

# 男子高校生における血清レプチン濃度と体重・ 血圧・インスリン・血液生化学データとの関連

広瀬 寛\* 小口 修司\*\* 竹下 栄子\*\*  
荒井 綾子\* 森 正明\* 辻岡三南子\*  
和井内英樹\* 河邊 博史\* 齊藤 郁夫\*

肥満とは、身体における脂肪組織（体脂肪）が過剰に蓄積した状態と定義され<sup>1)</sup>、摂取カロリーと消費エネルギーのバランスの破綻により生じる。西欧諸国同様、我が国においても肥満は増加傾向にあり、その病態は糖尿病（NIDDM）・高血圧・高脂血症・動脈硬化症・乳癌などと密接に関連し、成人病の予防・治療との関係で大きな健康問題・社会問題になっている。その病態解明への足掛かりとして 1994 年 12 月に Zhang ら<sup>2)</sup>は、遺伝性肥満モデル動物である *ob/ob* マウスを用いてポジショナルクローニング法により原因遺伝子をつきとめた。その肥満 (*ob*) 遺伝子がつくる蛋白質は、ギリシャ語で“痩せ”を意味する“leptos”から leptin (レプチン) と命名された<sup>3)</sup>。その後の研究により、レプチンは脂肪組織にだけ発現し、分泌されて視床下部に働き食欲抑制やエネルギー消費増大に関与することが判明した<sup>3-7)</sup>。

*ob/ob* マウスでは、その *ob* 遺伝子の異常（ナンセンス変異）により正常なレプチンが作れないために<sup>2)</sup>、また同様の遺伝性肥満を呈する *db/db* マウス<sup>8,9)</sup>や *fa/fa* ラット<sup>10,11)</sup>ではレプチン受容体の異常のために、視床下部で食欲抑制が働かず著明な肥満を呈する<sup>12)</sup>ことが明らかになった。

成人において血中レプチン濃度は、肥満の程度（Body mass index: BMI や体脂肪率）と良

好な正の相関を示すことが既に報告されている<sup>13-15)</sup>。しかし、若年健常者での報告は未だない。本研究では、男子高校生における血清レプチン濃度と、体格、血圧、糖・脂質代謝、血液・生化学データ等との関連を検討することを目的とした。

## 対象と方法

男子高校生 366 名（年齢  $16.2 \pm 0.4$  才, BMI  $20.8 \pm 2.5$ ）を対象とし、身長・体重・血圧（SBP, DBP）・脈拍数を測定した。採血は午前中空腹時に施行し、末梢血液・血糖・血清脂質（TC, TG, HDL-C）・尿酸・クレアチニンを測定した。血清レプチン・インスリン（IRI）濃度は全例、RIA {各々 Linco 社, 栄研社キット<sup>16-18)</sup>}にて測定した。統計解析には、StatView 4.5-J（Abacus 社, 米国カリフォルニア州）を用いた。結果はすべて平均±標準偏差を示し、 $p < 0.05$  を統計学的に有意とした。

## 成績

表 1 に示す如く、男子高校生において血清レプチン ( $2.8 \pm 1.6$  ng/ml) は、体重 ( $r=0.48$ ), BMI ( $r=0.55$ ), IRI ( $r=0.46$ ) と強い正の相関を ( $p < 0.0001$ ), また年齢 ( $r=0.15$ ), SBP ( $r=0.21$ ), DBP ( $r=0.14$ ), 脈拍数 ( $r=0.19$ ), WBC ( $r=0.20$ ), RBC ( $r=0.17$ ), Hct ( $r=$

\* 慶應義塾大学保健管理センター

\*\* 慶應義塾大学病院中検内分泌

表 1 男子高校生 366 名における血清レプチン濃度と諸因子との単相関

		mean±S. D.	r	p
Age	( years )	16.2±0.4	0.147	0.0040
Height	( cm )	171.1±5.7	0.007	0.9007
Weight	( kg )	61.0±8.3	0.484	<0.0001
BMI	( kg/m <sup>2</sup> )	20.8±2.5	0.546	<0.0001
SBP	( mmHg )	122±12	0.209	<0.0001
DBP	( mmHg )	68±9	0.144	0.0056
Heart rate	( /min )	79±15	0.185	0.0004
WBC	( /μl )	6100±1500	0.199	0.0001
RBC	( 10 <sup>4</sup> /μl )	509±34	0.173	0.0008
Hemoglobin	( g/dl )	15.3±1.1	0.133	0.0106
Hematocrit	( % )	45.4±3.1	0.167	0.0012
Glucose	( mg/dl )	89±7	0.098	0.0602
Insulin	( μU/ml )	9.0±4.7	0.459	<0.0001
TC	( mg/dl )	166±27	0.157	0.0025
TG	( mg/dl )	67±37	0.202	<0.0001
HDL-C	( mg/dl )	58±14	-0.162	0.0018
LDL-C	( mg/dl )	95±24	0.209	<0.0001
Uric acid	( mg/dl )	5.8±1.0	0.204	<0.0001
Creatinine	( mg/dl )	1.0±0.1	-0.001	0.9835

r = 相関係数, p = 危険率, BMI = body mass index

0.17), TC (r=0.16), TG (r=0.20), HDL-C (r=-0.16), LDL-C (r=0.21), 尿酸 (r=0.20) と相関を認めた (p<0.01)。これら諸因子を独立変数としたステップワイズ多重回帰分析では, BMI (F 値=108.7)・IRI (F 値=57.2)・WBC (F 値=5.9) が採用された。図 1 にそれぞれの散布図を示す。

### 考 察

近年の分子生物学を加えた研究の進歩により, 脂肪細胞は単なるエネルギーの貯蔵だけでなく, 種々の生理活性物質を合成・分泌する場であることが明らかとなった<sup>19)</sup>。本研究では, 我が国の男子高校生の血清レプチン濃度と諸因子との関連を検討したが, 成人での報告<sup>18-15)</sup>と同様に BMI やインスリン濃度と強い正の相関を示した。現在, 慶應義塾大学病院中検内分泌の協力により, 成人病健診の際の血中

レプチン濃度を同じ Linco 社のキットで測定中なので, その結果により成人と若年者の直接比較が可能となる。また, 女性では体脂肪率を合わせても血中レプチン濃度は男性の約 2 倍であるとの報告もある<sup>15)</sup>。性ホルモンが関与している可能性があり, 当施設でも今回の男子高校生に加えて女子高校生での検討も興味深く思われる。

インスリン<sup>20-22)</sup>と同様, 糖質ステロイドも *in vitro*<sup>20-22)</sup> および *in vivo*<sup>23)</sup> の実験でレプチンの発現を増加させることが報告されている。本研究で, 弱いながらも血中レプチン濃度と相関が認められた項目を上げると, 血圧, WBC, RBC, Hct, TC, TG 等があり, コルチゾールの関与も否定できない。今後の検討課題と考えられる。

最近, レプチンが *in vitro* でインスリン抵抗性に関与するという報告がなされたが<sup>24)</sup>, 相反する Data もあり (Koyama, Unger ら, 投稿中), また臨床研究でも現在までのところ糖尿

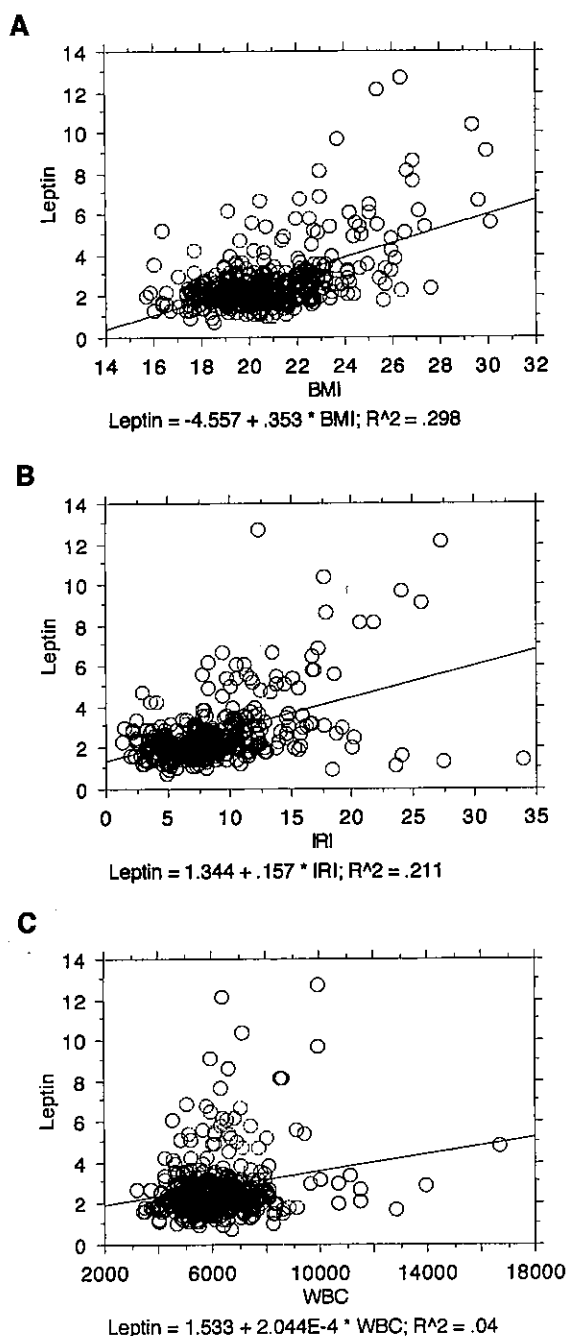


図1 男子高校生 366 名における血清レプチン濃度 (各段 Y 軸, ng/ml) と, Body mass index (上段 X 軸,  $kg/m^2$ ), 血清インスリン濃度 (中段 X 軸,  $\mu U/ml$ ), 末梢血白血球数 (下段 X 軸,  $1/\mu l$ ) との関連

病との関連は否定的である<sup>25)</sup>。インスリン抵抗性改善薬であるチアゾリジンジオン系の薬物は Peroxysome proliferator-activated receptor (PPAR)  $\gamma$  の活性化を介して<sup>26)</sup>, またエネルギー消費増大を来す  $\beta_3$ -アドレナリン受容体

( $\beta_3$ -AR) 刺激薬も<sup>27)</sup>, 動物実験でレプチンの発現を低下させることが報告されている。今後肥満の治療薬として, レプチン受容体刺激薬の開発が期待される。

同じくエネルギー消費増大を来す甲状腺ホルモンに関しては, 慶應病院内科外来で甲状腺機能亢進症・低下症・正常者 (治療後も含む) の女性 72 例で検討したが, 甲状腺ホルモン (free  $T_3$ , free  $T_4$ ) や TSH と血中レプチン濃度とは特に関連は認められなかった (広瀬ら, 未発表)。肥満は, 糖尿病や高血圧と同様, 多因子遺伝プラス環境因子が関与することが知られている。 $\beta_3$ -AR 64 番目のアミノ酸をトリプトファン (Trp) からアルギニン (Arg) へ変異させる遺伝子多型は肥満傾向をやや強め<sup>28,29)</sup>, 食事療法や運動療法による減量効果が少ないことが報告されている<sup>29)</sup>。著者らは, 三重県の地域住民健康診断および慶應病院糖尿病外来それぞれにおいて, アンジオテンシン変換酵素 (ACE) の I/D 遺伝子多型が BMI やインスリン濃度と (NIDDM 患者では CT による皮下脂肪面積やレプチン濃度とも) 関連する結果が得られた (各々, 本年 5 月の第 34 回日本糖尿病学会において発表予定)。このように,  $\beta_3$ -AR の Trp 64 Arg 変異や ACE の DD タイプは肥満 (やインスリン抵抗性) の危険因子の一つと考えられ, 体脂肪率や血清レプチン濃度の測定と併せて, 今後学生や教職員の生活指導に反映させる等の応用ができれば大変有意義であると考えられる。

## 総括

男子高校生における血清レプチン濃度と体重・血圧・インスリン・血液生化学データとの関連を検討した。

1) 血清レプチン濃度は, 体重 ( $r=0.48$ ),

- BMI ( $r=0.55$ ), インスリン濃度 ( $r=0.46$ ) と強い正の相関を示した ( $p<0.0001$ )。
- 2) また血清レプチン濃度は, 年齢, 血圧, 脈拍数, WBC, RBC, Hct, TC, TG, HDL-C, 尿酸値とも有意の相関を認めた ( $p<0.01$ )。
- 3) ステップワイズ多重回帰分析にて, BMI (F値=108.7)・インスリン濃度 (F値=57.2)・WBC (F値=5.9) との関係が有意であった。
- 4) 我が国の男子高校生において, 成人と同様に血中レプチン濃度と Body mass index, インスリン濃度との関連が示された。白血球数などとの関連についてはステロイドホルモンの関与も否定できず, 今後の検討課題であると考えられる。

#### 謝 辞

本論文の要旨は, 第70回日本内分泌学会(平成9年6月, 東京)において発表予定である。また, 本研究は平成8年度医学部研究奨励費の援助を受けた。

#### 文 献

- 1) 池田義男, 大野誠: 肥満の定義, 分類, 判定と肥満症の診断. 日本臨床 53 (特別号): 229-236, 1995
- 2) Zhang, Y., et al.: Positional cloning of the mouse *obese* gene and its human homologue. Nature, 372: 425-432, 1994
- 3) Halaas, J. L., et al.: Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the *obese* gene. Science, 269: 543-546, 1995
- 4) Pelleymounter, M. A., et al.: Effects of the *obese* gene product on body weight regulation in *ob/ob* mice. Science, 269: 540-543, 1995
- 5) Campfield, L. A., et al.: Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. Science, 269: 546-549, 1995
- 6) Weigle, D. S., et al.: Recombinant *ob* protein reduces feeding and body weight in the *ob/ob* mouse. J. Clin. Invest., 96: 2065-2070, 1995
- 7) Tartaglia, L. A., et al.: Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. Cell, 83: 1263-1271, 1995
- 8) Lee, G. H., et al.: Abnormal splicing of the leptin receptor in *diabetic* mice. Nature, 279: 632-635, 1996
- 9) Chen, H., et al.: Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in *db/db* mice. Cell, 84: 491-495, 1996
- 10) Phillips, M. S., et al.: Leptin receptor missense mutation in the *fatty* Zucker rat. Nature Genet., 13: 18-19, 1996
- 11) Iida, M., et al.: Phenotype-linked amino acid alteration in leptin receptor cDNA from Zucker fatty (*fa/fa*) rat. Biochem. Biophys. Res. Commun., 222: 19-26, 1996
- 12) Coleman, D. L.: Obese and diabetes: two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. Diabetologia, 14: 141-148, 1978
- 13) Maffei, M., et al.: Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and *ob* RNA in obese and weight-reduced subjects. Nat. Medicine, 1: 1155-1161, 1995
- 14) Considine, R. V., et al.: Serum leptin concentrations in normal weight and obese humans. N. Engl. J. Med., 334: 292-295, 1996
- 15) 細田公則, 小川佳宏, 中尾一和: *ob* 遺伝子. 最新医学, 51: 1544-1550, 1996
- 16) Hirose, H., et al.: Glucose-induced insulin secretion and  $\alpha_2$ -adrenergic receptor subtypes. J. Lab. Clin. Med., 121: 32-37, 1993
- 17) Hirose, H., et al.:  $\alpha$ - and  $\beta$ -cell function in obese Zucker rats (*fa/fa*): a study with the isolated perfused pancreas. Clin. Sci., 86: 311-316, 1994
- 18) Hirose, H., et al.: Effects of D-phenylalanine-derivative hypoglycemic agent A-4166 on pancreatic  $\alpha$ - and  $\beta$ -cells: comparative study with glibenclamide. Pharmacology, 50: 175-181, 1995
- 19) 船橋徹, 松沢佑次: Adipocytokine. 最新医学, 51: 1531-1543, 1996
- 20) Saladin, R., et al.: Transient increase in *obese* gene expression after food intake or insulin administration. Nature, 377: 527-529, 1995
- 21) Murakami, T., et al.: Dexamethasone regulates *obese* expression in isolated rat adipocytes. Biochem. Biophys. Res. Commun., 214: 1260-

- 1267, 1995
- 22) Wabitsch M., et al.: Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells. *Diabetes*, 45: 1435-1438, 1996
- 23) Vos, P.D., et al.: Induction of *ob* gene expression by corticosteroids is accompanied by body weight loss and reduced food intake. *J. Biol. Chem.*, 270: 15958-15961, 1995
- 24) Cohen, B., et al.: Modulation of insulin activities by leptin. *Science*, 274: 1185-1188, 1996
- 25) Stirling, B., et al.: Identification of microsatellite markers near the human *ob* gene and linkage studies in NIDDM-affected sib pairs. *Diabetes*, 44: 999-1001, 1995
- 26) Zhang, B., et al.: Down-regulation of the expression of the *obese* gene by an antidiabetic thiazolidinedione in Zucker diabetic fatty rats and *db/db* mice. *J. Biol. Chem.*, 271: 9455-9459, 1996
- 27) Gettys, T.W., et al.: The  $\beta_3$ -adrenergic receptor inhibits insulin-stimulated leptin secretion from isolated rat adipocytes. *Endocrinology*, 137: 4054-4057, 1996
- 28) Kadowaki, H., et al.: A mutation in the  $\beta_3$ -adrenergic receptor gene is associated with obesity and hyperinsulinemia in Japanese subjects. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 215: 555-560, 1995
- 29) Yoshida, T., et al.: Mutation of  $\beta_3$ -adrenergic receptor gene and response to treatment of obesity. *Lancet*, 346: 1433-1434, 1995