

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 21 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：平成 21 年度 ～ 平成 23 年度

課題番号：21500684

研究課題名（和文）生活習慣病予防対策の新しい視点—儉約表現型仮説の検証

研究課題名（英文）New viewpoint for prevention of life style-related diseases  
-verification of thrifty phenotype hypothesis

研究代表者 津田謹輔

（ TSUDA KINSUKE ）

京都大学・大学院人間・環境学研究科・教授

研究者番号：10180001

研究成果の概要（和文）：学校検診や健康診断において、出生児体重と現在の肥満度や血圧、血糖値などを検討した。低出生体重児は中高生の時期においてすでにインスリン抵抗性を示し、血圧や中性脂肪が高値であった。また 50 歳代において生下時体重と現在の肥満度は U 字型を示した。空腹時血糖値が正常高値を示した割合は低出生体重児が多かった。これらは胎児期および乳児期の栄養状態が、将来の生活習慣病に大きく関わっていることを示唆している。

研究成果の概要（英文）：To clarify the relationships between birth weight and life style related diseases, we examined medical examination. The subjects are two groups. We got birth weights by their maternity health record books. In 243 Japanese healthy high school girls the association of low birth weight could be detected to be significant with such risks of metabolic syndrome as SBP, DBP, TG, insulin level and insulin resistance indicating the importance of follow-up study and food education program for the prevention of MS in the later life. In middle aged group medical examination the relationship between the birth weight and present BMI shows U curve. The ratio of fasting plasma glucose levels over 100mg/dl is high in low birth weight group. These data show that low birth weight is high risk for life style-related diseases in later life.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
平成 21 年度	2,200,000	660,000	2,860,000
平成 22 年度	800,000	240,000	1,040,000
平成 23 年度	500,000	150,000	650,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学、応用健康科学

キーワード：生活習慣病、生下時体重、儉約表現型仮説、DOHaD (Developmental Origin of Health and Disease)

## 1. 研究開始当初の背景

糖尿病をはじめとする生活習慣病は今なお増加を続けており、個人の生命や生活の質に大きな影響を及ぼし、同時にわが国の医療経済にとっても大きな負担となっている。メタボリックシンドロームは、インスリン抵抗性を共通の基盤として発症する肥満、糖尿病、高脂血症（脂質異常症）、高血圧を包括する概念である。とくに糖尿病は、多くの啓蒙活動にかかわらず平成 18 年の統計では成人の 5 人～6 人に一人が糖尿病あるいは予備群と報告された。また 20～30 年前には 10 代の糖尿病といえば 1 型糖尿病であったが、今では 15 歳をこえると 1 型よりも 2 型糖尿病が多く、糖尿病の若年化が大きな問題となっている。メタボリックシンドロームや糖尿病の予防、進展阻止はわが国にとっては緊急の課題であり、2008 年からは特定検診、特定保健指導が始まった。メタボリックシンドロームや糖尿病の増加は、高脂肪食に象徴される食生活の欧米化、動かなくなった日常生活が誘因であると考えられているが、脂肪摂取は頭打ちになっているにもかかわらず、これら疾患は未だに頭打ちにならない。新しい視点からのアプローチが必要であると考えられる。

## 2. 研究の目的

近年儉約表現型仮説という興味ある考え方が注目されている。それは、胎児および乳児期の栄養状態がよくないと、生下時や乳児期の体格が悪だけでなく、成人になってから冠動脈疾患、脳血管障害、2 型糖尿病、肥満、メタボリックシンドローム、骨粗しょう症が発症しやすいという考え方である。この考え方の基になったのは、第二次世界大戦末期、オランダでは、非常な食料不足におちいった 1944～1947 年にアムステルダムで生まれた住人の追跡調査を行うと 50 歳以降に糖尿病、心筋梗塞などが多かったことが報告された。

その後も低出生体重児が、生後インスリン抵抗性をきたしやすく、青年期からの糖尿病や高血圧を発症しやすいことを示すデータが集積している。この仮説を検証することを目的とした。

## 3. 研究の方法

(1) 低出生体重児が肥満や糖尿病のハイリスクとするなら、若いころからなんらかの変化が生じていないか、それを早期に把握し介入できないかを検討した。食育健診の説明会を実施し参加の同意を得た女子中高生を対象に、昼食後 3 時間以上絶食状態で放課後健診を行った。身長、体重、体脂肪、腹囲測定、血圧測定、採血、24 時間採尿およびアンケート調査を実施した。参加者は 151 名 (16.6 ± 1.2 歳)。出生児体重は母子手帳で確認した。

(2) 成人の健康診断において、生下時体重と成人後の BMI、空腹時血糖値の関係について検討した。約 500 人の健康診断受診者を対象に、生下時体重や妊娠分娩時の情報を質問票や母子手帳により収集し、空腹時血糖値やインスリン値、糖代謝、脂質代謝に関与する因子 (HbA1c、インスリン、TG、T-Chol、HDL-C、肝機能、腎機能、血算など) を測定した。対象の平均年齢は 52 才、BMI 22、生下時体重 3097g であった。

## 4. 研究成果

(1) メタボリックシンドローム (MS) の基準に該当する項目で、肥満 [腹囲/身長  $\geq$  0.5 (中学生)、BMI  $\geq$  25 (高校生)] が 9.3%、痩せ (BMI < 18.5) が 27.8%、血圧高値者 [血圧  $\geq$  125/70 (中学生)、 $\geq$  130/85 (高校生)] は 22.5%、高血糖 (血糖値 (mg/dl)  $\geq$  100) は 45.7%、脂質異常症 [中性脂肪 (mg/dl)  $\geq$  120 (中学生)、150 (高校生) or HDL コレステロール (mg/dl) < 40] は 16.6% であった。MS のリスク数と健診結果を比較すると、リスクの多い生徒では少ない生徒に比べ、腹囲、収

縮期血圧、HDL コレステロール、インスリン、血糖値、HOMA-IR、中性脂肪において検査値が有意 ( $p < 0.005$ ) に悪く、また、MS と診断された生徒 7 名は、それ以外の生徒と比較し、出生時体重が有意 ( $p < 0.001$ ) に低かった。

体重	<2500g	>3400g	p-value
BMI	21.0±4.1	21.1±3.3	0.927
腹囲	71.2±9.4	71.4±7.7	0.939
収縮期血圧	114.1±13	105.9±11	0.037
拡張期血圧	67.3±6.5	62.4±7.0	0.032
心拍数	81.9±12	77.9±10	0.267
中性脂肪	83.4±44	59.0±18	0.011
総 Chol	186±29	179±31	0.499
HDL chol	66.1±13	63.1±11	0.452
血糖値	90.5±9.1	91.1±7.5	0.802
インスリン	17.2±13	11.2±6.2	0.037
インスリン抵抗性	4.0±3.6	2.5±1.4	0.043
MS-R	0.7±0.9	0.3±0.6	0.052

(2) 生下時体重と現在の BMI の関連を、検討すると生下時体重が 2800-3000g の群で成人後の BMI は最低値を示した。生下時体重と現在の BMI は、生下時体重 2800g-3000g を頂点にした U 字型を呈し、生下時体重と成人後の BMI について単回帰分析を行ったところ 2800g 未満の者と成人後の BMI では有意の負の相関が見られた。以上より低出生体重が肥満のリスクであることが明らかになった。次に生下時体重と空腹時血糖との関係を検討すると、生下時体重が 2400g 未満では、空腹時血糖が正常高値 (100mg/dl) 以上を呈する割合が 33%と高値を示した。また出生児体重が低値で、現在肥満である群で 100mg/dl 以上の頻度が高く、小さく生んで大きく育てるのは代謝の観点ではよくないことが示唆された。さらに母親の妊娠中の体重増加と成人後の BMI での検討では、母親の体重増加が 10kg 未満の者と成人後の BMI とは有意の負の相関が認められた。

これらの成績から、低出生体重児は、若い年齢の頃からすでにインスリン抵抗性を示し、

血圧や糖・脂質代謝に異常が生じていることが明らかになった。それが 50代になると肥満や耐糖能異常といった疾患につながっている。生下時体重 2500g 未満の低出生体重児はわが国ではおよそ 10%にまで増加し、この子たちが生活習慣病のハイリスク群であると考え、毎年 10万人の生活習慣病の予備軍が誕生していることとなる。低出生体重児の大きな原因に、非妊時の母体の体重、すなわち「やせすぎ」があげられる。肥満が問題視されるわが国にあって、妊娠可能な 20代、30代の女性の平均 BMI は理想とされる 22を大きく下回っている。これを解決するためには、若い世代の栄養教育が大変重要な課題である。また低出生体重児にどのような栄養介入をおこなえば生活習慣病にならずにすむのかといった研究が必要になる。

低出生体重児が生活習慣病を引き起こす機構として、胎児期のプログラミング、エピジェネティクスが注目されている。すなわち胎児期の栄養状態が不良であると筋肉や骨格が小さいだけでなく、重複性の強い組織（ $\beta$ 細胞、腎臓ネフロン、神経細胞など）は、その数が減少する可能性が考えられる。そして胎内の栄養状況が良くないと、生後も栄養状況が不良であると予測して、それに見合うような発達プログラムを形成する。生後も栄養状況が良くなければ、体格は小さくても代謝疾患は生じにくい。しかしながら、生後が豊かな栄養状態にさらされると、形成されたプログラムとミスマッチをおこし、生活習慣病をひきおこすという考え方である。遺伝子発現にかかわるエピジェネティクスにはメチル化に関わる様々な栄養素が関係している。このような基礎研究も同時に必要となる。

わが国でも低出生体重児の予後に関わる調

査が始まると報道されている、今後の研究成果に期待したい。

#### 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 20 件)

- ①Mori M, Mori H, Yamori Y, K. Tsuda: Low Birth Weight as Cardiometabolic Risk in Japanese High School Girls J American College Of Nutrition ( in press ) 2012 査読有
- ②津田謹輔: 糖尿病治療の新時代－2010年代の展望 内科 105:49-51, 2010 (依頼原稿)
- ③津田謹輔: 糖尿病の食事療法の実際と注意点 日本医師会雑誌 139:146-149, 2010 (依頼原稿)
- ④Matsunaga T, K. Tsuda et al. : Association of estrogen-arufa gene polymorphism with cardiac autonomic nervous activity in healthy young Japanese males Clin Chem Acta 411: 505-509, 2010 (査読有り)
- ⑤津田謹輔: 栄養不足と生活習慣病 日本体質医学会雑誌 71:84-88, 2009 (依頼原稿)

[学会発表] (計 10 件)

- ①福島光夫、津田謹輔 他7名: 生下時体重と成人後のBMI、血糖値の関係についての検討 第66回日本栄養・食糧学会大会 2012年5月20日 (東北大学)
- ② 津田謹輔: 生活習慣病についての新しい視点～栄養と遺伝の接点～ 第10回日本栄養改善学会近畿支部学術総会 (招待講演) 2011年12月11日 (奈良女子大学)
- ③津田謹輔: 食事療法の新しい展開 第45回糖尿病学の進歩 (招待講演) 2011年2月18日 (福岡)
- ④津田謹輔: 糖尿病食事療法の温故知新 日本病態栄養学会 2010年1月10日 (京都)

[図書] (計 8 件)

- ① 糖尿病の療養指導 (日本糖尿病学会編) 診断と治療社、2011
- ② スマートな糖尿病診断と治療の進め方 (荒木栄一編) 中山書店、2011
- ③ すべてがわかる糖尿病 (門脇孝、真田弘美編) 照林社、2011
- ④ 糖尿病研修ノート (永井良三、門脇孝編) 診断と治療社、2010
- ⑤ 新しい診断と治療のABC 糖尿病 (花房俊昭編) 最新医学社 2010

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

津田謹輔 (TSUDA KINSUKE)

京都大学・大学院人間・環境学研究科・教授

研究者番号: 10180001

##### (2) 研究分担者

福島光夫 (FUKUSIMA MITUO)

岡山県立大学・保健福祉部・教授

研究者番号: 60271392

