

トピックス

肥満小児における酸化ストレス： 血中8-epi-prostaglandin F_{2α}レベルの変動

土橋 一重^{*1}, 荒木 俊介^{*1}, 久保 和泰^{*1}, 川越 倫子^{*1},
山本 幸代^{*1}, 朝山光太郎^{*2}

^{*1}産業医科大学小児科 ^{*2}東京家政学院大学家政学部

はじめに

これまでに肥満動物において、組織中酸化酵素レベルの低下や活性酸素産生増加、チオバルビツール酸(TBA)反応物質の上昇などが報告されている。ヒトにおいても肥満者や肥満児で血中のTBA反応物質や酸化LDLレベルの上昇などが報告され、肥満でいわゆる「酸化ストレス」が高まっていることが示唆されている。また最近、肥満のみで脂肪細胞および脂肪組織の酸化ストレスが亢進する機序も明らかにされつつある¹⁾。

8-epi-prostaglandin (PG)F_{2α}はイソプロスタニンとも言われ、膜リン脂質のアラキドン酸が非酵素的に酸化されることによって形成される酸化ストレスマーカーであり、生体内でも比較的特異性が高いとされている。

本研究で我々は肥満児における血中8-epi-PGF_{2α}値を測定し、酸化ストレスが高まっているのか否か、またこの値と内臓脂肪量や合併症との関連性について検討した。

対象と方法

産業医科大学小児科肥満外来を受診した単純性肥満児のうち検査に同意が得られた43名(男児27名：年齢10.6±

0.5歳, 肥満度56.0±3.2%, 以後すべて平均値±標準誤差, 女児16名:9.4±0.5歳, 50.7±4.1%), および非肥満健全児28名(男児15名:10.6±0.6歳, 1.8±2.3%, 女児13名:10.4±0.8歳, 0.7±5.1%)を対象とした。各群の年齢は同等であったが、身長、体重、肥満度は肥満群が高値であった。肥満群の男児、女児ともにその約半数が肥満度50%以上の高度肥満であった。体脂肪率、腹囲、CTによる内臓脂肪面積は肥満児群のみで測定したが、腹囲の平均値は、男児85.0±2.2cm, 女児80.5±2.5cm, 内臓脂肪面積の平均値は、男児66.5±3.5cm², 女児62.6±4.4cm²と小児の基準値²⁾である腹囲80cm, 内臓脂肪60cm²以上であった。8-epi-PGF_{2α}濃度は、定期検査(早朝空腹)時の残りの血清を用いてCayman社のELISAキットで測定した。

結果

1. 血中8-epi-PGF_{2α}値

肥満児、非肥満児ともに血中8-epi-PGF_{2α}値に男女差は認められなかったため、男女を合わせて検討した。8-epi-PGF_{2α}値は肥満児42.6±4.2pg/ml, 非肥満児12.4±1.1pg/mlであり、肥満群は非肥満群より有意に高値であった(図1)。

2. 各種指標との相関

血中8-epi-PGF_{2α}値は、年齢とは有意な相関はなかった。身体計測値では、肥満度とは有意な相関は得られなかったが、腹囲と体脂肪率とは、それぞれ相関係数0.380, 0.328で有意な正相関が得られた。

次に、CTで計測した臍レベルの内臓脂肪面積との相関を検討した。血中8-epi-PGF_{2α}値は、内臓脂肪面積と相関係数0.444と有意な正相関が認められた。

血液生化学検査値については、ALT, トリグリセライド, 空腹時インスリン値およびHOMA-Rと有意な正の相関を示した。また、HDLコレステロールとは有意な負の相関が得られた。

3. 合併症の集積数との関連性

小児肥満症の合併症基準²⁾に従って、1個人における合併症の重複数に応じて、0個群, 1から2個群, 3から4個群, 5個以上群の4群に分けた。合併症数が3個以上になると有意に血中8-epi-PGF_{2α}値は上昇し、5個以上になると1から2個の群よりもさらに高値となった(図2)。

小児肥満症の肥満症スコア(6点以上が肥満症となる)を横軸に血中8-epi-PGF_{2α}値を縦軸にとって、その関連性を検討すると、肥満症スコアと血中8-epi-PGF_{2α}値は有意に正相関した。

考察

肥満児で血中8-epi-PGF_{2α}値を検討した成績はこれまではないと思われる。TBA反応物質は特に生体物質を対象とした場合、非特異的な反応が多く、正確に酸化ストレスを反映しないことが危惧されるが、8-epi-PGF_{2α}値はより特異性が高いマーカーとされている。

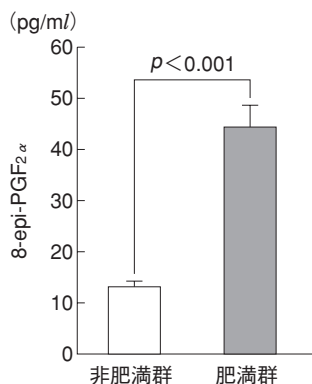


図1 肥満小児の8-epi-PGF_{2α}値

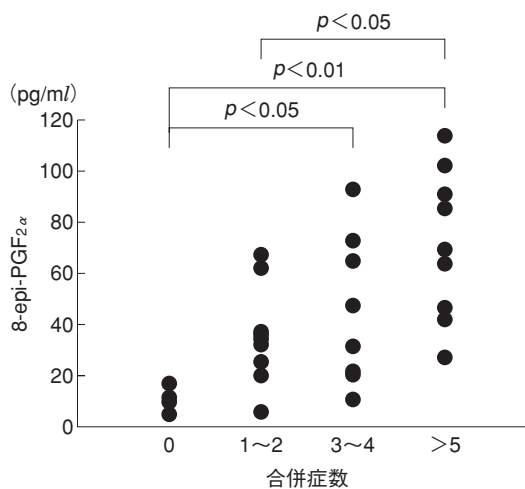


図2 合併症の集積と8-epi-PGF_{2α}値

る。今回の結果から、小児においても肥満に伴って酸化ストレスが高まることが考えられる。今回の測定値は、成人での検討でUrakawaら³⁾が報告している正常者と肥満者の値とほぼ同等であり、妥当な数値と思われる。

血中8-epi-PGF_{2α}値は内臓脂肪面積や腹囲との相関が良いために血液異常を良く反映することが判明した。実際、合併症の集積数や肥満症スコアとの関連性からみても、肥満児の重症度を鋭敏に反映する結果が得られた。内臓脂

肪面積と血中8-epi-PGF_{2α}値との関連性については、成人ではすでにUrakawaら³⁾が良好な正相関(r=0.387)を報告している。また、尿中の8-epi-PGF_{2α}レベルを測定することも可能であり、その報告も多い。最近、Fujitaら⁴⁾は、特に内臓脂肪面積、アディポネクチン、高感度CRPとの関連が高いと報告している。

肥満における酸化ストレスの機序としては、2つの要素が考えられる。1つは、脂肪細胞自体の代謝変動である。現在、脂肪細胞でのTNF- α による抗酸化酵素レベルの低下⁵⁾と活性酸素種の産生源としてはNADPH酸化酵素系が重要¹⁾と報告されている。また、ミトコンドリアは細胞内の主要な活性酸素産生源であるが、高血糖や高FFA血症によるミトコンドリアの過負荷が活性酸素産生を増加させることも推測されている⁶⁾。2つめとして、最近、脂肪組織へのマクロファージの関与が注目されている⁷⁾。脂肪細胞がmonocyte chemoattractant protein-1などのマクロファージ誘導因子を分泌し、浸潤したマクロファージからの炎症性サイトカインなどによって活性酸素種や活性窒素種⁸⁾が高まる機序である。

まとめ

1. 小児期においても特に内臓脂肪蓄積に伴い酸化ストレスが高まり、それは合併症の増加と関連することが明

らかとなった。

2. 小児の肥満症やメタボリックシンドローム形成に酸化ストレスが関わっていることが示唆された。

3. 血中8-epi-PGF_{2α}値は新たな肥満関連マーカーとなり得る可能性が考えられる。

文献

- 1) Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al.: Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004, **114**: 1752-1761.
- 2) 朝山光太郎, 村田光範, 大関武彦ほか: 小児肥満症の判定基準: 小児適正体格検討委員会よりの提言. *肥満研究* 2002, **8**: 204-211.
- 3) Urakawa H, Katsuki A, Sumida Y, et al.: Oxidative stress is associated with adiposity and insulin resistance in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, **88**: 4673-4676.
- 4) Fujita K, Nishizawa H, Funahashi T, et al.: Systemic oxidative stress is associated with visceral fat accumulation and the metabolic syndrome. *Circ J* 2006, **70**: 1437-1442.
- 5) Araki S, Dobashi K, Kubo K, et al.: N-acetylcysteine attenuates TNF- α induced changes in secretion of interleukin-6, plasminogen activator inhibitor-1 and adiponectin from 3T3-L1 adipocytes. *Life Sci* 2006, **79**: 2405-2412.
- 6) Yang S, Zhu H, Li Y, et al.: Mitochondrial adaptations to obesity-related oxidant stress. *Arch Biochem Biophys* 2000, **378**: 259-268.
- 7) Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al.: Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003, **112**: 1821-1830.
- 8) Dobashi K, Asayama K, Nakane T, et al.: Troglitazone inhibits the expression of inducible nitric oxide synthase in adipocytes in vitro and in vivo study in 3T3-L1 cells and Otsuka Long-Evans Tokushima