

## 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 4月 1日現在

機関番号：12102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009～2011

課題番号：21791032

研究課題名(和文) アディポネクチンとアディポネクチン遺伝子多型が胎児発育に及ぼす影響に関する研究

研究課題名(英文) Association of adiponectin polymorphism with cord blood adiponectin concentrations and intrauterine growth

研究代表者

齋藤 誠 (SAITO MAKOTO)

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号：80535021

研究成果の概要(和文)：正常新生児を対象として、臍帯血アディポネクチン(ApN)濃度と ApN 遺伝子多型を測定し、臍帯血 ApN が出生体重 SD スコアと有意な関係を示すことを報告した。rs266729 は出生体重 SD スコアで補正をした後も臍帯血 ApN と有意な関係を認めたと、出生体重 SD スコアとは臍帯血 ApN で補正後は関連を認めなかった。以上から、ApN 遺伝子多型の出生体重への影響は ApN 濃度を介していることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：We found that the neonates carrying the G allele of rs266729 had a significantly greater birth weight SD score than those homozygous for the C allele. However, this difference wasn't significant after adjustment for cord blood adiponectin. The rs266729 SNP was strongly associated with cord blood adiponectin. This association remained after adjustment for birth weight SD score. Our results suggest that the influence of the rs266729 SNP in *ADIPOQ* on birth weight may be dependent on circulating adiponectin.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：小児科学

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：新生児医学

## 1. 研究開始当初の背景

アディポネクチン(以下 ApN)は、脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインで、成人において肥満や体重増加とともに減少する。2型糖尿病やインスリン抵抗性をもった患者では ApN は減少し、ApN はインスリン感受性に影響を与えるとされている。また胎児発育にはインスリンが重要な役割を果たしているため、インスリン感受性に影響を与えて

いる ApN が胎児発育に影響を与えていることが推測されており、胎児期には体重増加とともに ApN の分泌が増加するといわれているが、ApN の胎児発育における役割は十分に解明されていない。一方で、ApN 遺伝子多型は成人では ApN 濃度に関係し、II型糖尿病や冠動脈疾患のリスクと関係していると考えられているが、新生児において ApN 遺伝子多型が胎内における ApN の分泌と胎児発育にどのような影

響を与えているかの報告はほとんどない。

## 2. 研究の目的

ApN の胎児発育における役割を解明するため、  
(1)本来は胎内にいるべき早産児の ApN の推移を検討した。

(2)日本人新生児において ApN 遺伝子多型と出生体重・臍帯血 ApN 濃度の関係を検討した。

## 3. 研究の方法

(1)筑波大学附属病院新生児集中治療室に入院した早産児 32 例(在胎 32.3±2.6 週、出生体重 1,447±378g)を対象にした。出生時、修正満期、修正 1 か月、修正 3 か月、修正 6 か月、修正 12 か月に対象から採血を行い、ApN を測定した。

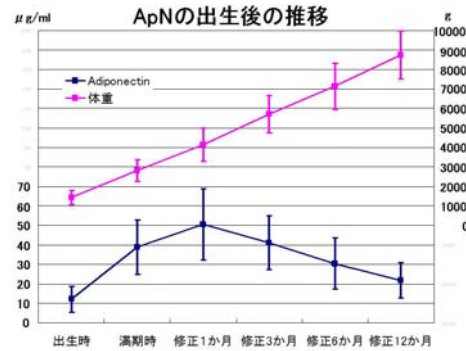
(2)筑波大学附属病院で出生した在胎 35 週以上かつ出生体重 2,000g 以上の新生児 526 例を対象とした。対象の臍帯血を採取し、ApN と遺伝子多型を測定した。

対象は全て AGA 児で胎児発育に明らかに影響を及ぼす母体高血圧、糖尿病、薬物服用者、喫煙者、多胎の例や重症新生児仮死児、奇形児、出生時に呼吸障害を認めた新生児は除外した。身体計測は、体重は 1g 単位、身長と頭囲は 0.1cm 単位で計測し、臍帯血 ApN 濃度は ELISA 法で測定した。検討する遺伝子多型は HapMap website の日本人における ApN 遺伝子の遺伝子データを元にして、Haploview ソフトを使用して選択した 7 多型 (SNP rs182052, rs710445, rs16861205, rs12495941, rs1501299, rs3774261, and rs2082940) とドイツ人新生児の ApN 遺伝子多型の検討で臍帯血 ApN に有意差を認めた 1 多型 (SNP rs266729) の計 8 多型とした。多型の検討は、臍帯血を用いて DNA を抽出し、Taqman Assay-on-Demand™ SNP Typing System を使用して行った。

## 4. 研究成果

(1) ApN は、出生時が最も低値 (12.24 ± 6.58 μg/ml) で満期 (38.84 ± 13.91 μg/ml)、1 か月 (50.46 ± 18.38 μg/ml) と有意に上昇し、3 か月 (41.20 ± 13.77 μg/ml)、6 か月 (30.43 ± 12.99 μg/ml)、12 か月 (21.86 ± 9.06 μg/ml) と有意に低下した。12 か月の ApN と他の測定時との関係は、1 か月 (r = 0.37, p < 0.05)、3 か月 (r = 0.49, p < 0.01)、6 か月 (r = 0.81, p < 0.01) と有意な相関関係を認められたが、出生時と満期時とは相関を認めなかった。また ApN と体重との関係は、出生時 (r = 0.47, p < 0.01)、満期 (r = 0.39, p < 0.05)、1 か月 (r = 0.35, p < 0.05) と有意な相関関係を認められたが、3 か月以降は相関を認めなかった。また同様の検討を身長と頭囲においても行い、身長は出生時、頭囲は出生時・満期時にそれぞれ ApN と相関を認めた。このことは早産児において修正 1 か月まで

は、小型で成熟した脂肪細胞を主体とする志望の増加とともに ApN 分泌が亢進するが、3 か月以降は、脂肪量が増加しても ApN 分泌に負のフィードバック機構が働くものと推測された。



時期別のApNと体重・身長・頭囲・BMIの関係

身長	相関係数	p value	体重	相関係数	p value
出生時	0.508	<0.01	出生時	0.472	<0.01
満期時	0.213	0.254	満期時	0.388	0.026
修正1か月	0.249	0.171	修正1か月	0.351	0.048
修正3か月	0.104	0.573	修正3か月	-0.111	0.548
修正6か月	-0.236	0.195	修正6か月	-0.121	0.514
修正12か月	-0.008	0.965	修正12か月	0.033	0.859

頭囲	相関係数	p value	BMI	相関係数	p value
出生時	0.533	<0.01	出生時	0.255	0.161
満期時	0.475	<0.01	満期時	0.092	0.619
修正1か月	0.340	0.056	修正1か月	0.380	0.037
修正3か月	0.185	0.314	修正3か月	-0.241	0.186
修正6か月	-0.045	0.810	修正6か月	0.089	0.631
修正12か月	0.157	0.394	修正12か月	0.072	0.699

体重(g)	
出生時	1447 ± 378
満期時	2819 ± 556
修正1か月	4134 ± 866
修正3か月	5714 ± 952
修正6か月	7133 ± 1179
修正12か月	8744 ± 1221

ApN値(μg/ml)	
出生時	12.2 ± 6.58
満期時	38.84 ± 13.91
修正1か月	50.46 ± 18.38
修正3か月	41.20 ± 13.77
修正6か月	30.43 ± 12.99
修正12か月	21.86 ± 9.06

(2) 臍帯血 ApN は在胎週数 ( $r = 0.14$ ,  $P < 0.01$ )、出生体重 ( $r = 0.23$ ,  $P < 0.01$ )、出生体重 SD スコア ( $r = 0.21$ ,  $P < 0.01$ )、出生身長 ( $r = 0.13$ ,  $P < 0.01$ )、ponderal index ( $r = 0.15$ ,  $P < 0.01$ ) と有意な相関を認めた。ApN 遺伝子多型と出生体重 SD スコアとの検討では 5' near 領域の rs266729 の G アリルを持つ群で、有意に出生体重 SD スコアが重かったが (CC:  $-0.06 \pm 0.75$  versus CG:  $0.20 \pm 0.64$  versus GG:  $0.07 \pm 0.78$ ;  $P = 1.65 \times 10^{-3}$ , adjusted  $P = 9.90 \times 10^{-3}$ )、臍帯血 ApN で補正後には有意ではなかった。多型と ApN の関係は、SD スコアと同じように rs266729 の G アリルを持つ群で有意に臍帯血 ApN が高値で (CC:  $34.1 \pm 20.2$  versus CG:  $44.3 \pm 26.1$  versus GG:  $54.1 \pm 36.7 \mu\text{g/ml}$ ,  $P = 2.80 \times 10^{-9}$ , adjusted  $P = 1.68 \times 10^{-8}$ )、出生体重 SD スコアで補正後も有意であった ( $P = 6.63 \times 10^{-8}$ , adjusted  $P = 3.98 \times 10^{-7}$ )。今回の報告はアジア人新生児で大規模に ApN 遺伝子多型と出生体重 SD スコア・臍帯血 ApN の関係を検討した初めての報告である。成人において血清 ApN は体脂肪と負の相関を認めるとされているが、本研究では臍帯血 ApN は出生体重 SD スコア・脂肪と正の相関を認めていた。その理由としては、新生児は脂肪細胞の肥満による ApN のネガティブフィードバックが欠如していること、肥満していない脂肪細胞が増加すること、脂肪細胞の分布が成人とは異なること、ApN を多く分泌している褐色細胞が有意なことなどが推測されている。

ApNと計測値の関係		
	r	p value
Gestational age(weeks)	0.14	<0.01
Birth weight (g)	0.23	<0.01
Birth weight SD score	0.21	<0.01
Birth length (cm)	0.13	<0.01
Birth head circumference(cm)	0.06	0.15
Ponderal index(kg/m <sup>3</sup> )	0.15	<0.01
Maternal age (years)	-0.02	0.72
Parity	0.005	0.90
Pre-pregnancy maternal BMI(kg/m <sup>2</sup> )	0.01	0.81
Placental weight(g)	-0.03	0.50

ApN多型と出生体重SDスコアの関係					
SNP ID	Genotype	n	Birth weight SD score		
				P (adjusted P)	adjusted P by cord blood ApN (adjusted P)
rs266729	CC	322	-0.06 ± 0.75	1.65x10 <sup>-3</sup> (9.90x10 <sup>-3</sup> )	0.04(0.26)
	CG	182	0.20 ± 0.64		
	GG	22	0.07 ± 0.78		
rs182052	AA	133	-0.05 ± 0.83	0.67(1)	0.50(1)
	AG	254	0.10 ± 0.75		
	GG	134	-0.00 ± 0.75		
rs710445	AA	83	0.06 ± 0.72	0.55(1)	0.51(1)
	AG	252	0.05 ± 0.74		
	GG	180	0.01 ± 0.84		
rs16861205	GG	304	0.04 ± 0.73	0.81(1)	0.84(1)
	GA	192	0.04 ± 0.84		
	AA	28	-0.02 ± 0.80		
rs12495941	GG	215	-0.01 ± 0.90	0.25(1)	0.23(1)
	GT	240	0.06 ± 0.77		
	TT	60	0.07 ± 0.71		
rs1501299	CC	258	0.10 ± 0.78	0.11(0.66)	0.10(0.59)
	CA	226	-0.04 ± 0.77		
	AA	41	0.01 ± 0.77		
rs3774261	AA	192	0.06 ± 0.82	0.61(1)	0.53(1)
	AG	250	0.00 ± 0.74		
	GG	72	0.04 ± 0.83		
rs2082940	CC	242	-0.02 ± 0.77	0.05(0.31)	0.03(0.17)
	CT	222	0.04 ± 0.78		
	TT	51	0.29 ± 0.84		

Data are expressed as mean ±SD.  
adjusted P: adjusted by multiple comparison P

ApN多型と出生体重SDスコアの関係					
SNP ID	Genotype	n	adiponectin (µg/ml)		
				P (adjusted P)	adjusted P by BW (adjusted P)
rs266729	CC	322	34.1 ± 20.2	2.80x10 <sup>-9</sup> (1.68x10 <sup>-8</sup> )	6.63x10 <sup>-8</sup> (3.98x10 <sup>-7</sup> )
	CG	182	44.3 ± 26.1		
	GG	22	54.1 ± 36.7		
rs182052	AA	133	39.8 ± 24.8	0.27(1)	0.23(1)
	AG	254	38.6 ± 22.6		
	GG	134	36.7 ± 22.8		
rs710445	AA	83	40.5 ± 26.4	0.83(1)	0.73(1)
	AG	252	36.9 ± 20.9		
	GG	180	39.9 ± 24.9		
rs16861205	GG	304	40.2 ± 25.1	0.04(0.22)	0.04(0.22)
	GA	192	36.4 ± 20.3		
	AA	28	33.3 ± 17.1		
rs12495941	GG	215	39.0 ± 24.6	0.85(1)	0.66(1)
	GT	240	37.4 ± 21.0		
	TT	60	39.6 ± 25.2		
rs1501299	CC	258	38.4 ± 22.1	1.00(1)	0.72(1)
	CA	226	38.7 ± 24.6		
	AA	41	37.8 ± 21.5		
rs3774261	AA	192	37.8 ± 21.1	0.63(1)	0.55(1)
	AG	250	38.3 ± 25.4		
	GG	72	39.4 ± 21.0		
rs2082940	CC	242	39.8 ± 25.6	0.34(1)	0.16(0.97)
	CT	222	36.5 ± 21.0		
	TT	51	38.9 ± 19.8		

Data are expressed as mean ±SD.  
adjusted P: adjusted by multiple comparison P

## 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2件) 全て査読有

①Saito M, Nishimura K, Nozue H, Miyazono Y, Kamoda T. Changes in serum adiponectin levels from birth to term-equivalent age are associated with postnatal weight gain in preterm infants. Neonatology. 2011;100(1):93-8. Epub 2011 Jan 26

②Saito M, Kamoda T, Nishimura K, Miyazono Y, Kanai Y, Kato Y, Iwabuchi A, Fukushima H, Hamada H, Arinami T, Sumazaki R, Noguchi E. Association of adiponectin polymorphism with cord blood adiponectin concentrations and intrauterine growth. J Hum Genet. 2012 Feb;57(2):109-14. doi: 10.1038/jhg.2011.134. Epub 2011 Nov 24.

[学会発表] (計2件)

①齋藤 誠ら、早産児における生後早期の体重増加と血清 Adiponectin 値についての検討、第113回日本小児科学会学術集会、2010年4月25日、いわて県民情報交流センター(アイーナ)

②齋藤 誠ら、アディポネクチン遺伝子多型が胎児発育に及ぼす影響、第114回日本小児科学会学術集会、2011年8月13日、グランドプリンスホテル新高輪 国際館ハミール

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

齋藤 誠 (SAITO MAKOTO)  
筑波大学・医学医療系・講師  
研究者番号：80535021

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：