

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2007～2009

課題番号：19591287

研究課題名(和文) 未熟児低血糖症の新たな病態解明(アクアポリングリセロール輸送体の関与)

研究課題名(英文) New pathogenesis of hypoglycemia in newborns with intrauterine growth retardation (roles of aquaporins)

## 研究代表者

柴山 啓子 (SHIBAYAMA KEIKO)

北里大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：20398580

研究成果の概要(和文)：妊娠中の母体の低栄養によって、新生児の子宮内発育不全と出生後の遷延性低血糖症が惹起されることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：It is suggested that malnutrition of pregnant mothers may induce intrauterine growth retardation and prolonged hypoglycemia of their offspring.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2008年度	700,000	210,000	910,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・胎児・新生児医学

キーワード：未熟児、子宮内発育不全、低血糖、アクアポリングリセロール

## 1. 研究開始当初の背景

過去50年間で日本人の体格は著しく向上し、身長・体重とも増加した。このうち、男性では、体格指数の body mass index (BMI：体重(kg)を身長(m)の二乗で除した指数)がすべての年齢層において増加した。しかし、女性ではBMIが二極化し、50歳以上では増加しているが、20～30歳代の妊娠適齢期の女性のBMIは減少してきている。特に20歳代の女性では、やせ願望から、BMIが18.5以下のやせの割合が25%を占め、4人にひとりはやせである。一方、出生体重が2,500g未満の低出生体重児の出生は増加し続け、2007年度には9.6%と20年前の2倍に増加し、新生児のおよそ10人にひとりはやせ低出生体重児である。

低出生体重児は、新生児期には低血糖な

どの疾病が多く、また、成長後はメタボリックシンドローム発症の危険因子である。母体の低栄養と子の出生体重および代謝との関連を検討することは、現在の日本において極めて重要と考えられる。

## 2. 研究の目的

母体低栄養による、子の出生体重と、新生児期の代謝、特に、血糖と、血糖を維持するグリセロールの代謝を検討する。

脂肪細胞(中性脂肪)から脂肪分解により放出される遊離脂肪酸とグリセロールのうち、脂肪細胞特異的グリセロール輸送体・アクアポリンAディポース(AQP7)は、脂肪細胞(中性脂肪)から脂肪分解により放出される遊離脂肪酸とグリセロールのうち、グリセロールの放出チャンネルであ

る。内臓脂肪から放出されたグリセロールは、門脈を通じて肝臓に運ばれ、グリコーゲンとして蓄積される。空腹ないしは飢餓状態では、グリコーゲンからグルコースへと代謝され血糖維持に働く。

子宮内発育不全児では、出生後の寒冷暴露をはじめとする種々のストレス下において、胎内での母体からの栄養供給不足に基づく肝グリコーゲンの不足があり、十分な栄養補給も困難な状態においては、内臓脂肪からのグリセロール供給の程度が、児の血糖維持に重要である可能性が高い。子宮内発育不全児における遷延性低血糖は、治療が困難で、しばしば中枢神経系に不可逆的障害を残す。

本研究では実験的に子宮内発育不全児を作成し、脂肪細胞からのグリセロールの放出と糖代謝を検討する。

### 3. 研究の方法

妊娠ラットを用いた子宮内発育不全仔の検討：子宮内発育不全ラットは既報 (Ozaki T et al. J Physiol 530: 141-152, 2001) に従って作成した。具体的には、妊娠ラットを飼料制限群 (R 群) とコントロール群 (C 群) の2群に分け、R 群では妊娠0~18日までの間、母ラットの飼料摂取量をC群の70%に制限した。妊娠19日以降は母ラットによる仔ラットの食殺を防ぐため、飼料を自由摂食とした。生後1日に仔ラットの体重を測定し、仔ラットの数を母1匹あたり10匹に調整した。生後1日齢で母ラットにつける仔ラットの雌雄の数は、可能であれば雄5匹、雌5匹とした。1匹の母が出産した仔の数が8匹未満、または17匹以上の母の仔は検討の対象からはずした。仔ラットは生後1、2、3、7日齢に採取した。生後3日齢以降は、仔ラットを18時間飢餓群 (飢餓群) と自由哺乳群 (哺乳群) の2群に分けて検討した。仔ラットの体重、血糖、血漿中グリセロール濃度、白色脂肪細胞組織のアクアポリン7の発現を検討した。

### 4. 研究成果

#### (1) 研究結果

母ラット1匹あたりの出産した仔の数は、C群とR群の間で差は無かった。

仔ラットの体重は、すべての日齢で、R群の仔がC群の仔と比べて有意に低下した (図1、図2)。

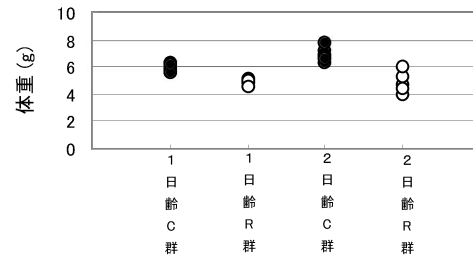


図1. 生後1~2日齢の仔ラット各群の体重

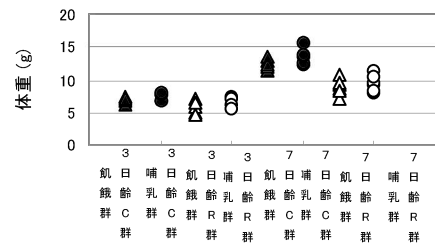


図2. 生後3~7日齢の仔ラット各群の体重

血糖値は、C群では、1日齢と比較して2日齢と3日齢で有意に上昇した。しかし、R群では、出生後の血糖上昇がC群に比較して低値であった。

血中グリセロール濃度は、3日齢以降で、C群に比較して、R群では飢餓群で低く、哺乳群で高かった。

白色脂肪細胞におけるアクアポリン7の発現は、C群、R群とも低値だった。

#### (2) まとめ

母体の低栄養によって、新生児ラットの有意な出生体重の低下と低血糖が惹起されることが示された。また、子宮内発育不全の仔では、飢餓時の血中グリセロール濃度が低く、これが低血糖の原因と考えられた。

子宮内発育不全児における遷延性低血糖は、治療が困難で、しばしば中枢神経系に不可逆的障害を残す。また、子宮内発育不全児は、将来のメタボリックシンドローム発症の危険因子でもある。現在、日本で見られる妊娠適齢期の女性の過度のやせは、次世代に重大な影響を与える可能性が示唆された。

## (3) 今後の展開:

- ① 今回の検討では、仔ラットの脂肪組織以外の臓器の組織検体も同時に採取した。これらの組織における遺伝子発現の解析を現在、進めている。早急に結果をまとめて報告したい。
- ② 自身が低出生体重児であった母は、低出生体重児を出産する頻度が有意に高い。母体の低栄養は、世代を越えて子孫に影響を与えることが知られている。今回検討した仔ラットの子孫の代謝を検討する予備実験を行っている。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 18 件)

- ① Nakamura N, Sasaki N, Kida K, Matsuura N, Study Group of Health Sciences Research, Health-related and diabetes-related quality of life in Japanese children and adolescents with type 1 and type 2 diabetes, *Pediatrics International* 査読有、vol. 52、2010、224-229
- ② 松浦信夫、丸山太郎、川村智行、菊池信行、雨宮伸、佐々木望、1型糖尿病におけるインスリン抗体キット「ヤマサ」の有用性、*医学と薬学*、査読有、60巻、2008、299-304
- ③ 伊藤尚志、横田行史、下浜真里子、田久保憲行、大津成之、狐崎雅子、釘持学、長谷川豪、野渡正彦、松浦信夫、石井正浩、TRH 負荷試験による早産児甲状腺機能の評価、*日本周産期・新生児医学会雑誌*、査読有、44巻、2008、665-671
- ④ 松浦信夫、竹内正弘、雨宮伸、杉原茂、横田行史、田中敏章、中村秀文、佐々木望、大木由加志、浦上達彦、宮本茂樹、菊池信行、小林浩司、堀川玲子、菊池透、小児2型糖尿病に対するメトホルミン単独療法、*糖尿病*、査読有、51巻、2008、427-434
- ⑤ 柴山啓子、松浦信夫、横田行史、原田正平、福士勝、本間かおり、石井正浩、TSH-Free T4 同時測定による新生児マス・スクリーニングで発見された重症視床下部性甲状腺機能低下症の検討、*日本マス・スクリーニング学会誌*、査読有、17巻、2007、59-64
- ⑥ 柴山啓子、横田行史、先天性甲状腺機能低下症ラットにおける脳幹組織中の  $\alpha$ -tubulin mRNA の発現の検討、*成長科学協会研究年報*、査読無、30号、2007、

[学会発表] (計 56 件)

- ① 秋山和政、田久保憲行、横関祐一郎、伊藤尚志、狐崎雅子、伊坂雅行、釘持学、大津成之、野渡正彦、石井正浩、当院における SAG 性低身長に対するフォローアップの現状、第 46 回日本周産期・新生児医学会学術集会、2010 年 7 月 13 日、神戸
- ② 橘田一輝、田久保憲行、大津成之、風張真由美、横田行史、松浦信夫、石井正浩、小児期に非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) を認めた 2 症例、第 52 回日本糖尿病学会年次学術集会、2009 年 5 月 22 日、大阪
- ③ 松浦信夫、大山宜秀、横田行史、柴山啓子、風張真由美、田久保憲行、大津成之、篠原治、Acrodysostosis と擬性副甲状腺機能低下症に伴う先天性甲状腺機能低下症の病態解析、第 82 回日本内分泌学会学術集会、2009 年 4 月 23 日、前橋
- ④ 松浦信夫、横田行史、柴山啓子、田久保憲行、原田正平、新生児クレチン症マスキングで発見され、特異な経過をとった 2 症例、第 51 回日本甲状腺学会学術集会、2008 年 11 月 23 日、宇都宮
- ⑤ 野渡正彦、伊藤尚志、狐崎雅子、釘持学、伊坂雅行、石井正浩、天野完、海野信也、生殖補助医療の現状について北里大学病院で出生した極低出生体重児の検討、第 44 回日本周産期・新生児医学会学術集会、2008 年 7 月 15 日、横浜
- ⑥ 秋山和政、田久保憲行、橘田一輝、大津成之、風張真由美、横田行史、松浦信夫、石井正浩、家族歴を有する乳児期発症 1 型糖尿病の 1 例、第 51 回日本糖尿病学会年次学術集会、2008 年 5 月 23 日、東京
- ⑦ 橘田一輝、田久保憲行、伊藤尚志、大津成之、風張真由美、柴山啓子、横田行史、松浦信夫、石井正浩、バセドウ病母体から出生し、甲状腺機能異常を呈した 3 症例、第 81 回日本内分泌学会学術総会、2008 年 5 月 16 日、青森
- ⑧ 秋山和政、田久保憲行、横関祐一郎、伊藤尚志、狐崎雅子、伊坂雅行、釘持学、野渡正彦、石井正浩、新生児期に低血糖、矮小陰茎の所見から診断された複合型下垂体機能低下症の 1 例、第 81 回日本内分泌学会学術総会、2008 年 5 月 16 日、青森
- ⑨ 田久保憲行、松浦信夫、安藤寿、緒方昌平、野々田豊、野元けい子、横田行

史、石井正浩、小児1型糖尿病（T1DM）疾患感受性遺伝子の家系解析の検討、第18回臨床内分泌代謝 Update、2008年3月15日、高知

- ⑩ 柴山啓子、横田行史、松浦信夫、新生児甲状腺中毒症の1例 新生児一過性中枢性甲状腺機能低下症の関連、第50回日本甲状腺学会学術集会、2007年11月17日、神戸

〔図書〕（計2件）

- ① 松浦信夫、中山書店、内科学、第7版、2009、小川聡総編集、伊藤裕、花房俊明編集、p.299-301.  
② 松浦信夫、文光堂、よくわかる甲状腺疾患のすべて、2009、p.167-173.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

柴山 啓子 (SHIBAYAMA KEIKO)  
北里大学・医学部・非常勤講師  
研究者番号：20398580

### (2) 研究分担者

野渡 正彦 (NOWATARI MASAHIKO)  
北里大学・医学部・講師  
研究者番号：00208406  
田久保 憲行 (TAKUBO NORIYUKI)  
北里大学・医学部・助教  
研究者番号：20306583  
松浦 信夫 (MATSUURA NOBUO)  
聖徳大学・人文学部・教授  
研究者番号：50002332