

氏名	ふな た ひろ あき 船 田 裕 昭
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第549号
学位授与年月日	平成18年 3月10日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	小児における血中多量体 adiponectin の研究：健常小児 と肥満児における血中多量体 sdiponectin 値の検討
学位論文審査委員	(主査) 岸本拓治 (副査) 林一彦 神崎晋

## 学位論文の内容の要旨

脂肪組織はエネルギーの貯蔵、供給としての役割のみならず、種々の生理活性物質(adipocytokine)を産生、分泌する内分泌臓器でもある。adiponectinは、このadipocytokineの1つであり、ヒト血清adiponectinは、肥満、冠動脈疾患等で減少し、metabolic syndromeと呼ばれる病態につながる事が明らかになっており、metabolic syndromeの診断マーカーとして注目されている。ヒト血清adiponectinは、3量体を基本として、さらに3量体が重合した中量体(6量体)、多量体(12-18量体)として血中に存在し、多量体(HMW-Ad)が活性型と考えられている。今回、私達は、小児期の血清HMW-Ad、血清総adiponectin値(T-Ad)、HMW-Ad/T-Ad比の臨床的意義を明らかにするために、標準体格群を用いて乳児群、幼児群、小学生群、中学生群における男女別の各々の正常域を設定した。さらに年齢、性別との関係について検討を行った。また、小学生群、中学生群では、さらに肥満群と標準群との比較を行い、肥満度による血清HMW-Ad、血清T-Ad、HMW-Ad/T-Ad比の差異の検討を行った。

## 方法

小児231例(男120例、女111例)を対象とした。標準体重から、肥満度を算出し、肥満度 $\geq +20\%$ を肥満群、 $-15\% < \text{肥満度} < +15\%$ を標準群、と分類した。標準群を、男女別に、乳児群(1歳未満)、幼児群(1-6歳未満)、小学生群(6-13歳未満)、中学生群(13-16歳未満)と、年齢層毎に分類し、各群の血清HMW-Ad、血清T-Ad、HMW-Ad/T-Ad比の正常域を決定した。測定原理は低分子量adiponectinと中分子量adiponectinに特異的なプロテアーゼで分解させ、残存するHMW-Adを酸性緩衝液により、2量体への構造変換を行う。前処理した検体を抗ヒトアディポネクチンモノクローナル抗体を用いたELISA法で測定して、吸光度から検体中のHMW-Ad濃度を算出した。

## 結 果

標準小児の血清 HMW-Ad、血清 T-Ad、HMW-Ad/T-Ad 比の年齢群別正常域の特徴は、いずれも乳児期には著しい高値をとり、乳児期から幼児期にかけて急激に低下し、小学生期、中学生期に緩やかに減少し、男児は中学生で、女児は小学校高学年でほぼ成人値に至る、という変化を示した。血清 HMW-Ad、血清 T-Ad、HMW-Ad/T-Ad 比は、標準小児の乳児、幼児、小学生、中学生の各群で男女の有意差は認められなかった。中学生男児では、肥満群が標準群に比し、血清 HMW-Ad、血清 T-Ad および HMW-Ad/T-Ad 比の有意な低下が認められたが、女児および小学生群では肥満群と標準群の間には差が認められなかった。また、乳児期における testosterone の影響の検討のために、乳児群を男女別に 1-3 ヶ月群と 4-11 ヶ月群に分類して比較した。男女とも 1-3 ヶ月群と比較して、4-11 ヶ月群が有意に低値を示し、また男女差はみられなかった。さらに思春期の検討を行うために小学生、中学生群をさらに男女別に小学校 1-4 年生群、小学校 5 年生群、中学校 1 年生群、中学校 3 年生群に分類して比較したが、男子では思春期前の小学校 5 年生と思春期の中学校 3 年生の間に、女児も同様に思春期前の小学校 1-4 年生群と思春期の中学校 1 年生群との間に有意な差が認められた。

## 考 察

思春期における血清 HMW-Ad 値の低下の原因としては性ホルモンの関与が考えられた。testosterone は adiponectin 分泌を抑制することが知られている。中学生男児では思春期に testosterone の分泌が高まり、その結果、血清 HMW-Ad 値が低下したと推測される。女児も思春期に副腎、卵巣からの testosterone 分泌がみられるが、その血中濃度は男児に比較して著明に低値であり、testosterone が思春期女児の adiponectin 低下に影響しているかは明らかではない。男児では乳児期早期にも testosterone が上昇するが、1-3 ヶ月群が 4-11 ヶ月群に比較して有意に高値であり、また両群で男女差は認めなかった。これは、乳児期早期の血清 testosterone 値の上昇が血清 HMW-Ad 値を低下させる程の作用を有さないか、乳児期では adiponectin 産生を促進する作用が強く、血清 testosterone の影響を受けにくいことを示していると考えられる。また、乳児期の脂肪は成人期に比較して数的な増加が主であり、adiponectin 産生が低下する肥大した脂肪細胞は少ない。加えて adiponectin gene が多く発現している褐色脂肪細胞が多い。このことは、全年齢を通じて乳児期に血清 adiponectin が最も高値である理由の一つと考えられる。体格による比較検討は、女児では肥満群と標準群の間に有意差が認められなかった。その原因として思春期以降の男女の脂肪蓄積分布の違いが考えられる。思春期以降の女児の脂肪蓄積は皮下脂肪が主であり、一方で男児は内臓脂肪蓄積が主である。内臓脂肪は皮下脂肪より adiponectin 産生が少ないとされている。そのため、男児では標準体格群に比して肥満群が有意に低値を示すが、女児では有意差を認めなかったものと考えられた。

## 結 論

血清 HMW-Ad は、男女とも乳児期にもっとも高値で、以後は加齢とともに減少がみられた。

中学生男児群では肥満群が標準群より有意に低値を示していた。このことより、小児期の血清 HMW-Ad、血清 TAd および HMW-Ad/T-Ad 比の基礎的データは、生活習慣病につながる小児肥満児のスクリーニングとして有用と考えられた。

## 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は、小児期における血清多量体 adiponectin 値を測定し、標準小児における年齢別、男女別の正常値の検討、および肥満度による血清多量体 adiponectin 値の差異を検討したものである。その結果、血清多量体 adiponectin 値は男女とも乳児期に最も高値を呈し、以後加齢とともに低下していくことが示された。また、思春期には男女とも有意な血清多量体 adiponectin 値の低下が見られることが明らかになった。体格別における検討では、思春期男児では肥満群と標準体格群との間に有意な差が見られたが、思春期女児では肥満群と標準体格群との間に有意差が見られないことも示された。成人領域では血清多量体 adiponectin 値は metabolic syndrome の指標としても注目されており、本論文の内容は、小児科分野での血清多量体 adiponectin 値測定の有用性を示唆するものであり、明らかに学術水準を高めたものと認める。