

平成 22 年 4 月 23 日現在

研究種目： 基盤研究(C)

研究期間： 2007 年度 ～ 2009 年度

課題番号： 19591207

研究課題名(和文)小児期発症メタボリック症候群の成因分析:遺伝性肥満をモデルとして

研究課題名(英文) A study for the etiology of the metabolic syndrome in childhood focusing on hereditary obesity

研究代表者

花木 啓一 (HANAKI KEIICHI)

鳥取大学・医学部・教授

研究者番号： 20238041

研究成果の概要(和文):

メタボリック症候群を必発する小児遺伝性肥満(アルストレーム症候群)について、そのインスリン作用とアディポネクチン作用について、その病態を解析することにより、この単一遺伝子異常がメタボリック症候群を惹起するメカニズムを明らかにすることを目的とした。本研究では、生体内では IGF-1 が血糖降下作用を示したこと、肥満関連遺伝子多型と肥満・メタボリック症候群指標の関連、周産期における高分子アディポネクチンと体重増加率との関連についての知見を得た。

研究成果の概要(英文):

The aim of this study was to elucidate the mechanism by which the metabolic syndrome developed, especially in Alstroem syndrome, a hereditary obesity inevitably developing the metabolic syndrome. Several findings were obtained focusing on the insulin/IGF-1 action in the Alstroem syndrome, a relationship between SNPs for obesity-related genes and blood chemistry, and a relationship between high-molecular adiponectin and intra/extra uterine growth.

交付決定額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2008 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野： 小児内分泌代謝学

科研費の分科・細目： 内科系臨床医学・小児科学

キーワード： メタボリックシンドローム、小児肥満、遺伝性肥満、アディポネクチン

1. 研究開始当初の背景

この 30 年間で本邦の小児肥満は約3倍に増

加したが、それとともに、小児期にすでにメタボリック症候群を呈する例も存在することが報告さ

れた。肥満から生活習慣病への進展を防ぐためには小児期からの介入が必須であることが明らかとなった。

メタボリック症候群の発症し易さには、肥満の程度が同じでも著しい個人差があることが知られている。肥満関連遺伝子群の多様性(SNPs)がその個人差の要因のひとつであるとされているが、メタボリック症候群発症に直接繋がる遺伝子はまだ同定されていない。

メタボリック症候群の主要病態であるインスリン抵抗性の原因はインスリン受容体後情報伝達障害にあると予想されているが、その分子機構は未解明である。そのなかで、小児遺伝性肥満に分類されるアルストレーム(Alström)症候群は単一遺伝子異常により発症する疾患であるが、インスリン抵抗性糖尿病とメタボリック症候群を必発することが大きな特徴であるので、この疾患はメタボリック症候群の疾患モデルに近似できる。Alström 症候群について、そのインスリン作用とアディポネクチン作用の障害機構が解明されれば、この単一遺伝子異常がメタボリック症候群を惹起する分子メカニズムについて有益な情報を得ることができるものと考えられる。

従来のメタボリック症候群の研究の多くは、メタボリック症候群がどのように心血管イベントに繋がるかに主眼をおいて研究が進められてきた。しかるに本研究では、単一遺伝子異常による遺伝性肥満の病態解明を突破口にして、メタボリック症候群自体の成因分析を試みているところに特色がある。

2. 研究の目的

メタボリック症候群を必発する小児遺伝性肥満(Alström 症候群)について、そのインスリン作用とアディポネクチン作用について、その病態と障害部位を解析することにより、この単一遺伝子異常がメタボリック症候群を惹起するメカニズムを明らかにする。

この遺伝性肥満におけるメタボリック症候群の病態と責任部位の推定に基づき、小児単純性肥満のコホートで遺伝子多型解析を行い、この遺伝子がメタボリック症候群感受性遺伝子群のひとつであるかどうかを明らかにする。

本研究のアプローチによって、通常の小児肥満のなかにメタボリック症候群に進展しやすい症例をピックアップできれば、成人後の生活習慣病予防にむけて、個々人に着目した効果的介入(テイラーメイド)を小児期のうちに行うことが可能となる。

3. 研究の方法

(1) 遺伝性肥満(Alström 症候群)の解析

国内外から供与された Alström 症候群患者の

検体を用い、病因遺伝子 ALMS1 の変異を検索した。遺伝子変異の検索は、患者リンパ球から抽出したゲノム DNA の PCR-直接シーケンス法によって塩基配列を決定した。*in vivo* 解析では、インスリンと IGF-1 による血糖降下作用の比較を、インスリンと IGF-1 を、短期(単回投与)と長期(2ヵ月間)の2つの様式で投与し、その血糖降下作用について比較検討した。

(2) コホート研究

メタボリック症候群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、脂肪細胞分化に関わる転写因子である PPAR γ 、エネルギー消費調節に関わる β 3AR、摂食行動に関わる MC4R の多型について検討した。多施設のコホート患者:小児期発症肥満者 145 名(男 104 例, 11.8 \pm 2.7 (6-18) 歳, 肥満度 +54.0 \pm 21.5 (20.5-132.3)%, 女 41 例, 10.4 \pm 2.8 (5-17)歳, 肥満度 +61.3 \pm 29.9 (21.0-169.4)%。鳥取大学の小児期発症肥満者 35 名(男 22 例, 10.2 \pm 3.4 歳, 肥満度 +59.0 \pm 20.9%, 女 13 例, 11.6 \pm 5.0 歳, 肥満度 +59.4 \pm 21.1%)。を対象とした。末梢血 DNA の PCR により β 3AR, MC4R, PPAR γ 多型を検索し、肥満とメタボリック症候群の指標と比較検討した。

(3) アディポネクチン動態解析

メタボリック症候群の罹患感受性に影響すると考えられる遺伝的またはエピジェネティック要因について、子宮内環境の変化によるメタボリック症候群の罹患感受性について検討した。対象は、正常経過で正期産に至った母30例と、その母より出生した新生児30例とした。性別は男17名, 女13名, 出生体重2892 \pm 373.3g, 出生時体重(SD)-0.69 \pm 0.87, 1ヵ月時体重3589 \pm 632.3g, 1日体重増加量37.7 \pm 15.9gであった。胎児期・新生児期の体重増加量と、アディポネクチンを含む周産期指標との関連を解析した。

4. 研究成果

(1) 遺伝性肥満(Alström 症候群)の解析

ALMS1 遺伝子に、W3512X(10,646 G>A)の新規遺伝子変異を検出した。この変異は 3512 位の停止コドンを生産するので、ALMS1 蛋白の機能を著しく損なうことが予想された。*in vivo* 解析では、インスリン刺激と IGF-1 刺激の比較を行った。インスリン短期投与(0.1U/kg)による血糖(PG)降下率は 16.8% (95 \rightarrow 79 mg/dl)と低下していた。IGF-I 短期投与による PG 降下率は 39.7% (0.2 mg/kg 投与) ~ 57.5% (0.4 mg/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。IGF-I 長期投与前後の OGTT で、PG (0 min) 175 \rightarrow 79 mg/dl、IRI (0 min) 87.1 \rightarrow 23.8 μ U/ml、PG (120 min) 262 \rightarrow 171 mg/dl、IRI (120 min) 883 \rightarrow 175 μ 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。

本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 投与による今回の検討では、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。さらに、2ヵ月間の IGF-1 長期投与によっても、耐糖能の著明な改善が得られた。このことは、アルストロ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る経路に存在していることを予想させた。

(2) コホート研究

PPAR γ の Pro12Ala, Pro115Gln, MC4R の多型は認めなかった。PPAR γ の His(C)478His(T) で、変異型 C/T, T/T は野生型 C/C に比して内臓脂肪面積、内臓脂肪面積/身長比が有意に多かった ($p < 0.045$, $p < 0.032$)。 β 3 AR の Trp64Arg で、変異型 W/R は野生型 W/W に比して減食への反応が弱く、黒色表皮腫が多かったが有意ではなかった。W/R より W/W で有意に高身長であった ($p=0.03$)。

肥満発症に関わるこれらの遺伝子多型については、メタボリック症候群への進展リスク評価と、エネルギー消費・摂食抑制・脂肪分化等の遺伝子機能に基づいた介入指標とするには、さらなるエビデンスの蓄積が必要と考えられる。

(3) アディポネクチン動態解析

胎児期と新生児期の体重増加量には有意な相関は見られなかった。非妊時BMI・妊娠時最大BMI・産褥のBMI減少量は、胎児期・新生児期体重増加と有意な関連はみられなかった。胎盤重量は胎児期体重増加不良群で有意に軽量だった ($p < 0.05$)。血中総アディポネクチン値は、産褥期の母とその新生児の間で有意な相関は見られなかった。母血中総アディポネクチン値は、胎児期・新生児期体重増加と有意な関連は見られなかった。新生児のアディポネクチン値 ($26.7 \pm 9.4 \mu\text{g/ml}$) は成人よりも著しく高値だった。新生児血中総アディポネクチン値は、胎児期・新生児期体重増加量と有意な関連はみられなかった。血中高分子アディポネクチン比率は、胎児期体重増加不良群 (0.60 ± 0.2) では良好群 (0.72 ± 0.13) に比べて低値を示した ($p < 0.05$)。胎児期体重増加不良群での血中高分子アディポネクチンの減少と、将来のメタボリック症候群発症リスクとの関連について、今後の詳細な検討が必要と考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 19 件)

- 1) 花木啓一、岩谷有里子、長石純一、神崎 晋. 小児肥満の管理—介入・治療における留意点. 日本臨床 68(増刊号 2), 692-696, 2010. 査読なし
- 2) 木下朋絵、花木啓一、神崎 晋. Alstroem 症候群, 日本臨床 68(増刊号 2), 501-505, 2010. 査読なし
- 3) 花木啓一. メタボリックシンドロームの発症要因: 遺伝要因. 小児科診療 47 (2), 211-216, 2010. 査読なし
- 4) Yang F, Hanaki K, Kinoshita T, Kawashima Y, Nagaishi J, Kanzaki S. Late-onset adrenal hypoplasia congenita caused by a novel mutation of the DAX-1 gene. Eur J Pediatr 168(3): 329-31, 2009. 査読あり
- 5) Yamasaki A, Hanaki K, Tomita K, Watanabe M, Hasagawa Y, Okazaki R, Igishi T, Horimukai K, Fukutani K, Sugimoto Y, Yamamoto M, Kato K, Ikeda T, Konishi T, Tokuyasu H, Yajima H, Sejima H, Isobe T, Shimizu E; San-in Asthma Research Group. Environmental tobacco smoke and its effect on the symptoms and medication in children with asthma. Int J Environ Health Res 19(2): 97-108, 2009. 査読あり
- 6) Fukami M, Nishimura G, Homma K, Nagai T, Hanaki K, Uematsu A, Ishii T, Numakura C, Sawada H, Nakacho M, Kowase T, Motomura K, Haruna H, Nakamura M, Ohishi A, Adachi M, Tajima T, Hasegawa Y, Hasegawa T, Horikawa R, Fujieda K, Ogata T. Cytochrome P450 oxidoreductase deficiency: identification and characterization of biallelic mutations and genotype-phenotype correlations in 35 Japanese patients. J Clin Endocrinol Metab 94(5): 1723-31, 2009. 査読あり
- 7) Saito Y, Toyoshima M, Oka A, Zhuo L, Moriwaki S, Yamamoto O, Kanzaki S, Hanaki K, Ninomiya H, Nanba E, Kondo A, Maegaki Y, Ohno K. Mental retardation, spasticity, basal ganglia calcification, cerebral white matter lesions, multiple endocrine defects, telangiectasia and atrophic skin: a new syndrome? Brain Dev 30(3): 221-5, 2008. 査読あり
- 8) 神崎 晋、鞆嶋有紀、藤本正伸、横山美由紀、長石純一、花木啓一. 小児内分泌の進歩. 日本内分泌学会雑誌 84: suppl, 22-24, 2008. 査読なし

- 9) Kinoshita T, Hanaki K, Nagaishi J, Kawashima Y, Adachi K, Nanba, Kanzaki S. Variation analysis of beta3-adrenergic receptor and melanocortin-4 Receptor genes in childhood obesity. *Pediatrics International* 49(2): 133-137, 2007. 査読あり
- 10) Okanishi T, Saito Y, Miki S, Nagaishi J, Hanaki K, Tomita Y, Fukuda C, Fujii S, Fujiwara K, Kawamoto K, Hata F, Maegaki Y, Ohno K. Lower brainstem dysfunction in an infant with persistent primitive trigeminal artery. *Brain Dev* 29(3):189-92 2007. 査読あり
- 11) 山根美智子, 花木啓一, 佐々木くみ子, 西村正子, 前田隆子. 味覚と月経周期・体組成との関連. *米子医誌* 58, 141-146, 2007. 査読あり
- 12) 三浦真澄, 長石純一, 船田裕昭, 上山潤一, 堂本友恒, 河場康郎, 美野陽一, 木下朋絵, 鞆嶋有紀, 長田郁夫, 花木啓一, 神崎 晋. 早産児, 正期産児における臍帯血アディポサイトカインの研究: 子宮内発育と臍帯血多量体アディポネクチン・レプチン値の検討. *米子医学雑誌* 58 (2): 50-62, 2007. 査読あり
- 13) 南前恵子, 石原千絵子, 花木啓一. 肥満児の心理特性と親の育児姿勢, *臨床栄養* 110 (7): 819-822, 2007. 査読なし
- 14) 花木啓一. 肥満児への対応. *小児外科* 39(4): 358-360, 2007. 査読なし
- 15) 花木啓一. 低血糖症・インスリン過剰症. *小児科* 48(11): 1714-1720, 2007. 査読なし
- 16) 花木啓一. 母親から外来でときに聞かれること: 肥満なのですが(5歳). *外科* 39(4): 358-360, 2007. 査読なし
- 17) 花木啓一. 小児のメタボリックシンドローム発症と遺伝. *アディポサイエンス* 4(4), 369-375, 2007. 査読なし
- 18) 長石純一, 船田裕昭, 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多量体 adiponectin 値の検討. *ホルモンと臨床* 12: 1189-1195, 2007. 査読なし
- 19) 神崎 晋, 木下朋絵, 長石純一, 花木啓一. ホルモンによる成長の制御. *小児科診療* 70(10): 1615-1619, 2007. 査読なし

[学会発表](計4件)

- 1) 花木啓一, 木下朋絵, 鞆嶋有紀, 長石純一, 神崎 晋, 木村真司, 朝山光太郎, 有阪治, 大関武彦, 岡田知雄, 衣笠昭彦, 菊池透, 河野 斉, 杉原茂孝, 玉井浩, 土橋一重, 中川祐一, 原光彦, 藤枝憲二, 溝田美智代. 肥満関連遺伝子多型と今後の肥満小児への

介入方法について. 第30回日本肥満学会: シンポジウム4, 浜松, Oct 9-10, 2009.

- 2) 花木啓一. 小児のメタボリックシンドローム. 第41回若年者心疾患対策協議会総会: ミートザエキスパート, 鳥取, Jan 31, 2009.
- 3) 花木啓一. 肥満の成因と小児メタボリックシンドローム. 第21回佐賀県医師会小児科医師会学術講演会: 特別講演, 佐賀, May 16, 2009.
- 4) 花木啓一. 肥満の成因と小児メタボリックシンドローム... 保健指導の新しいステップとして... 第18回広島市医師会学校医部会総会: 特別講演, 広島, May 29, 2009.

[図書](計11件)

- 1) 花木啓一, ホルモンの分泌調節, 日本小児内分分泌学会編: 小児内分分泌学, pp8-11, 2009, 診断と治療社, 東京
- 2) 花木啓一, ホルモンの生合成と代謝, 日本小児内分分泌学会編: 小児内分分泌学, pp11-14, 2009, 診断と治療社, 東京
- 3) 花木啓一, 視床下部・下垂体障害による内分分泌疾患, 日本小児内分分泌学会編: 小児内分分泌学, pp 217-219, 2009, 診断と治療社, 東京
- 4) 花木啓一, メタボリックシンドローム, 日本小児内分分泌学会編: 小児内分分泌学, pp505-508, 2009, 診断と治療社, 東京
- 5) 花木啓一. メタボリックシンドロームの発症要因(生活習慣). *小児科臨床ピクシス*, 大関武彦編. pp116-119, 中山書店, 東京, 2009.
- 6) 花木啓一. メタボリックシンドロームの現状. *小児科臨床ピクシス*, 大関武彦編. pp22-23, 中山書店, 東京, 2009
- 7) 花木啓一. 肥満の遺伝素因と遺伝性肥満. よくわかる子どもの肥満, 岡田知雄編. pp42-49, 永井書店, 東京, 2008.
- 8) 花木啓一. 小児のメタボリックシンドロームはなぜ生じるか: 生活習慣. *小児のメタボリックシンドローム*, 日本小児内分分泌学会編. pp29-33, 診断と治療社, 東京, 2008.
- 9) 花木啓一. 幼児・学童・思春期の栄養, *小児科学*, 大関武彦・近藤直実編. pp68-73, 医学書院, 東京, 2008.
- 10) 花木啓一. 肥満, *小児科学*, 大関武彦・近藤直実編. Pp76-79, 医学書院, 東京, 2008.
- 11) 花木啓一. 卵巣の異常, *小児科学*, 大関武彦・近藤直実編. Pp1541-1544, 医学書院, 東京, 2008.

6. 研究組織

- (1) 研究代表者

花木 啓一 (HANAKI KEIICHI)
鳥取大学・医学部・教授
研究者番号:20238041

(2)研究分担者

長石 純一 (NAGAIISHI JUNICHI)
鳥取大学・医学部附属病院・講師
研究者番号:90346354

長田 郁夫(NAGATA IKUO)
鳥取大学・医学部・准教授
研究者番号:50252846

神崎 晋(KANZAKI SUSUMU)
鳥取大学・医学部・教授
研究者番号:90224873

木下 朋絵 (KINOSHITA TOMOE)
鳥取大学・医学部附属病院・助教
研究者番号:80444636

(H19)