

氏名	なが い なる み 永 井 成 美
学位の種類	博 士 (人間・環境学)
学位記番号	人 博 第 227 号
学位授与の日付	平成 16 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	人間・環境学研究科文化・地域環境学専攻
学位論文題目	THE ROLE OF AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM IN CHILDHOOD OBESITY (小児肥満発症・進展に自律神経が果たす役割)
論文調査委員	(主査) 教授 森谷敏夫 教授 津田謹輔 助教授 小田伸午

論 文 内 容 の 要 旨

自律神経は、生体のエネルギー調節や脂質酸化における主要な調節機能を担っており、その機能低下は長期的に肥満を惹起するとの説があるが（ブレイ博士のモナリザ仮説）、ヒトでは未だ一致した見解が得られておらず、特に小児を対象とした研究は少ない。本研究では、1) 肥満や運動が小児の自律神経活動に及ぼす影響、及び2) 交感神経活動によって制御される任意的食事誘発性熱産生への肥満、遺伝的因子、加齢、食事内容（脂質、香辛料）による影響から小児肥満と自律神経活動の関連性について検討した。

研究の第一段階として、公立小学校2校においてフィールド研究を行い、全校児童（n=1,080）の自律神経測定、体脂肪測定、生活習慣調査を実施し、肥満、運動習慣と小児の自律神経活動との関連を検討した。その結果、肥満小児は同年齢、同性、同身長の正常体重児よりも交感神経・副交感神経活動ともに低く、しかもこの低下の程度は肥満年数と相関していた。運動に関しては、習慣的なスポーツ活動（週3回以上）を行う小児では、肥満、非肥満児の両方において、同年齢、同身長の運動習慣の無い小児よりも高い自律神経活動を示した。さらに運動の効果を確かめるために、特に自律神経活動が低いグループに着目し、小学校1校（n=305）において1年間の運動介入（n=305、中程度の有酸素運動を1回20分、週5回）を実施し、介入前後の自律神経活動を評価した。介入前に自律神経活動の総パワーが低かった低値群（n=100、TP<1,000ms²）では、一年後に全てのパワー値（LF成分、HF成分、総パワー）の有意な増加が認められた。以上の結果は、自律神経活動低下が小児肥満の発症あるいは進展に関与する可能性、習慣的な運動が自律神経活動を亢進させ肥満を予防する可能性とともに、特に自律神経活動が不活発な小児における運動の有効性を示唆するものである。

次の代謝実験では、熱産生と自律神経活動の関連性を検討するために、京都市内の公立小学校3校及び本大学内において実験ボランティアとして募集した男児23名（6-11歳）、男子学生14名（22-28歳）、中年男性15名（41-53歳）を被験者として、高脂肪食（エネルギー比、糖質：脂質：タンパク質=20：70：10）、高糖質・低脂肪食（70：20：10）、高糖質+香辛料添加食（70：20：10）の3種の試験食（中年男性は高脂肪食のみ）を別々の日の午前中・同時刻に負荷し、エネルギー代謝及び自律神経活動を測定した。代謝実験から得られた知見は次の5点である。

- 1) 肥満小児では、高脂肪食摂取後の熱産生は正常体重児と変わらなかったが、高糖質食摂取後には鈍い代謝応答（食事誘発性熱産生及び熱産生に関与する交感神経活動）が認められ、この現象は、肥満発症後1～2年（初期の肥満）の小児において顕著であった。
- 2) 高脂肪食負荷は交感神経の興奮を惹起し、褐色脂肪組織中のミトコンドリアに存在するUCP1発現増加を介した熱産生を誘発することが知られているが、UCP1遺伝子多型をhomoで有するGGアレルの小児では、高脂肪食負荷後の交感神経活動の上昇にもかかわらずHetero（AG）及びWild（GG）の小児よりも低い熱産生が認められた。以上はUCP1のGGアレルを有する小児ではUCP1を介したミトコンドリアレベルでの熱産生機能が低下している可能性を示唆するものである。
- 3) 加齢は、遺伝的要因（ β_3 -AR・UCP1遺伝子変異）よりも食事誘発性熱産生及び交感神経活動に大きく影響を及ぼす因

子であった。

4) 高脂肪食摂取後は、熱産生に関与する交感神経活動の亢進とともに活発な脂質酸化が認められたが、食事誘発性熱産生は同じエネルギーの低脂肪食よりも低く、交感神経活動の活性化が末梢作用の活性化にまでは至らなかったためと推察された。また高脂肪食は1食として適正なカロリーであっても摂取-酸化の正の脂質バランスを惹起することから、長期的には体脂肪蓄積につながる可能性が示唆された。

5) 香辛料を含有する高糖質食は、香辛料を除去した同じ食事よりも食後の交感神経活動亢進とともに高い熱産生が認められ、日常的に無理なく摂取できる程度の香辛料辛味成分であっても、交感神経活動を亢進し、食事誘発性熱産生の増大と満腹感を持続させる作用が小児において認められた。

肥満した小児に認められた減弱した交感・副交感神経活動及び低い食事誘発性熱産生は、小児肥満においても「ほとんど全ての肥満者は低い交感神経活動を示す」というモナリザ仮説を支持するものである。加えて、一連の代謝実験において食事誘発性熱産生と交感神経活動に密接な関連が認められたことから、肥満発症には交感神経を介した熱産生機能低下が関与している可能性が示唆されている。一方で、中強度、長期間の有酸素運動が小児の自律神経活動を活発にすることも明らかとなっており、本論文より得られた知見は、小児肥満発症機序の解明、及び、小児期の肥満予防・改善推進において、その一助となるものと思われる。

論文審査の結果の要旨

我が国では過去50年間の劇的な生活環境の変化に伴い、成人肥満、小児肥満ともに増加の一途にある。特に小児肥満は、成人での肥満や代謝性疾患に結びつきやすいことから小児期の重要な健康問題として認識されているものの、その発症機序は不明な点が多く、発症メカニズム解明とともに、治療と予防に役立つ研究が急務となっている。

肥満はエネルギーの過剰摂取のみでなく、エネルギー消費機能の異常低下によっても惹起される。エネルギー消費の低下や代謝異常の原因を自律神経、とりわけ交感神経の機能障害にあると考え、肥満の成因を探る研究が近年数多くなされているが、ヒトでは未だ一致した見解が得られていない。本学位申請論文は、1) 小児における肥満や運動習慣と自律神経活動動態との関連性、及び、2) 交感神経活動によって制御される任意的食事誘発性熱産生に対する遺伝的因子、加齢、食事内容(脂質、香辛料)の影響を詳細に検討したものである。

第1の実験(小学校におけるフィールド調査)では、児童1,080人の自律神経活動測定を体脂肪測定や生活習慣調査とともに実施し、自律神経活動動態と肥満、習慣的運動の関連性を検討した。その結果、肥満小児は同年齢・同性・同身長 normally 体重児よりも交感神経・副交感神経活動ともに低く、その程度は肥満年数と相関していた。一方、習慣的運動を有する小児は運動習慣の無い小児よりも高い自律神経活動を示した。さらに片方の小学校において実施した運動介入では、自律神経活動が低かった小児が中強度の有酸素運動を週5日間実施した結果、1年後には全ての自律神経活動パラメータが有意に上昇したことが明らかとなった。以上は、自律神経活動低下が小児肥満の発症あるいは進展に関与し、逆に習慣的な運動は、自律神経活動を亢進させ肥満を予防する可能性を示すとともに、特に自律神経活動が不活発な小児における運動の有効性を示唆するものである。これら一連の知見は肥満や小児の神経に関連する国内外の学会において高く評価され、Obesity Research (2003)、International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders (2004)に掲載されたほか、Child's Nervous System (国際小児脳神経外科学会誌)にも受理された。

第2の実験は、食事誘発性熱産生及び交感神経活動への加齢、遺伝的因子(β_3 アドレナリン受容体・UCP1遺伝子変異)栄養的因子(脂質、香辛料)の影響を検討するために、8歳から54歳までの健康な男性被験者(児)を対象として試験食負荷後の代謝、自律神経活動を評価したものである。得られた知見を次に要約する。

1) 肥満小児では、高糖質食摂取後の食事誘発性熱産生及び熱産生に関与する交感神経活動が低く、肥満発症後1~2年の小児において顕著であった。2) 高脂肪食負荷は交感神経の興奮を惹起し、褐色脂肪組織中のミトコンドリアに存在するUCP1発現増加を介した熱産生を誘発することが知られているが、UCP1遺伝子変異(Homo)の小児では、高脂肪食負荷後に交感神経活動の上昇にもかかわらずHetero及びWildの小児よりも熱産生が低く、褐色脂肪組織における熱産生能低下が示唆された。3) 加齢は β_3 -AR、UCP1遺伝子変異よりも食事誘発性熱産生及び交感神経活動に強く影響を及ぼす因子

であった。4) 高脂肪食負荷後は、熱産生に関与する交感神経活動の亢進とともに活発な脂質酸化が認められたが食事誘発性熱産生は同じカロリーの低脂肪食よりも低く、交感神経活動の活性化が末梢作用の活性化にまでは至っていないことが示唆された。5) 香辛料食と香辛料除去食を用いた実験より、日常的に無理なく摂取できる程度の香辛料辛味成分であっても、交感神経活動を亢進し、食事誘発性熱産生の増大と満腹感を持続させる作用が小児において認められた。

小児を対象とした代謝研究は長時間に亘る測定を数日間行うため、被験児を心身ともに安静状態に置き適正なデータを得るのに大変な困難を伴う。世界的にみても小児を対象とした同様の研究はごく少なく、小児肥満と交感神経活動を介した熱産生に関する新たな知見は小児肥満発症機序解明に重要な示唆を与えるものである。その一部は *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* (2003)、*肥満研究* (2003) に既に掲載済みである。

本学位申請論文は、肥満の小児に低い交感神経活動が認められることを多数のデータを基に裏付けたものであり、また代謝面からも肥満発症には交感神経を介した熱産生機能低下が関与している可能性を様々なアプローチにより明らかにしており、小児肥満発症機序解明への貢献度は高いと考えられる。

以上、本研究は人間の身体と環境との関係の究明を目指す文化・地域環境学専攻、環境保全発展論講座の目的にふさわしい内容を備えたものと言える。

よって、本学位申請論文は、博士(人間・環境学)の学位論文として価値あるものと認める。また平成16年1月22日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。