

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）

分担研究報告書

生活習慣病としての肥満の発症要因・病態とレプチンの関連

（分担研究：子どものライフスタイルと生活習慣病に関する研究）

大関武彦、中西俊樹、中川祐一、本郷輝明、松本友子\*、荒木田美香子\*  
（浜松医科大学小児科、同看護学科\*）

#### A. 研究目的

近年発見されたレプチンは、脂肪細胞から産生されるホルモンとして注目されている。レプチンは摂食の調節作用を有することから、肥満やヤセ状態において、その病態に関与したり病因となったりする可能性がある。また脂肪組織量の指標としての意義もあり、その他の性成熟などとの関連も興味深い点である。

生活習慣病として肥満は中心的疾患であるが、特に成長に伴う変動は小児において重要なものである。レプチン濃度の適切な評価やその意味づけは、これらの点から詳細な検討が必要なテーマであろう。我々は本年度の研究として、肥満のより詳しい解析を可能にするために、小児期から思春期にかけての血中レプチン濃度の、年齢に伴う変動と性差について検討した。これらはライフスタイルの調査やその解析の基礎となる研究である。

#### B. 研究方法

静岡県 A 市の小学校 1 年生から中学校 3 年生（約 9000 名）のうち生活習慣病に関する検診を希望者を対象にして検査を行った。検診を開始するにあたって、肥満や生活習慣病についての現状等につき説明のパンフレットを配布し、血液検査として脂質、肝機能などのほかに、レプチンの測定を行うことを連絡した。それらについての解説とその意義として現在すでに明らかとなっている事項と、今後の研究を要する点について記載した。

検査可能な人数に制限があるため、同意がえられ検査申込をした者のうち肥満を有する者等を優先し、654 名（男 330 名、女 324 名）について、身体計測（身長、体重）および午前 9-11 時に採血を行った。血清レプチン濃度は RIA キット（Linco 社）により測定した。レプチンと体格指数の関連を検討するために、血清レプチン濃度と過体重度（肥満度）との相関係数を算出した。また血清レプチン濃度の小児期・思春期における年令的変動を検討するために、性別・年令別の標準体重に比較した過体重度が $\pm 20\%$ 以内の正体重者（男 106 名、女 131 名）について、血清 leptin の平均値 $\pm$ 標準偏差を各 2 才毎に算出した。

#### C. 研究結果

5-15 才の対象者において血清レプチン濃度は、同一過体重度であっても女兒の

ほうが高値を示す傾向を認め、男女の体組成の差異もその原因の一つであると考えられた。男児において過体重度と血清レプチン濃度は  $r=0.54$  ( $p<0.001$ ) の有意の相関を認めた。女児においては  $r=0.68$  ( $p<0.001$ ) とより高い有意な相関を示した (図 1)。

正体重者における年齢に伴う変動は表 1 のとおりである。6-7 才、8-9 才ではレプチンの平均値は男女ともに 3.33 ng/ml から 3.82 ng/ml の範囲に入り、有意な男女差は認められなかった。10 才を過ぎると男子の血清レプチン濃度は低下傾向を示し、14-15 才では平均値は 1.65 ng/ml であった。

女児においては 10 才以降で上昇が見られ、14-15 才では平均値は 6.03 ng/ml に上昇を示した。これは 6-7 才のレプチン濃度と比較して有意 ( $p<0.05$ ) に高かった。12-13 才および 14-15 才での男女差を比較すると、ともに有意差 ( $p<0.01$ ) をもって女児のほうが男児より高値を示した。

#### D. 考察

血清レプチン濃度は成人においては女子が男子に比べ、より高値を示すことが報告されている。今回の研究では血清レプチン濃度は小児期では明確な性差を認めないが、思春期に近づくとき有意な差異が出現することが示された。このことは次のいくつかの点から、生活習慣病として重要なものの一つである肥満への対応を考えるとき重要となろう。

生活習慣病である肥満の診断や病態を検討する際には、体組成に明確な男女差の存在することを念頭に置かなければならない。今回の研究でも過体重度と血中レプチン濃度の相関を検討すると、 $r$  値は男児に比較し女児のほうがより高値であった。これは女児において脂肪組織が体組成上より大きな比重を有していることを示している。8 才以降で女児が男児より高値となり、12 才以後で有意差が確認された。この原因の一つは女子における体脂肪率の高値があげられよう。成人女子と男子を比較すると、その体型の男女差のみならず、女子においてより脂肪の比率の高いことはよく知られており、性ホルモンなどの関与により 8-9 才以降で女子の値が男子を上回る原因になっていると考えられる。したがって思春期女子においては体脂肪の増加は生理的なものである。体格指数として BMI を使用する場合には、それが過体重の指標とはなりうる可能性があるが、レプチン濃度が思春期で年齢と共に男女で相反する変動を示すことから、体脂肪の指標としては適当とはいえないと考えられる。

男子においてはレプチン値は年齢と共に思春期で低下傾向を示し、このことは脂肪組織以外のいわゆる除脂肪組織の相対的増加を示唆している。これにはアンドロゲン分泌増加に伴う、筋肉組織量が増えることも関連を有しているだろう。女子においてもそうであるが特に男子においては、筋肉などの損失なく肥満の治療ないし予防を行うことは重要なことである。生活習慣病として肥満の対応策を考えるうえでは、体組成の詳細な解析がより適切かつ効果的な方策を確立する上

が必要である。一方、近年の女子においては、標準体重以下のやせ体型を理想と認識するものが多いことはよく知られている。生活習慣病としての肥満の治療や摂食異常症の発症との関連で注意すべきであるが、思春期における体脂肪量体脂肪率の増加はそれ自体が脂肪沈着を嫌悪することと深く関連している。

肥満の発症には遺伝的素因と後天的要因の関与している。レプチン欠乏症やレプチン受容体異常症などが遺伝的素因として報告されているが、きわめてまれな疾患である。多数の population における研究では、レプチンが肥満発症の主因となっている可能性については否定的な結果が多いが、Pima Indian などの特別な集団では病因となっていることも考えられている。生活習慣病としての視点からは後天的な要因に注目すべきであるが、摂取カロリーの増加は先天的要因との関連が少ないと考えられ、本研究における介入を考える時に方針の一つとなろう。現在今回報告した研究と平行して小児のライフスタイルの調査を実施中であり、今後これらの結果もあわせてより詳細な検討を行う予定である。

#### E. 結論

6-15 才の血清レプチン濃度と過体重度は有意の相関を認めた。相関係数は女兒でより高値であった。

年令的な変動を検討してみると、思春期では女兒では上昇し、男児では下降する傾向がみられた。

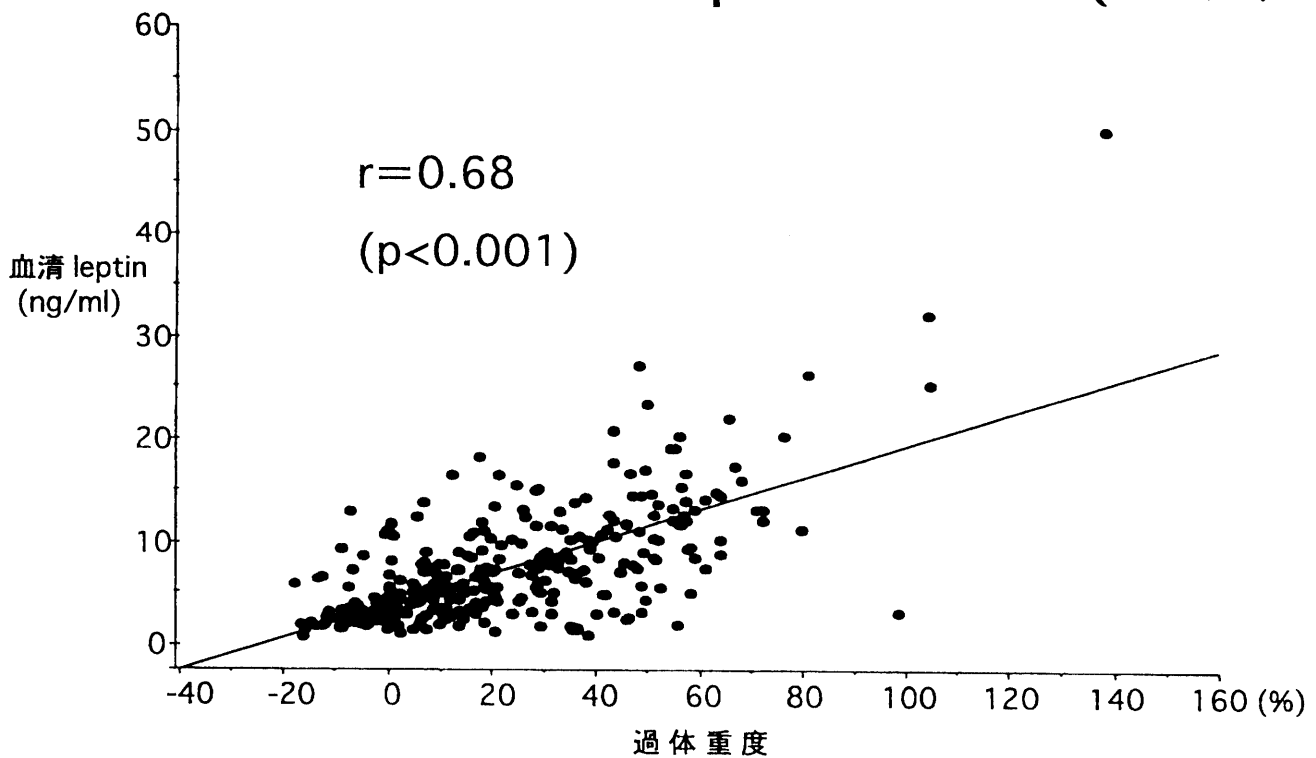
これらの結果はレプチン分泌に性差の存在することを示している。特に女兒では思春期においてより高値であり、体組成における脂肪組織の関与がより大きいことを示唆している。このことは生活習慣病としての肥満の病態および治療を検討する上で重要な意義を有していると考えられる。

表 1) 血清レプチン濃度 (平均値および SD) の年令による変動

	男子 (n)	女子 (n)
6~7 歳	3.70±1.82 (28)	3.33±1.30 (26)
8~9 歳	3.52±1.86 (22)	3.82±1.60 (28)
10~11 歳	2.93±2.14 (38)	4.38±2.19 (41)
12~13 歳	2.51±1.84 (10)	4.76±2.46 (27)
14~15 歳	1.65±0.78 (8)	6.03±3.69 (9)

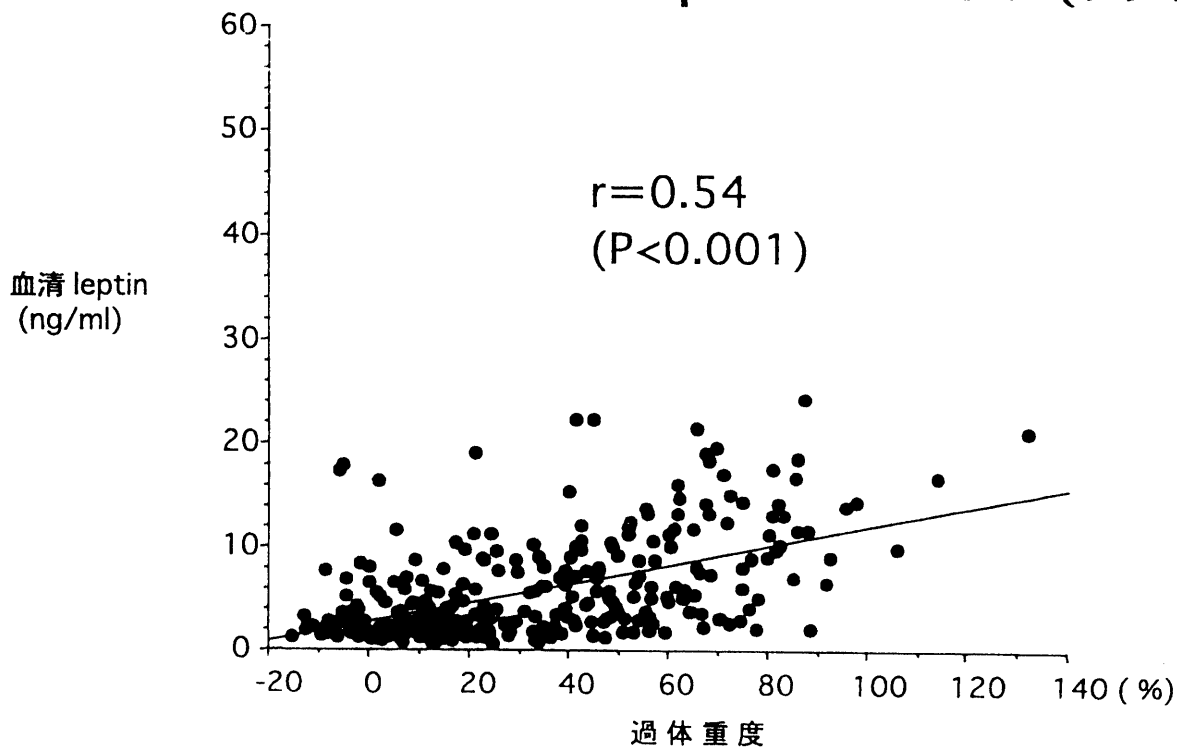
図 1) 過体重度と leptin (ng/ml) の相関

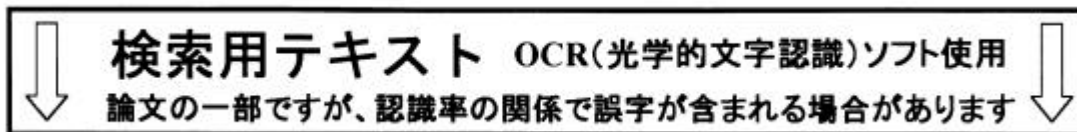
## 過体重度と血清 leptin の相関 (女子)



*Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine*

## 過体重度と血清 leptin の相関 (男子)





#### A. 研究目的

近年発見されたレプチンは、脂肪細胞から産生されるホルモンとして注目されている。レプチンは摂食の調節作用を有することから、肥満やヤセ状態において、その病態に関与したり病因となったりする可能性がある。また脂肪組織量の指標としての意義もあり、その他の性成熟などとの関連も興味深い点である。

生活習慣病として肥満は中心的疾患であるが、特に成長に伴う変動は小児において重要なものである。レプチン濃度の適切な評価やその意味づけは、これらの点から詳細な検討が必要なテーマであろう。我々は本年度の研究として、肥満のより詳しい解析を可能にするために、小児期から思春期にかけての血中レプチン濃度の、年齢に伴う変動と性差について検討した。これらはライフスタイルの調査やその解析の基礎となる研究である。