

第30回小児保健セミナー 小児の生活習慣病のすべて

# 小児肥満と遺伝

花 木 啓 一

## I. はじめに

わずかの食べ過ぎでも肥りやすい人とそうでない人がいることで判るように、小児肥満の原因には、過食(食べ過ぎ)だけでなく、運動不足を助長するような社会的環境や生活習慣、持って生まれた遺伝的素因が関係しているとされています(図1)。

本講演では、小児肥満の発症と関係のある遺伝的要因について、遺伝的負荷の小さい遺伝素因から、遺伝的負荷の大きい単一遺伝子病までを幅広く紹介し、小児肥満と遺伝の関連についての理解を深めることを目的といたします。

## II. 遺伝が肥満の発症にどのように関与しているのか

### 1. 遺伝素因として

「いわゆる遺伝病」は病気を引き起こす特定の(1

つの) 遺伝子の重大な異常により発症するのに対し、遺伝素因とは複数の遺伝子のわずかな異常の集積により、ある病気の発症率が高まるような体質的要因をさしています。日本語の「体質」はこのような文脈でよく使用される用語です。遺伝的素因があっても、実際に肥満が発症するかどうかは、生活習慣要因や環境要因の存在に大きく左右されるのが特徴です。

肥満児を診療していて気づくのは、家族内で肥満している人の割合が著しく高いことです。ただ、この家庭内の肥満の集積が、環境要因によるのか遺伝要因によるのかは議論的でした。1990年に行われた双生児間のBMI比較調査はこの問題に大きな方向性を与えました<sup>1)</sup>。この調査によると、同じ遺伝情報を持つ一卵性双生児は別々の家庭に育っていても互いのBMIには強い相関が見られましたが、二卵性双生児では通常の兄弟・姉妹間と同程度の相関でしかなかったので

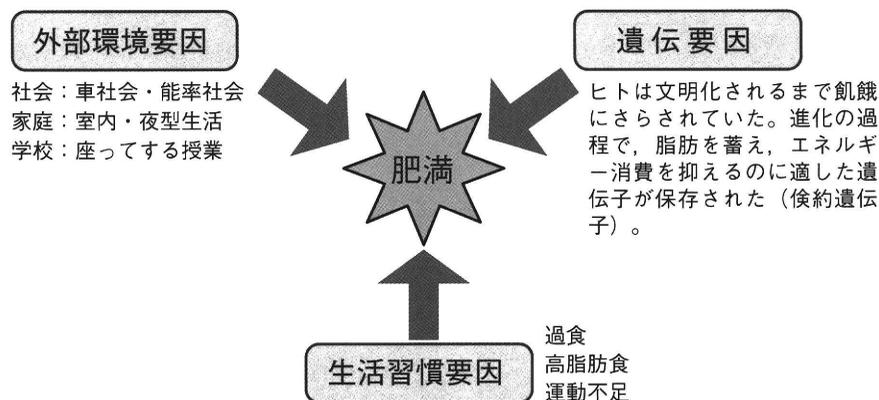


図1 肥満の3要因

肥満は、生活習慣・外部環境・遺伝の3要因が関与して発症する。

す(表1)。このことは、小児肥満の発症には、生活習慣や環境だけでなく遺伝素因が強く影響していることを示しています。

遺伝素因のもっとも代表的なものは、儉約遺伝子(thrifty gene)と呼ばれるものです。ヒトは文明化されるまでは一貫して飢餓にさらされてきましたので、生存に有利となる脂肪を蓄えエネルギー消費を減らす遺伝子多型が保存されていると考えられています。この遺伝素因に加えて、近年の急激な摂取エネルギー増加と運動不足の生活習慣の獲得により急激に肥満が増加しているものと考えられています。後述する Pima インディアンにみられる高頻度の肥満・糖尿病発症はその典型です。

2. 遺伝性肥満として

前述した肥満の遺伝素因の概念とは別に、疾患としての「遺伝性肥満」という概念が存在します。「肥満の発症が遺伝と密接に関連している」ときに遺伝性肥満という言葉が使われ、単一遺伝子の異常によって発症すると考えられています。遺伝性肥満と呼ばれる疾患の多くは、肥満以外の多彩な随伴症状を示し、症候群を形成しています。最近になって、これらの遺伝性肥満の多くで病因遺伝子が発見されてきましたが、その遺伝子異常がどのような機序で肥満発症に繋がるのかは依然として未解明です。

表1 双生児間のBMIの比較(相関係数)

	男		女	
	同居	別居	同居	別居
一卵性	0.74	0.70	0.66	0.66
二卵性	0.33	0.15	0.27	0.25

一卵性双生児間では、養育環境が異なっても高い相関を示す<sup>1)</sup>。

弱	肥満関連遺伝子の変異強	臨床症状	頻度	肥満
		多型	(-)	大多数
		(±)	多い	肥りやすい素因
		(±)~(+)		
		(+)~(++)	少ない	
	異常	(++)~(+++)	稀	遺伝性肥満

図2 肥満発症への遺伝の関与

一方、1994年のレプチン発見<sup>2)</sup>に端を発して、中枢を介した体脂肪量の調節機序が急速に明らかにされてきました。脂肪細胞から分泌されたレプチンが、視床下部の受容体に結合し、いくつかの伝達経路を経て、摂食抑制とエネルギー消費亢進へ働き体脂肪量を減少させる、というネガティブ・フィードバック系が提唱されたのです。このレプチン発見以後には、レプチン欠損症、メラノコルチン受容体異常症、など、この経路を構成する蛋白の異常に基づく肥満の存在が明らかにされ、これらもまた、遺伝性肥満または単一遺伝子肥満と呼ばれています。

III. 小児肥満と遺伝の関係

現状では、遺伝の肥満への関与について述べる際には、1) 肥満しやすい遺伝素因、2) 遺伝性肥満(単一遺伝子異常が肥満発症を説明しうるもの)、3) 遺伝性肥満(肥満発症機序が未解明のもの)、の3種に分けて論じる必要があります。以下では、この1)~3)に区分して述べます(図2)。

将来、肥満発症の分子機序が明らかにされれば2)と3)の区別はなくなり、肥満関連遺伝子の、1)軽度の機能低下(複数の多型)、2)高度の機能低下(単一遺伝子病)、に区分されることになります。

IV. 肥満しやすい遺伝素因

1. Pima インディアンとβ<sub>3</sub>アドレナリン受容体遺伝子多型

米国アリゾナ州に居住している Pima インディアンは、私たち日本人と同じモンゴロイド人種ですが、高頻度に肥満と糖尿病を発症することでその名を知られています。この集団では、政府からの食料援助を受けるようになった1950年代から肥満と糖尿病の発症率が高まり、成人の約90%が肥満で50%が糖尿病を呈しています<sup>3)</sup>。ところが、この同じ民族集団はメキシコにも居住していますが、米国の集団のような高頻度の肥満と糖尿病の発生は見られていません。

この集団では、脂肪細胞表面にあつて交感神経興奮を脂肪組織に伝達してエネルギー消費亢進に作用させるβ<sub>3</sub>アドレナリン受容体の遺伝子多型 Trp64Arg の頻度が、白人に比して著しく高いことが明らかになっています。この遺伝子変異を持つ個体は野生型のみを持つ個体に比べて、消費エネルギーが約66~69 kcal/day 少ないことが知られています<sup>4)</sup>。消費エネルギー

の少なくてすむ Pima インディアンは、飢餓の時代には生存に有利だったのですが、現代になって米国式生活を取り入れた集団では、過剰なエネルギー摂取により肥満を呈したものと考えられています。さらにこの集団では、膵インスリン分泌能が白人より弱いという遺伝的特徴を併せ持っていたため、高頻度の糖尿病発症に繋がったものと考えられています。実は、この遺伝子多型の頻度は、Pima インディアンに次いで私たち東洋人に高頻度で認められることも明らかになっています (表2)<sup>5,6)</sup>。

## 2. その他の肥満関連遺伝子多型

一方、肥満しやすい遺伝素因は  $\beta_3$  アドレナリン受容体だけではなく、それ以外の遺伝子の関与も重要だとする報告もあります。脱共益蛋白 (UCP), adiponectin, adiponectin 受容体, PPAR  $\gamma$ , PAI-1 など、摂食調節・エネルギー消費・脂肪細胞増殖に関わる遺伝子の多型と肥満発症との関連が指摘されています。今までのところ、候補に挙がっている遺伝子多型には、エネルギー消費調節系に関わる遺伝子が多いです。ただし、これらの多型の多くは、その遺伝子変異と肥満発症機序の繋がりが必ずしも明らかになっていないものも多いです。また、これらの遺伝子多型は単独で肥満を発症させるといよりも、その他の複数の遺伝子多型との相乗効果によって肥満の発症頻度を上昇させているものと考えられています。

もちろん、これらの遺伝子多型の存在だけが肥満発症の原因ではなく、過食・運動不足などの生活習慣要因の存在が発症には不可欠です。Pima インディアンにみられる高頻度の肥満・糖尿病発症に代表されるような、肥満しやすい遺伝素因と生活習慣要因の相乗効

果は、ハワイ日系人で肥満・糖尿病の頻度が高いという報告や、この30年間で本邦の小児肥満頻度が約3倍に増加した事実と軌を一にするものです。

## 3. メタボリックシンドロームと遺伝素因

近年、動脈硬化などの併発症を伴いやすい肥満をメタボリックシンドロームと表現して、早期からの治療介入を目指すようになってきました。肥満に繋がる遺伝子多型の中でも、このメタボリックシンドロームの発症頻度を高める遺伝子多型を特定することができれば、肥満者の中から治療介入が必要なものだけを効率よく抽出できます。さらに、2007年には、小児のメタボリックシンドローム診断基準が策定されましたが、若年期から成人期への長期間にわたる代謝異常を起こすこの群の遺伝子多型の特徴を明らかにすることができれば、より早期からの予防的介入が可能となります。

## V. 遺伝性肥満 (単一遺伝子異常が肥満発症を説明するもの)

レプチンの発見以後、生体の体脂肪量調節メカニズムがしだいに明らかとなってきました。それに引き続いて、このレプチンを介した体脂肪量調節系の中に、いくつかの単一遺伝子病が発見されました。これらは、遺伝性肥満の中で、その遺伝子異常で肥満発症機序を説明できる群です。

簡単にこの体脂肪量調節機序について概説します。脂肪細胞から分泌されたレプチンは血流によって視床下部へ到達し、弓状核にあるレプチン受容体と結合します。その情報は、メラノコルチン ( $\alpha$  MSH) をリガンドとしてメラノコルチン受容体 (MC 4 R など) に伝達され、摂食抑制と消費エネルギー増加の末梢作用として働きます。レプチンの刺激は同時に、摂食亢進に働くニューロペプチド Y (NPY) /AGRP ニューロンの活動を抑制します。一方、胃から分泌されるグレリンは、NPY/AGRP ニューロンを刺激し、NPY 刺激の増加と AGRP によるメラノコルチン阻害により、摂食を亢進させます。このレプチンによる視床下部を介した体脂肪量調節機構 (レプチン-POMC-MC 4 R 系) には、現在までにいくつかの遺伝子異常による肥満が発見されています (表3)。

## 1. レプチン欠損症 (常染色体劣性)

1997年に Montague ら<sup>7)</sup>により最初に報告されまし

表2 消費エネルギー低下と関連する  $\beta_3$ -アドレナリン受容体変異の頻度

	Arg64アレル頻度
日本人	
一般成人	0.16
2型 DM	0.20
BMI > 28.6 成人 男	0.27
女	0.35
小児肥満	0.16*
Pima インディアン	0.31
アフリカ系米国人	0.12
ヨーロッパ系米国人	0.08

\*: 6) Kinoshita T, Hanaki K, et al. Ped Internat 2007.

表3 レプチン-メラノコルチン系の単一遺伝子異常と肥満

蛋白	遺伝子	症状・特徴	遺伝形式
レプチン	LEP	乳幼児期発症の肥満 視床下部性腺機能低下	AR
レプチン受容体	LEPR	乳幼児期発症の肥満 視床下部性腺機能低下	AR
プロオピオメラノコルチン	POMC	乳幼児期発症の肥満 副腎不全, 赤毛	AR, AD
プロホルモンコンバーターゼ1	PC1	乳幼児期発症の肥満 高プロインスリン血症	AR
メラノコルチン4受容体	MC4R	乳幼児期発症の肥満 高身長, 思春期正常 (単純性肥満の特徴)	AD, AR

た。パキスタン人の家系に、8歳女兒(86kg)と2歳男児(29kg)の従兄弟の著しい肥満を呈する症例を見い出しました。生下時体重は正常でしたが、乳児期から著しい過食と肥満を呈しました。肥満にもかかわらず血中レプチン濃度は著しい低値でした。レプチン遺伝子の解析では、一塩基欠失によるフレームシフト変異をホモで持つことが証明されました。この症例に遺伝子組み換えレプチンを投与することにより明白な体重減少が得られました。一方、トルコで発見された22歳男性の症例では、obマウスで予想されていたように、続発性性腺機能低下症を呈しており、レプチンの性腺機能調節への関与がヒトでも証明されました。

## 2. レプチン受容体異常症(常染色体劣性)

1998年にClementら<sup>8)</sup>により報告されました。北アフリカの血族婚のある家系で発見され、発端者となる19歳女性では、レプチン受容体蛋白のエクソン16以降(膜貫通, 細胞内ドメイン)を欠失することが示されました。生下時体重は正常でしたが、乳児期早期から急激に体重が増加し、続発性性腺機能低下症を呈しました。血中レプチン値は300~700ng/mlと著しい高値でした。

## 3. メラノコルチン異常症(常染色体劣性, 優性)

1998年に, Krudeら<sup>9)</sup>により, 本邦では1999年に服部・鬼形らにより報告されました。ACTH, MSH, endorphinの前駆蛋白である, pro-opiomelanocortin(POMC)の遺伝子異常により, MC4Rのリガンド

となる $\alpha$  MSHの欠乏を生じ過食を呈します。幼児期からの著しい食欲亢進と高度肥満を呈します。同時に, POMCから生成されるACTHの欠損のため副腎不全を, MSH欠損のためメラノサイトの活性が低下し赤毛を呈します。

## 4. プロホルモン変換酵素欠損症(常染色体劣性)

1997年にJacksonら<sup>10)</sup>により報告されました。prohormone convertase 1遺伝子異常により, POMC, プロインスリンなどの分解(プロセッシング)が抑制され, ACTH, MSH, インスリンの分泌が障害されます。幼児期からの著しい食欲亢進と高度肥満, 耐糖能異常を呈します。

## 5. メラノコルチン4, メラノコルチン3(MC4R, MC3R)受容体異常症(常染色体劣性, 優性)

1998年に, Yeo<sup>11)</sup>らとVaisse<sup>12)</sup>らにより独立してメラノコルチン4受容体異常症が報告されました。この変異はヘテロの異常でも過食・肥満の表現形を示すことが特徴とされます。発端者(ヘテロ)では, 生後4か月から過食と肥満が始まりましたが, 前述した遺伝子異常による肥満で見られるような肥満以外の随伴症状を欠いています。幼児期からの著しい食欲亢進と高度肥満, 高身長を示すことが特徴で, 肥満のほとんどを占めるいわゆる単純性肥満の臨床像と相違ないとされています。Fallooquiらの報告によれば, Caucasianでは高度肥満者の5%にMC4R遺伝子異常を認めましたが, 本邦での報告は稀です。

## 6. その他の, レプチン/グレリン系での異常

メラノコルチン4受容体異常症の表現型が単純性肥満のそれと類似していたため, メラノコルチン4受容体以後の情報伝達系の異常による肥満が想定されていますが, 未発見です。

## VI. 遺伝性肥満(肥満発症機序が未解明のもの)

ここでは, 肥満発症に遺伝が影響していることは明白ですが責任遺伝子が明らかでないか, 同定されていてもそれによる肥満発症機序が未解明なもの, について述べます。従来から, 遺伝性肥満として, およそ25種が知られています。肥満に随伴する多様な臨床症状を含めて, それぞれ症候群を形成しています。そのほとんどは病因遺伝子が判明している単一遺伝子疾患で

す。多くは乳幼児期から肥満を発症します。そのなかで代表的な以下の3つの症候群について述べます。

### 1. Prader-Willi 症候群

乳児期の筋緊張低下, 精神発達遅滞, 低身長, 肥満, 性腺機能低下症などの特徴的な徴候を示します。この表現形は, maternal imprinting を受ける遺伝子である PWS (15q11-13) の父性遺伝子発現の欠如によってもたらされます。

### 2. Bardet-Biedl 症候群

常染色体劣性の遺伝形式をとり, 肥満, 精神発達遅延, 性腺機能低下, 多指, 網膜色素変性, 腎奇形を示します。病因遺伝子として 3p13-p12 (BBS3), 11q13 (BBS1), 15q22.3-q23 (BBS4), 16q21 (BBS2), 2q31 (BBS5) が見つかっています。

### 3. Alström 症候群

Bardet-Biedl 症候群と類似していて知能低下・多指を伴わない Alström 症候群では, 2002年に 2p13に位置する ALMS1 が本症の原因遺伝子であることが判明しました<sup>13)</sup>。Alström 症候群は常染色体劣性遺伝形式をとり, 網膜色素変性, 聴力障害, 糖尿病, 腎障害などの多彩な臨床症状を呈します。典型的な臨床像は, 乳児期からの羞明・眼振と学童期にかけての視力障害, 幼児期の肥満, 学童期のインスリン抵抗性糖尿病, 腎尿細管機能障害, 脂肪肝があげられます。インスリン抵抗性のために著明な acanthosis nigricans を認めます。Bardet-Biedl 症候群とよく似ていますが, 多指症・知能障害を欠くことが特徴です。

これらの遺伝性肥満では, 責任遺伝子に同定されている遺伝子異常と肥満発症機序・臨床症状発現機序の関連が明らかではありません。単一遺伝子異常とこれらの臨床症状の関連が明らかになれば, 新たな体脂肪量調節機序と肥満発症機序の解明に繋がるものと思われます。

## Ⅶ. 遺伝が関与する小児肥満の治療方針

前段で遺伝素因と遺伝性肥満を区別したことで明らかかなように, 遺伝が肥満発症に関与する程度はさまざまです。しかし現在の医学では, 遺伝の関与の大きい肥満でも少ない肥満でも, その治療の基本は減食療法・運動療法・心理療法であることには変わりありません。

ただ, 一般的には遺伝の関与の大きい肥満では治療抵抗性のことが多いので, 上記に加えて薬物療法を追加することもあります。

一方, 肥満発症機序が解明されている場合には, 病因遺伝子の機能に基づいた治療方法を採用することができます。例えば, MC4R の異常では摂食抑制の破綻から過食を呈するので, 食欲調節剤の投与や食物繊維によって満腹感を得るなどして, 空腹感を指標にした肥満治療計画を立てるべきです。また, 例えば  $\beta_3$  アドレナリン受容体の異常では消費エネルギーの低下により基礎代謝率が低下するので, 運動などによりエネルギー消費の多い赤筋組織重量を増やすことにより, 基礎代謝率を増やす方向を目指すべきです(思春期以後)。

現在では, 遺伝が関与する肥満の中で遺伝子の機能と肥満発症の関連が解明されているのは一部にすぎないのですが, 近い将来はそれぞれの遺伝子の機能と肥満の関連が明らかになって, 障害されている遺伝子の機能に基づいた肥満の治療が行われる時代が到来するものと考えられています。

## Ⅷ. 最後 に

本講演では, 遺伝子から見た小児肥満, 小児メタボリックシンドロームについて概説しました。今まで述べたように, 肥満の発症要因として, 遺伝要因は, 環境要因, 生活習慣要因とともに大きな部分を占めています。とりわけ, 当時の厚労省が成人病という行政用語を生活習慣病へ変更してからは, 「肥満はすべて生活習慣によって起きる」との誤解が生じやすい状態です。子どもの健康問題に携わる私たちは, より良い生活習慣への指導を行いながらも, この種の誤解に繋がらないような注意と啓発が必要です。

一方, 「遺伝ですべてが決まってしまうのだ」という誤解も防がなければなりません。子宮内での低栄養環境が出生後の遺伝子発現に影響を与えて, 成人後に肥満や糖尿病を増やす, という Barker 仮説<sup>14)</sup>にみるように, 遺伝子だけですべてが決まるわけではありません。遺伝要因に加え, 生活習慣要因, 環境要因が肥満の発症には関与していることを, 今一度, 再確認して, この講演を終えたいと思います。

## 文 献

- 1) Stunkard AJ, Harris JR, Pedersen NL, et al. The body-mass index of twins who have been reared apart. *N Engl J Med* 1990 ; 24 : 322 (21) : 1483-1487.
- 2) Zhang Y, Proenca R, Friedman JM, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994 ; 372 (6505) : 425-432.
- 3) Savage PJ, Bennett PH, Miller M, et al. High prevalence of diabetes in young Pima Indians : evidence of phenotypic variation in a genetically isolated population. *Diabetes* 1979 Oct ; 28 (10) : 937-942.
- 4) Walston J, Andersen RE, Seibert M, et al. Arg64 beta (3) —Adrenoceptor Variant and the Components of Energy Expenditure. *Obes Res* 2003 ; 11 (4) : 509-511.
- 5) 李 廷秀.  $\beta_3$  アドレナリン受容体遺伝子多型. 高脂血症. *日本臨牀* 2001 ; 59 (suppl.) : 785-789.
- 6) Kinoshita T, Hanaki K, et al. Variation analysis of  $\beta_3$ -adrenergic receptor and melanocortin-4 receptor genes in childhood obesity. *Ped Internat* 2007 ; 49 : 1-5.
- 7) Montague CT, Farooqi IS, O' Rahilly S, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997 ; 26 : 387 (6636) : 903-908.
- 8) Clement K, Vaisse C, Guy-Grand B, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998 ; 26 : 392 (6674) : 398-401.
- 9) Krude H, Biebermann H, Gruters A, et al. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet* 1998 ; 19 (2) : 155-157.
- 10) Jackson RS, Creemers JW, O' Rahilly S, et al. Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene. *Nat Genet* 1997 ; 16 (3) : 303-306.
- 11) Yeo GS, Farooqi IS, O' Rahilly S, et al. A frameshift mutation in MC4R associated with dominantly inherited human obesity. *Nat Genet* 1998 ; 20 (2) : 111-112.
- 12) Vaisse C, Clement K, Froguel P, et al. A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity. *Nat Genet* 1998 ; 20 (2) : 113-114.
- 13) Hearn T, Renforth GL, Wilson DI, et al. Mutation of ALMS1, a large gene with a tandem repeat encoding 47 amino acids, causes Alstrom syndrome. *Nat Genet* 2002 ; 31 (1) : 79-83.
- 14) Hales CN, Barker DJ, Winter PD, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991 ; 26 : 303 (6809) : 1019-1022.