C., Lakka, H. M., Ukkola, O., Boule, N., Rice, T., Leon, A. S., Skinner, J. S., Wilmore, J. H., Rao, D. C., Bergman, R., Bouchard, C., Leptin and leptin receptor gene polymorphisms and changes in glucose homeostasis in response to regular exercise in nondiabetic individuals: the HERITAGE family study. *Diabetes* 53, 1603-1608. 2004
- 20) Salopuro, T., Pulkkinen, L., Lindstrom, J., Eriksson, J. G., Valle, T. T., Hamalainen, H., Ilanne-Parikka, P., Keinonen-Kiukaanniemi, S., Tuomilehto, J., Laakso, M., Uusitupa, M; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Genetic variation in leptin receptor gene is associated with type 2 diabetes and body weight: The Finnish Diabetes Prevention Study. *Int J obesity* 25, 1245-1251. 2005

(2005年12月1日受付)