

氏名	し はら のぶ ゆき 志 原 伸 幸
学位(専攻分野)	博士 (人間・環境学)
学位記番号	人 博 第 177 号
学位授与の日付	平成 15 年 3 月 24 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・環境学研究科人間・環境学専攻
学位論文題目	The association of candidate genes of obesity with autonomic nervous system activity (肥満候補遺伝子と自律神経活動の関係について)
論文調査委員	(主 査) 教授 津田 謹 輔 教授 田口 貞 善 教授 森谷 敏 夫

論 文 内 容 の 要 旨

肥満は様々な生活習慣病の原因となり、遺伝素因と環境素因が複雑に関与して発症する。関連遺伝子変異は、飢餓に対して適応するために獲得された儉約遺伝子であるという説がある。近年肥満の成因として交感神経活動の機能障害によるエネルギー消費の低下が注目されている。そこで肥満との関連が注目されている遺伝子変異として、 $\beta 3$ アドレナリン受容体 ($\beta 3AR$) 遺伝子変異および脱共役タンパク (UCP1) 遺伝子変異と自律神経活動との関連について研究を行った。

本研究では、健康男子大学生を対象とした。これは肥満や糖尿病による自律神経活動への影響を除外し、遺伝子変異の影響をより敏感に検出することを目的としている。被験者より採血を行い白血球よりゲノム DNA を抽出した。それをもとに各遺伝子型を PCR-RFLP 法にて決定した。安静臥位および立位の体位変換時の心電図をモニターし、心拍変動パワースペクトル解析 (PSA) を用いて自律神経活動を評価した。PSA は非侵襲的に自律神経活動を測定する手法で、交感、副交感に分けてその活動度を評価することが可能である。

まず、 $\beta 3AR$ の遺伝子型にて対象者を分類した。遺伝子型の違いによる血糖、インスリン、body mass index (BMI) の差はみられなかった。しかし、PSA において $\beta 3AR$ 遺伝子変異保有群で自律神経活動全体の活動度を反映する TOTAL が、安静時に低値を示した。このことは変異保有者では安静時の自律神経活動が低下していることを示唆する結果である。また起立したところ、変異保有群は交感神経活動の指標である SNS index が正常群に対し有意に高値を示し、副交感神経活動の指標である PNS index が有意に低値を示した。そして TOTAL の低下は解消した。このことは安静時の TOTAL の低下を起立時に補うために交感、副交感神経が負荷に対し代償的に高反応を示したと考えられる。一方 UCP1 遺伝子変異のみで対象者を分類した場合、各遺伝子型間に差は見られなかった。しかし $\beta 3AR$ 遺伝子変異保有者のみで UCP1 遺伝子変異により分類したところ、UCP1 ホモ変異群では野生型に比して、特異的に熱産生と関連していると報告されている VLO が有意に低下していた。また UCP1 正常群では起立に対して高い反応性を示したが、UCP1 ホモ変異群ではみられなかった。このことから $\beta 3AR$ 遺伝子変異と UCP1 遺伝子変異を併せ持つ場合、交感神経由来の熱産生が低下していることが示された。

今回の結果から $\beta 3AR$ 遺伝子変異は単独で安静時の自律神経活動低下の原因となることが認められた。そして UCP1 遺伝子変異は $\beta 3AR$ 遺伝子変異が加わった場合には、特に交感神経由来の熱産生に影響が見られることが認められた。したがって、これらの肥満関連遺伝子変異は自律神経活動に変化をもたらす事が認められた。今回検討した遺伝子変異は先行研究により、肥満をもたらすことが示されている。本研究では現時点では肥満を呈していない状態で変異保有者の自律神経活動が低下していることを認めたことから、自律神経活動の低下が肥満の原因となることが示唆された。遺伝子型をリスクファクターとしてとらえ、現時点で肥満を呈していない被験者を対象とした本研究の大きな成果であると考えられる。また、UCP1 遺伝子変異と $\beta 3AR$ 遺伝子変異の相互関係についても有意義なデータが得られた。両変異を併せ持つ場合に肥満や基礎代謝低下を示すという報告がなされており、今回の自律神経活動の成績はそのことの裏付けとなるデータである。肥満

は多因子遺伝疾患であることから、今回見られた単純な相加的な作用でない多因子のリスクの増大の様式は、今後の肥満遺伝子の研究に役立つことになると考えられる。

以上のように、本研究では $\beta 3AR$ 遺伝子変異とし $UCP1$ 遺伝子変異が単独でまたは複数で関与しあうことで自律神経活動に影響を与え、肥満の原因となっていることが示された。

論文審査の結果の要旨

自律神経活動はエネルギーバランスに重要な働きをもっており、特に交感神経における熱産生が抑制されることは肥満の一因と考えられている。肥満は糖尿病、高血圧、虚血性心疾患などの生活習慣病の大きなリスクファクターであり、飽食や運動不足等の環境因子と、遺伝因子が複雑に関連して発症する。近年遺伝因子として様々な候補遺伝子が同定されており、注目を集めている。遺伝子型がどのような作用をもって肥満につながっていくのかを探ることは、肥満の発症、進展のメカニズムを明らかにするのに極めて重要である。申請者は肥満候補遺伝子のひとつである $\beta 3$ アドレナリン受容体 ($\beta 3AR$) 遺伝子変異と脱共役タンパク 1 ($UCP1$) 遺伝子変異に注目した。 $\beta 3AR$ と $UCP1$ は自律神経を介して褐色脂肪における脂肪分解や熱産生に重要な役割を果たしている。 $\beta 3AR$ 遺伝子変異は糖尿病発症年齢の低年齢化や、基礎代謝量の低下、インスリン抵抗性など肥満、糖尿病の原因遺伝子の一つとする報告がある。これらの遺伝子変異が自律神経活動そのものにならぬかの影響を与えていることは十分に考えられる。そこで、申請者は $\beta 3AR$ 遺伝子変異および $UCP1$ 遺伝子変異と自律神経機能との関連について研究を行った。

本研究において申請者は本学健常男子学生349名を対象に、 $\beta 3AR$ 遺伝子変異および $UCP1$ 遺伝子変異を検索した。このような遺伝子変異に関する研究では、調査時点で肥満、糖尿病など何らかの疾病を有している中年を対象としたものが多い。この場合遺伝子変異以外の疾病、加齢などの要素が結果に関与してくることがあり、原因と結果の判断がつきにくいことがある。本研究では若年健常人を対象としており、遺伝子変異の影響を探る上では貴重な予見的研究となっている。特に自律神経活動は肥満や加齢による変化も報告されており、それらの要素の干渉のない群を対象とした本研究は、これらの遺伝子変異の影響を明らかにするのに非常に重要な研究であるといえる。

申請者は自律神経機能の評価に心拍変動パワースペクトル解析法を用いた。心拍変動パワースペクトル解析は自律神経活動を交感神経成分、副交感神経成分に分けて評価する事ができる方法で、自律神経障害の詳細かつ鋭敏な診断にも用いることができ、近年自律神経機能の評価方法として注目されている。この方法を用いることは、現在肥満ではない若年健常人において、遺伝子変異により自律神経活動に影響があるのかどうかを検討する際、より微妙な変化を捉えられるということで非常に有効である。

本研究では $\beta 3AR$ 遺伝子変異保有者では安静時の自律神経活動が低下している事が認められた。この結果は自律神経活動が肥満の一因となることを示唆するデータであり、非常に重要なものである。さらに糖尿病性神経障害の患者では同様に安静時の自律神経活動が低下しているが、その場合なんらかの刺激に対しても反応性は低いが、今回の変異保有者においてはむしろ高い反応性を示している。このことより変異保有者の自律神経活動の低下は、自律神経機構そのものの障害によるものではなく、変異による受容体の機能低下がもたらす交感-副交感のバランスの狂いを補正するもので、負荷時には安静時の低活動を代償して高反応を見せると推測する事ができる。一方 $UCP1$ 遺伝子変異のみで分類した場合、自律神経活動に変化は認められなかった。しかし $\beta 3AR$ 遺伝子変異保有者のみで $UCP1$ 遺伝子変異により分類したところ、 $UCP1$ ホモ変異群では野生型に比して、交感神経活動を介した熱産生と特異的に関連している指標が有意に低下していた。また $UCP1$ 正常群では起立に対して高い反応性を示したが、 $UCP1$ ホモ変異群ではみられなかった。本研究で対象とした遺伝子はまさに熱産生にかかわるタンパクをコードする遺伝子であり、その指標に変化が見られたことは意味深い。さらに $\beta 3AR$ と $UCP1$ の遺伝子変異を合わせ持つ人では体重減少が困難であるという臨床報告もある。二つの遺伝子変異の相乗効果が自律神経活動においても認められ、それが熱産生や交感神経負荷に対する反応性の低下として現われていることから、これらの遺伝子変異が肥満に結びつくことが強く示唆され、またその相互作用から肥満が多因子遺伝疾患であるという一面を強調する結果となっている。肥満候補遺伝子が自律神経活動に具体的にどのような影響を与えているかを検討した研究は非常に貴重なものであり、自律神経が肥満とどのような関係を持つかを探る上で、本研究の果たす役割は大きい。

この二つの遺伝子変異の調査時点では変異保有群の臨床像に問題は見られなかったが、現時点では代替作用が十分に働いていることで補われているものの、今後の加齢や環境の変化により代償作用が失われ、その影響が顕在化してくることは否定できない。さらなる追跡調査が行なえれば、本研究はより意義深いものとなるであろう。

申請者の研究は遺伝因子が肥満という表現型に至る経路の解明に貢献するもので、予防医学の観点からも、様々な肥満候補遺伝子の作用を考えることは重要であり、本研究は非常に有意義なものである。既存の医療機関レベルでは、若年健常人における予見的調査は被験者の募集において困難であり、一般学生に協力の得られやすい大学での研究として、特色ある群を対象とした研究内容である。環境、遺伝が複雑にからみ合う肥満の成因を解明することを目的とした本研究は、人間と環境の問題を総合的に考察するという人間・環境学専攻、自然・人間共生基礎論講座の目的に添ったものである。

よって本論文は博士（人間・環境学）の学位論文として価値あるものとして認める。また、平成15年1月24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。