

氏 名	みや 脇 たか し 宮 脇 尚 志
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2466 号
学位授与の日付	平 成 14 年 3 月 25 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	医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻
学位論文題目	Clinical Implications of Leptin and Its Potential Humoral Regulators in Long-term Low Calorie Diet Therapy for Obese Humans (肥満者に対する長期間低カロリー療法におけるレプチン及びその関連液性 因子についての臨床的考察)
論文調査委員	(主 査) 教 授 清 野 裕 教 授 千 葉 勉 教 授 中 尾 一 和

論 文 内 容 の 要 旨

肥満症の代表的な治療法である低カロリー療法（半飢餓療法）（Low calorie diet therapy; LCD）では、カロリー制限に伴い生体に様々な代謝動態の変化が生じる。また、治療中の空腹感や治療後の体重の再増加により治療効果が十分に得られない場合が少なくない。生体の栄養状態を感受して脂肪組織から分泌されるホルモン、レプチンは、強力な摂食抑制作用とエネルギー消費亢進作用を有するが、肥満者の大部分は高レプチン血症を呈しておりレプチン抵抗性が生じていると考えられている。低カロリー療法におけるレプチンの意義については未解明の部分が多いことから、本研究では4週間の低カロリー療法により肥満者を半飢餓状態とし、その経過における血中レプチンと種々のホルモンや糖脂質代謝との関係を検討し、肥満症の病態や治療におけるレプチンの臨床的意義を考察した。

男性10名、女性10名からなる単純性肥満患者を二群に分け、一方には800kcal/日の低カロリー療法を、他方には1200kcal/日の減食療法（Balanced deficit diet therapy; BDD）を4週間行い、治療経過中における血中レプチン、体格指数（Body mass index; BMI）、体脂肪率、血糖、インスリン、遊離脂肪酸、中性脂肪、トリヨードサイロニン（T3）を測定した。

低カロリー療法群では、BMIが $35 \pm 2(\text{kg}/\text{m}^2)$ から $33 \pm 2(\text{kg}/\text{m}^2)$ （ $P=0.01$ ）に減少したのに伴い、血中レプチンは $46 \pm 15(\text{ng}/\text{ml})$ から $13 \pm 4(\text{ng}/\text{ml})$ へと著明に低下した。体脂肪率に対する血中レプチンの減少率は、体脂肪率と血中レプチンとの関係を示す回帰直線から予測される減少率を大きく上回っていた。また、血中レプチンの低下は治療初期の1週間において著明で治療前値の41%にまで低下を示し、単位BMIあたりの血中レプチンの低下率（ $40 \pm 3\%$ ）も治療初期の1週間に最大値を示したが、その後3週間の低下率（ $29 \pm 2\%$ ）は緩徐であった。一方、減食療法群では、BMIが $32 \pm 2(\text{kg}/\text{m}^2)$ から $31 \pm 3(\text{kg}/\text{m}^2)$ に低下したが（ $P=0.01$ ）、血中レプチン（ $15 \pm 4(\text{ng}/\text{ml}) \rightarrow 13 \pm 3(\text{ng}/\text{ml})$ ）（ $P=0.08$ ）や単位BMIあたりの血中レプチンの低下率には治療前後で有意な差を認めなかった（ $P=0.27$ ）。低カロリー療法群では、インスリン、T3は治療初期の1週間に著明な低下を示し遊離脂肪酸は有意に上昇したが（ $P=0.01$ ）、減食療法群ではいずれの値も治療前後で有意な変化を認めなかった。低カロリー療法群の週毎の血中レプチン濃度は、インスリン（ $r=0.59$ ）やT3（ $r=0.79$ ）と強く相関し、重回帰分析により時間経過やBMIによる補正をしてもT3は血中レプチンとの強い相関を認めた（ $r=0.93$ ）。

以上のことより、低カロリー療法では血中レプチンの減少率がBMIや体脂肪率の低下から予測される値よりもはるかに大量かつ急峻に低下することが明らかとなり、レプチンが末梢のエネルギー代謝状態を鋭敏に反映する指標として有用であることが示唆された。半飢餓というストレス状態下にインスリンやT3と共にレプチンが急峻に低下することはエネルギー不足に対する生体の適応反応の一つであると考えられ、飢餓に対するストレス調節ホルモンとしてのレプチンの新しい意義が示唆された。

従って、低カロリー療法経過中にレプチンを投与することにより、レプチンの急激な低下に伴って生じる摂食抑制作用の減弱やエネルギー消費作用の低下を防御し、治療中の空腹感や治療後の体重の再増加を予防できる可能性が示唆され、新し

い治療法への発展が期待された。

論文審査の結果の要旨

脂肪組織から分泌されるホルモンであるレプチンは強力な摂食抑制作用とエネルギー消費亢進作用を有する。本研究では肥満者を長期間の半飢餓状態とし、その経過においてレプチンと種々のホルモンや糖脂質代謝との関係を検討し、肥満症の病態や治療におけるレプチンの臨床的意義を考察した。

単純性肥満疾患患者群に対して800kcal/日の低カロリー療法を4週間行った結果、血中レプチンの減少率がBMIや体脂肪率の低下から予測される値よりもはるかに大きく且つ急峻であることが明らかとなり、レプチンが末梢のエネルギー代謝状態を鋭敏に反映する指標として有用であることが示唆された。半飢餓というストレス状態下にインスリンやT3と共にレプチンが大きく且つ急峻に低下したことはエネルギー不足に対する生体の適応反応の一つであると考えられ、飢餓時におけるレプチンの臨床的意義が示唆された。従って、低カロリー療法の経過中にレプチンを投与することにより、レプチンの急激な低下に伴って生じる摂食抑制作用の減弱やエネルギー消費作用の低下を防御し、治療中の空腹感の亢進や治療後の体重の再増加を予防できる可能性が示唆された。

以上の研究は、肥満症におけるレプチンの病態生理的意義の理解と新しい治療法への開発可能性について寄与するところが多い。従って本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は平成14年2月7日実施の論文内容とそれに関連した諮問を受け、合格と認められたものである。