

## $\beta 3$ アドレナリン受容体および $\beta 2$ アドレナリン受容体遺伝子多型の 運動時糖質代謝への寄与

The polymorphisms in  $\beta 3$  and  $\beta 2$  adrenergic receptor gene were associated with glucose metabolism in acute and chronic exercise.

近藤 志保\*                      藤木 理代\*\*  
山本 明子\*\*\*                  石黒 洋\*\*\*

Shiho KONDO\*                      Kotoyo FUJIKI\*\*  
Akiko YAMAMOTO\*\*\*              Hiroshi ISHIGURO\*\*\*

**[Aim]** The purpose of this study is to investigate whether the Trp64Arg polymorphism in  $\beta 3$ -Adrenergic receptor ( $\beta 3$ AR) gene and the Arg16Gly in  $\beta 2$ AR were associated with glucose metabolism in aerobic and resistance exercise. **[Methods]** Thirteen healthy Japanese women (21~22 years old, BMI: 20.2±1.6) were recruited. The subjects performed 4-week aerobic exercise program (rhythmic dance) at 60% of their maximal heart rate for 20 min/day. After 4-weeks interval they performed 4-week resistance exercise program (sit up, back extension, overhead press, squat, twist) for 10 min/day. Before and after intervention 75-g oral glucose tolerance test were performed. **[Results]** Eight subjects have wild type (Trp64) of  $\beta 3$ AR which is the genotype with high lipolysis activity. Other five subjects have Trp64Arg in  $\beta 3$ AR or homozygote of Arg16Gly in  $\beta 2$ AR they are the genotypes with high glucose metabolism. In the subjects with high lipolysis type the level of  $\Delta 30$ -50 min glucose was significantly higher during the aerobic exercise compare to that in resting (43.4±17.5 vs. -0.5±20.3 mg/dl,  $p < 0.05$ ). After the intervention the level was reduced to 23.3±26.5 mg/dl. The level of  $\Delta 30$ -45 min glucose during the resistance exercise was 23.0±30.9 mg/dl. After the intervention that was kept at significantly higher level compare to that in resting (25.3±24.6 vs. -0.5±17.1 mg/dl,  $p < 0.05$ ). In the subjects with high glucose metabolism the level during the aerobic exercise was significantly higher compare to that in resting (40.0±9.2 vs. 12.0±11.1 mg/dl,  $p < 0.05$ ). After the intervention the level was kept at 45.0±32.4 mg/dl. The level of  $\Delta 30$ -45 min glucose was significantly higher during the resistance exercise compare to that in resting (46.8±22.8 vs. -1.4±14.8 mg/dl,  $p < 0.05$ ). After the intervention the level was reduced to 11.6±26.0 mg/dl. **[Conclusion]** Trp64Arg in  $\beta 3$ AR and the Arg16Gly in  $\beta 2$ AR were associated with glucose metabolism in acute and chronic aerobic and resistance exercise.

Key words: gene polymorphism, glucose metabolism, aerobic and resistance exercise

### 1. 目的

近年、生活習慣の乱れや運動不足等により、糖尿病やメタボリックシンドロームなどの生活習慣病になる人

が増加している。その改善には食事・運動・薬物療法が施されるが、改善効果には個人差がみられる。運動をすると交感神経終末からノルアドレナリンが放出され、アドレナリン受容体を介して細胞内に刺激が伝わる。 $\beta 3$

---

\* 名古屋女子大学家政学部  
\* \* 名古屋学芸大学管理栄養学部  
\* \* \* 名古屋大学総合保健体育科学センター  
\* Department of Food Sciences and Nutrition, Nagoya Women's University  
\* \* Department of Nutrition, Nagoya University Arts and Sciences  
\* \* \* Research Center of Health, Physical Fitness & Sports, Nagoya University

アドレナリン受容体 ( $\beta 3AR$ ) は、白色脂肪細胞や褐色脂肪細胞に存在し、白色脂肪細胞では中性脂肪の分解、褐色脂肪細胞では熱産生を誘導する。この遺伝子に多型 (Trp64Arg) がある場合、ノルアドレナリンの刺激を伝達しにくくなり、脂肪の分解が減少する<sup>1)</sup>。Trp64Arg を Hetero または Homo で持つ人は基礎代謝量が低下する<sup>2)</sup>。骨格筋や肝臓に多く存在する  $\beta 2$  アドレナリン受容体 ( $\beta 2AR$ ) は筋収縮や糖の取り込みに関わり、糖新生や筋肉への糖質の取り込みを誘導する。この遺伝子に多型 (Arg16Gly) を Homo で持つと基礎代謝量が亢進する<sup>2)</sup>。このように遺伝子型によって基礎代謝能力に差が生じることが報告されているが運動中や長期の運動による脂肪や糖質の利用効率とこれらの遺伝子型の関係については明らかではない。

そこで本研究では、 $\beta 2$  アドレナリン受容体遺伝子、 $\beta 3$  アドレナリン受容体遺伝子の遺伝子型を調べ、有酸素運動またはレジスタンス運動を行った際の糖質代謝への影響から、代謝亢進に効果的な運動方法について検討した。

## 2. 対象および方法

文書により同意の得られた女子大学生13名 (年齢: 21 ~ 22歳、BMI:  $20.2 \pm 1.6$ ) を対象とした。研究内容については文書で説明し同意を得た。本研究は名古屋女子大学「ヒトを対象とする研究」審査において承認 (承認番号26-6) を得ている。遺伝子解析は、口腔粘膜を綿棒で軽くこすり、採取した細胞から DNA を抽出した。PCR 法にて KOD-plus (TOYOBO、大阪) を用いて目的の遺伝子を増幅した。94°C 15秒で変性、60°C 30秒でアニーリング、68°C 30秒で伸長を35サイクル行った。 $\beta 3AR$  用のプライマーは、Forward; 5'-gctccgtggcctcagagaa-3', Reverse; 5'-cccaacggccagtggccagtcagcg-3'、 $\beta 2AR$  用のプライマーは、Forward; 5'-cttcttgctggcagcgaat-3', Reverse; 5'-ccagtgaagtgatgaagtgtgg-3' を用いた。RFLP 法を用いて遺伝子型を判定した。 $\beta 3AR$  (Trp64Arg) の検出には制限酵素 Bst-NI、 $\beta 2AR$  (Arg16Gly) の検出には制限酵素 Bsr-DI を用いた (New England BioLabs, USA)。運動は、有酸素運動としてダンスエクササイズ (ダンスサイズ、最大心拍数の60%程度の運動強度) を毎日20分、1カ月間行った。その後1カ月間のインターバル期間において、レジスタンス運動として腹筋運動 (シットアップ)・背筋運動 (伏臥上体そらし)・ダンベル運動 (0.5kg ダンベルを用いた上腕筋伸縮運動)・スクワット・ウエスト捻りの5種類をそれぞれ各1分間ずつ、計5分間を2セット、週3回1カ月間行った。経口糖負荷試験 (OGTT) は、1カ月間の運動介入前日の安静時、介入

初回運動時、介入最終日の運動時に穿刺針で8時点を採血し、血糖計測器 (株式会社三和化学研究所、愛知) を用いて測定した。1回目の採血 (0分) 直後に経口糖耐容力試験用糖質液トレーラン G 液75g (株式会社陽進堂、富山) を摂取した。糖負荷後、30分、35分、40分、45分、50分、60分、90分後に採血した。運動は、糖負荷後30分後から行った。結果は平均値  $\pm$  標準偏差で示し、統計解析は Kruskal Wallis H-test の後、Mann-Whitney U-test を行い、Bonferroni 補正した。有意水準は5% (両側検定) とした。

## 3. 結果

### 3.1. 遺伝子解析

遺伝子解析の結果は表1のようになった。 $\beta 3AR$  が Trp/Trp の者は8名、Trp/Arg の者は4名、Arg/Arg の者は1名であった。 $\beta 2AR$  が Arg/Arg の者は5名、Arg/Gly の者は6名、Gly/Gly の者は2名であった。脂質代謝型 ( $\beta 3AR$  が Trp/Trp) は8名、糖質代謝型 ( $\beta 2AR$  が Gly/Gly または  $\beta 3AR$  が Trp/Arg、Arg/Arg) は5名であった。

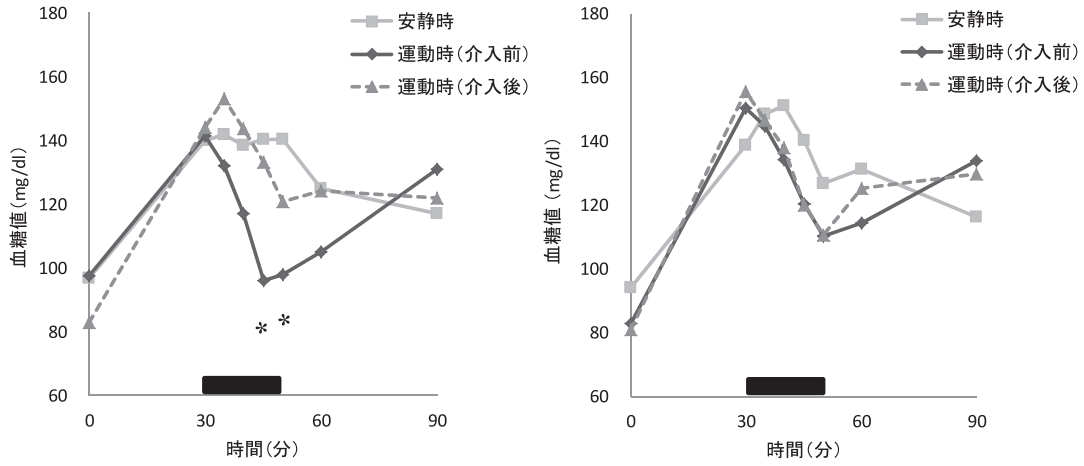
### 3.2. 運動と代謝型の関連

有酸素運動介入による OGTT 血糖値変動を図1に示す。脂質代謝型において、介入前運動時の45、50分地点の血糖値がそれぞれ  $96.0 \pm 15.7$ mg/dl、 $98.0 \pm 9.9$ mg/dl であり、安静時の同地点の血糖値それぞれ  $140.4 \pm 25.8$ mg/dl、 $140.4 \pm 23.2$ mg/dl に比べ、有意な低値を示した ( $p < 0.05$ )。また OGTT 血糖値変動下面積 (Area under the curve, AUC) においても、介入前運動時  $10464.7 \pm 359.7$ mg/dl  $\cdot$  90min は安静時  $11306.9 \pm 1071.2$ mg/dl  $\cdot$  90min に比べて有意な低値を示した ( $p < 0.05$ )。 $\Delta$  血糖値 (30分値 - 50分値) は、安静時  $-0.5 \pm 20.3$ mg/dl、介入前運動時  $43.4 \pm$

表1 遺伝子解析結果

ID	$\beta 3AR$ (Trp64Arg)	$\beta 2AR$ (Arg16Gly)	代謝型
1	Trp/Trp	Arg/Arg	脂質代謝型
2	Trp/Arg	Arg/Arg	糖質代謝型
3	Trp/Trp	Arg/Arg	脂質代謝型
4	Trp/Arg	Gly/Gly	糖質代謝型
5	Trp/Trp	Arg/Gly	脂質代謝型
6	Trp/Trp	Arg/Gly	脂質代謝型
7	Trp/Arg	Arg/Gly	糖質代謝型
8	Trp/Trp	Arg/Gly	脂質代謝型
9	Trp/Trp	Arg/Arg	脂質代謝型
10	Trp/Arg	Arg/Arg	糖質代謝型
11	Arg/Arg	Gly/Gly	糖質代謝型
12	Trp/Trp	Arg/Gly	脂質代謝型
13	Trp/Trp	Arg/Gly	脂質代謝型

$\beta 3$ アドレナリン受容体および $\beta 2$ アドレナリン受容体遺伝子多型の運動時糖質代謝への寄与



脂質代謝型 (n=8)

糖質代謝型 (n=5)

\*; 安静時 vs. 運動時(介入前),  $p < 0.05$ , ■は運動を示す。

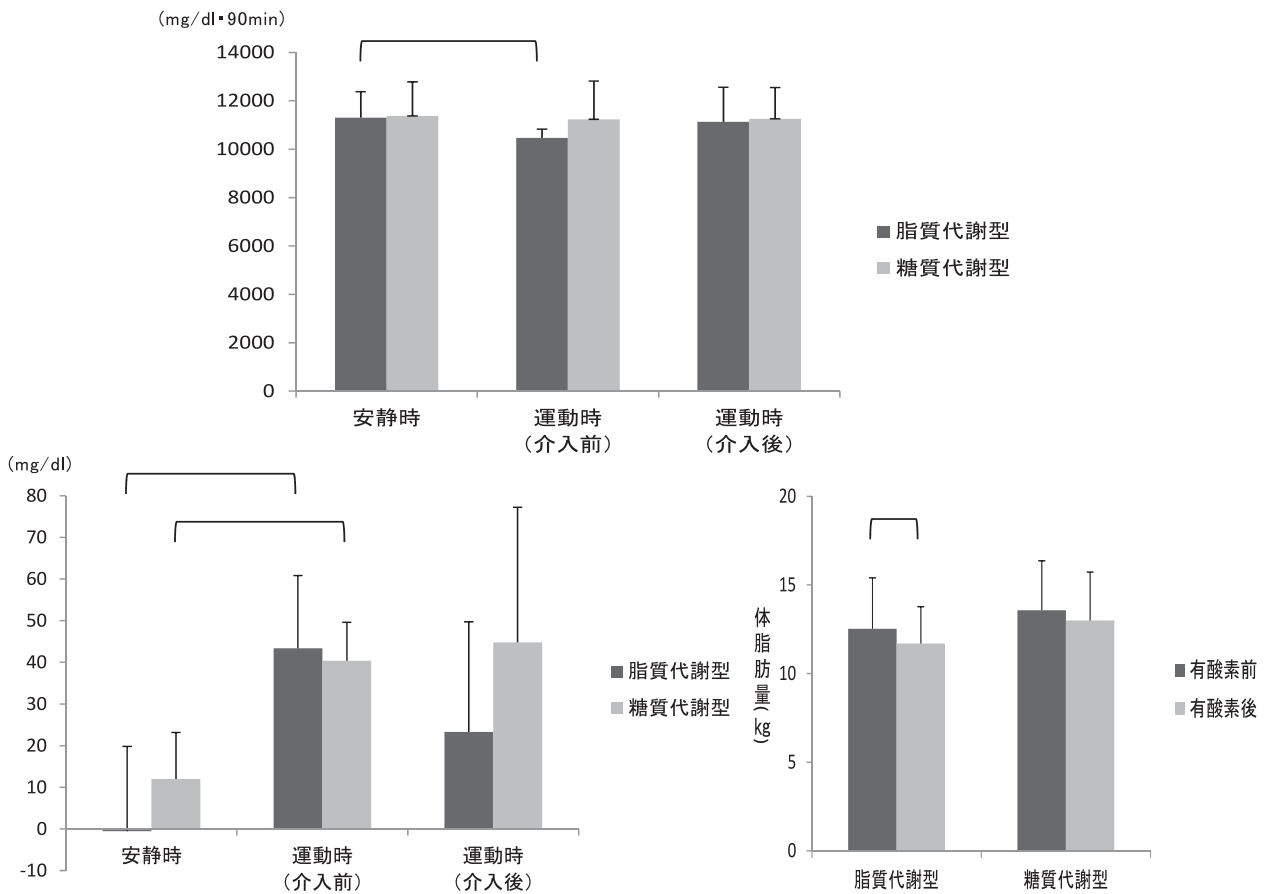


図1 有酸素運動介入による OGTT 血糖値変動 (上)、AUC (中)  
 $\Delta$ 血糖値 (30分値-50分値) (下左) および体脂肪量変化 (下右)

17.5mg/dl、介入後運動時23.3±26.5mg/dlで、介入前運動時は安静時に比べ有意に高かった ( $p<0.05$ )。体脂肪量は、1カ月間の有酸素運動介入により、12.5±2.9kg から11.7±2.1kg に有意に減少した ( $p<0.05$ )。

糖質代謝型における  $\Delta$  血糖値 (30分値-50分値) は、安静時12.0±11.1mg/dl、介入前運動時40.0±9.2mg/dl、介入後運動時45.0±32.4mg/dlで、介入前運動時は安静時に比べ有意に高かった ( $p<0.05$ )。その他の項目に有意な違いは認められなかった。

レジスタンス運動介入による OGTT 血糖値変動を図2に示す。AUCは脂質代謝型、糖質代謝型ともに、安静時、介入前運動時、介入後運動時に違いは見られなかった。 $\Delta$  血糖値 (30分値-45分値) は、脂質代謝型では、安静時-0.5±17.1mg/dl、介入前運動時23.0±30.9mg/dl、介入後運動時25.3±24.6mg/dlで、介入後運動時は安静時に比べ有意に高かった ( $p<0.05$ )。糖質代謝型では、安静時-1.4±14.8mg/dl、介入前運動時46.8±22.8mg/dl、介入後運動時11.6±26.0mg/dlで、介入前運動時は安静時に比べ有意に高かった ( $p<0.05$ )。

#### 4. 考察

本研究では、糖質代謝や脂質代謝に関わるアドレナリン受容体の遺伝子多型が、有酸素運動またはレジスタンス運動中の糖質代謝へ及ぼす影響を検討した。

$\beta 3AR$  に Trp64Arg 多型があると脂肪分解が減少する<sup>1)</sup>。また、 $\beta 2AR$  は糖質代謝に寄与し、Arg16Gly 多型をホモで持つと基礎代謝が亢進する<sup>2)</sup>。したがって、 $\beta 3AR$  の Trp/Trp 型を脂質代謝型、 $\beta 3AR$  の Trp/Arg 型、Arg/Arg 型および  $\beta 2AR$  の Gly/Gly 型を糖質代謝型と仮定した。

脂質代謝型では、一過性の有酸素運動時(介入前有酸素運動時)には血糖が急激に消費されたが、長期の有酸素運動介入後(介入後有酸素運動時)には糖の消失が緩やかになった(図1)。有酸素運動によるエネルギー代謝は、レジスタンス運動に比べて、脂質が代謝される割合が高いことが知られている。長期の有酸素運動は運動中の脂質代謝を亢進させる<sup>3,4,5)</sup>。このことから、長期の有酸素運動により脂質代謝能力が亢進し、糖質の利用が抑えられたのではないかと考えられる。また、長期の有酸素運動によりインスリン感受性が高まり、膵臓からのインスリン分泌の節約効果が出た可能性も考えられる。今後、運動中の呼吸商測定や血中インスリン濃度測定による検証が必要である。

脂質代謝型におけるレジスタンス運動時の血糖は、運動により急激に低下し、運動後も減少し続け、60分後(運動終了20分後)から再び上昇した(図2)。介入後の

運動時血糖は、介入前に比べて血糖の再上昇がやや顕著であった。 $\Delta$  血糖値 (30分値-45分値) は、介入前後で同程度の値であったが、特に介入後運動時に安静時に比べ有意に上昇した。

これらのことから、脂質代謝型では、10分程度の一過性または長期のレジスタンス運動を行うことにより運動中の糖の利用能力が高まる可能性が示唆された。

糖質代謝型の運動時血糖は、レジスタンス運動により急激に低下し、45分後(運動終了5分後)から再び上昇した(図2)。介入後の運動時血糖は、介入前に比べて血糖の再上昇がやや顕著であった。 $\Delta$  血糖値 (30分値-45分値) は、介入前運動時は安静時に比べ有意に高かったが、介入後運動時はその効果が消失した。一方、一過性の有酸素運動時(介入前運動時)の  $\Delta$  血糖値 (30分値-50分値) は安静時に比べ有意に高く、介入後運動時もその上昇を維持した(図1)。このことから、糖質代謝型では、一過性または長期の有酸素運動を行うことにより運動中の糖の利用能力が高まる可能性が示唆された。今後、さらに検体数を増やし検討する必要がある。

運動の違いによる運動介入後の体組成変化量を図3に示す。有酸素運動介入により、体脂肪量は0.80±0.98kg 減少し、除脂肪体重は0.26±0.40kg 減少した。レジスタンス運動介入により、体脂肪量は0.05±1.51kg 減少し、除脂肪体重は0.18±0.55kg 増加した。

今回の運動介入において、有酸素運動は、骨格筋量に比べ体脂肪量の減少量が大きく、体脂肪減少に有効なプログラムであった。また、レジスタンス運動は、体脂肪量の減少に比べ骨格筋量の増加量が大きく、骨格筋量増加に有効なプログラムであった。このことから運動内容は適切であった。

#### 5. 結論

$\beta 3$ アドレナリン受容体遺伝子 Trp64Arg、 $\beta 2$ アドレナリン受容体遺伝子 Arg16Gly は、運動による糖質および脂質代謝能力に影響を与える。これらの遺伝子型により分類された脂質代謝型では10分程度のレジスタンス運動を、糖質代謝型では有酸素運動を行うことにより運動中の糖の利用能力が高まる可能性が示唆された。

#### 6. 謝辞

本研究は、名古屋女子大学教育・基盤研究助成費を受けている。

$\beta 3$ アドレナリン受容体および $\beta 2$ アドレナリン受容体遺伝子多型の運動時糖質代謝への寄与

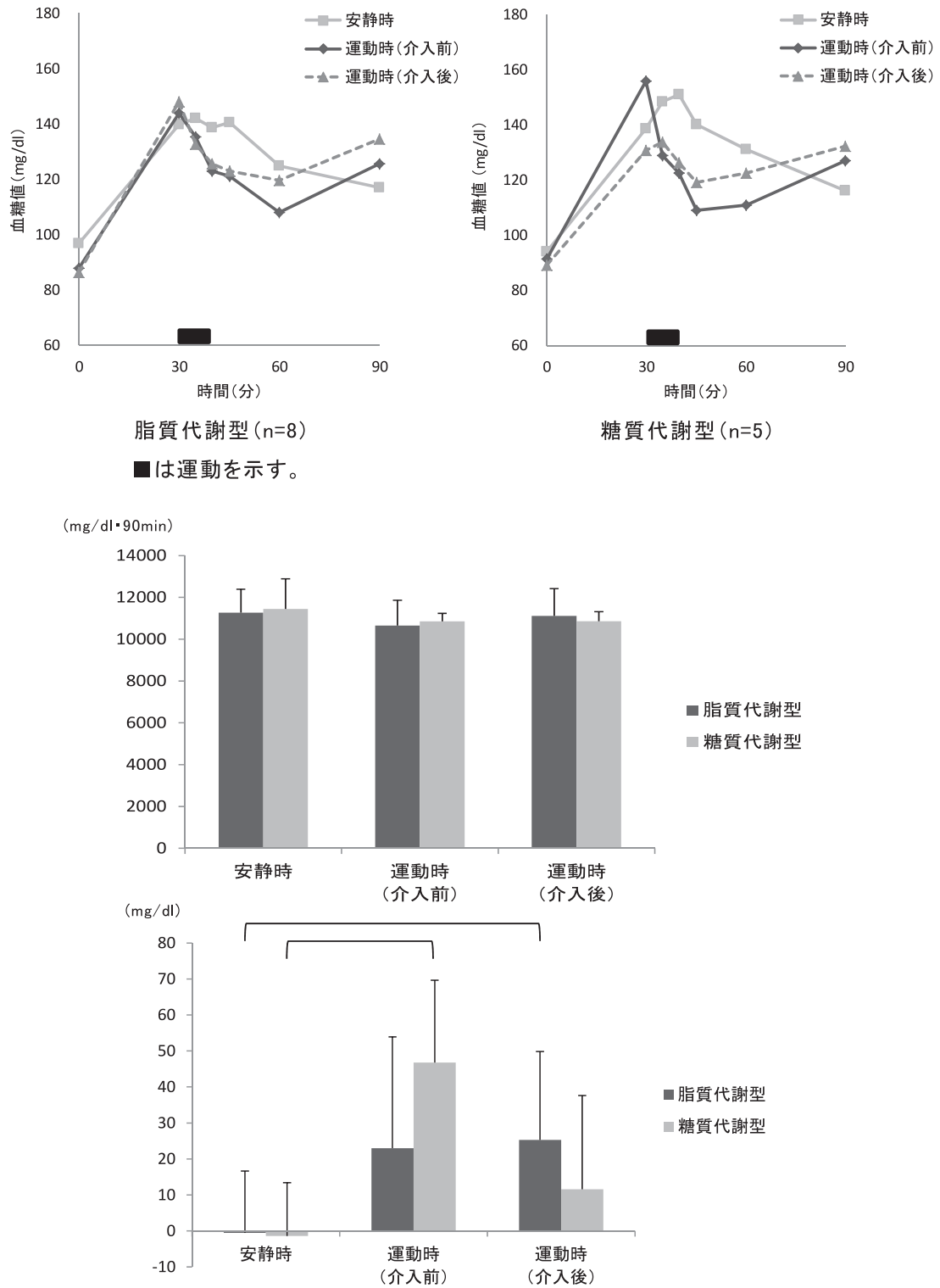


図2 レジスタンス運動介入による OGTT 血糖値変動 (上)、AUC (中) および  $\Delta$  血糖値 (30分値 - 45分値) (下)

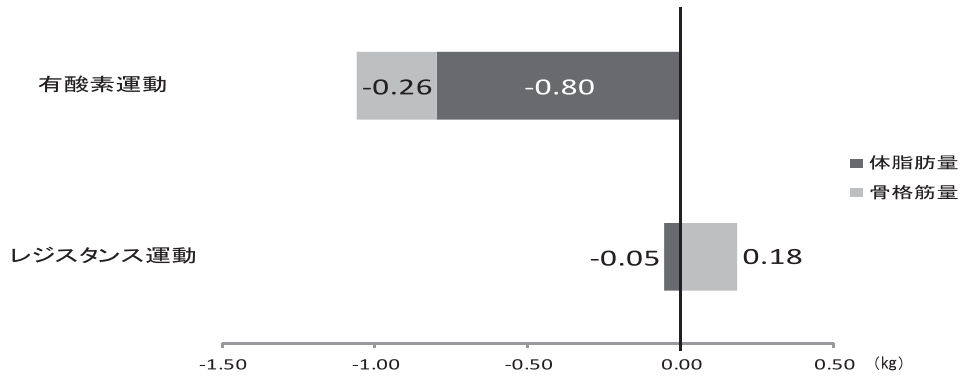


図3 運動の違いによる体組成変化量

### 7. 参考・引用文献

- 1) 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(1): 117-20.
- 2) 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(8987): 1433-4.
- 3) Kiens B, Essen-Gustavsson B, Christensen NJ, Saltin B. Skeletal muscle substrate utilization during submaximal exercise in man: effect of endurance training. *J Physiol*. 1993. 469: 459-78.
- 4) Malin SK1, Haus JM, Solomon TP, Blaszcak A, Kashyap SR, Kirwan JP. Insulin sensitivity and metabolic flexibility following exercise training among different obese insulin-resistant phenotypes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013. 305(10): E1292-8.
- 5) Bergman BC1, Butterfield GE, Wolfel EE, Casazza GA, Lopaschuk GD, Brooks GA. Evaluation of exercise and training on muscle lipid metabolism. *Am J Physiol*. 1999. 276(1 Pt 1): E106-17.