

【 1 】

氏 名	阿 部 美 子
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	甲第618号
学位授与の日付	平成25年 9月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (小児科学)
学位論文題目	Prader-Willi症候群の脂肪分布の特徴と成長ホルモン治療の効果
論文審査委員	(主査) 教授 麻 生 好 正 (副査) 教授 菱 沼 昭 教授 松 野 健二郎

論 文 内 容 の 要 旨

【 背 景 】

Prader-Willi Syndrome (PWS) は、父親由来15番染色体q11-13 imprinting領域異常で起こる症候群で、加齢に伴い体脂肪量が劇的に増加することが特徴である。低身長に対し適応されている成長ホルモン (growth hormone : GH) 療法は、体組成も変化させるため、近年は過食による肥満が顕著化する前の乳幼児期から多くのPWS患者で投与が開始されている。また、肥満PWSは単純性肥満に比しインスリン抵抗性の改善や抗動脈硬化作用を有するアディポネクチンが高値であるため、心血管系疾患 (cardiovascular disease : CVD) の合併頻度が少ないといわれている。

【 目 的 】

PWSではこれまでにGH投与の有無や、成人肥満PWSと単純性肥満との比較等においては内臓脂肪 (visceral adipose tissue : VAT)、皮下脂肪 (subcutaneous adipose tissue : SAT) を区別して直接測定した報告はあるものの、全年齢層で脂肪分布を解析した報告はない。今回我々は、成人肥満者だけでなく若年者や非肥満者、GH非投与者も含めたPWS患者の1) 脂肪分布の特徴、2) GHの脂肪分布に及ぼす影響、3) アディポサイトカインと脂肪分布の関連を検討するためVAT、SAT、VAT/SAT (V/S) を体脂肪計測ソフトで解析し、脂肪細胞から分泌されるアディポネクチンを測定した。

【対象と方法】

当院に通院中のPWS患者のうち計48人 (男性30人、女性18人、年齢中央値16歳 (6-39歳)、BMI中

中央値24.0kg/m² (14.0-58.7) を対象とした。検討時GH投与中の症例 (GH投与中群) は18人、過去に投与の既往がある症例 (GH投与歴あり群) は15人、投与の既往がない症例 (GH投与歴なし群) は15人であった。肥満の定義は肥満合併症のリスクが上昇するとされているBMI \geq 25kg/m²とし、内臓脂肪優位型肥満はV/S \geq 0.4とした。肥満群は22人 (年齢中央値22歳 (14-33歳)、BMI中央値32.1kg/m² (26.6-58.7)) であった。

1) 脂肪分布の特徴

臍高腹部CTを用いて体脂肪計測ソフト (FatScan[®] V5.0.3.0.0, East Japan Institute of Technology, Japan) によりVAT、SATを計測した。年齢でのVAT、SAT、V/Sの変化をGH投与状況別に「GH投与中」「GH投与歴あり」「GH投与歴なし」の3群にわけ表示した。また、肥満群の脂肪分布の特徴を検討した。

2) GHの脂肪分布に及ぼす影響

- i) GHの投与状況別3群間の症例数に偏りが少ない14~20歳の21人 (GH投与中5人、GH投与歴あり10人、GH投与歴なし6人) で、GH投与のVAT、SAT、V/Sへの影響を検討した。
- ii) GH中止前後での脂肪分布を経時的に追えた5人の中止前後のBMIと脂肪分布の変化について検討した。

3) アディポサイトカインと脂肪分布の関連

アディポネクチン値を増加させるチアゾリジン誘導体を内服中の3例を除外した45人 (年齢中央値16歳 (6-33歳)) で、脂肪分布とアディポネクチンの関係を検討した。また肥満群19人での脂肪分布とアディポネクチンの関係も検討した。

統計処理には統計解析ソフトウェアJMP9.0 for Windows, SAS institute Inc., USAを用いた。2群間の相関については単変量回帰で検討し、2群間の有意差はWilcoxon検定を行い、 $p < 0.05$ を有意とした。

【結 果】

1) 脂肪分布の特徴

VAT、SAT、V/Sは年齢と正の相関を示し ($r=0.69$, $p < 0.001$; $r=0.43$, $p < 0.05$; $r=0.56$, $p < 0.001$) 加齢と共に脂肪は蓄積した。「GH投与中群」においては、VATの蓄積は年齢増加にかかわらず30cm²以下だった。肥満群22例中内臓脂肪型肥満は5人であり、PWSの肥満は皮下脂肪優位型肥満が多かった。

2) GHの脂肪分布に及ぼす影響

- i) 「GH投与中群」は、「GH投与歴あり群」及び「GH投与歴なし群」に比して有意にVATが少なかった ($p < 0.05$, $p < 0.05$)。しかし、「GH投与歴あり群」「GH投与歴なし群」との間に有意差はなかった。
- ii) GH中止後、BMI、SAT、VATは増加する傾向があり、BMIの変化が少ない症例でもVATは増加した。

3) アディポサイトカインと脂肪分布の関連

PWS全体のアディポネクチン（中央値10.2 μ g/ml（2.2-35.6 μ g/ml））はVAT、SATと強い負の相関（ $r=-0.50$ $p<0.001$ 、 $r=-0.54$ $p<0.001$ ）を示した。肥満群におけるアディポネクチンの中央値は6.8 μ g/ml（2.2-19.6 μ g/ml）でそのうち正常値以下（ $\leq 4\mu$ g/ml）は2人だった。アディポネクチン濃度はVAT、SAT、V/Sのいずれとも統計的に有意な相関は示さなかったが、VATとの相関係数は高く、VATが少ない程アディポネクチンは高い傾向があった。

【考 察】

PWSは、乳児期は筋緊張低下、哺乳不良のため痩せである。幼児期から過食が出現し、思春期以降は糖尿病等の肥満合併症が問題となる。年齢により劇的に体型が変化する疾患であるが、全年齢で体脂肪分布を示した報告はない。今回の検討で、SATは年齢とともに著増していくが、VATはSATと違い、GH投与期間中は少なく、GH投与が中止される思春期以降に増加していく事が示された。GHの関与を検討する目的で「GH投与中」「GH投与歴あり」「GH投与歴なし」の3群が含まれる年齢層で脂肪分布を比較すると、VATはGH投与中の群で有意差を持って少なかった。一方GH治療の既往の有無では差がなかった事から、GH投与により増加が抑制されたVATが、投与中止とともに急激に蓄積していくと思われた。

また、PWS肥満群には高度肥満例が多いにも関わらず、いわゆるメタボリック症候群を惹起しやすい内臓脂肪優位型の肥満は少なかった。肥満群にはGH投与中の症例は含まれておらず、GH投与の影響によらないPWSの自然歴においても、相対的にVATは少ないと考えられた。この理由は不明であるが、内臓脂肪の蓄積に関与する、コルチゾールや炎症性サイトカインの分泌や作用が、PWSでは健常者とは異なっている可能性が推測された。

インスリン抵抗性を是正するアディポネクチンは、PWS肥満群では高値に保たれていた。VATが多い方がアディポネクチンは低値の傾向にある事、さらに正常値以下を示した2例は内臓脂肪優位型肥満であったことから、インスリン抵抗性に対し、より有利な体内環境を保つためには、内臓脂肪を低く保ち、アディポネクチン分泌を保持する事が重要と思われた。

【結 論】

PWSにおいて、加齢とともに脂肪は著明に蓄積し、GH投与中はVATの蓄積は抑えられていたが投与中止とともに蓄積していくことが示された。肥満PWSの脂肪分布は皮下脂肪優位型でアディポネクチン値は高かった。今後成人PWSでの体脂肪分布を良好に保持するためにはGH投与の継続が有効であると考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

Prader-Willi症候群（PWS）は、乳幼児期には筋緊張低下による哺乳力障害により痩せているが、幼児期以降は高度肥満となり、成長に伴い体脂肪量が劇的に増加する疾患である。また、近年PWSでは成長ホルモン（growth hormone：GH）療法が体組成改善を目的として導入されている。申請論文では、6-39歳のPWS患者48人において、内臓脂肪（visceral adipose tissue：VAT）、皮下脂肪

(subcutaneous adipose tissue : SAT)、VAT/SAT (V/S) を体脂肪測定ソフト (Fat Scan[®]) で解析し、脂肪分布と年齢の関係およびGH療法の脂肪分布への影響について後方視的に検討している。また、脂肪細胞から分泌されるアディポネクチンを測定した。

結果、SATはGH投与中も年齢と共に増加していたが、VATは GH投与中群では有意に増加が抑えられており、GHの投与を終了した思春期以降に増加することが明らかにされた。また、GHが投与された肥満群22人中、内臓脂肪型肥満は5人で、皮下脂肪型肥満が多いことを報告している。アディポネクチンはVATおよびSATと負の相関を示したが、肥満PWS群において、正常値以下を示したのは2人のみだった。これらの結果から、GH治療を受けているPWSでは皮下脂肪優位型肥満が多く、アディポネクチンは低値にならず、肥満に伴うインスリン抵抗性増加や心血管系病変が起りにくくなっている可能性が考えられた。今後、成人PWSで内臓脂肪型肥満に伴う合併症を予防するために、成人期にもGHを継続投与し、体脂肪分布を良好に保持することが必要と考えられた。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、全国から通院している豊富なPWS患者に対して、標準的な体脂肪計測ソフトであるFat Scanを用いてVAT、SATを測定し、脂肪分布状態を解析している。またGH投与の有無による群分けも妥当であり、症例数の偏りも少ない。客観的な統計解析が行われており本研究法は妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

PWSの脂肪分布解析については、過去に肥満PWSや成人PWSを対象とした解析は行われているが、若年者や非肥満者、GH非投与者も含めて解析した報告はない。また、GH療法中止後の体組成の変化を追跡した報告はない。申請論文では豊富なPWS症例の脂肪分布を解析することで、全年齢層のPWSにおける分布の特徴を解析した。また、GH投与中止とともにVATが増加することを初めて報告した論文であり、成人PWSにおいてもGH療法の継続が望ましい根拠を明らかにした。この点において本研究は新奇性・独創性に優れている。

【結論の妥当性】

申請論文では、多数の症例を確立された体脂肪計測ソフトと統計解析を用いて解析し、PWS全年齢層での脂肪分布の特徴やGH治療が分布に及ぼす影響を明らかにしている。そこから得られた結論は、論理的に矛盾するものではなく、また、脂質代謝、遺伝など関連領域における知見を踏まえても妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

申請論文では全年齢層のPWSにおける分布の特徴を解析し、GH治療が脂肪分布に及ぼす影響について検討することで、GH投与中止とともに脂肪蓄積が増加することを初めて報告した。これは今後、PWSのGH療法の適応を広げる大変意義深い研究と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、脂質代謝や臨床遺伝学の基礎を学び理解した上で、研究計画を立案し、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の学会誌への掲載が承認されており、申請

者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士（医学）の学位授与に相応しいと判定した。

（主論文公表誌）

日本小児科学会雑誌

117 : 740-746, 2013