

学位論文要旨

(Summary of the Doctoral Dissertation)

学位論文題目 (Dissertation Title)	生活習慣及び遺伝要因が小児期の肥満に及ぼす影響 (The effect of lifestyle and genetic factor on obesity in childhood)
氏名(Name)	木村 圭子 (旧姓 篠崎)

本研究では、小児期(幼児期、学童期、青年期)の生活習慣、遺伝要因と肥満との関連を調査し、肥満予防のための公衆衛生的アプローチを検討した。食物繊維摂取が学童期の子どもの肥満および血圧、血中脂質パラメーターに及ぼす影響を明らかにすること(調査1:10~11歳の横断研究)、*FTO*遺伝子多型が幼児期から青年期の体格変化に及ぼす影響を明らかにすること(調査2:3歳、10歳、13歳に渡る縦断研究)、さらに、学童期から青年期にかけて身体活動が*FTO*遺伝子多型と体格変化に及ぼす影響を明らかにすること(調査3:13歳、18歳に渡る縦断研究)、を本研究の目的とした。

調査1では、質問票調査と血液検査、身体測定(体格指数BMI:body mass indexとbody mass index standard deviation score: BMI-SDSを算出)、血圧測定を実施した。5,600人を対象に、肥満を含む過体重者を判定、BMIと血圧、血中脂質パラメーターは食物繊維摂取量の5分位に分類し、平均と標準誤差(SE)で示した。多変量解析で食物繊維摂取量と過体重、血清脂質高値、血圧高値のオッズ比(OR)を算出した。

過体重者は、男性12.3%、女性9.3%であった。食物繊維摂取量は、男女共にBMIとBMI-SDSと有意な負の関連がみられた(男性女性両方とも $p < 0.001$)。総食物繊維摂取量は、男女共に過体重の割合に有意な関連がみられた(Q5 vs. Q1男性OR 0.71、女性0.40)。女性で高総食物繊維摂取量は高総コレステロールと高LDLコレステロールのリスクが低かった(Q5 vs. Q1、それぞれOR 0.66, 0.49)。男性で高総食物繊維摂取量は高総コレステロールのリスクが低かった(Q5 vs. Q1、OR 0.60)。男女共に血圧と有意な低いリスクはみられなかった。

調査2では、3歳児健診のデータを使用し、10歳と13歳の時点で、身体計測、質問票調査、*FTO*遺伝子rs1558902の一塩基多型の判定を実施した(AA, AT, TT)。66人を対象に、優性モデル(AAとAT vs. TTの比較)で、体格指数及び体格指数の変化(10歳から3歳、13歳から10歳の減算値)を解析した。

男性のみ、*FTO*遺伝子リスクアレル保持は、10歳でBMI($\beta = 1.548$, $p = 0.043$)及びBMI-SDS($\beta = 0.534$, $p = 0.044$)で正の関連、3歳から10歳の間、BMI変化で正の関連($\beta = 1.656$, $p = 0.040$)、10歳から13歳の間、BMI変化($\beta = -0.875$, $p = 0.016$)及びBMI-SDS変化($\beta = -0.512$, $p = 0.008$)で負の関連がみられた。幼児期から学童期にかけて、*FTO*遺伝子多型がBMIに及ぼす影響は強く表れ、中学生の年代になると減弱した。

調査3では、13歳で身体計測、質問票調査、*FTO*遺伝子のrs1558902の一塩基多型の判定を実施し、18歳で身体活動の質問票(IPAQ: International Physical Activity Questionnaire)を郵送し回答を得た。343名を対象にBMI変化とBMI-SDS変化(18歳から13歳の減算値)を遺伝子型で分け、身体活動量別(低い、ふつう、高い)で比較した。

男性のみ、BMI変化で*FTO*遺伝子と身体活動の交互作用がみられ、身体活動量が多いほど*FTO*遺伝子多型の影響を減弱した($p = 0.009$)。AAでは、身体活動とBMI-SDS変化で負の関連が($p = 0.049$)、

TT では逆に BMI 変化で正の関連 ($p = 0.003$)、BMI-SDS 変化で正の関連 ($p = 0.018$) がみられた。

まとめとして、調査1では、学童期の食物繊維摂取は肥満および高コレステロール血症のリスク低減に有効であることがわかった。調査2では、幼児期から学童期にかけて *FTO* 遺伝子の影響が強く表れ、中学生の年代になるとこの影響は逆に減弱し、部活動等が始まるこの時期の身体活動の影響が関連している可能性があることが推測された。調査3では、青年期で、身体活動量が多いほど BMI の増加を弱め、*FTO* 遺伝子多型の影響を減弱させた。

本研究結果の課題として、*FTO* 遺伝子による肥満リスクを検討する場合、サンプルサイズをより大きくすること、追跡期間を長くすること、遺伝子型による体組成の違いを把握するために筋肉量と脂肪量も測定することが挙げられる。食物繊維を多く摂取する健康的な食事や身体活動を増加など、食事と身体活動が一体化したポピュレーションアプローチは政策的な取り組みが必要であると考えられる。対象となる地域の特性を考慮し地方自治体が主体となって制度を作り、環境を充実させるなどの新たな視点での改革が必要かもしれない。

(様式 14 号)

学位論文審査の結果及び試験，試問の結果報告書

山口大学大学院創成科学研究科

氏名	木村圭子（旧姓 篠崎）
審査委員	主査：奥田 昌之
	副査：齊藤 俊
	副査：森 浩二
	副査：田邊 剛
	副査：長谷川 俊史
論文題目	生活習慣及び遺伝要因が小児期の肥満に及ぼす影響 (The effect of lifestyle and genetic factor on obesity in childhood)

【論文審査の結果及び試験，試問の結果】

本研究ではまず小児期の体格（肥満・過体重）に影響する要因を文献的にレビューした。小児肥満に関連する遺伝子多型、栄養摂取、身体活動について海外からの報告はあった。しかし、肥満に関連する遺伝子多型は主に摂食行動と関連し、そのうち最も関連の強い *Fat-mass and obesity-associated (FTO)* 遺伝子多型は肥満の出現時期に幅があった。栄養のうち食物繊維の摂取量は肥満の抑制に一定の効果はあったが、日本人の摂取量は欧米に比べて少なかった。身体活動について縦断研究の報告は国際的にも少なかった。そこで一般小児を対象とした疫学的方法で、1) 食物繊維摂取量と肥満との関連、2) *FTO* 遺伝子多型の体格変化に及ぼす影響、3) *FTO* 遺伝子多型の影響に及ぼす身体活動の効果について調べた。

まず小学5年生 5,600 人の食事調査を行い、食物繊維摂取量を推定した。目的変数として体格指数 BMI と、血液検査と血圧測定で健康リスクも考慮した。食物繊維摂取量は平均 5.9~6.2g/摂取エネルギー量 1000kcal であった。男性では食物繊維摂取量の多い人ほど BMI、収縮期血圧は低く、肥満、血圧高値の割合も低かった。女性では BMI、コレステロールが低く、その高値の割合も低かった。

次に小学5年生（10歳）の3歳児健診データを結合し、中学2年生（13歳）まで追跡できた 66 人を対象に *FTO* 遺伝子多型と BMI を調べた。リスクアレルの保持者の男性では 10歳で BMI が高く、3から10歳で有意に増加していた。一方 10から13歳の BMI は有意に減少していた。

三つめに中学2年生 343 人を高校3年生時に追跡し、自己申告の体格と自記式質問票から推定した高校時代の身体活動量を得た。*FTO* 遺伝子型間で BMI に有意な違いはなかったが、男性で BMI 変化量に遺伝子型と身体活動量間の交互作用があった。リスクアレルがあり、かつ身体活動量の多い人は BMI の増加は低いか、有意に減少していた。リスクアレ

ルがなく、かつ身体活動量の多い人で BMI が有意に増えており、筋肉量の増加と考察した。女性では男性のような結果は観察されなかった。

日本人小児は欧米人ほど食物繊維摂取量が多くなくても、現在の摂取量の範囲内で多いほど肥満の抑制に効果があること、遺伝的要因による肥満も身体活動によって肥満を抑制できることを示した。結果を踏まえて一般集団を対象とした公衆衛生の課題として、環境や政策的アプローチに取り組み、食品の栄養表示、学校給食の献立考案・食育推進、身体活動を増やす街づくりやプログラムの推進を提案した。

試験として、副査から 3 つの課題 1) 用いた統計解析手法の理論 2) 肥満関連遺伝子多型のそれぞれの作用機序 3) 小児肥満対策の公衆衛生的なアプローチについてレポート形式での解答を求めた。提出されたレポートを評価した結果、丁寧で十分な内容の回答であると判断した。語学については、主著者として発表した査読付き英語論文が 7 編あり、その内容から判断して十分な外国語能力を有するものと判断した。

公聴会における主な質問内容は、結果にある男女差の考察や提言、給食以外の食事の影響、BMI の加齢変化、食物繊維の適正摂取量、身体活動量の目標量、地域差や経済格差、エネルギー摂取量の影響に関するものであった。いずれの質問に対しても発表者からの的確な回答がなされた。本研究は独創性、信頼性、有効性、実用性ともに優れ、博士（学術）の論文に十分値するものと判断した。

以上より論文内容、審査会、公聴会での試問応答などを総合的に判断して、最終試験は合格とした。

なお、主要な関連論文の発表状況は下記のとおりである。（関連論文 計 3 編，参考論文 計 8 編）

- 1) Keiko Shinozaki, Masayuki Okuda, Yuji Hinoda, Naoko Okayama, Tomoko Fukuda, Ichiro Kunitsugu. Fat-mass and obesity-associated gene variant and changes of body mass index from ages 3 to 13 years. *Obesity Research & Clinical Practice*. Volume 8, Issue 4, pp. e382-e387, 2014.
- 2) Keiko Shinozaki, Masayuki Okuda, Satoshi Sasaki, Ichiro Kunitsugu, Mayumi Shigeta. Dietary Fiber Consumption Decreases the Risks of Overweight and Hypercholesterolemia in Japanese Children. *Annals of Nutrition & Metabolism*. Volume 67, Issue 4, pp. 58-64, 2015.
- 3) Keiko Shinozaki, Masayuki Okuda, Naoko Okayama and Ichiro Kunitsugu. Physical activity modifies the *FTO* effect on body mass index change in Japanese adolescents. *Pediatrics International*. Volume 60, Issue 7, pp. 656-661, 2018.