

氏名	うえやま じゅんいち 上山 潤 一
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第522号
学位授与年月日	平成17年 3月11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	小児における adipocytokine の研究：健常小児と肥満児における 血中 adiponectin の検討
学位論文審査委員	(主査) 林 一彦 (副査) 渡邊達生 神崎 晋

学位論文の内容の要旨

Adiponectin は、adipocytokine と総称される脂肪細胞から合成・分泌される生理活性物質の1つである。成人領域における代謝異常症候群やインスリン抵抗性の良い指標であるが小児期の意義は未だ十分には解明されていない。本研究では、小児における血清 adiponectin 値の臨床的意義を明らかとするために、最初に標準体重群を用いて、乳児群、幼児群、小学生群、中学生群における男女別の正常域を作成した。次に、小児の肥満や痩せを含む各年齢群を対象として、小児における適切な体格指数である肥満度 (% over weight) と血清 adiponectin 値との関係について検討した。

対象と方法

2004年4月から6月までに、小・中学校各1校で実施された健康調査の小児194例 (男101, 女93) と2002年11月から2004年11月までに、当科外来に処置、健診等の目的で来院された16歳未満の小児111例 (男54, 女57) で、代諾者または本人からインフォームドコンセントが得られた合計305例 (男155, 女150) について検討した。

血清 adiponectin 値は、既成の ELISA 法を用いたイムノアッセイキット (GENZYME・TECHNE 社) を使用し、使用説明書に基づき、450nm の吸光度の ELISA reader (Amersham Biosciences 社) で測定した。血清サンプルは測定まで -30℃ で保存した。

統計学的検討では、Mann-Whitney test などを用い、有為水準は、 $p < 0.05$ とした。

結果

標準小児の血清 adiponectin 値は、乳児男 $40.0 \pm 15.9 \mu\text{g/ml}$ 、乳児女 $44.4 \pm 13.5 \mu\text{g/ml}$ 、幼児

男 $25.0 \pm 10.6 \mu\text{g/ml}$ 、幼児女 $23.4 \pm 7.9 \mu\text{g/ml}$ 、小学生男 $15.5 \pm 8.3 \mu\text{g/ml}$ 、小学生女 $14.4 \pm 5.8 \mu\text{g/ml}$ 、中学生男 $9.9 \pm 5.0 \mu\text{g/ml}$ 、中学生女 $10.7 \pm 4.4 \mu\text{g/ml}$ の結果を得た。血清 adiponectin 値は、男女ともに乳児期で最も高値となり、以降は幼児、小学生、中学生と有意な低下を認め、性差については各年齢群で有意な差を認めなかった。特に男女ともに1歳前後と思春期発来前後に相当する時期に有意な低下を認めた。血清 adiponectin 値と肥満度の関係は、小学生群と中学生群の男児では逆相関を認めたが、他群では相関を認めなかった。小学生群と中学生群の男児は、肥満群が標準群と比して血清 adiponectin 値の有意な低下を認めた。中学生群女児では両群間に有意差を認めなかった。男児では軽度肥満群、中等度以上肥満群ともに標準群と比較して血清 adiponectin 値の有意な低下を認めたが、女児では有意な差を認めなかった。また男女ともに軽度肥満群と中等度以上肥満群間では有意差を認めなかった。

考 察

小児血清 adiponectin 値の評価には、本研究で作成した年齢に伴う正常域が極めて有用と思われる。標準小児の年齢群による変化は、成人領域の肥満に伴う低下の機序のみでは説明ができない。乳幼児期の変化は胎児期後半から活発となる脂肪蓄積の反映、体組成の変化に伴う adiponectin の必要量の変化、臓器・器官の未熟性による代謝や排泄の抑制などの関与が推定された。思春期前後の低下は、副腎由来の男性ホルモンの分泌増加に加えて男性では睾丸由来の男性ホルモン増加の影響と考えられる。血清 adiponectin 値と肥満度の関係は、乳幼児では相関なく、小学生以降の男児のみ有意な逆相関が認められた。これは乳幼児における脂肪の増加が、adiponectin の分泌を抑制する個々の脂肪細胞の肥大化ではなく、むしろ脂肪細胞数の増加のためであると考えられた。思春期以降では男児は内臓脂肪優位、女児は皮下脂肪優位となることにより男児のみが内臓脂肪型肥満の反映として血清 adiponectin 値の有意な低下が認められた。また軽度肥満からも中等度以上の肥満と同程度の血清 adiponectin 値の有意な低下が認められ、adipocytokine の異常が既に生じていることが示された。小児期とくに思春期以降の男児では、軽度の肥満でも成人と同様な危険度で肥満を認識する必要性があると思われる。

結 論

標準小児の血清 adiponectin 値の平均域を提示した。血清 adiponectin 値は、男女ともに乳児に最も高値となり、以降は、幼児、小学生、中学生と有意に低下した。また1歳前後と思春期発来前後の時期に血清 adiponectin 値の有意な低下を認めた。各年齢群の男女に有意差を認めなかった。小学生と中学生男児は、肥満群が標準群と比し血清 adiponectin 値の有意な低下を認めた。さらに、男児では軽度肥満から既に中等度以上の肥満と同等な血清 adiponectin 値の有意な低下を認めた。これらの基礎データは、小児肥満に対するスクリーニング法として、adiponectin の有用性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は、成人領域において代謝異常症候群やインスリン抵抗性の良い指標であるが、未だ臨床意義が十分には解明されていない標準小児の血清 adiponectin 値について、イムノアッセイキット (ELISA 法) を使用し、検討したものである。その結果、血清 adiponectin 値は、乳児期に最も高値となり、それ以降は男女とも低下し、中学生では成人とほぼ同じ値を示すことが明らかとなった。乳幼児期の血清 adiponectin 値は、肥満以外の因子によって調節されることが示唆され、思春期の発来が、血清 adiponectin 値のさらなる低下と関連があることも示唆された。また、肥満度別検討においては成人の報告と同様に肥満群では血清 adiponectin 値が有意に低値することも判明した。本論文の内容は、小児内分泌の分野において、生活習慣病につながる小児肥満に対するスクリーニングとして、adiponectin の有用性を示唆するものであり、明らかに学術水準を高めたものと認める。