

児身体発育調査報告書（1990年）から、6歳以降は性別年齢別身長別標準体重（1990年）から算出した。現在の体格値と過去の体格値との相関を検討した。

#### 【サイトカインの関与に関する研究】

（対象）5種のサイトカイン検査を希望した家族。  
（方法）サイトカインとしてアディポネクチン、レプチン、グレリン、高感度CRP、レジスチンを測定した。測定はduplicateで行い平均値を使用した。測定はSRL社で行った。検体量が少なくduplicateで測定できなかったものは除外した。

これらのサイトカイン値と生活習慣病検診において検査される項目（現在の体格値、血圧、生化学値（総コレステロール、HDL-コレステロール、中性脂肪、空腹時血糖、空腹時インスリン値））との関係を検討した。

#### （倫理面への配慮）

鹿児島市生活習慣病予防検診は小学生の肥満児童（肥満度35%以上）を対象に文面を通じて家族に案内があり、家族が希望した時のみ家族はかかりつけ医を受診するシステムになっている。5種のサイトカインの検査については文面にて説明が行われ、検査に同意した家族の児童のみが検査対象になっている。

本研究は分担研究者の所属する国立病院機構九州循環器病センターの倫理審査委員会で承認を得ている。

### C. 結果

#### 【暫定基準による小児期メタボリックシンドロームの頻度】

生活習慣病検診を受診した児童のメタボリックシンドローム暫定基準を満たしたものは男児8.8%、女児9.9%であった（表1）。

#### 【小児期肥満発症時期に関する検討】

現在、6歳時、3歳時、1.5歳時ともに直前の肥満度と強い相関があった。6歳時の肥満度は1.5

歳時の肥満度と有意な相関があり、幼児期前半からの介入が必要と考えられた（表2、3）。

#### 【サイトカインの関与に関する研究】

サイトカイン値とメタボリックシンドロームを形成する個々の因子との関係を表4に示した。男女児ともにレプチン、アディポネクチンとの相関が極めて強かった。

### D. 考察

肥満になると、小学生でも約10%はメタボリックシンドロームになっていることがわかった。また肥満形成時期は幼児期前半であることがわかった。小学生の肥満児童が増加しているが、その原因は幼児期前半にあり幼児期への介入が肥満の一次予防として重要である。

アディポサイトカインのうちアディポネクチンは内臓肥満の悪化、高血圧・脂質代謝異常・耐糖能異常の出現に伴い低下しており、成人での報告と同様であった。摂食抑制ペプチドであるレプチンも従来報告どおり内臓肥満の悪化、糖代謝異常の出現に伴いレプチンは高値を示し、インスリンと同様レプチン抵抗性の状態にあると考えられた。

### E. 結論

小学生においても肥満になると、約10%はメタボリックシンドロームを呈していた。また肥満形成時期として重要な時期は幼児期前半であった。小学生においても、メタボリックシンドロームの形成にサイトカインが重要な働きをしていることが示唆された。

#### （文献）

1. Dietz WH. Critical periods in childhood for development of obesity. *Am J Clin Nutr.* 1994; 59: 955 - 9.
2. Yoshinaga M, et al. Rapid increase in the prevalence of obesity in elementary school children.

Int J Obes 2004 ; 28 : 494 - 9 .

3. Yoshinaga M, et al. Emergence of cardiovascular risk factors from mild obesity in Japanese elementary school children. **Diabetes Care** 2006 ; 29 : 1408 - 1410 .

F. 研究発表

1. Yoshinaga M, et al. Emergence of cardiovascular risk factors from mild obesity in Japanese elementary school children. **Diabetes Care** 2006 ; 29 : 1408 - 1410 .
- 2) Tanaka Y, Yoshinaga M, Anan R, et al. Usefulness and cost effectiveness of cardiovascular screening in young adolescents. **Med. Sci. Sports Exerc**, 2006 Jan; 38 ( 1 ): 2-6 .
- 3) Haruna Y, Kobori A, Makiyama T, Yoshida H,

Doi T, Tsuji K, Ono S, Shinizu W, Inoue T, Murakami T, Tsuboi N, Yamanouchi H, Ushinohama H, Nakamura Y, Yoshinaga M, Horigome H, Aizawa Y, Kita T, Horie M. Genotype-phenotype correlation of KCNJ2 mutations in Japanese patients with Anderson-Tawil Syndrome. **Hum Mutat**, 2007 ; 28 ( 2 ): 208 .

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

表 1 肥満度別メタボリックシンドロームの頻度

肥満度分類	男児 (n= 273 )		女児(n= 151 )	
20 % 未満	0 / 4	0 / 0		
20 % _ [] < 30 %	4 / 36	( 11.1 % )	0 / 13	
30 % _ [] < 40 %	8 / 103	( 7.8 % )	6 / 64	( 9.4 % )
40 % _ [] < 50 %	3 / 77	( 3.9 % )	7 / 36	( 15.2 % )
50 % 以上	9 / 53	( 17.0 % )	2 / 28	( 7.1 % )
計	24 / 273	( 8.8 % )	15 / 151	( 9.9 % )

表 2 縦断的体格値間の相関 (男児 172 名)

	現在 *	6 歳	3 歳	1.5 歳
6 歳	0.577 ( < 0.0001 )			
3 歳	0.355 ( < 0.0001 )	0.547 ( < 0.0001 )		
1.5 歳	0.146 ( 0.0557 )	. 338 ( < 0.0001 )	0.562 ( < 0.0001 )	
出生時	0.082 ( n.s. )	0.083 ( n.s. )	0.160 # ( 0.0358 )	0.206 # ( 0.0066 )

\*; 現在、6 歳、3 歳、1.5 歳時は肥満度、出生時は体重を使用

#; 出生時の Kaup 指数とは相関はなし

表3 縦断的体格値間の相関（女兒 89 名）

	現在 *	6 歳	3 歳	1.5 歳
6 歳	0.624 ( < 0.0001 )			
3 歳	0.413 ( < 0.0001 )	0.626 ( < 0.0001 )		
1.5 歳	0.132 ( n.s. )	.309 ( 0.0030 )	0.725 ( < 0.0001 )	
出生時	0.040 ( n.s. )	0.081 ( n.s. )	0.179 ( n.s. )	0.172 ( n.s. )

表4 メタボリックシンドロームへのサイトカインの関与

(男子, n=150)	Leptin	AN	Ghrelin	Resistin	hs-CRP
肥満度	< 0.001				0.002
腹囲	< 0.001	< 0.001 *		0.013	
SBP	0.033	0.002 *	0.019		
TG		< 0.001 *			
Insulin	< 0.001	0.003			
(女子, n=79)	Leptin	AN	Ghrelin	Resistin	hs-CRP
肥満	< 0.001				
内臓肥満	< 0.001	< 0.001			
SBP				0.037	
TG	0.036				
Insulin	< 0.001	0.010			

# メタボリックシンドロームの発症機構，グルココルチコイドによる 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 1 の転写調節について

齋 秀二，中川祐一，Jonathan R Seckl\*，Karen E Chapman\*，大関武彦  
浜松医科大学小児科，\*Endocrinology Unit, Edinburgh University

## 研究要旨

11  $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 1 (11 HSD 1)は，主に肝臓・脂肪・肺組織に存在し，非活性型のグルココルチコイドを活性型に変換することによって，細胞内のグルココルチコイド作用を増強している．近年肥満研究において，この 11 HSD 1 活性の上昇が肥満およびメタボリックシンドロームの病因として注目されている．11 HSD 1 活性を上昇させる因子のひとつにグルココルチコイドホルモンが考えられている．今回の検討によって，グルココルチコイドホルモンが，11 HSD 1 プロモーターに作用し，C/EBP $\alpha$ と協調的に 11 HSD 1 プロモーター活性を上昇させることが明らかとなった．このことは肥満の発症のメカニズムの解明に寄与する可能性がある．

## A. 研究目的

メタボリックシンドロームは，欧米諸国・日本を中心に現在注目されている病態である．特に肥満は脂肪組織内の特異的なグルココルチコイドホルモン過剰状態が，病因のひとつとして考えられており，組織内グルココルチコイド濃度を調節する酵素の 11  $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 1 (11 HSD 1)が，重要な役割を果たしていると考えられている．一般的に肥満患者の脂肪組織では，11 HSD 1 の活性が上昇しており，その上昇がグルココルチコイド作用の増強をきたし，結果として肥満を引き起こす [1, 2]．11 HSD 1 を調節する因子の解明は重要であり，現在のところ IL-1，TNF $\alpha$ などのサイトカイン，PPAR $\alpha$ ，PPAR $\gamma$ ，LXR $\alpha$ ，C/EBP $\alpha$ などが報告されている [3-7]．グルココルチコイドホルモンもまた 11 HSD 1 へ影響をあたえる因子と考えられている [8-11]．今回の検討ではグルココルチコイド自身がどのように 11 HSD 1 プロモーターに影響を及ぼすか，11 HSD 1 プロモーターを 3T3 細胞にトランスフェクションして検討を

行った．

## B. 研究方法 (対象)

11 HSD 1 プロモーターを 3T3-L1 細胞にトランスフェクションし，グルココルチコイドホルモン (dexamethasone;  $10^{-6}$  M)を投与し，コントロールと比較検討を行った．脂肪分化のレギュレーターである C/EBP $\alpha$ をコトランスフェクションし，その影響についても検討した．

## C. 研究結果

Dexamethasone (dex)は，11 HSD 1 プロモーターを上昇させた (1.4-fold activation)．C/EBP $\alpha$ は，肝臓・脂肪・肺組織において 11 HSD 1 の発現に必要な不可欠な因子であり，11 HSD 1 プロモーター上の結合領域に作用し，11 HSD 1 プロモーター活性を上昇させると報告されている (7)．今回の検討でも，C/EBP $\alpha$ は 11 HSD 1 プロモーター活性を有意に上昇させた (6.2-fold activation)．さらに C/EBP $\alpha$ が存在している状態では，dex は 11 HSD 1 プロモーター活性をさら

に上昇させた (10.7-fold activation).

#### D. 考察

11 HSD1が細胞内グルココルチコイドホルモン濃度を調節し、グルココルチコイド作用を増強することは良く知られている。今回の検討によりグルココルチコイドホルモン自身もまた、11 HSD1 プロモーター活性を調節していることが明らかになった。

3 T3-L1細胞は、マウスのfibroblast細胞で、分化誘導することにより、脂肪細胞となる。その分化の過程で、誘導因子であるC/EBP $\alpha$ や11 HSD1の発現は、急激に上昇していくことが知られている。しかしグルココルチコイドホルモンとの相互調節機構については明らかではない。今回の検討によって、グルココルチコイドホルモンによる11 HSD1 プロモーター活性の上昇が、preadipocyteの3 T3-L1細胞で認められた。さらにこのレギュレーションは、C/EBP $\alpha$ と協調的に行われていると考えられる。

Cushing's症候群が、中心性肥満を呈することは、よく知られており、グルココルチコイドホルモン過剰状態は、肥満の原因となる。グルココルチコイド過剰状態・11 HSD1の上昇・肥満という3つの因子は、非常に密接な関係があると考えられる。今回の結果から、11 HSD1の上昇は、グルココルチコイド自身によっても誘導されていることが明らかになった。また脂肪細胞が分化した状態、つまり肥満患者の脂肪組織では、C/EBP $\alpha$ が非常に多く発現しているため(12)、グルココルチコイドによる感受性が高く、11 HSD1が上昇しやすい状態となっていると考

えられた。

今後の課題は、1) 11 HSD1 プロモーター上のグルココルチコイド反応領域の同定 2) 分化状態の3 T3-L1細胞での検討 3) C/EBP $\alpha$ による影響のメカニズムの解明などである。

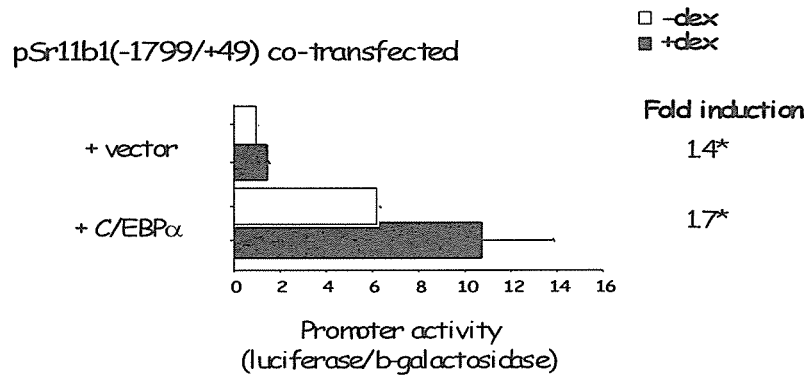
#### E. 結論 (文献)

グルココルチコイドホルモンが11HSD1発現を誘導し、上昇した11HSD1によって細胞内グルココルチコイドホルモン作用が増強される。このレギュレーションは肥満の発症機構の解明に寄与するものと考えられた。

#### References

- [1] Seckl JR (2004) *Prog Horm Res* 59: 359-393
- [2] Masuzaki H (2003) *J Clin Invest* 112: 83-90.
- [3] Low SC (1994) *J Endocrinol* 143: 541-548
- [4] Hermanowski-Vosatka A (2000) *Biochem Biophys Res Commun* 279: 330-336
- [5] Berger J (2001) *J Biol Chem* 276: 12629-12635
- [6] Stulnig TM (2002) *Diabetes* 51: 2426-2433
- [7] Williams LJS (2000) *J Biol Chem* 275: 30232-30239
- [8] Jamieson PM (1995) *Endocrinology* 136: 4754-4761
- [9] Voice MW (1996) *Biochem J* 317: 621-625
- [10] Bujalska IJ (1999) *Endocrinology* 140: 3188-96
- [11] Whorwood CB (2001) *J Clin Endocrinol Metab* 86: 2296-2308.
- [12] Krempler F (2000) *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20: 443-449

### 3T3-L1 (preadipocytes)



# 肥満小児における血中ビスファチンレベル

朝山光太郎<sup>1)</sup>、土橋 一重<sup>2)</sup>、荒木 俊介<sup>2)</sup>  
神奈川県予防医学協会<sup>1)</sup>、産業医科大学小児科<sup>2)</sup>

## 研究要旨

外来通院中の肥満小児（男児 37 名、女児 19 名）および非肥満小児（男児 12 名、女児 8 名）を対象とし、血中ビスファチンレベルの変動を検討した。血中ビスファチン濃度は両群ともに男女差はなく、肥満小児の方が非肥満小児より有意に高値であった（ $14.7 \pm 0.9$  vs.  $8.6 \pm 0.6$  ng/ml）。単相間で、肥満度との相関はなく、腹囲と有意に正相関した。CTによる内臓脂肪面積とは皮下脂肪面積より強く正相関した。インスリン値やTG値とも正相関が認められた。しかし、年齢との相関があるため補正すると内臓脂肪面積以外の相関は全て失われ、また、内臓脂肪面積で補正すると有意であった全ての相関は失われた。すなわち、血中ビスファチンレベルは肥満小児において内臓脂肪量との関連性のみが非常に高く、内臓脂肪蓄積を反映する良い指標である可能性が示唆される。

## A. 研究目的

ビスファチンは、differential display法によってヒト内臓脂肪と皮下脂肪を比較し、前者に最も多く発現する蛋白として同定された、分子量 55kDa の新規アディポサイトカインである<sup>1)</sup>。培養脂肪細胞では分化に従ってその発現量が増すこと、マウスでは肥満の進行に伴って特に内臓脂肪での発現が亢進すること、ヒト成人の血中ビスファチン濃度は内臓脂肪蓄積と高度に相関することなどから、ビスファチンは内臓脂肪蓄積に関連する因子であると考えられている<sup>1)</sup>。

小児期のビスファチン濃度に関しては唯一、Haiderらが肥満小児で非肥満小児と比較して有意に高値であることを報告しているのみであり<sup>2)</sup>、内臓脂肪量との関連性については不明である。今回、われわれは血中ビスファチンレベルの肥満による変動とCTによる内臓および皮下脂肪面積、血液検査値との関連性について検討し、メタボリックシンドロームの根幹でもある内臓脂肪蓄積のマーカーとなり得る可能性があるか検討した。

## B. 研究方法

産業医科大学小児科肥満外来通院中の肥満小児 56 名（男児 37 名、平均年齢 10.5 歳、女児 19 名、平均年齢 9.5 歳）および非肥満小児 20 名（男児 12 名、平均年齢 10.4 歳、女児 8 名、平均年齢 10.0 歳）を対象とした（表 1）。肥満小児の平均肥満度は、男児 56.5%、女児 48.9%、平均腹囲は、男児 86.9cm、女児 81.0cm であった。臍高部 CT による内臓脂肪面積は男児  $75.8 \text{ cm}^2$ 、女児  $66.2 \text{ cm}^2$ 、皮下脂肪面積は男児  $276.9 \text{ cm}^2$ 、女児  $258.2 \text{ cm}^2$  であった。すべて男女差は認められなかった（表 1）。

採血は早朝空腹時に行った。血漿中ビスファチン濃度は ELISA キットを用いて測定した。各種身体測定値、血液生化学検査値および脂肪面積との関連性を検討した。

（倫理面への配慮）

インフォームドコンセントを得て行った。

### C. 研究結果

血中ビスファチン濃度は非肥満群、肥満群の両群とも男女差はなかった。肥満男児の血中ビスファチン濃度は非肥満男児の2.01倍、肥満女児では非肥満女児の1.31倍であり、全体として肥満小児 $14.7 \pm 0.9$  ng/ml、非肥満小児 $8.6 \pm 0.6$  ng/mlと肥満小児群が有意に高値であった(図1)。表2に肥満小児群での血中ビスファチン濃度と各種指標との単相関の結果を示す。血中ビスファチン濃度は、年齢、身長、体重、腹囲と有意な正相関を認められたが、肥満度とは有意な相関は認めなかった。血液生化学検査値では、中性脂肪、インスリン値、HOMA-IRと有意な正相関を認められたが、血糖値とは有意な相関を認めなかった。血中ビスファチン濃度とCTによる脂肪面積との相関では、内臓脂肪面積の方が皮下脂肪面積よりも強い相関が認められた(図2)。

年齢との正相関が認められたので、年齢および性別で補正すると、内臓脂肪面積のみが血中ビスファチン濃度と有意な正相関を示し、他の相関は失われた。また、内臓脂肪面積で補正すると有意であった相関はすべて失われた。

### D. 考察

今回の検討で、血中ビスファチン濃度は肥満小児において、非肥満小児と比較して有意に高値であり、これはHaiderらの小児での報告<sup>2)</sup>と同様であった。また、年齢との相関はないと報告されたが<sup>2)</sup>、我々の検討では年齢との正相関を認めた。これは対象が5-15歳とHaiderらの対象<sup>2)</sup>(11-16歳)より幅広い年齢のためと考えられる。また、今回、血中ビスファチン濃度に男女差はなく、これまでに成人でも報告されているとおり、ビスファチンには性差はないと考えられる。また、小児においても、成人同様<sup>1)</sup>、血中ビスファチン濃度は内臓脂肪面積との相関が非常に強かった。

ビスファチンレベルが内臓脂肪蓄積との関連

性が高いとすると、肥満に伴うインスリン抵抗性との関連性も推測されるが、ビスファチンには直接のインスリン作用も報告されている。たとえば、精製ビスファチン蛋白を種々の培養細胞へ添加するとインスリン受容体下流のシグナル経路が活性化されること<sup>1)</sup>やビスファチン蛋白をマウスに経静脈投与すると血中インスリン濃度の変化を伴わずに血糖降下作用を示すことなどがある<sup>1)</sup>。さらに、ビスファチンKOマウスは、軽度であるが血糖値が上昇する<sup>1)</sup>。しかし、アミノ酸構造からは、ビスファチンとインスリンはまったく相同性がなく、ビスファチンがインスリン受容体と結合する機構は現在不明である。ビスファチン自体の作用については様々な報告があり、Arnerも証明されるべき事柄が多いことを総説で述べている<sup>3)</sup>。

今回の検討では、ビスファチンレベルは、インスリン値や血糖値やHOMA-IRとの関連は強いものでなく、特に小児においては、内臓脂肪量を反映する以外にはビスファチン変動の病態学的な意義は見出せなかった。今後のエビデンスの集積が待たれる。

### E. 結論

- 1 肥満小児の血中ビスファチン濃度は、非肥満小児より高値であり、性差はなかった。年齢との正相関が認められた。
- 2 肥満小児の血中ビスファチン濃度は、内臓脂肪面積とのみ強固な正相関が認められた。
- 3 血中ビスファチンレベルは単純性肥満小児においては内臓脂肪蓄積の良い指標となる可能性が示唆される。

### 文献

- 1) Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, Matsuki Y, Murakami M, Ichisaka T, Murakami H, Watanabe E, Takagi T, Akiyoshi M, Ohtsubo T,



Kihara S, Yamashita S, Makishima M, Funahashi T, Yamanaka S, Hiramatsu R, Matsuzawa Y, Shimomura I. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. Science. 307: 426-430, 2005.

- 2) Haider DG, Holzer G, Schaller G, Weghuber D, Widhalm K, Wagner O, Kapiotis S, Wolzt M. The adipokine visfatin is markedly elevated in obese children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 43: 548-549, 2006.
- 3) Arner P.: Visfatin-a true or false trail to type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab. 91: 28-30, 2006.

F. 研究発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1 対象 TGとIRIは対数変換して検討

	非肥満小児		肥満小児	
	男児 (N=18)	女児 (N=8)	男児 (N=37)	女児 (N=19)
年齢(歳)	10.4 ± 0.7	10.0 ± 0.6	10.5 ± .04	9.5 ± 0.5
身長(cm)	125.2 ± 3.4	125.7 ± 2.9	144.1 ± 2.2	139.7 ± 3.2
体重(kg)	25.4 ± 1.5	24.3 ± 2.0	59.0 ± 3.1	51.7 ± 3.7
肥満度(%)	1.1 ± 2.1	2.3 ± 3.5	56.5 ± 3.8	48.9 ± 3.0
体脂肪率(%)	n.d	n.d	35.9 ± 1.2	35.8 ± 2.2
胸囲(cm)	n.d	n.d	86.9 ± 2.0	81.0 ± 2.1
内臓脂肪面積(cm <sup>2</sup> )	n.d	n.d	75.8 ± 4.5	66.2 ± 5.0
皮下皮下脂肪面積(cm <sup>2</sup> )	n.d	n.d	576.9 ± 16.8	258.2 ± 18.4

表2 血中ビスファチン濃度との相関

	Correlation
年齢(year)	0.282
身長(cm)	0.347
体重(kg)	0.429*
肥満度(%)	ns
腹囲(cm)	0.446*
VAT(cm <sup>2</sup> )	0.604*
SAT(cm <sup>2</sup> )	0.352
TG(mg/dl)	0.338
HbA1c(%)	ns
FPG(mg/dl)	ns
IRI(μIU/L)	0.308
HOMA-IR	0.321

p<0.05を有意として表示、\*はp<0.01  
VAT; 内臓脂肪面積, SAT; 皮下脂肪面積

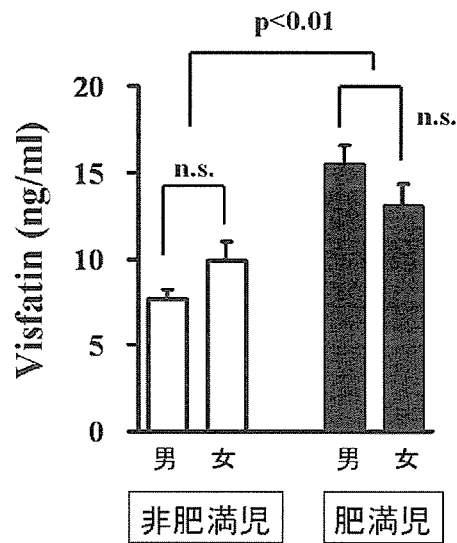


図1 肥満児の血中ビスファチンレベル

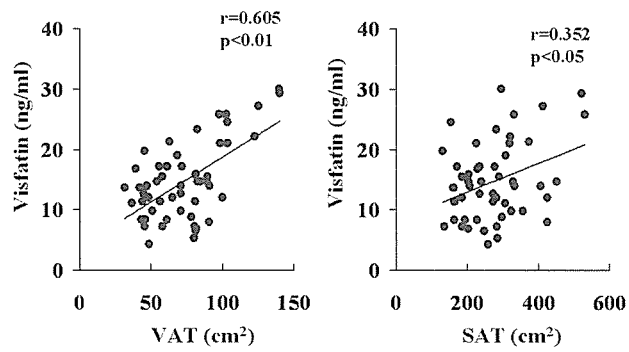


図2 血中ビスファチン値と腹部脂肪量との相関

# 肥満小児における高分子量アディポネクチン分画の変動と合併症との関連性

朝山光太郎<sup>1)</sup>、土橋 一重<sup>2)</sup>、荒木 俊介<sup>2)</sup>  
神奈川県予防医学協会<sup>1)</sup>、産業医科大学小児科<sup>2)</sup>

## 研究要旨

肥満小児 59 名（男児 38 名、女児 21 名、年齢  $10.3 \pm 0.3$  歳、肥満度  $53.7 \pm 2.7\%$ ）および同年齢非肥満小児 28 名を対象とし、分子量別アディポネクチン（Adn）分画（高分子型；H、中分子型；M、低分子型；L）を ELISA で定量した。各分画値に男女差は認められなかったが、肥満小児の総 Adn（T-Adn）と H-Adn は非肥満小児に比して有意に低値（T-Adn;  $5.1 \pm 0.2$  vs.  $8.8 \pm 2.4 \mu\text{g/ml}$ 、H-Adn;  $1.3 \pm 0.1$  vs.  $4.8 \pm 2.4 \mu\text{g/ml}$ ）であり、T-Adn/H-Adn 比（H/T）も有意に低値であった（ $0.53 \pm 0.03$  vs.  $0.25 \pm 0.01$ ）。T-Adn、H-Adn、H/T ともに年齢との負相関があり、年齢と性別で補正後に内臓脂肪面積と有意な相関を示したのは H-Adn のみであった。H-Adn はインスリン抵抗性の指標とも強固な相関を示した。H-Adn は個人の合併症集積数に伴い T-Adn 以上に大きな低下を示した。今回の検討で、肥満による T-Adn の低下は、主に H-Adn 分画の低下によることが判明し、H-Adn 分画の測定は小児においても肥満による代謝異常の鋭敏な指標の 1 つになりうると考えられた。

## A. 研究目的

アディポネクチン（Adn）は、抗動脈硬化作用、インスリン抵抗性改善作用、脂肪酸燃焼作用などを有する善玉のアディポサイトカインであり、小児でも肥満、特に内臓脂肪蓄積によりその分泌量が低下することが判明している<sup>1)</sup>。また、血中で Adn は、3 量体を基本構造として数種類の多量体として存在することも明らかとなっており、中でも高分子多量体型 Adn やその総 Adn（T-Adn）に対する比が肥満の病態をより反映することが成人領域では報告されている<sup>2)</sup>。最近、血中アディポネクチンを分子量別に 12 量体以上の高分子型（H-Adn）、6 量体相当の中分子型（M-Adn）、3 量体相当の低分子型（L-Adn）に分別定量できるようになったため、肥満小児で分子量別アディポネクチン分画の変動の意義を検討した。

## B. 研究方法

産業医科大学小児科肥満外来通院中の肥満小児のうち検査に同意が得られた男児 38 名、女児 21 名、計 59 名および同年齢非肥満小児 28 名を対象とした。各群の年齢は同等であったが、身長、体重、肥満度は肥満群が高値であった。肥満群男児の 50%、女児の 52% が肥満度 50% 以上の高度肥満であった。体脂肪率、腹囲、CT による内臓脂肪面積は肥満児群のみで測定したが、腹囲と内臓脂肪面積の平均値は、基準値<sup>3)</sup>である 80cm、60cm<sup>2</sup> 以上であった（表 1）。

各分子量別アディポネクチン分画は特異的プロテアーゼを用いる第一化学薬品の ELISA キットで測定した。

（倫理面への配慮）

インフォームドコンセントを得て行った。

### C. 研究結果

T-Adn 濃度は非肥満群の  $8.8 \pm 2.4 \mu\text{g/ml}$  に対して肥満群では  $5.1 \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$  と有意に低値であり、両群ともに男女差は認められなかった。H-Adn 分画は肥満群で有意に低下し ( $1.3 \pm 0.1$  vs.  $4.8 \pm 2.4 \mu\text{g/ml}$ )、M-Adn 分画も肥満群で低値であったが、L-Adn 分画については肥満群で高値であった (図 1)。各 Adn 分画に男女差は認められなかった。

図 2 に、T-Adn に占める各分画の比率を示す。まず、非肥満群における H-、M-、L-Adn の割合は、およそ 5:3:2 であった。肥満群では特に H-Adn 分画の低下を認め、T-Adn に占める比率 (H/T) にしても、非肥満の 0.53 から 0.25 まで低下した。M-Adn と L-Adn の T-Adn との比率については肥満群で高値となった。

次に身体計測値および血液生化学検査値と T-Adn、H-Adn および H/T の相関を比較した (表 2)。T-Adn、H-Adn および H/T、すべて肥満度とは相関がなく、体脂肪率とは T-Adn と H-Adn が相関した。腹囲、内臓脂肪面積とこの 3 指標はすべて有意な相関を示した。また、ALT、空腹時インスリン (IRI) 値、HOMA-IR とは各指標とも有意な相関を示したが、TG については H/T とは相関しなかった。T-Adn、H-Adn、H/T は、年齢との有意な負相関が認められたので、性別と年齢で補正したところ、H/T は IRI とのみの相関となった。T-Adn は IRI に加えて HOMA-IR および TG との相関が残った。H-Adn は、これらに加えて唯一内臓脂肪面積と有意な負相関を示した。次に合併症の集積との関連性を検討した。今回対象とした肥満児における合併症の出現数とその頻度を表 3 に示す。腹囲または内臓脂肪面積の値より内臓脂肪蓄積と診断したのは全体で 40 人、67.8% であった。肝機能異常、高インスリン血症を認めたのはそれぞれ 34 人、57.6%、32 人、54.2% と半数以上に認められた。耐糖能異常、脂質異常、高血圧の頻度は 10 から 20% 程度であっ

た (表 3)。この 9 項目の合併症のうち 1 個人における合併症の重複数に応じて 4 群 (0、1-2、3-4、5 個以上) に分けた。H-Adn は合併症数が 3 個以上になると有意にその濃度が低下し、5 個以上になるとさらに低下した。これに対して T-Adn の変動は、小さいものであった (図 3)。

次に小児のメタボリックシンドローム児の H-Adn レベルについて検討した。小児メタボリックシンドロームは本研究班の診断基準案にしたがった。対象肥満小児においてメタボリックシンドロームと診断できたのは 7 名、11.8% であり、2 型糖尿病の 2 例を含んでいた。一例のみ女児であった。肥満度は 29.6% から 103.2% までの幅があり、肥満症スコアはすべて 19 点以上であった。内臓脂肪面積は全例で  $60\text{cm}^2$  を超えていた。メタボリックシンドローム群は、腹囲以外の危険因子が 2 個未満群と比較して、H-Adn は有意に低値であった。T-Adn の平均は  $3.72$  ( $1.81$ - $5.64$ )  $\text{g/ml}$ 、H-Adn の平均は  $0.85$  ( $0.38$ - $1.55$ )  $\mu\text{g/ml}$  であった (表 4)。

### D. 考察

分子量別に Adn を測定すると、肥満小児で T-Adn が低下するのは、主として H-Adn が低下するためと判明した。その低下の程度は著しく、T-Adn に占める比率も非肥満小児の 53% から 25% に低下した。T-Adn、H-Adn、H/T とともに年齢との負相関が認められた。補正後、T-Adn も TG やインスリン抵抗性指標との相関が良好であったが、内臓脂肪面積と相関したのは H-Adn のみであった。成人では H/T が良い指標とも報告されているが<sup>2)</sup>、H/T については、H-Adn、T-Adn と比較して相関する指標が少ない結果であった。

また、H-Adn は、その低下の程度が大きいために、合併症の集積を T-Adn や H/T 比以上に鋭敏に反映することが明らかとなった。結果には示さなかったが、今回の対象肥満小児 59 名のうち肥満症スコア 6 点以上の肥満症児<sup>3)</sup> は 53 名い

た。肥満症スコアとH-Adnとの間にも有意な負の相関が認められた。すなわち肥満小児で合併症が増加するに従いH-Adnレベルが低下することが明らかとなった。また、メタボリックシンドロームと診断される小児のH-Adnは、非常に低値であった。すなわち、H-Adnは肥満症児やメタボリックシンドローム児を見出す指標として有用な可能性がある。今後さらに検討されるべき有用な新指標と考えられる。

## 文献

- 1) Asayama K, Hayashibe H, Dobashi K, et al. Decrease in serum adiponectin level due to obesity and visceral fat accumulation in children. *Obes Res* 11: 1072-1079, 2003.
- 2) Hara K, Horikoshi M, Yamauchi T, et al. Measurement of the high- molecular weight form of adiponectin in plasma is useful for the prediction of insulin resistance and metabolic syndrome. *Diabetes Care* 29: 1357- 1362, 2006.
- 3) 朝山光太郎、村田光範、大関武彦ほか：小児肥満症の判定基準：小児適正体格検討委員会よりの提言 . 肥満研究 8: 204-211, 2002.

## E. 結論

1. 分子量別にAdn分画を測定し、肥満によるT-Adnの低下は、主にH-Adn分画の低下によることが判明した。また、H-Adnの変動は、従来のT-Adn値以上に、小児の肥満の重症度、メタボリックシンドローム状態を鋭敏に反映することが明らかとなった。
2. H-Adn分画の測定は小児においても肥満による代謝異常の1つの指標になりうると思われた。

## F. 研究発表

### 学会発表

- ①第109回日本小児科学会（金沢市、2006年4月21-23日開催）  
肥満小児における合併症と分子量別アディポネクチン分画の変動  
荒木俊介、土橋一重、久保和泰、川越倫子、山本幸代、河田泰定、朝山光太郎、白幡聡
- ②第6回日本内分泌学会九州地方会（福岡市、2006年9月9日開催）  
肥満小児における分子量別アディポネクチン分画の変動  
荒木俊介、土橋一重、久保和泰、川越倫子、山本幸代、河田泰定、白幡聡
- ③第40回小児内分泌学会総会（浜松市、2006年9月27-29日開催）  
肥満小児における分子量別アディポネクチンレベルと内臓脂肪量との関連性および治療前後の変動  
荒木俊介、土橋一重、久保和泰、川越倫子、山本幸代、河田泰定、白幡聡、朝山光太郎

### 論文発表

Araki S, Dobashi K, Kubo K, Asayama K, Shirahata A.; High molecular weight, rather than total, adiponectin levels better reflect metabolic abnormalities associated with childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 91: 5113-5116, 2006.

## G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし

3. その他  
なし

表1 肥満小児、非肥満小児の計測値

	非肥満小児 (N=28)		肥満小児 男児 (N=38) 女児 (N=21)	
	年齢〔歳〕	10.0 ± 0.6	10.5 ± 0.4	9.1 ± 0.5
身長 (cm)	122.9 ± 2.9	144.1 ± 1.1	139.7 ± 3.2	
体重 (kg)	25.1 ± 1.4	59.8 ± 3.1	49.0 ± 3.2	
肥満度 (%)	1.7 ± 2.5	56.3 ± 3.7	49.0 ± 3.2	
体脂肪率 (%)	n.d.	335.8 ± 1.1	35.1 ± 2.0	
腹囲 (cm)	n.d.	87.1 ± 2.0	81.4 ± 2.2	
内臓脂肪面積 (cm <sup>2</sup> )	n.d.	76.7 ± 4.4	66.4 ± 5.9	

表2 アディポネクチン分画と各指標との相関

	vsT vsH vsH/T			年齢・性別で補正 vsT vsH vsH/T		
	肥満度	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
体脂肪率	-0.322	-0.306	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
腹囲	-0.302	-0.445*	-0.404*	N.S.	N.S.	N.S.
内臓脂肪面積	-0.314	-0.424*	-0.425*	N.S.	-0.367	N.S.
ALT	-0.278	-0.333*	-0.272	N.S.	N.S.	N.S.
UA	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
TG	-0.350*	-0.284	N.S.	N.S.	-0.329	N.S.
T-chol	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
IRI	-0.311	-0.391*	-0.346*	N.S.	-0.332	-0.315
HOMA-IR	-0.338*	-0.392*	-0.346*	N.S.	-0.317	N.S.

有意なもの (p<0.05) のみ相関係数を記した。  
ALT、TG、IRIについてはLog変換後に統計処理した。  
\*p<0.01、N.S.: 有意差なし。

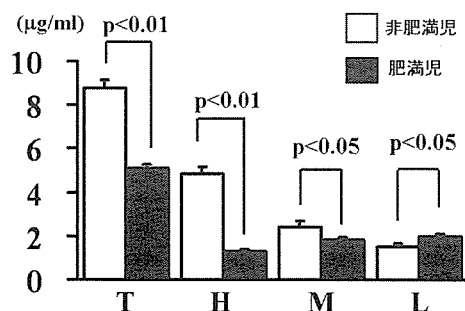


図1 肥満によるアディポネクチン分画の変動  
T; 総アディポネクチン、H; 高分子型、  
M; 中分子型、L; 低分子型。

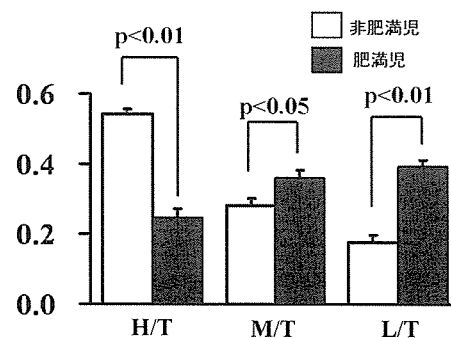


図2 総アディポネクチンに占める  
各アディポネクチン分画の比率

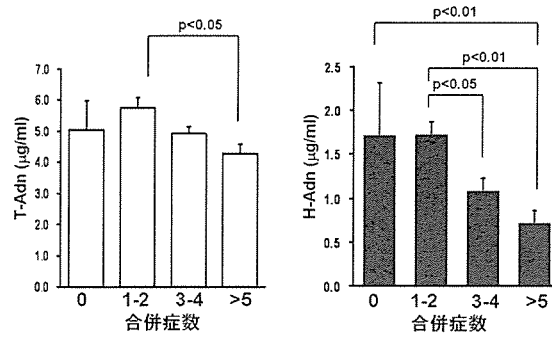


図3 合併症数による分子量別  
アディポネクチン分画の変化

表3 合併症の出現数と頻度

合併症	男児 (N=38)	女児 (N=21)	合計 (N = 59)
①内蔵脂肪蓄積 (腹囲 $\geq$ 80cm and/or VAT $\geq$ 60cm <sup>2</sup> )	29 (76.3)	11 (52.4)	40 (67.8)
②高血圧 (SBP $\geq$ 125mmHgand/orDBP $\geq$ 70mmHg)	11 (38.9)	3 (14.3)	14 (23.7)
③肝臓機能異常 (ALT 30IU/L)	27 (71.1)	7 (33.3)	34 (57.6)
③高尿酸血症 UA >6.0mg/dl)	16 (42.1)	4 (19.1)	20 (33.9)
④ (高コレステロール血症 (T-Chol $\geq$ 220mg/dl)	5 (13.2)	3 (14.3)	8 (13.6)
⑤低HDL-C血症 (HDL-C<40mg/dl)	5 (13.2)	2 (9.5)	7 (11.9)
⑦高TG血症 (TG $\geq$ 120mg/dl)	6 (15.8)	6 (28.6)	12 (20.3)
⑧耐糖能異常 (FBG $\geq$ 100mg/dl)	6 (15.8)	2 (9.5)	8 (13.5)
⑨高インスリン血症 (IRI $\geq$ 15 $\mu$ U/l)	18.4 (7.4)	14 (66.7)	32 (54.2)

表4 メタボリックシンドローム児のアディポネクチンレベル

	年齢	肥満度	腹囲	SBP	DBP	TG	HDL-C	血糖値	肥満症 スコア	VAT	T-And	H-And
1	11.5	71.1	103.5	132	52	115	49	100	24	65.1	1.81	0.79
2	12.8	84.6	104.5	122	78	46	38	91	25	84.6	5.16	0.46
3	13.2	103.2	115.8	140	80	94	38	85	29	97.7	4.99	0.80
4	5.2	85.4	95.8	128	60	126	17	92	30	82.7	2.32	1.41
5	13.3	29.6	87.8	126	62	110	54	101	19	61.1	2.31	1.55
6	11.9	50.2	93.4	116	58	126	44	164	22	63.3	5.64	0.53
7	13.9	92.7	123.6	146	70	176	28	120	40	140.2	3.78	0.38

# 小児期メタボリックシンドロームの頻度とその特徴 －平成 18 年度小児生活習慣病予防健診結果から－

岡田知雄<sup>1)</sup>、黒森由紀<sup>1)</sup>、岩田富士彦<sup>1)</sup>、原田研介<sup>1)</sup>、原 光彦<sup>2)</sup>、齊藤恵美子<sup>2)</sup>  
日本大学医学部小児科<sup>1)</sup> 都立広尾病院小児科<sup>2)</sup>

## 研究要旨

2006 年に本研究班が策定した小児期 MetS 診断基準（暫定案）を用いて、2006 年に静岡県 I 市で施行された小児生活習慣病予防健診受診者における MetS の頻度やその特徴について検討した。更に、血中高分子量アディポネクチンが小児期 MetS 診断のための代理マーカーになり得るか検討した。小児期 MetS の頻度は 1.9 % で、全例が腹部肥満＋血圧高値＋高 TG 血症の組み合わせであった。血中高分子量アディポネクチンは、男女ともに危険因子集積数が多くなるほど低値をとる傾向が認められた。

## A. 研究目的

小児生活習慣病予防健診における小児期メタボリックシンドローム（以下 MetS と略）の頻度や特徴を明らかにし、成人領域で MetS の代理マーカーとして用いられている血中アディポネクチンが、学童 MetS にも応用可能か否か検討する事を目的とした。

## B. 研究方法

2006 年に、静岡県 I 市の小児生活習慣病予防健診を受診者した 161 名の学童を対象とした。対象の内訳は、小学 4 年生 87 名（男児 45 名、女児 42 名）、中学 1 年生 73 名（男児 36 名、女児 37 名）である。身長、体重、皮脂厚（上腕背側部、肩甲骨下部）、臍の高さで測定した腹囲、血圧、血糖、血清脂質（TC、TG、HDL）、高分子量アディポネクチンを測定した。高分子量アディポネクチンは富士レビオ社製の ELISA キットを用いて測定した。身体計測値から、肥満度、体脂肪率、腹囲身長比（腹囲 cm/身長 cm）を算出した。小児期 MetS の診断基準は、2006 年に本研究班で策定した暫定案を用いた。

（倫理面への配慮）

小児生活習慣病予防健診対象学年の保護者に、事前に文書で健診内容について十分な説明を行い、インフォームドコンセントが得られた場合に限って測定を行った。また、測定結果をフードバックする際には、個人情報の保護に努めた。

## C. 研究結果

小学生の平均年齢は、9.5 歳で、腹囲、腹囲身長比、肥満度、血圧、血清脂質、血糖値、アディポネクチン、危険因子集積数には性差はなかった。中学生の平均年齢は 12.5 歳で、小学生と同様に全ての指標に性差はなかった。同性における小中学生の比較では、TC は男児では小学生で高く、TG は、男女ともに中学生が高値であった。血糖値は、女児では小学生が高値であった（表 1）。

図 1 に危険因子集積数別頻度を示す。危険因子を持たない者が、55.9 %、1 つ有する者が 31.7 %、2 つ持つ者が 10.6 %であった。危険因子を 3 つ有し MetS と診断された者は 1.9 %であった。この結果は、同地区で 2002 年に施行された小児生活習慣病予防健診受診者に対して、ATP III の



診断基準を修飾した診断基準を用いた場合の小児期MetSの頻度(1.4%)と、ほぼ同程度であった。

図2に、MetS構成因子の出現頻度を示す。血圧高値が31.7%と最も高頻度で、以下、腹部肥満14.9%、血清脂質異常6.2%、空腹時高血糖5.6%であった。空腹時高血糖の頻度には性差があり、男児が有意に高頻度であった。

今回小児期MetSと診断された症例の内、2例は小学生女児で、1例は中学生男児であった。全例が腹部肥満+血圧高値+高TG血症の組み合わせであり、腹囲80cm以上の者が2例、腹囲は80cm未満であるが腹囲身長比0.5以上の小学生が1例認められた。

高分子量アディポネクチンと危険因子集積数の関係は、危険因子数が0個、1個、2個、3個の群の血中アディポネクチンの各々の平均値と標準偏差は、男児は $6.1\pm 4.1$ 、 $4.7\pm 2.7$ 、 $4.3\pm 2.6$ 、 $2.2$ (1例のみのため標準偏差なし)、女児は $6.0\pm 3.0$ 、 $6.1\pm 3.1$ 、 $4.8\pm 1.8$ 、 $3.1\pm 1.6$ であり、男女ともに、危険因子集積数が多くなるほど低値となる傾向がみられた。

#### D. 考察

個人に複数の動脈硬化危険因子を有し、いわゆるMetSの病態を有する小児の頻度は、肥満児健診受診者では約15-20%、一般学童では1-2%程度と報告されている。しかし、従来の報告では各研究者が独自の診断基準を用いているため、小児期MetSの実態は明らかではなかった。今回、2006年に本研究班が策定した診断基準を用いて小児期MetSの頻度と特徴について検討した。その結果、小児期MetSの頻度は1.9%であり、全例が腹部肥満+高血圧+高TG血症の組み合わせであった。そして、MetSと診断された小学生女児例は、肥満度は正常範囲だが、腹囲身長比が0.5以上であるため腹部肥満と診断された例であり、若年者における内臓脂肪蓄積スク

リーニング指標としての腹囲身長比の有用性が示唆された。各危険因子別の頻度では、血圧高値の頻度が高かった。これは小児期MetS診断における血圧高値のカットオフ値は、概ね平均値+1標準偏差相当の値(約68パーセンタイル)に設定されているためと考えられた。

成人では、動脈硬化危険因子集積数が多いほど血中アディポネクチンが低値を示すため、低アディポネクチン血症(4.0 $\mu$ g/ml未満)がMetSの代理マーカーとして用いられている。今回行った、学童を対象とした検討でも同様の傾向が認められた。しかし、各群間に有意差が生じるには至っておらず、小児期MetSの代理マーカーとして血中アディポネクチン利用するためには、更に対象数を増やして検討する必要がある。

#### E. 結論(文献)

小児期MetS診断基準暫定案を用いて診断した、小児生活習慣病予防健診受診者におけるMetSの頻度は1.9%で、全例が腹部肥満+高血圧+高TG血症の組み合わせであった。小児期でも動脈硬化危険因子集積数が多いほど血中高分子量アディポネクチンは低値をとる傾向があった。

#### (文献)

- 2) 原 光彦、齊藤恵美子、岡田知雄、原田研介、他：学童におけるメタボリックシンドロームの頻度と身体計測指標の関係について肥満研究 Vol. 11(1)：38-45, 2005.
- 3) Ohzeki T, Okada T, Hara M, Sugihara S, et al.: Criteria for metabolic syndrome in Japanese children and adolescents and its application to obese subjects.
- 1) Obesity Reviews 7(Suppl.2):193,2006.  
Ryou M, Makamura T, Kihara S, Kumada M, et al.: Adiponectin as a biomarker of the metabolic

syndorome. Circ J 68 : 975 - 981 , 2004 .

なし

2. 実用新案登録

なし

**F. 研究発表**

原 光彦：子どもの成長とメタボリックシンド  
ローム：第 17 回小児成長研究会 2007 年 1 月

3. その他

なし

**G. 知的所有権の取得状況**

1. 特許取得

表 対象の身体的特徴と血圧、血液検査所見

	小学生		中学生	
	男児	女児	男児	女児
症例 (人)	45	42	36	37
年齢 (歳)	9.5 ± 0.5	9.5 ± 0.5	12.6 ± 0.5*	12.5 ± 0.5*
身長 (cm)	135.9 ± 5.9	135.7 ± 5.2	154.1 ± 6.8*	154.0 ± 5.8*
体重 (kg)	33.2 ± 7.5	33.0 ± 8.2	45.5 ± 9.5*	46.7 ± 11.6*
腹囲 (cm)	61.8 ± 9.0	61.8 ± 8.5	65.4 ± 9.0	66.2 ± 9.2
腹囲身長比	0.46 ± 0.06	0.46 ± 0.05	0.42 ± 0.05	0.43 ± 0.05
肥満度 (%)	7.8 ± 18.8	8.1 ± 18.6	4.7 ± 15.9	2.8 ± 19.2
収縮期血圧 (mmHg)	111.9 ± 11.1	114.9 ± 12.1	112.3 ± 11.4	111.0 ± 10.7
拡張期血圧 (mmHg)	65.1 ± 8.4	65.8 ± 8.4*	60.5 ± 7.7	60.4 ± 8.3
総コレステロール (mg/dl)	181.8 ± 28.4*	182.5 ± 26.2	164.6 ± 25.1	177.4 ± 21.0
中性脂肪 (mg/dl)	53.6 ± 26.0	57.4 ± 34.9	76.4 ± 40.3*	78.2 ± 47.5*
HDLC (mg/dl)	65.8 ± 11.6	63.6 ± 12.1	62.0 ± 11.8	64.6 ± 12.6
空腹時血糖 (mg/dl)	92.9 ± 5.3	90.2 ± 4.7*	88.4 ± 5.3	86.5 ± 4.8
アディポネクチン ( μg/ml)	5.0 ± 3.1	5.3 ± 2.7	5.9 ± 4.2	6.5 ± 3.1
危険因子の集積数 (個)	0.67 ± 0.67	0.76 ± 0.82	0.42 ± 0.77	0.41 ± 0.69

\* p < 0.05 : 同性における小学生と中学生の比較

平均値 ± 標準偏差

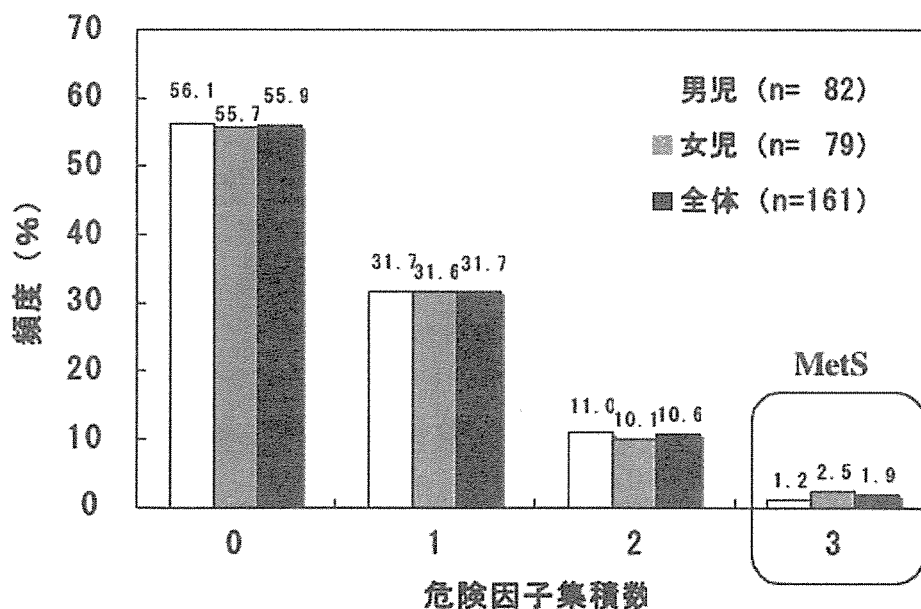


図1 健診受診者における危険因子集積数別の頻度

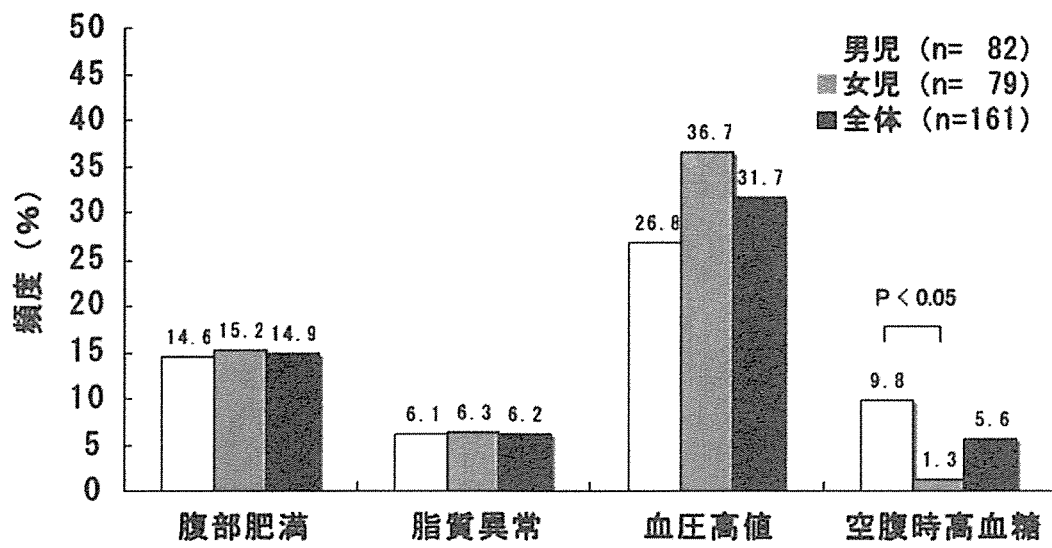


図2 健診受診者における MetS 構成因子の頻度