(別紙様式第３号)

論　文　要　旨

論文題目

Effect of Trp64Arg Mutation of the β3-Adrenergic Receptor Gene and C161T Substitution of the Peroxisome Proliferator Activated Receptorγ Gene on Obesity in Japanese Children

(日本小児におけるβ3 アドレナリン受容体遺伝子変異 Trp64Arg 及び Peroxisome Proliferator Activated Receptor γ 遺伝子変異 C161T の肥満への効果)

氏名 新城 理奈 (新城)

論文要旨

【目的】 肥満は摂取エネルギーと消費エネルギーの不均衡により生じる。エネルギー代謝を調節する因子として最近、β_3-アドレナリン受容体及び PPAR(peroxisome proliferator-activated receptor)などが注目されている。β_3-アドレナリン受容体は主に脂肪組織に発現し熱産生と脂肪分解に関与しておりβ_3-アドレナリン受容体遺伝子変異 Trp64Arg は肥満、糖尿病、冠動脈疾患に関与するという報告がある。一方、PPARγ は主に脂肪細胞に発現し、脂肪細胞の分化の促進に関連している。また、PPARγ のリガンドであるグリタゾン系薬剤がインスリン抵抗性を改善させることから糖代謝にも関連すると考えられている。近年、PPARγ 遺伝子変異 C161T は血漿レプチン値及び血漿脂質と関連することが報告されている。そこで私達は喫煙や飲酒といった環境因子の影響が少ない小児において両遺伝子変異と肥満、血漿脂質レベル及びレプチン値との関連を調べた。

【方法-患者解析】沖縄県及び熊本県内の小学校4年生の肥満男女105名を対象とし、PCR-RFLP (restriction fragment length polymorphism)法を用いて、β_3-アドレナリン受容体遺伝子変異Trp64ArgとPPARγ遺伝子変異C161Tの解析を行った。両遺伝子変異と肥満、血漿脂質、アポ蛋白レベル及び血漿レプチン値との関連を検討した。

【結果】肥満男児においてβ_3-アドレナリン受容体遺伝子変異アリルであるArgアリルを持つ群で、正常アリルを持つ群と比較し、肥満度及びBMIが高値を示し、また血漿HDL-コレステロール値、アポ蛋白A-I及びA-II値の値が低値を示した。肥満女児ではArgアリルの有無で肥満度、BMI、血漿脂質に有意差はなかった。またPPARγ遺伝子変異アリルであるTアリルの有無により男女とも肥満度、血漿脂質及び血漿レプチン値に有意差は認められなかった。しかし、Argアリルと Tアリル両方を持つ群ではどちらか一方

のアリルのみを持つ群と比較し血漿レプチン値が有意に高値を示した。

【考察】β_3-アドレナリン受容体遺伝子変異 Trp64Arg は肥満男児において肥満及び HDL metabolism と関連がみられた。肥満女児では Arg 変異アリルと肥満及び血漿脂質との関連はみとめられなかったが今後対象を増やすことにより女児でも有意差をみとめる可能性がある。一方、PPARγ 遺伝子変異 C161T と肥満や血漿脂質及びレプチン値との関連は認めなかった。両遺伝子変異に関して今後、さらなる study が必要である。

（別紙様式第７号）

論　文　審　査　結　果　の　要　旨

報告番号	＊課程博 論文博	第　　号	氏　名	新城 理奈

論文審査委員		
	平成 14 年 12 月 20 日	
	主査教授	高須 信行 印
	副査教授	瀧下 修一
	副査教授	成瀬 研二

（論文題目）

Effect of Trp64Arg Mutation of the β3-Adrenergic Receptor Gene and C161T Substitution of the Peroxisome Proliferator Activated Receptor γ Gene on Obesity in Japanese Children

（論文審査結果の要旨）

上記の論文に関して、研究に至る背景と目的、研究内容、研究成果の意義、学術的水準等につき慎重かつ公正に検討し、以下のような審査結果を得た。

1, 研究の背景と目的

肥満は摂取エネルギーと消費エネルギーの不均衡によりおこる。β3－アドレナリン受容体は主に脂肪組織に存在し脂肪分解と熱産生に関わる。近年、Trp64Arg多型と肥満との関連が成人のstudyで明らかになった。一方、Peroxisome Proliferator Activated Receptor γ(PPAR γ)はリガンド依存性核内受容体型転写因子で主に脂肪細胞に存在し脂肪細胞の分化に関わるだけでなくインスリン感受性や糖代謝や血管機能などにも重要な役割を示す。C161T 多型は血漿レプチン値の増大及び冠動脈疾患の減少との関連は報告されている。今回飲酒や喫煙といった環境因子の少ない小児における肥満及び血漿脂質、レプチン値と両遺伝子多型との関連を調べた。

2, 研究内容

熊本県及び沖縄県内の小学校４年生の肥満児 105 名（男児 57 名、女児 48 名）を対象として、PCR-RFLP (restriction fragment length polymorphism)法を用いて、β3－アドレナリン受容体遺伝子多型 Trp64Arg、PPAR(Peroxisome Proliferator Activated Receptor)γ　遺伝子多型 C161T と肥満、血漿脂質、アポ蛋白、レプチン、インスリンレベルとの関連を検討した。

備　考　１　用紙の規格は，Ａ４とし縦にして左横書とすること。
　　２　要旨は800 字～1200字以内にまとめること。
　　３　＊印は記入しないこと。

肥満男児でArg変異アリルを持つ群では、野生型を持つ群に比べ肥満度及びBMI値が高く、血漿HDL-C値アポA-I, A-II濃度が低値を示した。一方、Tアリル群とCアリル群では肥満や血漿脂質、アポ蛋白、レプチン値に男女とも有意差はなかった。しかし肥満男児でArgアリル及びTアリル両方を持つ群ではどちらか一方のアリルを持つ群と比較し有意に血漿レプチン値が高値を示した。

これらの結果から肥満男児ではTrp64Arg多型が肥満及び血漿HDL-C値及びアポ蛋白A-I, A-II値と関連することがわかった。肥満女児ではTrp64Arg多型及びTアリルの有無により肥満度や血漿脂質に有意な差はみられなかったが対象者数を増やすことにより女児でも関連がみられることが予測された。

3, 研究成果の意義と学術水準

この研究は、今後、日本小児における生活習慣病の遺伝子的関連を解明していく上で、有意義なものと考えられ、小児期の肥満予防及び生活習慣病の予防に対し貢献するものと思われる。

以上により、本論文は学位授与に十分に値するものであると判断した。