氏名(本籍)　平野千秋(東京都)
(ひらのちあき)

学位の種類　博士(医学)

学位記番号　博乙第1564号

学位授与年月日　平成11年10月31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　小児肥満におけるβ_3ーアドレナリン受容体遺伝子Trp64Arg変異の臨床遺伝学的研究

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	田中直見
副査	筑波大学教授	医学博士	三澤章吾
副査	筑波大学助教授	医学博士	奥田諭吉

論文の内容の要旨

(目的)

β3ーアドレナリン受容体（以下，β3-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，β3-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β3-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。本研究では日本人小児を対象に，β3-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。

(対象と方法)

【Ⅰ】β3-AR遺伝子Trp64Arg変異と小児肥満との関連の検討：9歳から13歳の小児で肥満度20%以上の225（男児121，女児104）人を肥満群，性と年齢に一致させた225人の正常体格児を対照群とした。全対象者で，体格と血圧測定，早期空腹時採血による総コレステロール（TC），HDLーコレステロール（HDL-C），中性脂肪（TG）を，肥満群では血糖とインスリンも測定した。β3-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。

【Ⅱ】肥満男児におけるβ3-AR遺伝子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（ウエスト・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），β3-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)

【Ⅰ】β3-AR遺伝子Trp64Arg変異と小児肥満との関連の検討：1）遺伝子型頻度は，肥満群でArg/Arg4.9%，Arg/

Trp39.1%，Trp/Trp56.0%，対照群ではそれぞれ，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。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。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。

【Ⅱ】肥満男児におけるβ3-AR遺伝子Trp64Arg変異と体脂肪分布および肥満合併症との関連の検討：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出逢った。変異あり群29人，なし群32人の2群間で身長，体重，肥満度に差がなかった。2）ウェスト・ヒップ比は変異があり群が，体脂肪率は変異なし群が有意に高かった。3）肝臓・脾臓CT値比は変異あり群で有意に低下していた。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。内臓・皮下脂肪面積比の低い（0.3未満）群においても同様だった。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。

（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。

審 査 の 結 果 の 要 旨

日本人小児におけるβ3-AR遺伝子Trp64Arg変異と肥満発症，肝機能障害を有する肥満男児における本変異と腹部脂肪蓄積，脂肪肝合併，血圧の高値との関連を示唆した価値ある論文で，学位に十分値するものと認める。

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。