

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成23年6月18日現在

機関番号：33805

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2008～2011

課題番号：20700562

研究課題名（和文）肥満小児におけるメタボリックシンドローム発生要因の遺伝子学的解明

研究課題名（英文）Genetic elucidation of the metabolic syndrome outbreak factor in the obese children

研究代表者

小栗 和雄（KAZUO OGURI）

静岡産業大学・経営学部・准教授

研究者番号：10387516

研究成果の概要（和文）：本研究では、 $\beta_3$  アドレナリン受容体(AR) 遺伝子変異をもつ肥満小児において、内臓脂肪型肥満が進行し、メタボリックシンドローム（MS）の因子である脂質代謝と血圧が不良状態となっており、小児におけるMSの発生に $\beta_3$ AR 遺伝子変異の保有が関与することを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：This study supported that beta-3 AR gene Trp64Arg polymorphism gene can affect visceral fat accumulation and be associated with MS, a cluster of conditions involving deranged lipid metabolism and high blood pressures, in obese Japanese children.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	800,000	240,000	1,040,000
2009年度	700,000	210,000	910,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学・応用健康科学

キーワード：肥満、小児、 $\beta_3$ アドレナリン受容体遺伝子、メタボリックシンドローム、内臓脂肪

## 1. 研究開始当初の背景

内臓脂肪の蓄積に加えて高血圧症、高脂血症、糖質代謝異常のうち2つが合併するメタボリックシンドロームは、成人だけでなく小児でも生じることが明らかとなっている（右図）。成人期にメタボリックシンドロームが合併すると、極めて高い割合で脳・心血管系疾患が発症する。小児におけるメタボリックシンドロームと脳・心血管系疾患との関係についてはほとんど検討されていないが、肥満による動脈硬化性病変が既に10歳代から生じることから、メタボリックシンドロームが合併した肥満児では動脈硬化性病変が進展

小児メタボリックシンドローム判定基準  
 腹囲 $\geq$ 80cm、または内臓脂肪面積 $\geq$ 60cm<sup>2</sup>  
 を必須条件とし、次のうち2項目以上を合併した場合にMSと判定する。  
 ①中性脂肪TG $\geq$ 120mg/dl、またはHDL-C $<$ 40mg/dl、  
 ②小学校低学年（高学年）の収縮期血圧 $\geq$ 120（130）mmHg、または拡張期血圧70（80）mmHg、  
 ③インスリン値 $\geq$ 15 $\mu$ U/ml、  
 または血糖値 $\geq$ 110mg/dl

している可能性は高いと考えられる。また、小児期の高脂血症や高血圧症が成人期に継続しやすいこと、そして小児期からの長期的な肥満継続が成人期におけるメタボリックシンドロームの合併につながることを考慮すると、小児期のメタボリックシンドロームは高い確率で成人期のメタボリックシンドロームに継続することが考えられる。このように小児期のメタボリックシンドロームは、動脈硬化性病変の早期発生や成人期への継続と密接に関係していることから、できる限り早い段階に改善されることが不可欠である。

他方、肥満小児の体脂肪分布をみると、メタボリックシンドロームの基盤となる内臓脂肪量は皮下脂肪量の5分の1程度であり、小児期の肥満は皮下脂肪型を呈する傾向がある。そして、この傾向と関連して小児におけるメタボリックシンドロームの発生率は肥満小児のうちの15%と比較的低いことが報告されている。この知見は、一見すると小児期におけるメタボリックシンドロームのリスクの低さを示している。しかし、逆説的にみると、ある特定の要因をもった小数の肥満小児だけが内臓脂肪型肥満を呈してメタボリックシンドロームを合併するという重大な問題を提起している。これまでの研究では、小児期に内臓肥満型肥満が存在することや成人期よりも軽度の内臓脂肪量で耐糖能異常、高血圧症、高脂血症が惹起されることが検討されてきた(朝山 2000)。しかし、小児期において内臓脂肪型肥満やそれを基盤としたMSを引き起こす要因については明らかにされていない。

肥満の発症には、生活習慣要因、環境要因、遺伝要因の3つが関与するが、成人に比べて生活歴の短い小児では、生活習慣要因や環境要因より遺伝要因による肥満やMSが顕在化しやすい。また、脂肪組織が皮下に蓄積するか内臓に蓄積するかという体脂肪分布の形成についても遺伝要因によってかなり規定されていると考えられる。こうした背景から、近年では50種類以上の肥満関連遺伝子が発見され、肥満、特に内臓脂肪型肥満の形成との関係が研究されている。その中で、脂肪の細胞膜に存在する $\beta_3$ アドレナリン受容体( $\beta_3$ AR)遺伝子は、64番目のアミノ酸がトリプトファンからアルギニンに置換する変異型が発見され、この変異を保有するとアドレナリンに対する受容体の感受性が低下して脂肪が蓄積しやすくなることが報告されている。さらに、この $\beta_3$ AR遺伝子変異は、内臓脂肪細胞に特異的に発現してその蓄積を著しく促進させることから、小児においても糖・脂質代謝異常や高血圧を引き起こして、メタボリックシンドロームの発症要因となる可能性がある。

## 2. 研究の目的

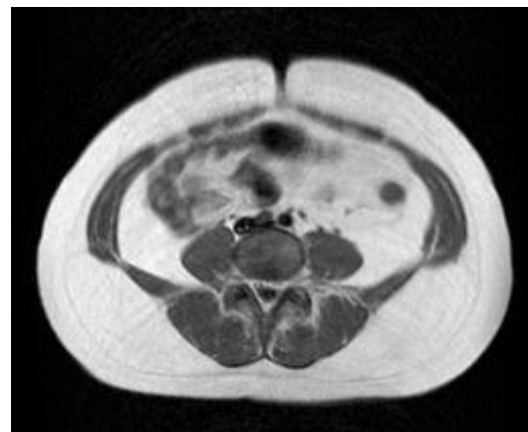
本研究は、肥満児と非肥満児を対象に、身体組成や体脂肪分布を高い精度で評価することができる測定方法を用いて、 $\beta_3$ AR遺伝子変異が内臓脂肪型肥満や糖・脂質代謝異常、高血圧などのメタボリックシンドロームの構成因子に及ぼす影響を検討した。

## 3. 研究の方法

新聞広告と市報で対象者の募集活動を行い、6.8~12.7歳の男女小児112名(平均年齢 $9.8 \pm 1.5$ 歳)を対象とした。身長と体重を測定し、肥満の評価は、性別・年齢別の標準体重計算式を用いて肥満度を算出し、20%以上を肥満と判定した。PCR-ピンポイントシーケンシング法を用いて $\beta_3$ AR遺伝子の解析を行い、変異型(Trp64Arg)と正常型(Trp64Trp)を判別した。測定精度の高い空気置換法(BodPod system、下図)を利用して身体密度を測定し、Lohmanの回帰式から体脂肪率、体脂肪量、除脂肪量を算出した。



磁場強度0.2TのMRIを用いて9mm厚のT1強調画像(下図)を取得し、上腕部および大腿部の中央レベルにおいて骨格筋と皮下脂肪の横断面積、腰椎4-5間の水平面における腹



部の骨格筋と内臓・皮下脂肪の横断面積を算出した。身長の影響を補正して除脂肪量および各部位の筋断面積を比較した。収縮期・拡張期血圧は、対象者を座位で5分間安静にさせた後、上腕を心臓の高さに維持させ、熟練した看護師が水銀血圧計で聴診法により測定した。30秒おきに3回測定し、最も低い値を採用した。血液性状については、10時間以上絶食後の早朝空腹時に採血を行い、総コレステロール、低比重リポ蛋白コレステロール、高比重リポ蛋白コレステロール、中性脂肪、血糖値、インスリン、HbA1c、HOMA 指数（空腹時血糖×インスリン/405）について分析した。メタボリックシンドロームの判定には、厚生労働省の研究グループが提示した基準を用いた。すなわち、75 cm以上の腹囲または0.5以上の腹囲/身長比をもった上で、高脂血症（120mg/ml以上のTGまたは40mg/ml未満のHDL-C）、高血圧（125mmHg以上の収縮血圧または70mmHg以上の拡張期血圧）、高血糖（100mg/ml以上の血糖値）のうち2つ以上をもつ場合に小児期のメタボリックシンドロームと判定した。

#### 4. 研究成果

- (1) 肥満児は68名、非肥満児は44名であり、肥満児の中で6名がメタボリックシンドロームと判定された。 $\beta_3$ AR 遺伝子の変異型を保有する肥満児は22名（32%）、変異型を保有する非肥満児は8名（18%）であり、肥満児の方が $\beta_3$ AR 遺伝子の変異型をもつ確率が高い傾向がみられた。 $\beta_3$ AR 遺伝子の正常型を保有する肥満児でMSと判定された者は4.3%（2名）であったのに対し、変異型を保有する肥満児でMSと判定された者は27.3%（6名）と有意に高い割合が認められた。これらの結果は、 $\beta_3$ AR 遺伝子が小児の肥満やMSと関係する可能性を示唆している。
- (2) 肥満児において、変異型と正常型の間で体格と身体組成、体脂肪分布の項目を比較すると、BMI、体脂肪率、腹囲、皮下脂肪面積には有意差を認めなかったが、内臓脂肪面積においては変異型をもつ肥満児で有意に高い値を示した。また、変異型を有する肥満児で、正常型を有する肥満児に比べて、総コレステロール、LDL コレステロール、中性脂肪、収縮期および拡張期血圧が有意に高い値を示した。これらはMSの因子であることから、 $\beta_3$ AR 遺伝子の変異型は小児におけるMSの発生に関与している可能性が示唆された。
- (3) 変異型をもつ肥満児と正常型をもつ肥満児で、内臓脂肪型肥満、高脂血症、高血圧、高血糖というメタボリックシンドロームの危険因子の保有数を比較した結果、変異型の肥満児は有意に多い危険因子数

を保有していた。この結果は、 $\beta_3$ AR 遺伝

群	危険因子数					$\chi^2$ 値 (p 値)
	0	1	2	3	4	
変異型	0	10	6	6	0	9.159
正常型	0	35	9	2	0	(0.010)

子の変異型が小児におけるMSの発生と密接に関係することをより強く支持するものである。

- (4) 非肥満児では、BMI、体脂肪率、内臓脂肪面積、皮下脂肪面積、糖代謝、脂質代謝、血圧という全ての検査項目において、 $\beta_3$ AR 遺伝子の変異型の有無による有意差は認められなかった。この結果は、 $\beta_3$ AR 遺伝子変異は、体脂肪が過剰に蓄積した際に体脂肪分布に影響して内臓脂肪の蓄積を助長し、間接的に高脂血症、高血圧、高血糖を引き起こしてMSを発現させる可能性を示唆している。
- (5) 本研究で得られた、小児の内臓脂肪型肥満やメタボリックシンドロームの発生に肥満関連遺伝子が関与するという知見は、国内外においてほとんど報告されておらず、非常に貴重な位置づけとインパクトをもつと考えられる。

#### 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2件）

- (1) 小栗和雄：メタボリックシンドロームを合併した肥満小児における動脈硬化と体脂肪分布、発育発達研究、査読有、第46巻、2010年発刊、1-10.

DOI: [10.5332/hatsuhatsu.2010.46\\_1](https://doi.org/10.5332/hatsuhatsu.2010.46_1)

- (2) Oguri, K : Pronounced muscle deoxygenation during supramaximal exercise in simulated hypoxia in sprint athletes. Journal of Sports Science and Medicine、査読有、第7巻、第4号、2008年発刊、512-519.

<http://www.jssm.org/vol7/n4/14/v7n4-14pdf.pdf>

〔学会発表〕（計9件）

- (1) 小栗和雄：運動習慣の肥満小児における身体組成、内臓脂肪および動脈硬化危険因子、第59回東海体育学会、2011年10月29日、静岡県
- (2) 小栗和雄：運動習慣のない肥満男児における身体組成、体脂肪分布および筋肉量の特異性、第66回日本体力医学会、2011年9月18日、山口
- (3) K. Oguri : Composition of lean body mass

and skeletal muscle in obese children with metabolic syndrome, The 58th Annual Meeting of the American College of Sports Medicine, June 4, 2011, Denver, USA.

- (4) 小栗和雄：体脂肪が小・中学生の敏捷性と瞬発力に及ぼす影響、第 58 回東海体育学会、2010 年 10 月 31 日、愛知
- (5) 小栗和雄：肥満小児における除脂肪量と筋分布の特性、第 65 回日本体力医学会、2010 年 9 月 17 日、千葉
- (6) K. Oguri : Does metabolic syndrome cause arteriosclerosis in Japanese children? The 56<sup>th</sup> Annual Meeting of the American College of Sports Medicine, May 30, 2009, Seattle Washington, USA
- (7) 小栗和雄：メタボリックシンドロームを合併した肥満小児における動脈硬化の進展、第 7 回日本発育発達学会、2009 年 3 月 7 日、千葉
- (8) 小栗和雄：幼児期における肥満児の体力水準は低いのか？第 56 回東海体育学会、2008 年 10 月 26 日、三重
- (9) K. Oguri : Association between metabolic syndrome and atherosclerosis in childhood. The 4<sup>th</sup> conference of gym and health of Asia children, 19, September, 2008, Tianjin

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

小栗和雄研究室ホームページ

<http://www.ssu.ac.jp/home/oguri/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

**小栗 和雄 (KAZUO OGURI)**

**研究者番号：10387516**

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし