

15
1554
1279
①19

15
1554

論文概要

指導教官

社会医学系 土屋 滋 教授

社会医学系 助手

平野千秋

寄贈
平野千秋氏

00003650

論文概要

【緒言】 β_3 -アドレナリン受容体（以下、 β_3 -AR）は、脂肪組織、特に内臓脂肪に多く分布し、脂肪の分解や熱産生に関与している。1995年に、 β_3 -AR遺伝子の第1細胞膜内ループにある64番目のコドンが、TrpからArgに置換されたミスセンス変異が発見された。本変異により、 β_3 -ARの細胞膜内立体構造が変化し、共役タンパク質の結合が阻害され、脂肪分解や熱産生の低下が起こると推測される。現在までに、様々な地域のヒト集団で、本変異と安静時代謝量の減少、多大な体重増加、高インスリン血症やNIDDMの早期発症、血圧の高値などとの関連が報告されている。

【目的】 日本人小児を対象に、 β_3 -AR遺伝子Trp64Arg変異と、肥満および肥満合併症との関連を検討することを目的とした。

【I. β_3 -AR遺伝子Trp64Arg変異と小児肥満との関連の検討】 9歳から13歳の小児を対象に、肥満群を肥満度20%以上の225（男児121、女児104）人、対照群を肥満群各症例の性と年齢に一致させた225人の正常体格児とする、症例対照群を作成した。全対象者で、体格と血圧測定、早朝空腹時採血による総コレステロール（TC）、HDL-コレステロール（HDL-C）、中性脂肪（TG）の測定を、肥満群では血糖とインスリンも測定した。 β_3 -AR遺伝子Trp64Arg変異の有無は、末梢血白血球を用いて、PCR-RFLP法で判定した。データは、統計パッケージソフトStatView 5.0とSPSS6.1で解析した。結果は以下のとおりである。1) 遺伝子型頻度は、肥満群で、Arg/Arg4.9%、Arg/Trp39.1%、Trp/Trp56.0%、対照群においてはそれぞれ、0.9%、23.1%、76.0%であった。Arg64の対立遺伝子頻度は、肥満群0.244、対照群0.124で、肥満群が有意に高かった（ $p < 0.01$ ）。2) 対立遺伝子Arg64の存在と肥満との間に、オッズ比2.49（1.66～3.73）の有意な関連が認められた（ $p < 0.0001$ ）。3) 肥満群においては、変異あり群がなし群に比べて、有意に血圧が高かった（ $p < 0.0001$ ）。

【II. 肥満男児における β_3 -AR遺伝子のTrp64Arg変異と体脂肪分布および肥満合併症との関連の検討】 輸血と肝疾患の既往なく、血清ALT値が40IU/l以上の肝機能障害が認められた、平均年齢 11.7 ± 2.2 歳の肥満男児61人を対象とした。体格と血圧測定、胴囲と腰囲の測定（ウェスト・ヒップ比の算出）、体脂肪率測定、血液検査（AST、ALT、TC、HDL-C、TG、経口ブドウ糖負荷試験による血糖とインスリン値の測定）、 β_3 -AR遺伝子Trp64Arg変異の分析に加え、腹部CTスキャン撮影による臍高部の内臓および皮下脂肪面積の計測と、肝臓・脾臓のCT値測定を行った。結果は以下のとおりである。1) 遺伝子

型はArg/Arg8.2%、Arg/Trp39.3%、Trp/Trp52.5%、対立遺伝子Arg64の出現頻度は0.278であった。変異あり群29人、なし群32人の2群で比較検討したところ、2群間で身長、体重、肥満度に差がないにも関わらず、2) ウエスト・ヒップ比は、変異あり群が有意に高く（あり群 0.97 ± 0.03 、なし群 0.94 ± 0.03 、 $p=0.0027$ ）、体脂肪率は、変異なし群が有意に高かった（あり群 $30.5 \pm 5.0\%$ 、なし群 $34.1 \pm 4.7\%$ 、 $p=0.0072$ ）。3) 肝臓・脾臓CT値比は、変異あり群で有意に低下していた（あり群 0.623 ± 0.310 、なし群 0.804 ± 0.302 、 $p=0.0285$ ）。4) CT所見から脂肪肝と判定された者は、変異あり群で有意に多かった（あり群82.8%、なし群50.0%、 $\chi^2=8.120$ 、 $p=0.004$ ）。内臓・皮下脂肪面積比の低い（0.3未満）群においても、同様であった。5) 内臓・皮下脂肪面積比と、血圧との間には、変異あり群で有意な正の相関が認められた（収縮期； $r=0.430$ 、 $p<0.05$ 、拡張期； $r=0.477$ 、 $p<0.05$ ）。

【考察】9歳から13歳の小児を対象とした、肥満児と正常体格児との症例対象研究において、本変異が小児期の肥満発症に関与すると考えられた。さらに肝機能障害を有する肥満男児を対象とした研究において、本変異と腹部脂肪蓄積の局在との関連が明らかにされた。さらに、本変異を有する者は、内臓・皮下脂肪面積比が比較的低いにも関わらず、脂肪肝の合併頻度が高かった。また、両研究から、本変異は血圧の高値に関連していた。

【結語】日本人小児において、 $\beta 3$ -AR遺伝子Trp64Arg変異は、肥満発症との関連が認められた。また、肝機能障害を有する肥満男児においては、本変異が、腹部脂肪蓄積という、特異的な体脂肪分布と、脂肪肝合併、血圧の高値に関与することが示唆された。