

氏 名	まつもとたまき 松 本 珠 希
学位(専攻分野)	博士 (人間・環境学)
学位記番号	人 博 第 59 号
学位授与の日付	平成 11 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	Etiology of Human Obesity-The interrelationship among leptin, autonomic nervous system and the β_3 -adrenergic receptor in obese and non-obese young women-
	ヒト肥満成因メカニズムの探求 — 若年肥満・非肥満女性におけるレプチン・自立神経活動動態・ β_3 アドレナリン受容体の相互関係 —
	(主査)
論文調査委員	教授 家森幸男 教授 津田謹輔 助教授 森谷敏夫

論 文 内 容 の 要 旨

本学位申請論文は、現代社会において深刻な問題となっている「肥満」を研究対象として取り上げ、応用生理学的及び分子遺伝学的側面から、ヒトにおける肥満成因のメカニズムを探求することを試みたものである。本論文は、4章からなり、第1, 2章では肥満が食物摂取による交感神経活動の反応性と食事誘発性熱産生に及ぼす影響について検討した。第3, 4章では自律神経活動とその反応性に加え、肥満原因遺伝子であるレプチン及び β_3 アドレナリン受容体の遺伝子変異を決定し、自律神経活動、レプチンおよび β_3 アドレナリン受容体変異の相互関係を若年肥満・非肥満女性を対象に検討した。本研究で得られた結果の要旨は次のとおりである。

1. 本研究に先立ち、非肥満健康者を対象に薬理ブロック及び急性寒冷曝露実験を行い、自律神経機能が心拍変動パワースペクトル解析により非観血的に評価できうるのか否かを検証した。その結果、自律神経遮断剤投与後、心拍変動のパワーが完全に消失し、エネルギー代謝量も顕著に減少(-298kcal/day)することを認めた。さらに寒冷刺激に対し、特異的に反応する低周波数帯域が存在することを示し、エネルギー代謝調節に関与する交感神経活動が本実験で用いた心拍変動パワースペクトル解析により、弁別・定量が可能であることを証明した。
2. 第1章では、16名の若年肥満・非肥満女性を対象に混合食摂取前後の心拍変動パワースペクトル及びエネルギー代謝量を測定し、自律神経活動の食事誘発性熱産生に及ぼす影響を比較検討した。安静時の自律神経活動には肥満群と非肥満群の間に有意な差は認められなかった。食前・食後の自律神経活動を比較したところ、非肥満群では体温調節に関与する交感神経活動が顕著に増加したが、肥満群では有意な変化が認められなかった。また、食後の除脂肪体重当たりのエネルギー代謝量は、肥満群の方が非肥満群よりも低い傾向にあった。
3. 第2章では、年齢、身長、除脂肪体重に有意な差が認められない肥満・非肥満女性16名を対象に唐辛子の辛み成分であるカプサイシンの急性熱産生効果を比較し、肥満と自律神経活動との関係を再度検討した。その結果、肥満群では、カプサイシン含有食摂取後の交感神経活動とその反応性が有意に減少し、食事誘発性熱産生能力が顕著に低下していることが明らかとなった。このことから、熱産生刺激に対する交感神経機能の低下が肥満を惹起する一要因であることが示唆された。
4. 第3章では、安静時の自律神経活動動態、肥満原因遺伝子であるレプチンおよび β_3 アドレナリン受容体変異の相互関係を同一年齢の若年肥満・非肥満女性30名を対象に比較検討した。肥満群では、血中レプチン濃度が非肥満群に対して4倍以上高いにもかかわらず、安静時自律神経活動が同レベルであり、さらに単位レプチン当たりの交感神経活動(SNS Index/Leptin)が有意に減少していることを示した。 β_3 アドレナリン受容体ヘテロ遺伝子変異は、肥満群6名と非肥満群

2名に発見されたが、その発生頻度には両群間で有意な差が認められなかった。さらに遺伝子変異の有無により肥満群を2群に分け、 β_3 アドレナリン受容体遺伝子変異が体格因子、糖質・脂質代謝、自律神経活動動態、血中レプチン濃度に及ぼす影響を検討したが、両群間で有意な差が認められなかったことを報告している。

5. 第4章では、第1～3章で得られた結果を踏まえ、同一年齢の若年肥満・非肥満女性24名を対象に、安静時自律神経活動動態、レプチン感受性、及び寒冷曝露時の自律神経反応性を比較し、肥満がレプチンのエネルギー代謝調節機構に及ぼす影響を検討した。その結果、肥満群では、単位レプチン当たりの交感神経活動だけでなく、寒冷曝露時の自律神経活動、特に体温調節に関する交感神経活動の反応性が顕著に低下していることを明らかにした。これらの結果より、若年肥満女性で観察されたレプチン抵抗性は、交感神経のレプチン感受性の低下に起因する可能性が示唆された。また、血中レプチン濃度は食事や寒冷曝露等の一過性の熱産生刺激により変化しないことを考慮すると、本研究の肥満女性で認められた交感神経反応性の著しい減少は、レプチン抵抗性だけでなく、交感神経そのものの自体の機能低下と密接に関与していることが推察された。

以上、本論文で行われた一連の研究を通して、肥満者では熱産生刺激に対する交感神経反応性が著しく低下していることが明らかとなり、George Brayが提唱したMONA LISA (Most Obesityes kNown Are Low In Sympathetic Activity) 仮説がヒトにも適応しうる可能性が示唆された。レプチン及び β_3 アドレナリン受容体の生理的役割に関してはまだ不明な点が多く存在するが、本研究結果から1) 肥満群で見られるレプチン抵抗性は、レプチン受容体以降の経路、即ち交感神経のレプチンに対する感受性の低下に起因する可能性があること、2) 若年女性においては β_3 アドレナリン受容体遺伝子変異が肥満を惹起する主要因ではないことが推察された。

論文審査の結果の要旨

本学位申請論文は、ヒトにおける肥満成因のメカニズムを探求することを試みたものである。

近年、食習慣やライフスタイルの欧米化に伴い、糖尿病、高血圧、動脈硬化等の生活習慣病が急増し、重篤な危険因子である肥満の重要性が注目されている。肥満は結果的にはエネルギー摂取と消費のバランスの破綻により生じるのであるが、1994年のレプチンの発見を契機に、体脂肪を増減させる機構に遺伝的要因が密接に関与することが明らかになりつつある。

レプチンは、白色脂肪細胞に特異的に存在する肥満遺伝子から分泌されるホルモンで、視床下部に生体の脂肪蓄積状態を伝え、食欲を抑制する。また同時に交感神経を活性化し、 β_3 アドレナリン受容体を介してエネルギー消費量を増加させることにより脂肪の過剰蓄積を防ぐと考えられている。しかし、ヒトの肥満発生機序に関しては、肥満原因遺伝子及び自律神経の断片的な情報と動物実験の研究結果をもとに論議されているにすぎず、混乱をも招いている。申請者は、これらの先行研究の結果を踏まえ、内分泌代謝疾患を伴わず、身体組成のみが異なる同一年齢の健康な若年肥満・非肥満女性を対象にレプチン、自律神経活動及び β_3 アドレナリン受容体の相互関係を比較検討し、ヒト肥満の原因解明に取り組んだ。

本研究に先立ち、非肥満健康者を対象に、薬理ブロック及び急性寒冷曝露実験を行い、体温調節機構に関与する交感神経活動動態が心拍変動パワースペクトルにより非観血的に評価できることを明らかにした。そこで、申請者はこの測定法を用い、以下の一連の研究を行った。

第1章では、混合食摂取による自律神経活動動態の変化を検討し、肥満女性では食後、体温調節機構に関与する交感神経活動に有意な増加が認められないことを示した。

第2章では、唐辛子の辛み成分であるカプサイシンの急性熱産生効果を肥満・非肥満女性を対象に比較し、肥満と自律神経活動との関係を再度検討した。その結果、肥満女性ではカプサイシンによる交感神経活動の反応性が有意に減少しており、それに伴い食事誘発性熱産生能力も顕著に低下していることを明らかにした。

第3章では、安静時自律神経活動動態に加え、肥満原因遺伝子であるレプチンと β_3 アドレナリン受容体の遺伝子変異を決定し、それら3つの相互関係を若年肥満・非肥満女性を対象に比較検討した。肥満群では、血中レプチン濃度が4倍以上高いにもかかわらず、安静時自律神経活動が非肥満群と同レベルであり、さらに単位レプチン当たりの交感神経活動 (SNS Index/Leptin) が有意に減少していることを示した。 β_3 アドレナリン受容体ヘテロ遺伝子変異は、8名の被験者で発見されたが、体格因子、血中レプチン濃度、自律神経活動動態等、すべての測定項目において遺伝子変異の影響が認められなかつ

たことを報告している。

第4章では、若年肥満・非肥満女性を対象に、安静時自律神経活動動態、レプチン感受性、及び寒冷曝露時の自律神経反応性を比較し、肥満がレプチンのエネルギー代謝調節機構に及ぼす影響を検討した。その結果、肥満群では、単位レプチン当たりの交感神経活動だけでなく、寒冷曝露時の自律神経活動、特に体温調節に関する交感神経活動の反応性が顕著に低下していることを明らかにした。

以上、本論文は、肥満者では熱産生刺激に対する交感神経反応性が著しく低下していることを示し、George Brayが提唱したMONA LISA (Most Obesities kNown Are Low In Sympathetic ActiVity) 仮説がヒトにも適応しうることを明らかにした。レプチン及び β_3 アドレナリン受容体の生理的役割に関してはまだ不明な点が多く存在するが、本研究結果から1) 肥満群で見られるレプチン抵抗性は、レプチン受容体以降の経路、即ち交感神経のレプチンに対する感受性の低下に起因する可能性があること、2) 若年女性においては β_3 アドレナリン受容体遺伝子変異が肥満を惹起する主要因ではないことが推察された。

最近の疫学調査によると、我が国においても肥満の発生率が急増しており、その影響は幼児・学齢期の子供にまで蔓延し、多数の生活習慣病予備軍を生み出しているという。肥満原因遺伝子と自律神経活動との相互関係を検討した本研究の成果は、多くの謎に包まれていた「肥満」という病態の解明に貢献し、21世紀における生活習慣病の防止・予防対策に大いに役立ち、また今後の肥満研究に大きな影響を及ぼすものと期待できる。成果の一部は、高い評価を受け、国際学術雑誌の掲載が決定している。

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認める。平成11年1月27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。