

# 論 文 要 旨

Changes in body composition and *FTO* whole blood DNA methylation among Japanese women: a randomized clinical trial of weight-loss program

(日本人女性の体組成および *FTO* 全血 DNA メチル化の変化：減量プログラムの無作為化臨床試験)

関西医科大学健康科学教室  
(指導：木村 稔 教授)

西 田 晴 彦

## [はじめに]

肥満は遺伝的要因と環境的要因の影響を受ける多因子性疾患である。減量プログラムに対する効果は個人差に大きく影響されるため、肥満と減量効果の要因解明は不明な点が多い。Fat mass and obesity-associated gene (*FTO*) は、脂肪量と肥満に関連していることが判明した最初の肥満関連遺伝子である。当初は遺伝子多型を中心とした報告がなされてきたが、最近では遺伝子配列に依存せず、環境要因の影響で変化する「エピジェネティクス」が注目されている。エピジェネティクスに関する研究報告の中心は遺伝子発現を調節するエピジェネティックなメカニズムである「DNA メチル化」が注目されている。メチル化が減少（低メチル化）すると遺伝子発現を促進し、過食、脂肪蓄積、肥満を誘発することが確認されており、メチル化の増加は遺伝子発現を抑制することが報告されている。また、*FTO* の非プロモーター領域の低メチル化が T2D（2 型糖尿病）の初期マーカーであることも報告されている。しかし、遺伝子レベルの変化まで対象特性を捉える研究は少なく、高度肥満を含む肥満患者に対する減量による体組成および身体パラメーターと「DNA のメチル化」の関連は解明されていない。

本研究では、*FTO* 全血 DNA メチル化を定量化し、6 ヶ月の減量プログラム介入による体組成、運動耐容能、血液性状との関係を調べることを目的とした。

## [研究方法]

関西医科大学附属病院健康科学センターの肥満外来を受診し、2017 年 3 月から 2018 年 10 月までに 6 ヶ月の減量プログラムを完了した 18 名の女性患者（平均年齢  $50.6 \pm 12.1$  歳、BMI  $33.5 \pm 6.2 \text{ kg/m}^2$ ）を分析対象とした。参加者は、通常の治療グループ（NTG）とレジスタンストレーニングを追加したグループ（RTG）にランダム化した。初診時および 6 ヶ月介入後の診察時に体組成、運動耐容能、血液性状を測定評価した。メチル化率は、全血サンプルから DNA を抽出し、第 16 染色体、*FTO* の非プロモーターゲノム部位の塩基配列位置 5' 非翻訳領域（5'UTR）にある CpG をパイロシーケンス法で解析した。介入前後のメチル化変化率と体組成、運動耐容能および血液性状の変化率はステップワイズ重回帰分析を用いて分析した。

## [結果]

NTG のメチル化率は、CpG1 ( $p=0.011$ )、CpG4 ( $p=0.050$ )、CpG5 ( $p=0.021$ )、CpG7 ( $p=0.017$ ) および Total value of CpG ( $p=0.011$ ) の有意な低下を示し、RTG は CpG3 のみ有意に増加した ( $p=0.038$ )。

RTG のみ、%CpG3 が %VFA ( $r=-0.817, p=0.007$ ) および %LDL-C ( $r=-0.867, p=0.002$ ) と負の相関関係を認め、%AT ( $r=0.783, p=0.013$ ) と正の相関を認めた。また、RTG のみ、%Total value of CpG と %PeakVO<sub>2</sub> ( $r=0.750, p=0.020$ ) が正の相関を認めた。

ステップワイズ重回帰分析では、%CpG1 を規定する独立因子はレジスタンストレーニングの有無 ( $\beta=0.592, p=0.001$ ) と %総摂取カロリー ( $\beta=0.480, p=0.006$ )

が抽出された。 $\%CpG3$  を規定する独立因子は、 $\%VFA(\beta=-0.568,p=0.007)$  とレジスタンストレーニングの有無( $\beta=0.517,p=0.012$ ) が抽出された。 $\%Total\ value\ of\ CpG$  を規定する独立因子は $\%PeakVO_2(\beta=0.620,p=0.002)$  とレジスタンストレーニングの有無( $\beta=0.401,p=0.028$ ) が抽出された。

#### [考察]

遺伝子解析では、皮下脂肪生検の報告はいくつかあるが、脂肪組織は高度な細胞型の不均一性を示し、減量中の細胞組成の変化は DNA メチル化レベルに影響を与える可能性が指摘されている。このため、我々は被検者の侵襲性を考慮して血液から DNA を抽出し *FTO* の非プロモーター領域の CpG を解析した。

NTG のメチル化率は、CpG の 4 部位で有意に低下を示し、RTG は CpG の 1 部位で有意に増加した。*FTO* のメチル化が減少すると遺伝子発現は促進され、メチル化が増加すると遺伝子発現は抑制される。我々は減量による体組成、運動耐容能および血液性状の変化による *FTO* メチル化は増加するものと予測したが、メチル化率の変化には群間で明らかな違いが生じた。体重および体脂肪率の減量は両群ともに同程度であったが、メチル化変化率の群間比較では RTG の  $\%CpG3$  が有意な増加を示し、 $\%VFA$  と負の相関が認められた。これは、減量に伴う内臓脂肪面積変化率が減少すると CpG3 メチル化変化率が増加する可能性が示唆された。すなわち、レジスタンストレーニングを含む減量プログラムは、遺伝子発現を抑制する方向に変動した可能性が考えられた。