

小児期メタボリック症候群の概念・病態・診断基準の 確立及び効果的介入に関するコホート研究 肥満小児の血管内皮機能

大関武彦、高谷竜三、片山博視、玉井 浩
大阪医科大学 小児科

要旨

早期の動脈硬化の指標としての flow-mediated dilation (FMD) を肥満小児について検討した。

対象は肥満男児 55 名；10.3 ± 2.3 歳、肥満女児 39 名；10.1 ± 2.3 歳である。FMD の実施と同時に頸動脈超音波検査を行い、血液生化学検査およびアディポサイトカインとの関係を検討した。

頸動脈超音波検査壁の不整、プラーク形成はすべての対象で認めなかったが、肥満小児の FMD は正常対照に比べ有意に低下していた。FMD は身体計測値のうち腹囲との相関関係が最も強かった。男児では %FMD と耐糖能、尿酸値の間に負の相関関係がみられた。脂質では HDL-C 以外は %FMD との相関関係はみられなかった。%FMD は PAI-1 および leptin と負の相関関係がみられた。

FMD は動脈硬化の初期段階における血管内皮機能を鋭敏に示す指標であり、非侵襲的で有用な評価方法と思われる。小児肥満ではすでに動脈硬化の初期変化がみられ、内臓脂肪との関連が示唆された。

緒言および目的

小児においてもメタボリックシンドロームは多く存在するが、小児における動脈硬化の実態については不明な点が多い。

flow-mediated dilation (FMD) は血管内皮機能の指標であり、動脈硬化の最も初期の変化を示す。日本人肥満小児における FMD に関する報告は少ない。今回、FMD と身体計測値やアディポサイトカインとの関連について検討したので報告する。

対象

対象は大阪医科大学小児科が行う肥満検診に受診した、肥満男児 55 名；10.3 ± 2.3 歳、肥満女児 39 名；10.1 ± 2.3 歳である。

方法

1. 身体計測；身長、体重、肥満度、腹囲、殿

囲、体脂肪率

2. 血液検査；Glu, IRI, HbA1c, T-cho, TG, HDL-cho, LDL-cho, MDA-LDL, IRI, GPT, UA, PAI-1, leptin, adiponectin, HS-CRP

3. 頸動脈超音波

4. 上腕動脈の FMD の測定法と原理

前腕を血圧計マンシェットで 250～300mmHg で 5 分間駆血した後解除する。血管壁にずり応力が働くと血管内非皮から NO が発生し、この NO が血管を拡張させる。駆血解除の前後での上腕動脈径を超音波で測定し、動脈拡張率 (%FMD) を求める。

測定は 10 分程度で、駆血時の苦痛は殆どない。

$\%FMD = D-d/d \times 100$

D；駆血解除後の血管径、

d；駆血解除前の血管径

(David SC. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of athero-

sclerosis. Lancet 1992; 340: 1111-15.)

結果

1. 頸動脈超音波検査では壁の不整、プラーク形成などの形態的变化はすべての対象で認めなかった。
2. 肥満小児の%FMDは男女ともに正常対照に比べ有意に低下していた (表1)。
3. %FMDは男女共に多くの身体計測値との相関関係がみられたが、腹囲との相関関係が最も強かった (表2)。
4. 男児では%FMDと耐糖能、尿酸値の間に負の相関関係がみられた。脂質ではHDL-C以外は%FMDとの相関関係はみられなかった (表3)。%FMDはPAI-1およびleptinと負の相関関係がみられた。

表1 肥満小児と対照の%FMD

	%FMD
対照男児	15.3 ± 4.6
対照女児	14.8 ± 4.5
肥満男児	8.0 ± 3.7*
肥満女児	7.3 ± 1.8*

表2 %FMDと身体計測値、身体組成値の関係

	female		male	
	r	p	r	p
age	-0.259	0.112	-0.343	0.01
height	-0.306	0.058	-0.373	0.005
weight	-0.392	0.013	-0.366	0.006
%IBW	-0.373	0.019	-0.255	0.06
waist	-0.472	0.002	-0.387	0.004
hip	-0.444	0.004	-0.35	0.004
%fat	-0.201	0.222	-0.202	0.14
fat content	-0.37	0.02	-0.315	0.019

考案

1. 頸動脈超音波検査による動脈硬化性変化がみられない小児肥満においてもFMDは動脈硬化の初期段階における血管内皮機能を鋭敏に示す指標であり、非侵襲的で有用な評価方法と思われる。
2. 血管内皮機能には内臓脂肪由来のサイトカイン (PAI-1, leptin) が影響していると思われる。脂質の関与は初期には少ないと思われる。ラジカルスカベンジャーであるUAとの関連は興味深く、今後の検討を要する。
3. 今後は減量や抗酸化剤などによる介入効果について検討する必要がある。

表3 %FMDと生化学検査成績との関係

	female		male	
	r	p	r	p
Glu	0.058	0.725	-0.2	0.883
IRI	-0.198	0.228	-0.274	0.043
HbA1c	0.042	0.802	-0.318	0.017
Tcho	0.219	0.182	-0.019	0.889
TG	0	0.998	-0.169	-0.224
HDL-cho	0.324	0.043	0.265	0.05
LDL-cho	0.058	0.727	-0.126	0.36
MDA-cho	-0.091	0.582	-0.092	0.508
GPT	-0.17	0.051	-0.199	0.146
UA	-0.314	0.051	-0.421	0.001

表4 %FMDとアディポサイトカインとの関係

	female		male	
	r	p	r	p
PAI-1	-0.394	0.012	-0.374	0.005
leptin	-0.255	0.118	-0.288	0.036
adiponectin	0.291	0.072	0.163	0.244
HS-CRP	-0.171	0.299	-0.205	0.145

幼児期の生活習慣・生活リズムと身体発育の関連

花 木 啓 一、飯 田 加 寿 子

鳥取大学医学部保健学科母性・小児家族看護学講座

谷 本 弘 子

谷本こどもクリニック

研究要旨

小児期メタボリックシンドロームへの効果的な介入方法として想定されている方法の多くは、小児期の生活習慣への介入によるものである。本研究では、生活環境の変化が身体発育に与える影響を明らかにするために、生活環境により影響を受けやすい幼児について、一定地域における悉皆調査の形式により、睡眠・食事・運動など生活リズムの変調についての情報を質問票によって収集する。本年度は、疫学調査の倫理指針に基づいた質問項目の選定と、対象地域に居住する3-6歳小児の予備人口調査を行った。

A. 研究目的

小児期メタボリックシンドロームへの効果的な介入方法として想定されている方法の多くは、小児期の生活習慣への介入によるものである。本研究では、睡眠、食事、運動など小児の生活リズムの変調が小児の身体発育へ与える影響を地域に居住する3-6歳の小児について調査することにより、小児肥満の発症につながる生活リズムの変調の特徴を明らかにし、メタボリックシンドロームへの効果的な介入方法構築への一助とすることを目的とした。

B. 研究方法

(対象)

鳥取県米子市に居住する3歳～就学前までの小児で、保育園または幼稚園に通学している児を対象とした。小学校1年生就学児童に占める幼稚園就園児は40.0%、同保育所入所児は約60%であった。米子市内に開設されているすべての幼稚園と保育所の入園・入所児を対象とすれば、同市内のほとんどの小児を本研究の対象に

含めることができることが判明した(表1)。

(質問紙の内容)

- 1) 幼児期の生活習慣
食習慣、運動習慣、家庭生活、共同生活の様子
- 2) 幼児期の生活リズム
食事、運動、登園、睡眠、排泄
(図1にアンケート内容を記す)

(倫理面への配慮)

本研究の米子市における悉皆調査については、鳥取大学医学部倫理審査委員会の承認済である。

1) 対象者の人権擁護

研究への参加は任意であることを質問紙に明記し、配布するときに記入を強制しない。質問紙に記入するのは、生年月、性別だけであり、さらに連結不可能匿名化されているので、対象者・家族のプライバシーは十分に保護される。

2) アンケート配布・回収と解析

米子市に住所がある保育園、幼稚園について、

在籍するすべての乳幼児（3～6歳）の保護者を対象に、質問紙を配布する。配布と回収は当該施設の職員に委託し、回収が強制とならないように配慮する。

(解析)

質問紙によって得られた生活環境・生活習慣に関する各指標と、入園・入所前後での身長・体重申告値をもとに、多重回帰分析を行い解析する。

C. 研究結果（予想される）

1) 得られるデータ

a) 生活習慣

食事、睡眠、遊びの時間情報

b) 生活環境

家庭環境、保育園／幼稚園

c) 身体発育

身長SD, 体重SDの変化

(生活環境・習慣に変化を生じたと思われる2点（入園時と現在）のデータ

2) 予想される結果

食事・睡眠など生活習慣・環境についての指標のある種のもものが、幼児期の体格の変化と関連している可能性がある。

あるいは、幼稚園・保育所などの集団生活を行うことによって、それがあつた種的生活習慣と結びつくことによって、小児の体格と肥満発症に影響を及ぼしている可能性がある。

D. 考察

小児期メタボリックシンドロームの発症には、遺伝的素因を中心に様々な要因が関与しているものと思われる。成人では、生活習慣が肥満の発症と肥満症やメタボリックシンドロームへの進展につながる事が強調されているが、小児期の生活習慣の差異が同様にメタボリックシンドロームへの進展を促進するか否かのデータは

ない。

本研究では、3-6歳という基本的な生活習慣の基礎ができあがる時期の生活習慣について、多人数のコホートをを用いて解析を行うことにより、わずかな小児期の生活習慣に由来する体格の変化を検出できる可能性が高いと考えられる。

メタボリックシンドロームへ介入を行う場合に、経験的に知られている生活習慣要因をその指標にするのが従来の方法であったが、本研究のような疫学調査に実証された指標に基づく介入を行うことが、今後は必要になると考えられる。

E. 結論

本研究のコホートでは、3-6歳小児の生活習慣指標と体格との関連を解析することが可能であると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Kinoshita T, Hanaki K, Nagaishi J, Kawashima Y, Adachi K, Nanba E, Kanzaki S. Variation analysis of α 3- adrenergic receptor and melanocortin-4 receptor genes in childhood obesity. *Pediatrics International* (in press).

2. 学会発表

1) 長石純一, 上山潤一, 木下朋絵, 鞆嶋有紀, 花木啓一, 神崎 晋. 健常小児と肥満児における血中 adiponectin の検討. 第78回日本内分泌学会総会, 2005, 東京.

2) Ueyama J, Nagaishi J, Kinoshita T, Kawashima Y, Hanaki K, Kanzaki S. Age related changes of serum adiponectin levels in normal children and children with abnormal weight. The 87th annual meeting of the Endocrine Society, 2005, San Diego.

3) 花木啓一, 飯田加寿子, 北川かほる, 長石

純一、木下朋絵、鞍嶋有紀、神崎 晋. 小児肥満の遺伝的要因. 第26回日本肥満学会, 2005, 札幌.

- 4) 谷本弘子. 病児保育利用者へのアンケート調査. 第52回日本小児保健学会, 2005, 下関市.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

対象 (1)

米子市に居住する3歳～就学前までの幼児

米子市：人口：150,482人

男：71,778人 女：78,704人

年齢区分	男	女	計
15歳未満	11,362	10,982	22,344
15歳～64歳	47,797	48,454	96,251
65歳以上	12,619	19,268	31,887
計	71,778	78,704	150,482

対象 (2)

米子市年齢別人口統計調査

	男	女	計
0歳	709	708	1,417
1歳	739	717	1,456
2歳	758	713	1,471
3歳	749	716	1,465
4歳	779	737	1,516
5歳	803	758	1,561
6歳	740	704	1,444
7歳	772	734	1,506

対象総数 5,986名

以下、質問紙 (子どもについて、一部抜粋)

お子さんについておたずねします。

(時間を訊ねている項目は、日常の生活の中での平均的な数字をお答え下さい)

1. 生年・月 平成 () 年 () 月
2. 性別に○をして下さい。 () 男 () 女
3. 平日 (土日曜、祝日をのぞいて) に寝る時間を教えてください。
一番近い時間に○をしてください。
() 午後7時以前 () 午後7時30分 () 午後8時
() 午後8時30分 () 午後9時 () 午後9時30分
() 午後10時 () 午後10時30分 () 午後11時
() 午後11時30分以降
4. 平日、起きる時間を教えてください。一番近い時間に○をしてください。
() 午前5時30分以前 () 午前6時 () 午前6時30分
() 午前7時 () 午前7時30分 () 午前8時
() 午前8時30分 () 午前9時以降
5. 平日、昼寝をしますか
() ほぼ毎日する
() 時々する
() ほとんどしない

6. 昼寝をする場合、どれくらいしますか。一番近いものに○をしてください。
- () 30分以内 () 1時間 () 1時間30分
 () 2時間 () 2時間30分 () 3時間以上
7. 昼寝から起きるのは何時頃ですか。一番近い時間に○をしてください。
- () 30分以内 () 1時間 () 1時間30分
 () 2時間 () 2時間30分 () 3時間以上
8. 夕食の時間は何時頃ですか。一番近い時間に○をしてください。
- () 午後5時以前 () 午後5時30分 () 午後6時
 () 午後6時30分 () 午後7時 () 午後7時30分
 () 午後8時 () 午後8時30分 () 午後9時以降
9. 同居している家族に○をしてください。
- () 父 () 母 () 祖父 () 祖母
 () 兄弟 () その他
10. 何人兄弟（姉妹）ですか 本人も含めて () 人
11. 兄弟（姉妹）の何番目ですか () 番目
12. 入園時の身長と体重（測定日のわかるもの）を教えてください。
 身長 () cm, 体重 () kg: 測定 平成 () 年 () 月 () 日
13. 最近の身長と体重（測定日のわかる最も遅い日付のもの）を教えてください。
 身長 () cm, 体重 () kg: 測定 平成 () 年 () 月 () 日

小児期発症メタボリックシンドロームの成因分析

花 木 啓 一

鳥取大学医学部保健学科母性・小児家族看護学講座

長石純一、木下朋絵、鞆嶋有紀、神崎 晋

鳥取大学医学部周産期・小児医学分野

研究要旨

メタボリックシンドロームの罹患感受性に影響すると考えられる遺伝的要因について、本研究では、高頻度に見られるが軽微な表現型にとどまる遺伝子多型と、稀であるが高度なメタボリックシンドロームを呈する遺伝性肥満という二つの側面からのアプローチを行った。小児肥満において $\beta 3$ アドレナリン受容体遺伝子多型の有無は、肥満の発症とメタボリックシンドロームの指標の増加に有意な影響は与えていなかった。高頻度でメタボリックシンドロームを呈するアルストレーム症候群について、本邦で初めての遺伝子解析を実施し、同定した変異の解析を行ない、インスリン抵抗性の表現型との関連を検討した。

A. 研究目的

メタボリックシンドロームの発症し易さには、同程度の肥満でも著しい個人差があることが知られている。メタボリックシンドロームの罹患感受性を左右する最も重要なものは遺伝的因子であるとされている。

本研究では、高頻度に見られるが軽微な表現型にとどまる遺伝子多型と、稀であるが高度なメタボリックシンドロームを呈する遺伝性肥満という二つの側面からアプローチすることにより、小児期に発症するメタボリックシンドロームの病因解明への手がかりを掴むことを目的とした。

B. 研究方法：(対象と方法)

1) 遺伝子多型解析

鳥取大学医学部附属病院小児科外来に通院中の、15歳までに肥満度+20%以上を示した小児35例(男児22人、女児13人)を対象とした。それぞれについて、 $\beta 3$ アドレナリン受容体遺伝子

の Trp64Arg 多型の有無、出生体重、在胎週数、年齢、身長、体重、身長SD、身長増加速度、肥満度、AST、総コレステロール、HDLコレステロール、血中レプチン、を測定し比較検討した。

対象の身体的特徴としては、肥満度が男児で $49.1 \pm 19.4\%$ 、女児で $47.9 \pm 19.2\%$ であり、中等度から高度肥満の小児が対象となった(表1)。

$\beta 3$ アドレナリン受容体遺伝子 Trp64Arg 多型は、同意を得た後に末梢血からDNAを抽出し、PCR-pinpoint法によって行った。有意差の検定にはMann-Whitney-U法、 χ^2 検定を用いた。

2) アルストレーム症候群の解析

当院を受診した12歳女児で、インスリン抵抗性糖尿病、肥満、網膜色素変性症、腎尿細管障害、脂肪肝の臨床的にアルストレーム症候群とメタボリックシンドロームの合併を認めた症例について、genomic DNAを用いてPCR-direct sequence法により遺伝子解析を行った。

さらに、メタボリックシンドロームの部分症

状としての高度なインスリン抵抗性に対して、インスリンとIGF-1の短期・長期間の血糖降下作用について比較検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究で行った $\beta 3$ アドレナリン受容体遺伝子とアルストレーム症候群病変遺伝子の解析は、鳥取大学医学部ヒトゲノム遺伝子解析研究倫理審査委員会ですでに承認済である。

C. 研究結果

$\beta 3$ アドレナリン受容体遺伝子多型解析

- 1) 小児期に発症した肥満では、 $\beta 3$ -アドレナリン受容体遺伝子変異(Trp64Arg)の頻度は一般成人や肥満成人に比して高くない(表2)。
- 2) Trp/Trp(WW)群の身長SDは $0.93 \pm 1.0SD$ であり、平均(0SD)やTrp/Arg(WR)群($0.15 \pm 2.0SD$)に比して有意に高値であった。
- 3) WR群はWW群に比して、肥満発症年齢が高く、減食療法へ反応しない傾向があったが有意ではなかった(図1)。
- 4) 肥満児の年間体重増加(WW群 9.8 ± 4.9 , WR群 $8.5 \pm 2.7\text{kg/year}$)は、成人WR例のエネルギー消費(RMR)低下から予測される年間体重増加($2.7 \sim 2.8\text{kg/year}$)より明らかに高値であった。

アルストレーム症候群の遺伝子・表現型解析

- 1) MSを合併したアルストレーム症候群の1女児例について、本邦で初めてALMS1遺伝子異常(homozygous Trp 3512Ter)を証明しえた(図2)。
- 2) 海外の報告では、この変異部位周辺に変異の集簇を認めたので、この部位はhot spotである可能性が高い。
- 3) MOTIF/PSORT解析では、この変異により、ALMS1蛋白のC端の核局在シグナルが欠失することが予想された(図2)。
- 4) インスリン短期投与(0.1U/kg)によるPG降

下率は16.8%($95 \rightarrow 79\text{mg/dl}$)と低下していた(表3)。

- 5) IGF-I短期投与によるPG降下率は39.7%(0.2mg/kg 投与)~57.5%(0.4mg/kg 投与)であり、in vivoでのIGF-Iによる血糖降下作用は保たれていた(図3)。
- 6) IGF-I長期投与前後のOGTTで、PG(0min) $175 \rightarrow 79\text{mg/dl}$ 、IRI(0min) $87.1 \rightarrow 23.8 \text{ m U/ml}$ 、PG(120min) $262 \rightarrow 171\text{mg/dl}$ 、IRI(120min) $883 \rightarrow 175 \text{ m U/ml}$ と、耐糖能の改善と高インスリン血症の明らかな軽減を認めた。

D. 考察

成人肥満の遺伝的原因の一つに数えられる、 $\beta 3$ アドレナリン受容体遺伝子Trp64Arg多型は、小児肥満の発症にはその影響は限定的であり、私たちの検討では有意な影響を見いだし得なかった。

小児肥満の発症とメタボリックシンドロームへの進展にかかわる遺伝的要因としては、 $\beta 3$ アドレナリン受容体遺伝子を含む多くの肥満関連遺伝子の多型が関連していることは十分に予想できる。しかし、候補遺伝子の絞り込みのためには、肥満罹病期間の短い小児でもすでにメタボリックシンドロームを呈しているような、強いメタボリックシンドロームの表現型を示すような遺伝子多型を見いだすことが最も重要な今後の課題といえる。

このような観点から、単一遺伝子によって発症する遺伝性肥満の解析を行うことは、メタボリックシンドロームを引き起こす遺伝子異常への大きな手がかりになるものといえる。アルストレーム症候群は、単一遺伝子異常による遺伝性肥満であるが、肥満の程度には不相応な強いインスリン抵抗性を示すことを大きな特徴としている。メタボリックシンドロームの中心病態としてのインスリン抵抗性を考えるときに、そ

れがアルストレーム症候群では単一遺伝子の異常によって招来されていることは、非常に興味深い。

アルストレーム症候群の病因となる ALMS1 遺伝子がコードする ALMS1 蛋白の機能は未だ未解明であるが、私たちが本邦で初めて行った遺伝子解析を端緒に、その機能解析が始まったところである。

アルストレーム症候群が示す高度なインスリン抵抗性はメタボリックシンドロームの典型像であるが、その異常はインスリン受容体以後の情報伝達機構にあるとされている。

インスリン/IGF-1 投与による私たちの検討では、高度なインスリン抵抗性にもかかわらず、IGF-1 投与による血糖降下作用は保たれていた。このことは、アルストレーム症候群のインスリン抵抗性惹起部位は、インスリン受容体後情報伝達機構のなかで、IGF-1 受容体以後情報伝達機構で代替されうる経路に存在していることを予想させるものであり、今後の検証が必要と考えられる。

E. 結論

小児期発症メタボリックシンドロームを惹起する候補遺伝子の絞り込みのためには、肥満罹病期間の短い小児期にすでにメタボリックシンドロームを呈しているような、強いメタボリックシンドロームの表現型を示す遺伝子多型を見いだすことが重要である。

単一遺伝子異常によるアルストレーム症候群は、小児期発症メタボリックシンドロームの疾患モデルに近似できる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kinoshita T, Hanaki K, Nagaishi J, Kawashima Y, Adachi K, Nanba E, Kanzaki S. Variation analysis of β_3 -adrenergic receptor and

melanocortin-4 receptor genes in childhood obesity. *Pediatrics International* (in press).

- 2) Kawashima Y, Kanzaki S, Yang F, Kinoshita T, Hanaki K, Nagaishi J, Ohtsuka Y, Hisatome I, Ninomoya H, Nanba E, Fukushima T, Takahashi S. Mutation at cleavage site of insulin-like growth factor receptor in a short-stature child born with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(8):4679-87.
- 3) Maegaki Y, Kurozawa Y, Hanaki K, Ohno K.. Risk factors for fatality and neurological sequelae after status epilepticus in children. *Neuropediatrics.* 2005; 36(3):186-92.
- 4) Tomita K, Hanaki K, Hasegawa Y, Watanabe M, et al. Underrecognition of the severity of asthma and under-treatment of asthma in a rural area of Japan. *J Asthma.* 2005; 42(8):689-96.
- 5) Adachi M, Asakura Y, Matsuo M, Yamamoto T, Hanaki K, Arlt W. POR R457H is a global founder mutation causing Antley-Bixler syndrome with autosomal recessive trait. *Am J Med Genet A.* 2006 Feb 6;140A(6):633-635

2. 学会発表

- 1) 長石純一, 上山潤一, 木下朋絵, 鞆嶋有紀, 花木啓一, 神崎 晋. 健常小児と肥満児における血中 adiponectin の検討. 第78回日本内分泌学会総会, 2005, 東京.
- 2) Ueyama J, Nagaishi J, Kinoshita T, Kawashima Y, Hanaki K, Kanzaki S. Age related changes of serum adiponectin levels in normal children and children with abnormal weight. The 87th annual meeting of the Endocrine Society, 2005, San Diego.
- 3) 花木啓一, 飯田加寿子, 北川かほる, 長石純一, 木下朋絵, 鞆嶋有紀, 神崎 晋. 小児肥満の遺伝的要因. 第26回日本肥満学会, 2005, 札幌.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

表 1. 小児肥満の肥満関連遺伝子多型解析
対象

	例数	年齢(歳)	身長(cm)	体重(kg)	肥満度(%)
男	22	10.2±3.4	144.3±19.4	59.0±20.9	+49.1±19.4
女	13	11.6±5.0	143.7±15.5	59.4±21.1	+47.9±19.2

15歳までに肥満度+20%以上を呈し、研究参加について文書による同意が得られた例を対象とした。数値は mean±SD。Tanner I:19例、II~V:16例(男8、女8)

方法

検体	末梢血リンパ球→DNA抽出
ADRB3解析	Trp64Arg(TGG→CGG)をPCR-pinpoint法
有意差・相関の検定	Mann-Whitney-U法・Fisher直接法

表 2. 変異 allele の頻度：β3AR

	64Arg の allele 頻度
本研究対象	0.16
日本人 ²⁾ 一般成人	0.16
2型糖尿病	0.20
BMI > 28.6 の成人	
男	0.27
女	0.35
Pima Indian ¹⁾	0.31
黒人 ¹⁾	0.12
白人 ¹⁾	0.08

表 3. 耐糖能とインスリン抵抗性

	0	30	60	90	120	180 (min)
OGTT PG	81	171	226	256	262	212 (mg/dl)
IRI	87	227	482	617	835	883 (μU/ml)
HOMA-R 17.2(n < 5.0)						
Insulinogenic Index 1.5(n > 0.5)						
	0	15	30	45	60	90 (min)
ITT PG	95	89	84	81	79	85 (mg/dl)
HbA1c 9.3%	Anti-GAD Ab	<0.3 U/ml				(n<0.3)
	Anti-insulin Ab	6.5 %				(n<7)
	U-CPR	500<μg/day				(50<n<100)

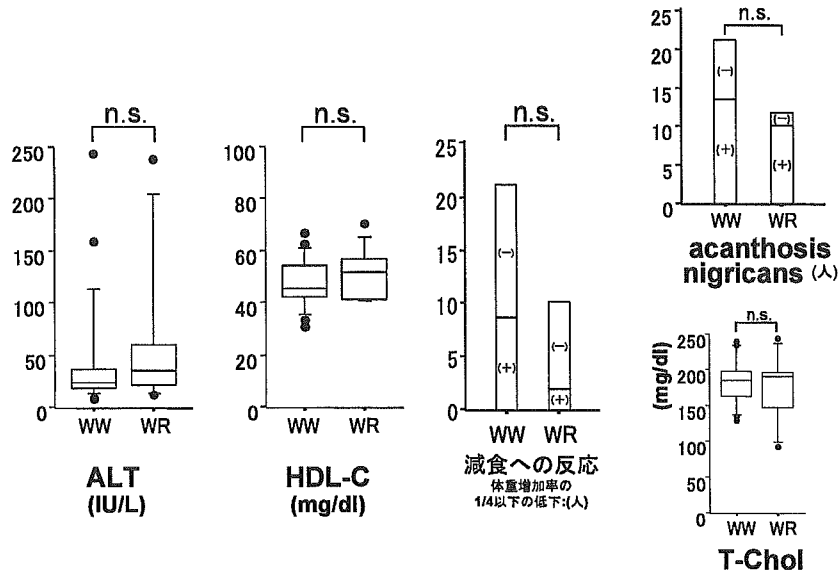


図1 β 3AR 遺伝子型と表現型

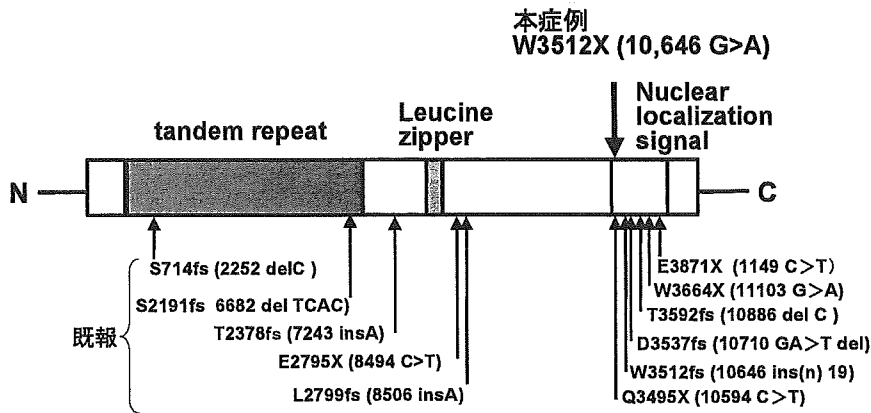


図2 ALMS1 の遺伝子変異

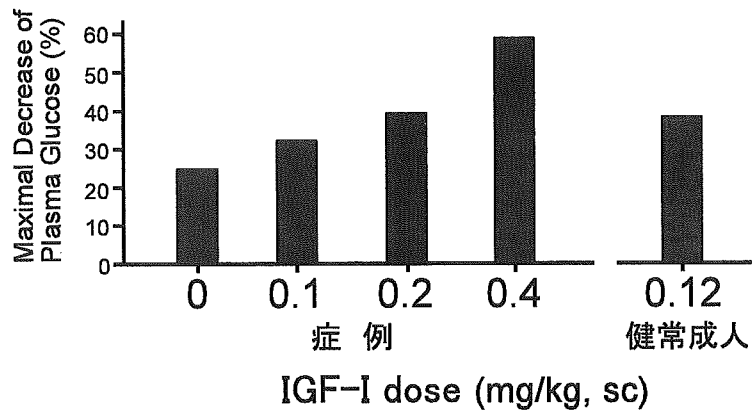


図3 IGF-I 皮下投与の短期効果

早朝空腹時に1回皮下投与し絶食下に血糖の推移をみた。
健康成人の値は第1相臨床治験による。

日本人小児の標準体格並びに小児期メタボリック症候群の 診断と管理プログラムの開発

村田 光 範

和洋女子大学大学院総合生活研究科

加藤 則 子

国立保健医療科学院研修企画部

橋本 令 子

和洋女子大学家政学部健康栄養学科

研究要旨

2000年の各種身体計測値を用いて日本人小児の体格を標準化するのがよいと考えた。また、生活習慣病罹患患者の増加や発症の若年化により、小児期メタボリック症候群の的確な診断と管理は重要になるものと思われる。そこで、われわれは、Excelの関数を用いて身長Zスコアや標準体重、肥満度などを計算するプログラムを開発した。

A. 研究目的

文部科学省の学校保健統計調査報告書の資料に基づき、1990年と2000年に17歳（正しくは17.5歳，以下同じ）であった集団を軸に5歳から17歳における横断的な値と銃弾敵な値を比較したところ、2000年の各種身体計測値を用いて日本人小児の体格を標準化するのがよいと考えた。また、近年、小児期における肥満症罹患率が年々上昇しているのは明らかであり、とくに高度肥満の子どもが増えている。これらのことから、成人における生活習慣病罹患患者の増加や発症の若年化が危惧される。2002年には小児肥満症の定義が定められ、小児肥満を診断基準に沿ってスコア化し、小児肥満症と診断することができるようになった。小児においても内臓脂肪型肥満はメタボリック症候群の引き金となり、健康障害につながることから区別されている。

そこで、本研究ではExcelの関数を用いて身長Zスコアや標準体重、肥満度などを計算するプ

ログラムを開発し、このプログラムに腹囲や血清脂質値などの小児メタボリック症候群の診断指標を入力し、小児期メタボリック症候群の診断やグループ分け、さらには管理手順などを示すプログラムをWindowsのExcelを用いて開発することを目的とした。

B. 研究方法（対象）

方法は、Excelの関数を用いて肥満症管理プログラムを開発した。

また、福島県内の病院小児科で肥満外来に入院する重症肥満症児の症例データを用いた。

（倫理面への配慮）

患者からインフォームドコンセントを得た後、実施している。

C. 研究結果

症例(H9.4.3生,男)のデータを用いて、図1に成長曲線、表1にExcelの管理プログラム、図2に肥満度、実測体重、標準体重の推移を示した。

D. 考察

小児期は、将来の生活習慣を確立する重要な時期であり、適切な食習慣や運動習慣を身につけることができるよう体制を整えなければならない。小児肥満症は想像以上に多いと思われ、色々な面で問題をもっているが、早期に対応すれば、予防できるのではないかと考えている。

来年度は、このプログラムに腹囲、血清脂質値、血圧値、空腹時血糖値といった小児メタボリック症候群の診断指標を入力し、小児期メタボリック症候群の診断やグループ分け、さらには管理手順などを示すプログラムを開発する予定である。

E. 結論（文献）

小児肥満症を的確にとらえ診断することは、早期に生活習慣病を予防する上で重要であると考える。本研究で開発したプログラムは、小児肥満症で有効に用いることができる。さらに、成

長曲線や推移グラフを併用して観察することで効果的な治療が期待できる。

F. 研究発表

1. 橋本令子, 村田光範: 乳児栄養と肥満症. 周産期医学 35: 542-545, 2005
2. 橋本令子, 村田光範: 思春期の肥満とやせ. 産婦人科治療 91: 532-537, 2005
3. 村田光範: 特別講演「子どもの肥満の診断と治療」, 第一回福島「成長障害&肥満」学術講演会 (平成 17 年 12 月 10 日)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

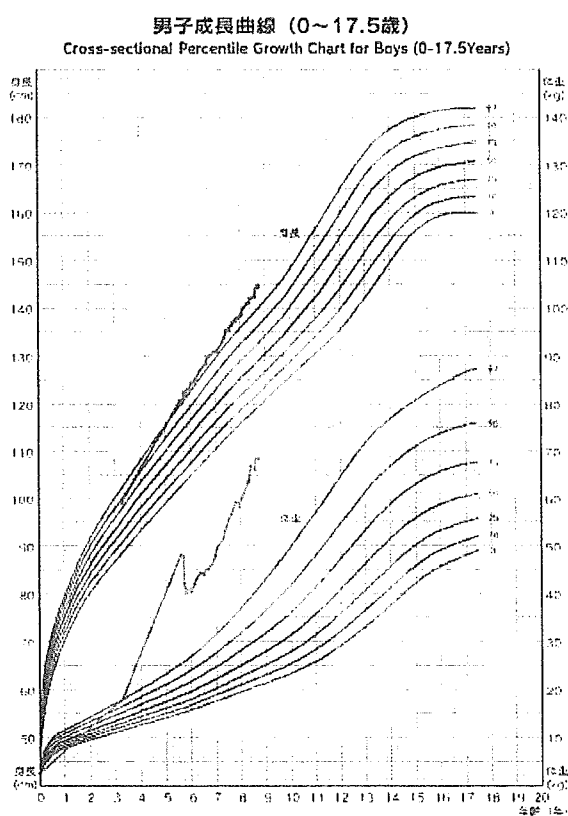


図1 成長曲線

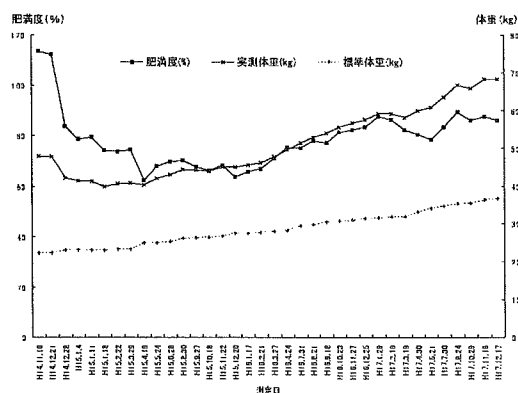


図2 肥満度、実測体重、標準体重の推移

表1 Excelによる肥満管理プログラム

性別	生年月日	計測年月日	実測身長(cm)	実測体重(kg)	年齢10進法	年齢	標準身長(cm)	身長標準偏差	身長Zスコア	標準体重(kg)	肥満度(%)	BMI	Rohrer
1	H9.4.3	H12.7.19	99.2	18.0	3.29	3歳 3カ月	95.0	3.8	1.11	15.2	18.2	18.3	184.4
1	H9.4.3	H14.11.16	120.7	48.0	5.62	5歳 7カ月	110.5	4.7	2.19	22.5	113.7	32.9	273.0
1	H9.4.3	H14.12.21	120.8	47.8	5.72	5歳 8カ月	111.1	4.7	2.08	22.5	112.4	32.8	271.2
1	H9.4.3	H14.12.28	122.0	42.2	5.74	5歳 8カ月	111.1	4.7	2.34	23.0	83.8	28.4	232.4
1	H9.4.3	H15.1.4	122.5	41.4	5.75	5歳 9カ月	111.6	4.7	2.32	23.2	78.8	27.6	225.2
1	H9.4.3	H15.1.11	122.0	41.2	5.77	5歳 9カ月	111.6	4.7	2.21	23.0	79.4	27.7	226.9
1	H9.4.3	H15.1.18	122.0	40.0	5.79	5歳 9カ月	111.6	4.7	2.21	23.0	74.2	26.9	220.3
1	H9.4.3	H15.2.22	123.0	40.6	5.89	5歳 10カ月	112.2	4.7	2.29	23.4	73.9	26.8	218.2
1	H9.4.3	H15.3.29	123.1	40.8	5.98	5歳 11カ月	112.7	4.8	2.18	23.4	74.4	26.9	218.7
1	H9.4.3	H15.4.19	124.2	40.4	6.04	6歳 0カ月	113.3	4.8	2.28	24.9	62.4	26.2	210.9
1	H9.4.3	H15.5.24	124.5	42.0	6.14	6歳 1カ月	113.9	4.8	2.21	25.0	67.9	27.1	217.6
1	H9.4.3	H15.6.28	125.2	43.0	6.23	6歳 2カ月	114.4	4.8	2.22	25.3	69.7	27.4	219.1
1	H9.4.3	H15.8.30	126.8	44.4	6.41	6歳 4カ月	115.6	4.9	2.29	26.1	70.3	27.6	217.8
1	H9.4.3	H15.9.27	127.4	44.2	6.48	6歳 5カ月	116.1	4.9	2.28	26.3	67.7	27.2	213.8
1	H9.4.3	H15.10.18	127.7	44.0	6.54	6歳 6カ月	116.7	5.0	2.22	26.5	66.1	27.0	211.3
1	H9.4.3	H15.11.22	128.3	45.0	6.64	6歳 7カ月	117.2	5.0	2.23	26.8	68.1	27.3	213.1
1	H9.4.3	H15.12.20	129.9	45.0	6.71	6歳 8カ月	117.7	5.0	2.45	27.5	63.6	26.7	205.3
1	H9.4.3	H16.1.17	129.9	45.6	6.79	6歳 9カ月	118.2	5.0	2.35	27.5	65.8	27.0	208.0
1	H9.4.3	H16.2.21	130.3	46.2	6.89	6歳 10カ月	118.6	5.0	2.32	27.7	66.9	27.2	208.8
1	H9.4.3	H16.3.27	130.8	47.8	6.98	6歳 11カ月	119.1	5.0	2.32	27.9	71.2	27.9	213.6
1	H9.4.3	H16.4.24	130.9	49.6	7.06	7歳 0カ月	119.6	5.1	2.24	28.3	75.4	28.9	221.1
1	H9.4.3	H16.7.31	133.0	51.4	7.33	7歳 3カ月	121.1	5.1	2.35	29.4	75.1	29.1	218.5
1	H9.4.3	H16.8.21	133.8	53.0	7.38	7歳 4カ月	121.5	5.1	2.40	29.8	78.1	29.6	221.3
1	H9.4.3	H16.9.18	135.2	54.0	7.46	7歳 5カ月	122.0	5.1	2.57	30.5	77.2	29.5	218.5
1	H9.4.3	H16.10.23	135.5	55.6	7.56	7歳 6カ月	122.5	5.1	2.53	30.6	81.5	30.3	223.5
1	H9.4.3	H16.11.27	136.3	56.6	7.65	7歳 7カ月	123.0	5.2	2.58	31.0	82.3	30.5	223.5
1	H9.4.3	H16.12.25	137.0	57.6	7.73	7歳 8カ月	123.4	5.2	2.61	31.4	83.4	30.7	224.0
1	H9.4.3	H17.1.29	137.3	59.2	7.82	7歳 9カ月	123.9	5.2	2.57	31.6	87.6	31.4	228.7
1	H9.4.3	H17.2.19	137.7	59.2	7.88	7歳 10カ月	124.4	5.2	2.54	31.8	86.4	31.2	226.7
1	H9.4.3	H17.3.19	138.0	58.2	7.96	7歳 11カ月	124.8	5.3	2.50	31.9	82.4	30.6	221.5
1	H9.4.3	H17.4.30	138.6	60.0	8.07	8歳 0カ月	125.3	5.3	2.51	33.2	80.5	31.2	225.4
1	H9.4.3	H17.5.21	140.0	60.8	8.13	8歳 1カ月	125.8	5.3	2.68	34.1	78.4	31.0	221.6
1	H9.4.3	H17.7.30	141.0	63.6	8.32	8歳 3カ月	126.7	5.4	2.66	34.7	83.5	32.0	226.9
1	H9.4.3	H17.8.24	142.0	66.8	8.39	8歳 4カ月	127.2	5.4	2.75	35.3	89.4	33.1	233.3
1	H9.4.3	H17.10.29	142.3	66.0	8.57	8歳 6カ月	128.1	5.5	2.61	35.4	86.2	32.6	229.0
1	H9.4.3	H17.11.19	144.0	68.4	8.63	8歳 7カ月	128.6	5.5	2.82	36.4	87.7	33.0	229.1
1	H9.4.3	H17.12.17	144.5	68.4	8.71	8歳 8カ月	129.0	5.5	2.82	36.7	86.2	32.8	226.7

肥満症並びにメタボリックシンドロームの管理プログラムの作成 － 2000年の身体発育調査にもとづいた日本の小児のBMI基準－

橋本令子¹⁾ 加藤則子²⁾、村田光範¹⁾

¹⁾ 和洋女子大学 ²⁾ 国立保健医療科学院

研究要旨

日本における小児期の年月齢別BMI基準を開発し、肥満の年齢・性別の明確な基準とそのカットオフポイントを示す。

研究方法：2000年に実施された国の調査によるBMIデータの人口基礎の分析。対象は、乳幼児（平成2年厚生省（当時）乳幼児身体発育調査結果）14,114人。幼稚園児72,380人。小学生270,720人。中学生225,600人。高校生126,900人。（平成2年度 学校保健統計調査報告書）結果：ゆがみを示すL、ばらつきを示すSの指数は、2000年米国CDCの基準と大きな違いはなかった。中央値を本研究と2000年米国CDC値で比較すると、男女とも10歳から17歳までは日本の値がわずかに大きく2歳から4歳までと17歳以降は米国の方が大きかった。結論：この研究結果は日本の子どもにおける体重超過や肥満の判断に使用することができる。キーワード：BMI、センチメートル、肥満傾向、肥満、幼年期。

A. 研究目的

小児の身体発育は1種類の測定方法で測定されるべきではなく、2種類以上の測定の組み合わせによって測定されるべきである。その一つの例がBMI（ボディーマスインデックス）である。このインデックスを適用することによって、人の体重が身長に対して重いのか軽いのかというように、確認することができる。それゆえに、子どものためのBMIの標準曲線は多くの国で開発されている。

小児肥満の広がり、世界的に増えてきている。それは後々の心疾患、高脂血症、高インスリン血症、高血圧と早期の動脈硬化を含む、他の慢性疾患のいくつかの危険要因と関連がある。これらの公衆衛生の重要性のために、小児肥満の動向は注意して見守られるべきである。

小児期のBMIはおおむね年齢と共に変化する。出生時の中央値は12kg/m²、生後6カ月には17kg/m²に増え、6歳では15.5kg/m²に減り、それ

から20歳になると21kg/m²に増える。年齢別のカットオフポイントは、例えば年齢の参照センチメートルを使い、異なる年齢で同じ基準をもとにして、小児の肥満を定義するために必要とされる。

肥満傾向の25kg/m²と肥満の30kg/m²のBMI基準は、成人に最も広く使われているカットオフポイントで、健康リスクに関連づけ議論される。国際肥満Task Forceにより開催されたワークショップでは、これらの成人のカットオフポイントが、小児のカットオフポイントを提案するために小児向けのBMI基準にリンクされることを提案した。Coleらは、成人のカットオフポイントの同レベルで明確なセンチメートルのデータセットを使って、小児の体重超過と肥満のためのボディーマスインデックスの年齢と性別の明確なカットオフポイントの発達を記述した。

B. 研究方法

2種類のデータセットが計算に使用された。厚生労働省による乳幼児の発育調査が、日本の人口を代表する小児に対して2000年9月1日から30日の間に行われた。乳幼児の発育データは全国的に無作為に選択された地域から集められた。厚生労働省によって行われた。調査の対象者は2段階の方法を通して選ばれた。2週間から2歳の全ての小児は厚生労働省によって定められた3000の無作為に選ばれた国勢調査の単位から集められた。2歳から5歳児を集めるために、900の国勢調査の地区は約3000の国勢調査の地区から無作為に選ばれた。調査は保健所の監督のもと、その選ばれた国勢調査単位で地元保健センターで行われた。調査の対象者はその調査の責任においてセンターで通常の健診を受診するよう求められた。

乳幼児身体発育調査の体重と身長データは磁気テープに入力され、厚生労働省の許可のもとで使用された。例数は14,114だった。体重は10g単位で測定された。身長は0.1cm単位で測定された。24カ月以下の乳幼児は仰向けに寝て測定された。24カ月以上の未就学児は、立って測定された。データは生後60日までを5日間の間隔、24カ月までを1カ月間隔、24カ月以上を6カ月間隔で対応する年齢のグループでたくさんのケースに細分化された。

学校保健統計においては、身長と体重のデータは2000年4月から6月までの72,380人の幼稚園児、270,720人の小学生、225,600人の中学生、126,900人の高校生から収集された。対象となる学校は無作為に文部科学省により選ばれた。身長は1cm毎に、体重は1kg毎に、記録されている。それぞれの学年の平均年齢は、例えば1年生の平均年齢は78カ月（6歳半）というように表される。

様々なセンチルに対応するBMI (kg/m^2) は、ColeのLMS methodを使用し性別によるそれぞれ

の年齢別に得られた。

LMS methodはそれぞれの年月齢グループ毎に計算されたPower (L), median (M), とcoefficient of variation (S) の3変数を使う。それは最もモデルに適合したほぼ正確な中央値(分布の50センチル)である数値を決定することができる。

C. 研究結果

図1と2は0から18歳の男女のBMIの変化を表したものである。その曲線から中央のBMIは生まれてから6カ月まで急速に上がり、それから5歳まで徐々に減少することに注意する。5歳くらいから15歳まで徐々に増加する。3歳では男女の中央のBMIはおおむね15である。10歳までは両方の性でだいたい同じようである。15歳では男子は20に女子は21になる。

図3は2000年におけるCDCチャートの比較での男子と女子の中央(M)線を表している。本研究結果とCDCの中央値は、6歳から11歳までまったく同様であった。分布を図4に示す。2.8から0.5までの値を変動した。CDCの数値と比較して、その数値はCDCの数値ではより小さかったが、全体的にL線の形は同様であった。そして最小のL数値での年齢は男女ともCDCの数値ではより小さかった。BMI(図5)のSの係数はどうかと言えば、その値は7.5から14.1まで分布した。CDCの数値と比較して、数値は男子で3歳から17.5歳、女子で3歳から9歳までより大きかったが、全体的なS線の形は全く同様であった。17.5歳で $25\text{kg}/\text{m}^2$ のBMIは90センチルに対応する女子の+1.27のZ-scoreに、87センチル男子の+1.14に一致する。それゆえ、17.5歳の体重超過の割合は10~13%だった。17.5歳の $30\text{kg}/\text{m}^2$ のボディーマスインデックスは、約1~2%の肥満の広がりがある男子の98センチル、女子の99センチルである。それぞれのZ-scoreは17.5歳のBMIの $25\text{kg}/\text{m}^2$ もしくは $30\text{kg}/\text{m}^2$ に対応する点を、通過する範囲外のセンチル曲

線を与える式に代入して計算した。BMIの中央値の数値は、4歳以降の女子と6歳以降の男子でより大きかった。(図6, 7)

D. 考察

0歳から18歳の日本人の標準BMIの基準を提言した。

2つのデータセットは異なる発育調査のものであったが、それらは国の標準とできるように学童生徒と乳幼児の全国的規模のサンプルに基づいている。BMIの標準は日本人の男児と女児の体格を確認するのに役立つ。肥満傾向の境界値は幼年期と青年期の肥満児の診断と管理に役立つ。全ての年齢のグループにまたがり用いられる肥満傾向の境界値は申し分ないものである。

皮下脂肪厚はしばしば小児と青年男女の肥満症の診断に使われる。皮下脂肪厚は、肥満の他の診断に対して gold standard として使用する場合もある。しかしながら、肥満症か肥満傾向かの診断として皮下脂肪厚はその計測に専門家を必要とする。その上、皮下脂肪の分布は、年齢、性別、人種により広範囲に変化する。体重/身長²として計算されたBMIは、成人男女と4歳の子どもから17歳の青年までの皮下脂肪厚に非常に関係がある。肥満症の判定としてBMIの限界に関わらず、身長を考慮した臨床的に役立つ体重の指数がある。身長は主に通常の分布であるのに対し、体重は多数の影響を受けやすく、通常の分布ではない。それゆえ、BMIのそれぞれのパーセンタイルを Box and Cox のモデルによる Cole の提案する LMS 法に従って計算されなければならない。

Cole's method の卓越さは、疑問の余地はないが、その有効性は年齢のグループ間のサンプルサイズによる。それぞれの年齢のグループでは、100人より多くするべきである。ある地域のすべての乳幼児と児童生徒の測定から得られるデータは、思春期前に男女間の明確な相違と幼年期

と青年期間のBMIの変化を示す。我々は成長のスパートの段階が異なることにより起こる、男子でBMIが増え続けるのに対し、16歳以降の女子のBMIではそれが一定になることに気づく。集計されたデータベースは、2種類の国民の発育調査からなる。乳幼児では厚生労働省の発育調査によるデータベースが使われ、就学児では、文部科学省の健康調査によるデータベースが使われた。データ収集の方法は2つの調査では相違する。が、いずれの調査においても、十分なサンプルがあるので、年齢の標準BMIの構築に適している。

多くの標準BMIは世界中で計算されている。幾つかは、単一データをもとにしたデータセットから計算されている。イギリス人とアメリカ人の標準は、複数のデータセットから計算されている。

1997年に招集された専門委員会は、年齢に対する95パーセンタイルのBMIの値が小児期の肥満の判断にカットオフポイントとして使われることを推奨した。BMIの85パーセンタイルと95パーセンタイルは、子どもや青年達の体重超過と肥満の危険性を確認するのにとても定評がある。Coleらは肥満に対して使用する国際的な定義にしていく目的で四大陸(アジア、ヨーロッパ、南北アメリカ)に渡る研究結果を使い構築したBMIのカットオフポイントを計算した。本研究と比較して、これらは男女とも年齢間で相違がある。

この研究結果は日本の子ども達の肥満傾向や肥満の判断に役立つ。本研究結果において、成人のカットオフポイント(BMI $25\text{kg}/\text{m}^2$ が肥満傾向、 $30\text{kg}/\text{m}^2$ が肥満)は子ども達のためのボディマスインデックスセンタイルをむすびつけた。結果として肥満傾向に対応するセンタイルのレベルは、女性で90センタイル、男性で87センタイルであった。肥満では女性で99センタイル、男性で98センタイルであった。

F. 結論

本研究は日本の小児の代表する集団から算出された。BMIの基準を提供し、国民のデータをもととしているので非常に重要性がある。本研究結果は日本の小児の肥満傾向や肥満の判断として使用できるといえる。

G. 学会発表

加藤則子，蓮桃子．児童、生徒及び幼児の年齢別身長別BMIに関する検討．第107回日本小

児科学会学術集会．2004.4，岡山．日本小児科学会雑誌，2004；108：2．192

加藤則子，須藤紀子，瀧本秀美，佐藤加代子．0歳から18歳までのBMI基準値の試作．第24回日本思春期学会．2005.8，埼玉．第24回日本思春期学会総会学術集会抄録集；154．

加藤則子，須藤紀子，瀧本秀美，佐藤加代子．0歳から18歳までのBMI基準値の試作．第52回日本小児保健学会．2005.10，山口．第52回小児保健学会講演集；338-339．

グルココルチコイド代謝異常とメタボリックシンドローム 発症の関連に関する基礎的解析

中川祐一、劉 雁軍、藤澤泰子、李 仁善、中西俊樹、大関武彦
浜松医科大学小児科

研究要旨

メタボリックシンドロームは社会的な問題であり、その予防は増加する医療費の抑制にも重要である。メタボリックシンドロームの病因には様々なものが考えられている。我々はグルココルチコイド代謝異常が少なくとも一部のメタボリックシンドローム発症の原因ではないかと考え、研究を進めている。今年度は以下の検討をおこなった。*db/db* マウスはレプチン受容体欠損マウスであり、2型糖尿病モデルマウスとしても知られている。また *db/db* マウスは高グルココルチコイド血症もしめすことからグルココルチコイドと糖尿病との関連を解析するよいモデルマウスと考えられる。

今回我々はグルココルチコイドと糖尿病発症との関連を明らかにするため *db/db* マウスの体重、血糖、血中インスリン値・コルチコステロン値および肝臓におけるグルココルチコイド受容体 (GR) およびグルココルチコイド代謝のキーエンザイムである 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11HSD1) を標的とし解析をおこなった。また GR 受容体阻害剤である RU486 の影響についての解析もおこなった。*db/db* マウスの体重、血糖、インスリン値、コルチコステロン値は対照に比べ増加していた。GR 受容体および 11HSD1 の遺伝子発現も *db/db* マウスの肝臓では対照に比べ増加していた。GR 受容体阻害剤である RU486 により血中インスリン値には変化を認めなかったが血糖は正常化した。肝臓における GR 受容体、11HSD1 の遺伝子発現も正常化した。これらのことから一部のメタボリックシンドロームの発症には GR 受容体および 11HSD1 を介したグルココルチコイド作用の増加が関係していることが示唆された。

A. 研究目的

メタボリックシンドロームの発症に及ぼすグルココルチコイド代謝異常の影響について明らかにすること

B. 研究方法

(対象)

10週令の雄 *db/db* マウスおよび対照として同週令の雄 *db/-* マウス

(方法)

1. 生食水またはグルココルチコイド受容体阻害薬である RU486 (25mg/kg) を腹腔内へ3週

間投与した。

2. 体重、血糖、血中インスリン、血中コルチコステロンを測定した。グルコースは酵素法、インスリン、コルチコステロンはRIA法にて測定した。

3. 肝臓中の GR と 11HSD1 の遺伝子発現および酵素活性につき解析した。遺伝子発現はノーザンブロット法にて測定した。酵素活性はステロイドを抽出後、薄層クロマトグラフィーにてコルチコステロン (B) とデハイドロコルチコステロン (A) を分離後、B から A への転換率より求めた。

(倫理面への配慮)

動物実験は浜松医科大学の倫理規定に基づき施行した。動物に対しては可能なかぎり麻酔等を用いて苦痛を少なくして実験を進めた。

C. 研究結果

1. 体重、血中インスリン、血中コルチコステロン、血糖は対照に比べ雄 db/db マウスでは高値を示した。RU486 の投与は雄 db/db マウスでは血糖を低下させたが対照マウスでは変化を認めなかった。対照マウスおよび雄 db/db マウスとも RU486 投与にて体重、血中インスリン値の変化を認めなかった。RU486 投与により両群とも血中コルチコステロンは増加していた (表)。

3. 肝臓における 11HSD1 の遺伝子発現および酵素活性は雄 db/db マウスでは対照に比べ増加していた。GR の遺伝子発現も対照に比べ増加していた。RU486 は雄 db/db マウスの肝臓における 11HSD1 の遺伝子発現・酵素活性そして GR の遺伝子発現を低下させた。(図 1. 図 2.)

D. 考察

メタボリックシンドロームの発症に関しては様々な議論がされている。研究者の中にはメタボリックシンドロームの存在そのものを否定する見解を持つものもいるが、単なる糖尿病・高血圧・高脂血症等にあてはまらない病態が存在することも確かである。

我々はメタボリックシンドロームの発症要因としてグルココルチコイド代謝異常注目し研究を続けている 1)、2)、3)。これまでのいくつかの研究においてグルココルチコイド活性の増加が少なくとも一部のメタボリックシンドロームの原因であることがわかっている。今回の結果から雄 db/db マウスのメタボリックシンドロームの発症には副腎からのグルココルチコイド分泌の増加のみでなく、末梢組織 (今回の解析では肝臓) における GR および 11HSD1 の機能亢進が

重要な役割を果たしていることが確認できた。

さらに雄 db/db マウスでは GR の阻害薬である RU486 の投与により肝臓における GR および 11HSD1 の正常化を認めるとともに血糖の正常化も認めた。作用機序としては血中インスリン値には変化を認めないため耐糖能の正常化はインスリン感受性の改善によるものまたはインスリンとは異なる経路、すなわちグルココルチコイド依存性経路によるグルコース増加を抑制したことによるものと思われた。このことからメタボリックシンドロームの少なくとも一部にはグルココルチコイド代謝異常が関与している病態があり、グルココルチコイド作用の阻害薬がメタボリックシンドロームの治療に有用であることが示唆された。

今後はグルココルチコイドがどのようにメタボリックシンドロームの発症に関与しているのかについて明らかにしていくことが研究課題であると思われる。

E. 結論

メタボリックシンドロームの少なくとも一部にはグルココルチコイド代謝異常の関与している病態があり、グルココルチコイド阻害薬が治療に有効である。

(文献)

1. Liu YJ, Nakagawa Y, Ohzeki T. Gene expression of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and type 2 in the kidneys of insulin-dependent diabetic rats. *Hypertension* 31:885-889, 1998
2. Liu YJ, Nakagawa Y, Toya K, Wang Y, Saegusa H, Nakanishi T, Ohzeki T. Effects of spironolactone on systolic blood pressure in experimental diabetic rats. *Kidney Int* 57:2064-2071, 2000
3. Liu YJ, Nakagawa Y, Wang Y, Li R, Li X, Ohzeki T, Friedman TC. *Diabetes* 52: 1409-1416, 2001