

肥満関連遺伝子と超音波法による身体組成 および運動時呼気ガス応答との関係

ス	パ	白	金	真	田	樹	義
(共同研究者)	同			朽	木		勤
	同			神	戸	義	彦
	埼玉医科大学			佐	藤	真	治
	明治生命厚生事業団			江	橋		博
	神奈川県予防医学協会			羽	鳥		裕
	三菱化学			島	津	光	伸
	ビーシーエル						

**Relationships Between a Mutation in the β_3 -adrenergic Receptor Gene and
Body Composition Using Ultrasound Methods or Expiratory Gas Responses
During Exercise.**

by

Kiyoshi Sanada, Tsutomu Kuchiki, Yoshihiko Kambe

SPA Shirokane

Shinji Sato

Saitama Medical University

Hiroshi Ebashi

Meiji Life Foundation of Health and Welfare

Yutaka Hatori

Kanagawa Health Service Association

Mitsunobu Shimadzu

Mitsubishi Kagaku Bio-clinical Laboratories, Inc.

ABSTRACT

A tryptophan to arginine (Trp64Arg) mutation in the β_3 -adrenergic receptor (β_3 AR) gene was related to an abdominal fat obesity, i.e. visceral fat obesity in Japanese subjects. This study were to investigate the relationships between a Trp64Arg mutation in the β_3 AR gene and body composition using ultrasound methods or expiratory gas responses during exercise. Five Trp64Arg heterozygotes (group AT) and 6 normal homozygotes (group TT) men were studied that participated in a maximum graded treadmill test and measured a preperitoneal fat tissue thickness (PFTT) for assessment of visceral fat obesity used to measure the B-mode ultrasound anatomy. A mutation in the β_3 AR gene was analyzed by polymerase chain reaction and pin-point sequencing methods. The maximum graded treadmill test using a walking protocol was developed to obtain the ventilatory threshold (VT), performed until an acute exhaustion. Minute oxygen consumption ($\dot{V}O_2$) was measured continuously during the maximum graded exercise test. Data were analyzed at rest, VT, and peak time. Statistical analysis demonstrated a significant negative correlation ($p < 0.05$) between PFTT and $\dot{V}O_{2\max}$ (ml/kg/min) or $\dot{V}O_2@VT$ (ml/kg/min) in group AT, but not in group TT. It was significant correlation with absolute value of the $\dot{V}O_2@VT$ (l/min), though PFTT in group AT was no significant correlation with the absolute value of $\dot{V}O_{2\max}$ (l/min). In addition, PFTT was not significantly correlated with resting energy expenditure, but it was significantly correlated with energy expenditure at VT ($p < 0.05$) in group AT. These data suggested that visceral fat obesity in a mutation of the β_3 AR gene may be related to the aerobic capacity, and it was especially related to fat consuming capacity during exercise rather than resting energy expenditure. Therefore, a mutation in the β_3 AR gene in human may have not became obesity, if they maintained high VT level with a habits of fitness sports or physical exercise.

要 旨

β_3 アドレナリンレセプター (β_3 AR) の遺伝子変異は、腹部肥満、すなわち内臓脂肪型肥満との関連が指摘されている。本研究は、 β_3 AR の遺伝子変異と超音波法による身体組成および呼気ガス応答との関連について検討するものである。被検者は、変異ヘテロの者が5名 (AT群)、正常ホモの者が6名 (TT群) で、それぞ

れ超音波法による形態計測およびトレッドミルによる最大運動負荷テストを実施した。 β_3 ARの遺伝子検査は、PCRおよびピンポイントシーケンス法により検出した。形態計測の測定項目は、BMI、ウエスト囲で、超音波Bモード法により内臓脂肪型肥満の目安とされる腹膜前脂肪厚 (PFTT) を測定した。運動負荷プロトコールは、換気閾値 (VT) を算出しやすいように考案したトレッドミルによる歩行のランプ負荷法を用い、

疲労困憊に至るまで実施した。運動中は、酸素摂取量 ($\dot{V}O_2$) を10秒ごとにモニターし、安静時、VTおよびピーク時を解析した。

PFTTと体重当たりの最大酸素摂取量 ($\dot{V}O_{2\max}/\text{kg}$) およびVT時の $\dot{V}O_2$ ($\dot{V}O_2@VT/\text{kg}$) との間には、AT群で有意な負の相関関係が認められたが ($p<0.05$)、TT群では有意な相関関係は認められなかった。しかし、PFTTと酸素摂取量の絶対値との関係をみると、AT群においても $\dot{V}O_{2\max}$ (l/min) との間には有意な相関関係は認められなかったが、 $\dot{V}O_2@VT$ (l/min) との間には5%水準で有意な負の相関関係が認められた。さらにAT群では、PFTTと安静時 $\dot{V}O_2$ との間には有意な相関関係は認められず、VT時のエネルギー消費量との間には5%水準で有意な負の相関関係が認められた。

以上のことから、 β_3AR の遺伝子変異を有する者の内臓脂肪の蓄積は、有酸素能力との関係が大きく、安静時エネルギー消費量よりも運動時の脂肪燃焼能力との関連が高いVTとの関係が大きいという結果を示した。したがって、 β_3 アドレナリンレセプターの遺伝子変異を有する者においても、高いVTを確保できるような運動習慣を維持することで、必ずしも肥満には結びつかない可能性が示唆された。

緒言

肥満関連遺伝子としては、マウスob遺伝子産物(レプチン)が知られているが²¹⁾、この遺伝子のヒトにおける変異は、これまでのところほとんど発見されていない¹⁰⁾。しかし近年、肥満関連遺伝子の1つとして知られてきた β_3 アドレナリンレセプター(β_3AR)の64番目のトリプトファンがアルギニンに変わった遺伝子変異がピマインディアンやフィンランド人などで相次いで発見され^{4, 16, 17)}、日本人においてもおよそ3人に1人の割合で認められている^{8, 15, 18)}。この遺伝子変

異は、アドレナリンと β_3AR のリガンド結合は障害しないが、標的酵素への仲介を担うG蛋白との共役を阻害するといわれている⁷⁾。そのため β_3AR の遺伝子変異をヘテロに有する者は、白色脂肪細胞における脂肪分解能や褐色脂肪細胞における熱産生機能の低下などから、肥満の指標とされるBMI (Body mass index) は、正常群よりも高い傾向が認められており、基礎代謝も1日当たり215kcal有意に低いことが報告されている¹⁸⁾。さらに、 β_3AR の遺伝子変異を有する者は、運動と食事による減量の効果が少ないとも報告されているが¹⁸⁾、運動中のエネルギー消費量や換気閾値(VT)などの呼気ガス応答との関係については現在のところ報告されていない。そこで本研究は、 β_3AR の遺伝子変異と超音波法による肥満の実態および呼気ガス応答からみた運動時のエネルギー消費との関係について検討することを目的とした。

1. 方法

1.1 被検者

本研究の被検者は、遺伝子検査同意書に署名した東京都内のフィットネスクラブに所属する健康なスポーツインストラクター、または職員の男性11名であった。

1.2 測定手順

1.2.1 β_3AR 遺伝子変異の検出

β_3AR の遺伝子変異の有無は、毛根を含む毛髪を検査材料として、PCRおよびピンポイントシーケンス法によって検出した(三菱化学ビーシーエル社)¹¹⁾。その結果、本研究の被検者11名のうち、Trp/Argの変異ヘテロが5名(AT群)とTrp/Trpの正常ホモが6名(TT群)であった。

1.2.2 形態計測

形態計測の測定項目は、身長、体重、ウエスト囲で、身長と体重からはBMIを算出した。超音波Bモード法による皮下脂肪厚(Aloka社製

SSD-500) は, 3.5MHzのリニア操作方式で上腕前後部, 腹部, 背部, および大腿前後部の6カ所を測定し, その合計値を用いて体脂肪率(%FAT)を算出した⁵⁾. 同様に, 超音波Bモード法を用いて内臓脂肪蓄積の目安とされる腹膜前脂肪厚(PFFT)を測定した¹²⁾.

1. 2. 3 呼吸ガス測定

呼吸ガス測定の負荷プロトコールは, VTを算出しやすいように考案したトレッドミルによる歩行プロトコールを用いた¹³⁾. すなわち, 3分間の低速歩行によるウォーミング・アップの後, 酸素摂取量($\dot{V}O_2$)が直線的に増加するようにトレッドミルの速度と傾斜を交互に1分毎に漸増させるものである. 運動は疲労困憊に至るまで実施し, 安静時および運動中は, 呼吸ガス分析器(ミナト医科学社製エアロモニタ AE-280S)を用いて $\dot{V}O_2$, 炭酸ガス排泄量($\dot{V}CO_2$), 換気交換比, 換気量を10秒ごとにモニターし記録した. 安静時は10分以上の仰臥位安静の後, 座位にて測定し, 運動中の $\dot{V}O_2$ の最高値を最大酸素摂取量($\dot{V}O_{2max}$)とした. また, $\dot{V}O_2@VT$ の算出は, $\dot{V}O_2$ の増加に対して $\dot{V}CO_2$ が急激に増加する点を用いて算出した¹⁾.

1. 2. 4 統計処理

得られた結果は, すべて平均値と標準偏差で

表した. また, 2群間の比較は対応のないT検定にて行い, 各項目間の関係は直線回帰分析によって検定した. いずれも危険率は5%未満を有意水準とした.

2. 結果

β_3AR 遺伝子変異の頻度 (allele frequency) は22.7% (5/22) で, 全被検者数に対する変異ヘテロの頻度は45.5% (5/11) であった.

表1に被検者の身体的な特徴を示した. 年齢の平均値と標準偏差は, AT群が32.4±7.8歳(24~40歳), TT群が32.7±6.9歳(20~41歳)であった. また, BMIの平均値と標準偏差は, 全被検者が25.4±3.6(21.3~30.3kg/m²), AT群が26.7±3.4(22.8~30.1kg/m²), TT群が24.3±3.6(21.3~30.3kg/m²)であった. %FATの平均値と標準偏差は, AT群が23.0±5.8%, TT群が20.2±5.3%で, AT群がTT群よりも高い傾向を示した. また, 内臓脂肪蓄積の目安とされるPFFTの平均値と標準偏差は, AT群が12.0±3.8mm, TT群が11.0±4.3mmであった. LBMの平均値と標準偏差は, AT群が59.2±5.7kg, TT群が56.8±8.7kg, 身長当たりではAT群が34.8±2.7kg/m, TT群が33.1±4.0kg/mであった. また, 安静時 $\dot{V}O_2$ の平均値と標準偏差は, AT

表1 被験者の身体的特徴

	被験者	年齢 (yrs)	体重 (kg)	BMI (kg/m ²)	%FAT (%)	ウエスト囲 (cm)	腹膜前脂肪厚 (mm)	専門分野
AT群 (n=5)	F・A	24	83.7	28.0	24.0	88.6	13.0	ウエイトリフティング
	K・I	24	90.0	30.1	29.3	94.2	14.0	ウエイトリフティング
	R・S	37	65.4	23.6	20.1	81.7	11.0	スイミング
	T・K	40	85.7	29.3	26.8	98.6	16.0	マネージメント
	Y・K	37	62.8	22.8	14.6	73.9	9.0	エアロビックダンス
	平均値 ±標準偏差	32.4 ±7.8	77.5 ±12.5	26.7 ±3.4	23.0 ±5.8	87.4 ±9.8	12.0 ±3.8	
TT群 (n=6)	T・U	36	58.0	21.7	15.5	70.9	6.0	トレーニングジム
	A・M	33	97.0	30.3	26.1	93.0	8.0	トレーニングジム
	T・K	41	70.4	25.1	20.6	88.2	13.0	スイミング
	K・S	33	81.7	26.4	25.9	90.2	18.0	トレーニングジム
	S・S	33	59.3	21.3	19.7	73.5	12.0	トレーニングジム
	W・M	20	64.5	21.3	13.2	71.0	9.0	トレーニングジム
	平均値 ±標準偏差	32.7 ±6.9	71.8 ±15.1	24.3 ±3.6	20.2 ±5.3	81.1 ±10.4	11.0 ±4.3	

表2 形態計測値と呼気ガス応答との相関係数

		BMI (kg/m ²)	ウエスト囲 (cm)	%FAT (%)	脂肪量 (kg)
AT群 (n=5)	$\dot{V}O_{2max}$ (ml/kg/min)	-0.941*	-0.976**	-0.986**	-0.963**
	$\dot{V}O_2@VT$ (ml/kg/min)	-0.968**	-0.986**	-0.940*	-0.975**
AT群 (n=6)	$\dot{V}O_{2max}$ (ml/kg/min)	-0.626	-0.768	-0.811	-0.671
	$\dot{V}O_2@VT$ (ml/kg/min)	-0.108	-0.353	-0.327	-0.149

* p<0.05, ** p<0.01

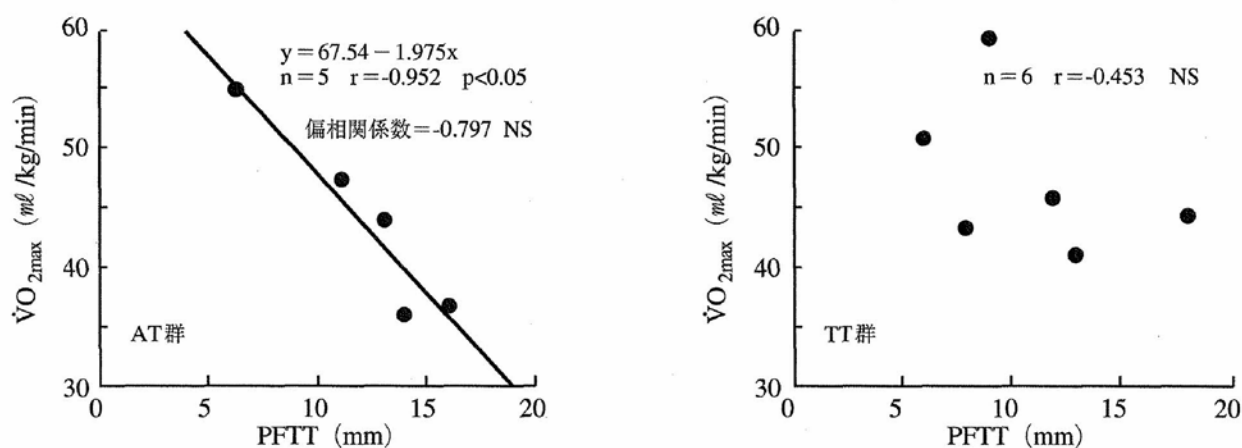


図1 腹膜前脂肪厚 (PFTT) と $\dot{V}O_{2max}$ との関係

群が 3.26 ± 0.27 ml/kg/min, TT群が 3.76 ± 0.66 ml/kg/min で2群間に有意な差は認められなかった。

各群の形態計測値と呼気ガス応答との関係についてみてみると, AT群では, BMIや%FATなどの形態計測値と $\dot{V}O_{2max}$ および $\dot{V}O_2@VT$ との間に有意な負の相関関係が認められたが, TT群ではこれらすべての項目間に有意な相関関係は認められなかった (表2)。

AT群では, PFTTと体重当たりの $\dot{V}O_{2max}$ との間に有意な負の相関関係が認められたが (p<0.05), TT群では有意な相関関係は認められなかった (図1)。しかし, 体重の影響を除外したPFTTと体重当たりの $\dot{V}O_{2max}$ との間の偏相関係数は, AT群においても有意性が認められなかった。一方, PFTTと体重当たりの $\dot{V}O_2@VT$ との間には, AT群で有意な負の相関関係が認められたが (p<0.05), TT群では有意な相関関係

は認められなかった (図2)。また, $\dot{V}O_2@VT$ の場合は, PFTTと $\dot{V}O_2@VT$ との間の体重の影響を除外した偏相関係数にも有意性が認められた (p<0.05)。さらにPFTTと酸素摂取量の絶対値との関係を見ると, AT群においても $\dot{V}O_{2max}$ (l/min) との間には有意な相関関係は認められなかったが, $\dot{V}O_2@VT$ (l/min) との間には5%水準で有意な負の相関関係が認められた。

AT群では, PFTTと安静時エネルギー消費量との間に有意な相関関係は認められなかったが (図3), LBM (kg) と安静時エネルギー消費量との間には1%水準で有意な正の相関関係が認められた (図4)。さらにAT群では, PFTTとVT時のエネルギー消費量との間には, 5%水準で有意な負の相関関係が認められたが (n=5, $r = -0.924$, $y = 11.718 - 0.271x$), TT群では有意な相関関係は認められなかった。

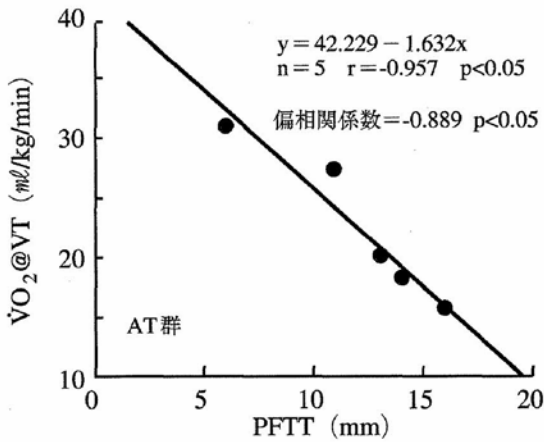


図2 腹膜前脂肪厚 (PFTT) と $\dot{V}O_2@VT$ との関係

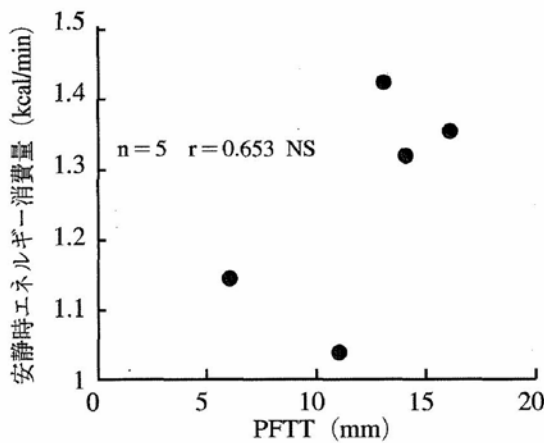
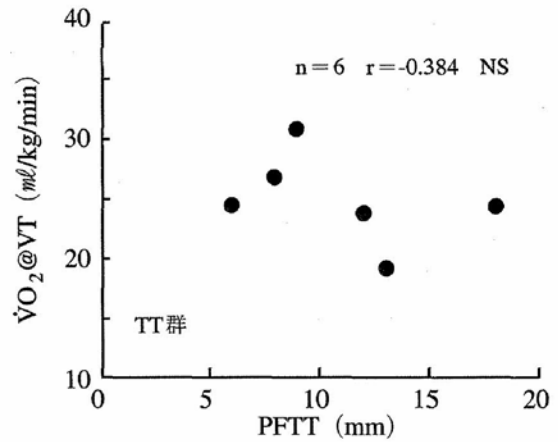


図3 AT群における腹膜前脂肪厚 (PFTT) と安静時エネルギー消費量との関係

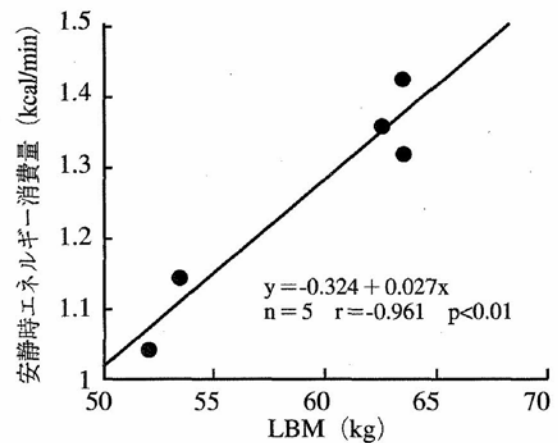


図4 AT群における除脂肪体重 (LBM) と安静時エネルギー消費量との関係

3. 考察

β_3AR 遺伝子の Trp 64 Arg の allele frequency は、肥満者以外の日本人で 15%~22% 程度が報告されており^{8, 15, 18}、また肥満者では 37% とやや高い頻度で出現することが認められている⁸。本研究における allele frequency は 22.7%、また全被検者数に対する変異ヘテロの頻度は 45.5% で、現在までの報告よりもやや高めの傾向であった。この結果は、本研究における全被検者の BMI の平均値が $25.4 \pm 3.6 \text{ kg/m}^2$ と比較的高い (肥満傾向の被検者が多い) ことや被検者の数が他の報告よりも少ないことなどが原因として考えられる。本研究では、この遺伝子変異を有する被検者は必ずしも肥満しているわけではなく、BMI が 25 以下の被検者が 2 名存在している (表 1)。

この 2 名の被検者は、それぞれスポーツクラブにおけるエアロビクダンスとスイミングのインストラクターで、両者ともに有酸素運動を習慣的に行っている被検者であった。このことから、 β_3AR の遺伝子変異を有する者における肥満は、習慣的な有酸素運動の実践の有無と関連する可能性が推察される。表 2 は、BMI や %FAT などの形態計測値と $\dot{V}O_{2max}$ および $\dot{V}O_2@VT$ との関係を示している。AT 群では、これらすべての項目間に有意な負の相関関係が認められたが、TT 群では有意な相関関係は認められなかった。つまり、AT 群では肥満傾向の被検者ほど有酸素能力が低いと考えられ、また、TT 群の肥満は、有酸素能力以外の要因との関係も大きいものと考えられる。

β_3 ARは内臓脂肪に多く含まれると言われて
いるため⁹⁾、本研究では内臓脂肪蓄積の目安と
されるPFTTと呼気ガス応答との関係について検
討した。その結果、AT群ではPFTTと体重当た
りの $\dot{V}O_{2max}$ との間には、5%水準で有意な負の
相関関係を示したが、TT群では有意な相関関係
は認められなかった(図1)。一般に、肥満に
影響をおよぼす因子としては、主に遺伝や食事、
運動などが知られている。運動習慣のある被検
者ほど $\dot{V}O_{2max}$ は高いと考えられることから、遺
伝的な要因が同一であるAT群のBMIやPFTTな
どの形態計測値と有酸素能力との高い相関関係
の背景には、有酸素的な運動習慣の有無が関連
するものと考えられる。

よく鍛錬されたアスリートは、運動中のカテコ
ラミン分泌量の増加に対する適応によって²⁾、交
感神経系の活動が減少し安静時心拍数などの低
下を起こすとされている。その作用は、リンパ球
における β ARの密度の減少との関連が指摘さ
れており、トレーニングによる $\dot{V}O_{2max}$ の増加量
と β ARの密度の減少との間に1%水準で有意な
正の相関関係が認められている³⁾。さらに、トレ
ニングによって β AR当たりのc-AMP(刺激伝
達の調節に関与している)は増加すると言われ
ていることから¹⁴⁾、このトレーニングによる適応
は細胞内情報伝達機構の効率化との関連が推察
される。また β_3 ARは、体脂肪、特に内臓脂肪
の分解に関与していることが知られている¹⁹⁾。
この遺伝子変異は、アドレナリンとレセプターと
のリガンド結合は妨げないが、標的酵素に達す
るまでの仲介役とされるG蛋白の共役を阻害する
と言われている⁷⁾。つまり、アドレナリンとレセ
プター、標的酵素に至るまでの細胞内情報伝達
機構に影響を与え、脂肪分解能を低下させるもの
と推察される²⁰⁾。これらのことから、本研究の
AT群で、 $\dot{V}O_{2max}$ の高い被験者ほど内臓脂肪の
蓄積が少ないという結果は、細胞内情報伝達機

構の適応に関連するものと思われる。

しかし、BMIや%FAT、PFTTなどの形態計
測値も $\dot{V}O_{2max}$ もともに体重との関連が予想され
る。そこで本研究では、体重の影響を除外した
PFTTと $\dot{V}O_{2max}$ との間の偏相関係数を算出したと
ころ、この関係に有意性は認められなかった。
一方、PFTTと $\dot{V}O_2@VT$ との関係についても体
重当たりの $\dot{V}O_{2max}$ と同様にAT群のみ有意な負
の相関関係が認められたが、VTの場合では、
体重の影響を除外した偏相関係数にも有意性が
認められた(図2)。つまり、AT群における肥
満は最大運動時の有酸素能力を示す $\dot{V}O_{2max}$ より
も、最も効率よく脂肪を燃焼できるポイントと考え
られる $\dot{V}O_2@VT$ との関係の方がより大きいもの
と推察される。

体脂肪を利用する、あるいは燃焼させるという
能力は、筋肉における酸化能力との関係が大き
い。IVYたちによると、筋肉における酸化能力
は、遅筋線維の割合やVTと同様に扱われること
の多いLT(Lactate Threshold)との間に有意な
正の相関関係を認めている⁶⁾。つまり、本研究
でVTが高い被験者の脂肪蓄積が少ない理由の
1つとして、遺伝子変異による脂肪分解能力の機
能低下を補うほどの高い脂肪の燃焼能力を有す
るものと推察される。また吉田たちは、 β_3 AR
の遺伝子変異ヘテロを有する者の基礎代謝は、
正常タイプよりも1日当たり215kcal低いと報告し
ている¹⁸⁾。本研究では基礎代謝は測定してい
ないが、安静時 $\dot{V}O_2$ の平均値は、AT群がTT群よ
りもやや低い傾向であったが有意な差は得られ
なかった。さらに、AT群のPFTTと安静時のエ
ネルギー消費量との間には有意な相関関係は認
められなかった(図3)。一般に、安静時エネ
ルギー消費量が高い被験者ほど肥満しにくいと
考えられるが、本研究ではむしろ反対の傾向を
示している。図4をみるとAT群では、LBM
(kg)と安静時エネルギー消費量との間に1%水

準で有意な正の相関関係が認められており、LBMが高い者は安静時エネルギー消費量が比較的高いことが示唆される。つまり、AT群の中でも筋肉量の違いによって安静時エネルギー消費量の個人差は大きくなるものと考えられる。一方、AT群のPFTTとVT時のエネルギー消費量との間には、5%水準で有意な負の相関が認められた。すなわち、AT群の内臓脂肪の蓄積は、安静時エネルギー消費量よりもVT時のエネルギー消費量との関係が大きく、脂肪を効率よく燃焼させることが出来るかどうか、ということとの関係が大きいものと推察される。以上の結果から、 β_3 ARの遺伝子変異を有する者に対して肥満の予防や改善を行う場合は、呼気ガス分析によるVTの算出や超音波法によるPFTTを測定し、有酸素能力や肥満の実態、筋肉量などを考慮した上で、個人に合わせた運動種目を選択する運動処方を作成することが有効であると考えられる。

4. まとめ

超音波Bモード法による脂肪の蓄積と有酸素能力との関係は、AT群とTT群との間に違いが認められ、とくにAT群では、内臓脂肪の蓄積とVTとの間に高い相関関係が認められた。このことから、 β_3 アドレナリンレセプターの遺伝子変異を有する者においても、高いVTを確保できるような運動習慣を維持することで、必ずしも肥満には結びつかない可能性が示唆された。

追記

本研究を遂行するにあたり、必要となる共同研究者が1人（島津光伸）増えましたので、共同研究者として記載させていただきました。

謝辞

稿を終えるにあたり、本研究に対して研究助成を賜った財団法人石本記念デサントスポーツ科学

振興財団に感謝申し上げます。また、 β_3 アドレナリンレセプターの遺伝子検査について貴重なご意見をいただいた三菱化学ビーシーエルの佐藤仁子さん、被検者として協力していただいたスパ白金インストラクターの皆様に深く感謝いたします。

文献

- 1) Beaver, W. L., Wasserman, K., Whipp, B. J. ; A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange, *J. Appl. Physiol.*, 60, 2020-2027 (1986)
- 2) Banister, E. W. and Griffiths, J.; Blood levels of adrenergic amines during exercise., *J. Appl. Physiol.*, 33, 674-680 (1972)
- 3) Butlar, J., O'Brien, M., O'Malley, K., and Kelly, J. G.; Relationship of β -adrenoreceptor density to fitness in athletes., *Nature*, 298, 60-62 (1982)
- 4) Clement, K., Visse, C., ST. J. Manning, B., Basdevant, A., Guy-Grand, B., Ruiz, J., Silver, K. D., Shuldiner A. R., Froguel, P., Strosberg, A. D.; Genetic in the β_3 -adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity., *N. Engl. J. Med.*, 333, 352-354 (1995)
- 5) 福永哲夫, 金久博昭; 日本人の体組成, 朝倉書店, 東京, 35-46 (1990)
- 6) IVY, J. L., Withers, R. T., Van Handel, P. J., and Costill, D. L.; Muscle respiratory capacity and fiber type as determinants of the lactate threshold., *J. Appl. Physiol.*, 48, 523-527 (1980)
- 7) 門脇孝, 肥満の遺伝子; ファルマシア, 33, 848-852 (1997)
- 8) Kadowaki, H., Yasuda, K., Iwamoto, K., Otabe, S., Shimokawa, K., Silver, K., Walston, J., Yoshinaga, H., Kosaka, K., Yamada, N., Saito, Y., Hagura, R., Akanuma, Y., Shuldiner, A., Yazaki, Y., and Kadowaki, T.; A mutation in the β_3 -adrenergic receptor gene is associated with obesity and hyperinsulinemia in Japanese subjects.,

- Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 215, 555-560 (1995)
- 9) Krief, S., Lonqvist, F., Raimbault, S., Baude, B., Spronsen, A. V., Arner, P., Strosberg, A. D., Ricquier, D., and Emorine, L. J.; Tissue distribution of β_3 -adrenergic-receptor mRNA in man.; *J. Clin. Invest.*, 91, 344-349 (1993)
 - 10) Maffei, M., Stoffel, M., Barone, M., Moon, B., Dammerman, M., Ravussin, E., Bogardus, C., Ludwig, D. S., Flier, J. S., Talley, M., Auerbach, S. and Freidman, J. M.; Absence of mutations in the human Ob gene in obese/diabetic subjects., *Diabetes*, 45, 679-682 (1996)
 - 11) 松田耕一郎, ピンポイントシーケンス法による遺伝子多型・変異の検出; 医学のあゆみ, 184, 654-658 (1988)
 - 12) 村野俊一, 田所直子, 森崎信尋; 超音波による内臓型脂肪蓄積の診断法, 日本臨床, 53, 203-208 (1995)
 - 13) 真田樹義, 朽木勤, 高尾良英, 堀井昌子, 及能茂道, 羽鳥裕, 江橋博; 理想的高齢者に対する運動処方 の 検 索, 小野スポーツ科学, 5, 71-86 (1997)
 - 14) Schaller, K., Mechau, D., Grosse Scharmann, H., Weiss, M., Baum, M., and Liesen, H.; Increased training load and β -adrenergic-receptor system on human lymphocytes., *J. Appl. Physiol.*, 87, 317-324 (1999)
 - 15) Shiwaku, K., Gao, T. Q., Isobe, A. Fukushima, T., and Yamane, Y.; A Trp 64 Arg mutation in the β_3 -adrenergic receptor gene is not associated with moderate overweight in Japanese workers., *Metabolism*, 47, 1528-1530 (1998)
 - 16) Walston, J., Silver, K., Bogardus, C., Knowler, W. C., Celi, F. S., Austin, S., Manning, B., Strosberg, D., Stern, M. P., Raben, N., Sorkin, J. D., Roth, J., and Shuldiner, A. R.; Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the β_3 -adrenergic-receptor gene., *N. Engl. J. Med.*, 333, 343-347 (1995)
 - 17) Widen, E., Lehto, M., Kanninen, T., Walston, J., Shuldiner, A. R., and Groop, L. C.; Association of a polymorphism in the β_3 -adrenergic-receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns., *N. Engl. J. Med.*, 333, 348-351 (1995)
 - 18) Yoshida, T., Sakane, N., Umekawa, T., Sakai, M., Takahashi, T., Kondo, M.; Mutation of β_3 -adrenergic receptor gene and response to treatment of obesity., *Lancet*, 346, 1433-1434 (1995)
 - 19) 吉田俊秀, 小暮彰典, 坂根直樹; 肥満~ β_3 アドレナリン受容体, 現代医療, 30, 82-85 (1998)
 - 20) 吉田俊秀, 坂根直樹; β_3 アドレナリンレセプターの遺伝子解析, 臨床検査, 42, 431-436 (1998)
 - 21) Zang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L., and Friedman, J. M.; Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue., *Nature*, 372, 425-432 (1994)