

氏 名 (本 籍)	えん どう かず え 遠 藤 数 江 (静 岡 県)
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 甲 第 3230 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 15 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審 査 研 究 科	医学研究科
学 位 論 文 題 目	小児における生活習慣病の遺伝素因と環境要因の検討
主 査	筑波大学教授 医学博士 松 井 陽
副 査	筑波大学教授 医学博士 中 谷 陽 二
副 査	筑波大学助教授 医学博士 有 波 忠 雄

論 文 の 内 容 の 要 旨

(目的)

生活習慣病の発症に密接に関連するとされる小児期の肥満は、現在および将来において健康を損う可能性が強く、小児期からの肥満対策と肥満予防が重要である。肥満とその主な合併症である高脂血症や高血圧の成因には遺伝素因と環境要因が複雑にかかわり合っており、生活習慣病の研究と対策の検討にあたり遺伝素因と環境要因の検討が必要である。本研究は、小児の肥満、血清脂質異常および高血圧と遺伝子多型との関連、小児肥満と環境要因との関連を検討することを目的として行った。

(対象と方法)

- 1) 遺伝素因：茨城県 S 町の N 小学校と S 中学校で小児生活習慣病予防健診を受診し、本人および保護者から研究に同意が得られた 552 人を対象とした。検討項目は、①肥満と β 3-adrenergic receptor (β 3-AR) 遺伝子 Trp64Arg 多型, Leptin receptor (LEPR) 遺伝子 Gln223Arg 多型, Uncoupling protein 1 (UCP1) 遺伝子 A-3826G 多型, Peroxisome proliferator-activated receptor γ 2 (PPAR γ 2) 遺伝子 Pro12Ala 多型との関連, ②血清脂質値と Fatty acid binding protein 2 (FABP2) 遺伝子 Ala54Thr 多型, Apolipoprotein E (APOE) 遺伝子多型, Apolipoprotein A-V (APOA5) 遺伝子 promoter 領域 T/C 多型との関連, ③血圧値と Angiotensinogen (AGT) 遺伝子 G-6A 多型, Angiotensin converting enzyme (ACE) 遺伝子 I/D 多型との関連で、各遺伝子多型は PCP-RFLPs 法または PCR 法で判別した。
- 2) 環境要因：茨城県内で実施されている小児生活習慣病予防健診後の結果説明会に参加し、調査用紙が解析可能であった保護者 467 人を対象として、小児の食事や生活習慣などから肥満に関連する環境要因を検討した。生活習慣については、保護者に対し調査用紙を用いて自記式回答による調査を行った。

(結果)

1) 遺伝素因：対象者の平均年齢は 11.9 ± 1.8 歳、平均肥満度は $5.9 \pm 17.1\%$ であった。 β 3-AR 遺伝子 Trp64Arg 多型において、Arg allele 頻度が非肥満小児 0.202、肥満小児 0.283 と肥満小児で有意に高く、遺伝子型 Trp/Arg と Arg/Arg の肥満に対するオッズ比 (95%信頼区間) は 1.7 (1.1 – 2.7) であった。 β 3-AR 遺伝子 Trp64Arg 多型の遺伝子型別に肥満度を比較すると、Trp/Trp 型 $4.5 \pm 15.8\%$ 、Trp/Arg 型 $7.9 \pm 18.3\%$ 、Arg/Arg 型 $10.5 \pm 21.4\%$ と遺伝子型間に有意な差がみられ、性と年齢で調節後に比較をしても有意差は変わらなかった。APOE 遺伝子多型では、

総コレステロール (TC) 値と LDL コレステロール (LDL-C) 値で, 3/4, 4/4 群 > 3/3 群 > 2/3 群の順に遺伝子間で値に有意差がみられた。APOA5 遺伝子多型では, C allele 頻度が正常 triglyceride (TG) 値群 0.343, 高 TG 値群 0.455 と高 TG 値群で有意に高く, 遺伝子型 T/C, C/C の高 TG 値に対する性, 年齢, 肥満度で調節したオッズ比 (95% 信頼区間) は 2.5 (1.1 – 5.6) であった。TG 値と HDL コレステロール (HDL-C) 値で遺伝子型間に有意差がみられた。AGT 遺伝子 G-6A 多型, ACE 遺伝子 I/D 多型の遺伝子型と血圧値との間に有意差はみられなかった。

2) 環境要因: 指導の対象となった子どもの平均年齢は 10.9 ± 1.5 歳, 平均肥満度は $18.0 \pm 23.5\%$ (非肥満小児 268 人, 肥満小児 199 人) であった。生活習慣において, 非肥満小児に比べ肥満小児で, テレビ視聴とゲーム遊びの時間が長く, ご飯の一回摂取量が多かった。また, 夜食を食べる, 食事の時間外に自分で料理をして食べる, 満腹でないと食べた気がしない, 家の中で遊ぶことが多い, 少しの移動でも歩きたがらないという, 肥満小児特有の生活習慣がみられた。さらに, 子どもが肥満の場合, 両親またはどちらかが肥満の場合が高かった。

(結論)

日本人小児を対象とした遺伝子多型の検討で, β 3-AR 遺伝子 Trp64Arg 多型は肥満の, APOA5 遺伝子 promoter 領域 T/C 多型は高 TG 血症の遺伝的リスクファクターであることが示唆された。生活習慣の検討で, 食生活習慣のなかでも特に一回のご飯の摂取量が非肥満小児に比べ肥満小児で有意に多く, 肥満の程度が大きくなるほど摂取量が多くなることが示された。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は, 日本人小児の肥満および高 TG 血症の遺伝子要因の検討, さらには環境要因の検討で, 新知見を追加したもので, 社会医学的意義の優れて高いものである。

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。