

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：84305

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2023

課題番号：18K17963

研究課題名(和文)胎児期および出生後のインスリン抵抗性からメタボリック・シンドロームを予見する

研究課題名(英文)Predicting metabolic syndrome from fetal and postnatal insulin resistance

研究代表者

松倉 崇 (Takashi, Matsukura)

独立行政法人国立病院機構(京都医療センター臨床研究センター)・内分泌代謝高血圧研究部・研究員

研究者番号：70649045

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 900,000円

研究成果の概要(和文)：Small for gestational age(SGA)児は低身長症や、糖尿病、高血圧、脂質異常症などのいわゆるメタボリック・シンドロームのリスクが高く、生涯にわたる内分泌学的な問題を有する頻度が高い。出生時の情報から将来のインスリン抵抗性や発育障害、メタボリック・シンドロームなどを予見し、早期発見・治療介入による成長予後改善やメタボリック・シンドロームの発症予防を目指し、IGF-1/C-peptide比やHOMA-Rをインスリン抵抗性指標として、出生時から生後1歳6か月までの発育状況や各種データ等を収集し、インスリン抵抗性と発育状況の関連やこれらに関連する因子を検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Small for gestational age(SGA)児は低身長症や、糖尿病、高血圧、脂質異常症などのいわゆるメタボリック・シンドロームのリスクが高く、生涯にわたる内分泌学的な問題を有する頻度が高いため、早期発見・治療介入による成長予後改善やメタボリック・シンドロームの発症予防を目指した。今回の研究でSGA児の出生後の発育について、IGF-1値の経過が予測因子となる可能性が示唆されたが、他の関連因子との関係を明らかにすることでメタボリック・シンドロームや他の内分泌的問題の病態解明につながる可能性があると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Small for gestational age (SGA) children are at high risk for short stature, so-called metabolic syndrome such as diabetes, hypertension, and dyslipidemia, and have a high frequency of lifelong endocrinological problems. In order to predict future insulin resistance, growth disturbances, and metabolic syndrome based on information at birth, and to improve growth outcomes and prevent the onset of metabolic syndrome through early detection and therapeutic intervention, the IGF-1/C-peptide ratio and HOMA-R were used as insulin resistance indices from birth to We collected growth status and various data from birth to 1 year and 6 months of age, and examined the relationship between insulin resistance and growth status, as well as factors associated with these factors.

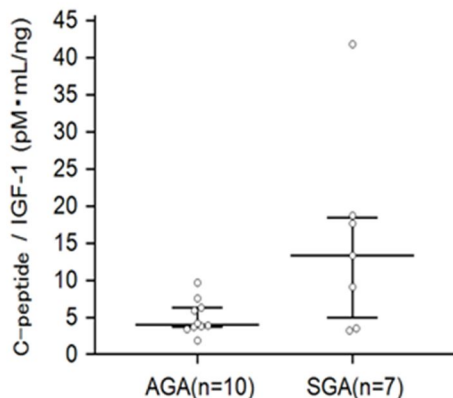
研究分野：新生児

キーワード：メタボリック・シンドローム SGA インスリン抵抗性

1. 研究開始当初の背景

早産・低出生体重児の新生児集中治療室(NICU)における入院加療および退院後の発育・発達フォローを行い、SGA児の成長障害や内分泌学的異常など様々な問題に対応しているが、低身長1つを取っても、出生後の発育は順調で速やかに catch-up する児がいる一方、いくら栄養量を増やしても期待する十分な体重増加が得られない児もいる。SGA児が heterogeneous な集団であるために症例による差が大きく、その対応は一様では不十分なことを痛感している。また、内分泌/代謝的な面においては、乳児期の体重増加が不良なSGA児において、4~5歳時に高血圧を認めた症例を経験しており、乳幼児期の過栄養を防ぐだけではメタボリック・シンドロームのリスクを軽減することはできず、より早期からの積極的な介入が必要と感じている。

これまでの様々な報告から、胎生期インスリン抵抗性の指標として、[臍帯血 C-peptide 値] / 「[臍帯血 IGF-1 値]」の比が使用できるのではないかと考えた。これと出生後の発育経過や栄養・代謝指標、インスリン抵抗性、メタボリック・シンドローム発症リスクとの関連を明らかにすることにより、



将来の成長障害やメタボリック・シンドロームの発症を予見し、個々の適切な生後の栄養管理やメタボリック・シンドローム発症予防の早期介入ができるのではないかと考え、本研究の着想に至った。

我々のこれまでの検討において、SGA児は Appropriate for gestational age(AGA)児(在胎週数相当体重児)に比べて、胎生期インスリン抵抗性の指標と考える[臍帯血 C-peptide]/[臍帯血 IGF-1 値]の比が高い傾向にあり、とりわけ高値の症例では、生後の著明な発育不良を認めている。

2. 研究の目的

Small for gestational age(SGA)児は低身長症や、糖尿病、高血圧、脂質異常症などのいわゆるメタボリック・シンドロームのリスクが高く、生涯にわたる内分泌学的な問題を有する児が多い。私たちは、これまでにSGA児の内分泌学的問題や学童期における血圧高値などを報告してきたが、SGA児は heterogeneous な集団であるため、症例による差が大きいことを経験している。これらの病態の多くが胎生期にプログラムされると考えられているが、出生時の情報から将来のインスリン抵抗性や発育障害、メタボリック・シンドロームなどを予見する方法はない。本研究において、私たちは胎児期および出生後のインスリン抵抗性と発育予後や内分泌/代謝異常との関連を検討することにより、SGA児における発育障害やメタボリック・シンドロームのリスク因子を解明し、早期発見・治療介入による成長予後改善やメタボリック・シンドロームの発症予防を目指す。

3. 研究の方法

胎児期および生後のインスリン抵抗性を評価し、これと以下の臨床情報との関連性を明らかにする。

身体計測情報、標準成長曲線への catch-up の有無とその時期

NICU 入院中の栄養・代謝指標

生後 12、18 ヶ月時のメタボリック・シンドロームの発症リスク

<本研究の方法>

胎児期のインスリン抵抗性指標；[臍帯血 C-peptide 値]/[臍帯血 IGF-1 値]

出生後のインスリン抵抗性指標；HOMA-R

インスリンは保存検体の測定が不安定なため、インスリン分泌と相関する C-peptide を代用する

【研究対象】

京都大学医学部附属病院 NICU に入院する新生児(年間約 150 名)を対象とする。

【データ収集と検体採取】

入院時に両親に研究の説明を行い、文書で同意が得られた児においてデータを収集する。

・出生時のデータ収集

出生状況データ(在胎週数、出生体重、性別)

身体計測情報(身長、体重、頭囲)

臍帯静脈血清(血糖測定[10 μL]、C-peptide 測定[100 μL]、IGF-1 測定[300 μL])

・NICU 入院中のデータ収集

身体計測情報(身長、体重、頭囲を入退院時および月 1 回測定)

血液検査データ(栄養・代謝指標)

血液ガス、BUN、ALB、NH₃、各種電解質、脂質分画、血糖値、ケトン体(3-HBA)

アミノ酸分析、アシルカルニチン分析

・退院後の外来受診時のデータ収集

身体計測情報(身長、体重、頭囲)：生後 2、4、6、9、12、18 ヶ月時

血液検査データ(空腹時の血糖、血中インスリン濃度)：生後 12、18 ヶ月時

骨密度/体組成：18 ヶ月時

【検体(臍帯血)測定】

C-peptide：学内研究室で市販 ELISA 測定キット(ALPCO Diagnostics 社製)で測定

IGF-1：外部検査会社(SRL)に依頼して RIA 固相法で測定

【インスリン抵抗性の評価】

インスリン抵抗性は以下の方法で算出する。

出生時：[臍帯血 C-peptide 値]/[臍帯血 IGF-1 値]

12、18 ヶ月時：HOMA-R=[空腹時血糖] × [血清インスリン値 IRI] × 1/405

【成長障害の評価】

身長/体重/頭囲の経過を成長曲線に記録し、生後 12、18 ヶ月時に標準成長曲線内(>-2SD)に catch-up できているかを評価する。

【メタボリック・シンドローム発症リスクの評価】

生後 12、18 ヶ月時に以下の検査を行う。

経口糖負荷試験(OGTT)による血糖値、血清インスリン値の変化

血清総コレステロールおよび各分画の測定

安静時血圧の測定

【統計解析】

胎児期インスリン抵抗性とその後の発育状況や生後 12、18 ヶ月時のインスリン抵抗性、メタボリック・シンドローム発症リスクの関連を統計学的に評価することにより、出生時情報から将来の発育障害やメタボリック・シンドロームの発症を予見する方法を模索する。また、入院中の積極的な栄養管理において、児が投与した栄養をきちんと利用できているのかを確認する。

4 . 研究成果

SGA 児は臍帯血の IGF-1 値が有意に低値で、出生後に catch-up 良好な児は IGF-1 値が臍帯血に比べて上昇したが、catch-up 不良な児では IGF-1 値は低値が持続した。しかし、catch-up 良好な児において発育と IGF-1 値は必ずしも関連しなかった。IGF-1/C-peptide 値も同様の傾向だったが、IGF-1 値の影響が大きかった。HOMA-R や各種血液検査データ、血圧値と発育は明らかな相関は認めなかった。

今回の研究で SGA 児の出生後の発育について、IGF-1 値の経過が予測因子となる可能性が示唆されたが、他の関連因子との関係を明らかにすることでメタボリック・シンドロームや他の内分泌的問題の病態解明につながる可能性があると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------