

氏名	きのしたともえ 木下朋絵
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第556号
学位授与年月日	平成18年 3月10日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Variation Analysis of β_3 -adrenergic receptor and melanocortin-4 receptor genes in childhood obesity (小児肥満における β_3 アドレナリン受容体とメラノコルチン受容体の遺伝子解析)
学位論文審査委員	(主査) 渡邊達生 (副査) 重政千秋 神崎晋

学位論文の内容の要旨

肥満の発症には、エネルギー消費の低下と摂食過多の関連が想定されている。食欲の調節は視床下部で行われ、脂肪組織より分泌されたレプチンは視床下部の弓状核に作用し、最終的にメラノコルチン受容体(以下MC4Rと略す)を介して、摂食が抑制される。一方、エネルギー消費は主に末梢組織で行われ、脂肪組織もしくは筋肉に存在する β_3 アドレナリン受容体(以下 β_3 ARと略す)を介して、エネルギー消費が亢進する。近年、これらの2つの経路の遺伝子異常により生ずる肥満症が報告されている。

小児肥満に、これら2つの経路のどちらがより関与するかは未解明である。ただ、成人肥満と比較して罹病期間の短い小児肥満の発症には、環境・習慣要因よりもむしろ遺伝的要因が占める割合が高いことが推測される。

今回、エネルギー消費に関与する β_3 ARと摂食に関与するMC4Rの変異に着目し、小児肥満者を対象として、これら2つの遺伝子変異を検索し表現型との比較を行った。

方法

当院小児科を受診し、15歳までに20%以上の肥満度を呈した小児を対象とした。最終的に男女35人(男児22人、女児13人)、肥満度は男児で $49.1 \pm 19.4\%$ 、女児で $47.9 \pm 19.2\%$ 、の中等度から高度肥満の小児が対象となった。

同意を得た後、末梢血からDNAを抽出し、MC4Rの全コーディング領域と β_3 AR遺伝子のTrp64Arg多型について検索した。MC4RはPCR-ダイレクトシーケンス法、 β_3 ARはpinpoint法により解析した。

有意差の検定にはMann-Whitney-U法、 χ^2 検定を用いた。

結果

β_3 AR について、Trp/Trp の wild 群、Trp/Arg の hetero 群の頻度はそれぞれ 35 人中 24 人 (68.6%)、11 人 (31.4%) であった。対象となった小児肥満児の Arg アリル頻度は 0.16 であり、東アジアと日本の健常者における既報頻度と同じであった。一方、MC4R には変異・多型は認めなかった。

そこで、 β_3 AR におけるこれらの両群について、出生体重、在胎週数、年齢、身長、体重、身長 SD、身長増加速度、肥満度、AST、総コレステロール、HDL コレステロール、血中レプチンについて比較検討した。体脂肪率を反映する BMI、肥満度、レプチンには有意差はみられなかったが、インスリン抵抗性を伴う肥満に出現しやすい acanthosis nigricans は wild 群では 23 人中 13 人に、hetero 群では 10 人中 8 人にみられた。身長 SD スコアについては、wild 群 (0.93 ± 1.0 SD) は hetero 群 (0.07 ± 1.3 SD) より有意に高値であった ($p=0.03$)。また年間の体重増加は wild 群、hetero 群でそれぞれ 9.8 ± 4.9 kg、 8.5 ± 2.7 kg であり、 β_3 AR 多型の基礎代謝量から想定される体重増加 ($2.7-2.8$ kg/year) を大きく上回っていた。

考察

β_3 AR 多型と成人肥満については、軽度から強い相関まで、多くの報告がある。今回の検討では小児肥満にはこの β_3 AR 多型の頻度増加は認めなかったが、コーカソイド、中国人、日本人を対象とした小児肥満の検討でも同様の報告がある。

β_3 AR の多型をヘテロで有する場合、成人で基礎代謝量が通常より $66-69$ kcal/day 低いことが知られており、これは、脂肪として蓄積されると $2.7-2.8$ kg/year の体重増加に相当する。今回の β_3 AR の wild 群と hetero 群の両群の年間体重増加 (9.8 ± 4.9 kg、 8.5 ± 2.7 kg) は、これをはるかに上回っていた。これは、エネルギー消費低下のみで肥満を発症するには長い年月がかかること、またエネルギー消費低下は小児肥満の主要な原因とはなり得ないことを表している。

一方、高度肥満の小児に MC4R の変異が 5% の頻度で見られるという報告もあるが、今回、MC4R には、変異や多型は認めなかった。これは人種差に由来するものと考えられる。

一般に小児肥満では高身長を伴うことが知られているが、本検討でも同様の結果が得られた。この原因はまだ明らかにはされていないが、肥満の結果としての高身長ではなく、肥満を起こす原因が同時に高身長を生ずる可能性も推測される。Santoro らは MC4R 多型を homo でもつ小児肥満は高身長を呈すことを報告しており、これも今回の結果と同様に、肥満と高身長が共通の原因で生じることを示唆するものである。

結論

今回の研究で、エネルギー消費に関連する β_3 AR 遺伝子多型には有意差はなく、小児肥満の主な原因は、エネルギー消費よりもむしろ摂食調節障害を示唆するものであったが、MC4R 遺伝子には異常を認めなかった。今後、摂食に関わる他の調節因子についてのさらなる検討が必要と考えられる。

審査結果の要旨

本研究は、エネルギー消費に関与する β_3 AR と摂食に関与する MC4R の変異に着目し、肥満小児を対象とし、これら 2 つの遺伝子変異の検索と表現型との比較を行ったものである。MC4R には変異や多型は認められず、 β_3 AR では wild 群(Trp64Trp)と hetero 群(Trp64Arg)の頻度は、それぞれ 68.6%、31.4%で、Arg アリル頻度は東アジアの小児健常者における既報頻度と同じ 0.16 であった。一般に hetero(Trp64Arg)保有者は基礎代謝率が低いことが知られているが、今回得られた hetero 群の年間体重増加は予測されるよりもはるかに多く、小児肥満の原因はエネルギー消費の低下よりもむしろ摂食過多に起因するものと考えられた。本論文の内容は、小児肥満の病因であるエネルギー消費ならびに摂食機構の解明に寄与するものであり、明らかに学術水準を高めたと認める。