

氏名(本籍)	さいとうひさこ 齊藤久子(栃木県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博乙第1643号
学位授与年月日	平成12年7月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	Serum concentrations of insulin, insulin-like growth factor (IGF) -1, IGF binding protein (IGFBP) -1 and-3 and growth hormone binding protein in obese children : fasting IGFBP-1s suppressed in normoinsulinaemic obese children (肥満小児における血清インスリン, IGF-1, IGFBP-1, IGFBP-3, GHBP : インスリン値が正常な肥満小児でも空腹時 IGFBP-1 は抑制される)
主査	筑波大学教授 医学博士 山田信博
副査	筑波大学教授 医学博士 久保武士
副査	筑波大学教授 医学博士 濱口秀夫
副査	筑波大学教授 医学博士 住田孝之
副査	筑波大学助教授 医学博士 川上康

### 論文の内容の要旨

#### (目的1)

肥満小児ではGH分泌能が低下しているにもかかわらず、身長発育は正常に維持されている。肥満小児における身長発育の機序を明らかにするためにIGF-Iの動態、IGF-I関連因子の関与を検討した。

#### (対象及び方法1)

単純肥満小児20例を対象とし、非肥満健康小児を正常対照とした。思春期によるインスリン感受性の低下、性ホルモンのGH-IGF-I系に対する影響を除外するため、対象は前思春期に限定した。早期空腹時に、インスリン、IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-3, GHBPを測定した。

#### (結果1)

肥満小児において血中IGFBP-1は有意に低値であった。インスリン、IGF-I及びIGFBP-3は正常対照と差がなかった。肥満小児の血清インスリンとIGF-I, IGFBP-1及びIGFBP-3との間に関連はなかった。肥満小児におけるGHBPは高値でBMIと正の相関を示し、インスリンと肥満期間との間には正の相関が認められた。

#### (目的2)

肝におけるIGFBP-1の産生はインスリンに直接調節され、成人肥満ではインスリンとIGFBP-1の間には負の相関が認められる。しかし、前思春期では肥満期間が短いことや性ホルモンの分泌がないことから、思春期以降もしくは成人の肥満にみられる空腹時での高インスリン血症は必ずしも認められず、前思春期肥満小児のIGFBP-1低下は高インスリン血症は必ずしも認められず、前思春期肥満小児のIGFBP-1低下は高インスリン血症で説明することができなかった。そこで前思春期肥満小児ではインスリン抵抗性により食後のインスリン分泌量が増加しIGFBP-1産生抑制に関与しているのではないかという仮説をたて、前思春期肥満小児において糖負荷後のインスリ

ンの変化と空腹時のIGFBP-1値との関係を検討した。

#### (対象及び方法2)

単純肥満小児17例を対象とし、早朝空腹時に経口糖負荷試験を施行し、血糖、インスリン、IGFBP-1を測定した。糖負荷後のインスリン分泌の指標としてAUC-インスリンを算出した。

#### (結果2)

肥満小児において血中、IGFBP-1は有意に低値で空腹時インスリンは有意に高値であった。対象2の肥満小児は対象1に比し肥満期間が長かったためインスリンが高値になったものと思われた。肥満小児のAUC-インスリンは文献で報告されている非肥満正常小児の正常値に比し高値であった。肥満小児では空腹時IGFBP-1とAUC-インスリンとの間に負の相関が認められたが、空腹時インスリンとIGFBP-1及びAUC-インスリンとの間に関連はなかった。

#### (考察)

前思春期肥満小児においてIGFBP-1は低値で、IGF-I、IGFBP-3が正常であったことから、肥満小児におけるIGF-Iの低下はIGF-Iを保持し、身長発達を維持していることが示唆された。また、肥満小児の空腹時IGFBP-1は空腹時インスリンと関連なく、糖負荷後のAUC-インスリンと負の相関を示したことから、空腹時インスリンより、AUC-インスリンをより良く反映していた。IGFBP-1の低下は、肥満でのインスリン抵抗性の指標になる。現在、小児の肥満は増加し、その合併症の予防は重要であるが、耐糖能異常をスクリーニングするために糖負荷試験を施行することは困難である。空腹時のIGFBP-1の測定は一回の採決血でインスリン抵抗性の評価が可能であり、早期からインスリン抵抗性を知るための簡便で実用的な評価法と考えられた。

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

IGFBP-1は、これまで前思春期肥満小児に関しては十分検討されていなかったもので、今回の結果は、肥満小児の身長発育や早期からのインスリン抵抗性の出現を考える上で意味がある。また、IGFBP-1は、肥満小児の耐糖能異常のスクリーニングとして有用な指標になり得るため、本研究は臨床応用に寄与できる。

肥満小児における身長発育の機序は、IGFBP-1低下のみで説明しきれるものではなく、IGF-Iレセプターの関与も検討していく必要がある。また、IGFBP-1の増減によるIGF-I作用のみでなくIGFBP-1自体の作用も解明していくべきである。さらに、インスリンとプロインスリンを区別して、各々のIGFBP-1に対する作用を評価し、非肥満でみられるインスリン抵抗性に関する検討も行うことで、インスリンとGH-IGF-Iaxisとの関連をより詳細に解明できるものと期待された。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。