

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 25 年 5 月 7 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591208

研究課題名（和文） 早産低出生体重児の生活習慣病発症の早期リスク予知に関する検討

研究課題名（英文） Predictors of metabolic syndrome in preterm and low birth weight infants

研究代表者

板橋 家頭夫（ITABASHI KAZUO）

昭和大学・医学部・教授

研究者番号：00223074

研究成果の概要（和文）：早産・低出生体重児では、生活習慣病発症に抑制的な作用をもつアディポネクチンの生後早期の推移が正期産児とは異なっていることが明らかとなった。早産・低出生体重児ではアディポネクチンの活性型である高分子型の割合が修正 6 カ月までは低値で推移する。予定日までの皮下脂肪蓄積はアディポネクチン分泌増加に寄与しているが、高分子型の割合には影響を与えておらず、将来の疾病リスクとの関係も現在のところ不明である。

研究成果の概要（英文）：The longitudinal changes in adiponectin multimer levels differ in preterm and term infants. The ratio of high-molecular-weight adiponectin to total adiponectin in preterm infants at term- and 6 months-equivalent age was significantly lower than that in term infants at corresponding time points. Postnatal growth including fat tissue accumulation may contribute to adiponectin increases from birth to term-equivalent age, but it was not associated with the ratio of high-molecular-weight adiponectin changes in preterm infants. Further studies are needed to identify the factors that alter adiponectin multimer levels in preterm infants and determine whether they may be associated with a higher risk of insulin resistance in the future.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	600,000	180,000	780,000
2011 年度	600,000	180,000	780,000
2012 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	2,000,000	600,000	2,600,000

研究分野：胎児・新生児学

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：早産児、アディポネクチン、レプチン、生活習慣病、内臓脂肪

1. 研究開始当初の背景

(1) 早産・低出生体重児は、将来生活習慣病に進展するリスクが高いことが報告されている。

(2) アディポネクチンは脂肪細胞由来のホルモンで、生活習慣病発症に抑制的に働き、

生活習慣病では内臓脂肪増加を反映してその血清レベルが低下することが知られている。

(3) アディポネクチンにはその活性型分画である高分子型アディポネクチン（HMW-Ad）に加えて、中分子型アディポネクチン

(MMW-Ad)、低分子型アディポネクチン(LMW-Ad)の3種類が存在しているが、早産・低出生体重児におけるアディポネクチン分画の生後早期の推移はこれまで報告されていない。

(4) 極低出生体重児では予定日周囲にはすでに内臓脂肪増加が生じることが報告されているが、生後早期のアディポネクチン分画との関係は明らかにされていない。

2. 研究の目的

(1) 早産・低出生体重児における血清アディポネクチン分画の修正12カ月までの推移を健康な乳児のものと比較検討する事により、乳児期に将来の生活習慣病に進展するリスクを予測できるかどうか検討すること

(2) 早産児において予定日までの内臓脂肪蓄積がアディポネクチンレベルと関連しているかどうかを明らかにすること

(3) NICU入院中の栄養管理や発育がアディポネクチンの推移にどのように関与するのかを明らかにすること

3. 研究の方法

昭和大学病院NICUに入院した在胎35週未満出生の早産・低出生体重児のうち、両親から文書による研究参加の同意を取得することができた58名を対象とした。対象となる早産・低出生体重児に対して、臍帯血、予定日周囲、修正6カ月、修正12カ月で静脈採血を行い、血清中の総アディポネクチン(T-Ad)、HMW-Ad、MMW-Ad、LMW-Adおよびレプチンを測定した。また、各時期に体重や身長を測定し、予定日にはFat-scanを施行することで内臓脂肪面積および皮下脂肪面積を算出した。一方、比較対照となる正期産児は、以前に我々がアディポネクチン分画の生後早期の推移を検討し報告した56名のうち、正期産・appropriate for gestational age (AGA)児の43名を用いた。

そのうえで、

(1) 早産・低出生体重児における各アディポネクチン分画やレプチンの推移を、合併症のない正期産・AGA児のものと比較検討し、

(2) 各アディポネクチン分画やレプチンと、NICU入院中や退院後の発育、予定日にFat-scanにより評価した内臓脂肪面積や内臓脂肪/皮下脂肪面積比との関係を相互に検討した。

統計学的手法としては、各時期における早産・低出生体重児と正期産児間の比較にはマン・ホイットニーのU検定を用い、早産・低修正体重児および正期産児におけるアディポネクチン分画やレプチンの縦断的变化に関する検定はウィルコクソン順位和検定を

用いた。また、アディポネクチン分画やレプチンの血清レベルや変化量と関連する項目を検討するため、単回帰分析および重回帰分析を行った。統計学的解析はSPSS(日本IBM株式会社)を用いて行い、 $p < 0.05$ を統計学的に有意と判断した。

4. 研究成果

対象となった早産・低出生体重児は58名(男児27名、女児21名)、比較対照である正期産児は43名(男児20名、女児23名)である。早産・低出生体重児58名の在胎期間、出生体重、出生体重SDスコアの平均±標準偏差はそれぞれ 32.0 ± 2.7 週、 1566 ± 501 g、 -0.4 ± 1.1 であり、正期産児の在胎期間、出生体重、出生体重SDスコアの平均±標準偏差はそれぞれ 39.4 ± 0.9 週、 3126 ± 396 g、 0.1 ± 0.9 だった。早産・低出生体重児の予定日の体重の平均±標準偏差は 2741 ± 354 g、体重SDスコアの平均±標準偏差はそれぞれ -0.8 ± 1.0 であり、この時期の正期産児と比較して有意に小さかった(それぞれ $p < 0.001$)。修正6カ月および修正12カ月において、早産・低出生体重児の体重は同時期の正期産児に近づきその有意差は消失したが、体重SDスコアは正期産児と比較して有意に低値のままだった(修正6カ月： $p = 0.021$ 、修正12カ月： $p = 0.002$)。以下に早産・低出生体重児および正期産児における生後早期のT-Ad、HMW-AdおよびHMW-AdのT-Adに対する割合(HMW%)の推移を示す(表1および表2)。

表1 早産・低出生体重児におけるT-Ad、HMW-AdおよびHMW%の推移 (n = 32)

	T-Ad (μ g/ml)	HMW-Ad (μ g/ml)	HMW% (%)
出生時	8.3 ± 4.9	3.7 ± 3.0	39 ± 12
予定日	19.8 ± 9.5	11.3 ± 5.4	57 ± 9
修正 6カ月	20.4 ± 8.6	13.1 ± 6.1	63 ± 8
修正 12カ月	13.0 ± 4.5	7.6 ± 3.6	56 ± 10

表2 正期産児におけるT-Ad、HMW-AdおよびHMW%の推移 (n = 46)

	T-Ad (μ g/ml)	HMW-Ad (μ g/ml)	HMW% (%)
出生時	18.6 ± 8.0	13.4 ± 6.8	69 ± 10
6カ月	18.6 ± 7.6	13.3 ± 5.9	70 ± 9
12カ月	12.8 ± 5.0	7.8 ± 3.8	59 ± 11

データは全て平均値±標準偏差で示した。

なお、修正 6 カ月および修正 12 カ月における早産・低出生体重児と正常産児間での比較、および早産・低出生体重児でのアディポネクチン分画の縦断的評価には、早産児 58 名の中でフォローアップ中に脱落した 14 名および報告書作成時点で修正 12 カ月に達していないものを除外した 32 名で行った。また、Fat-scan で評価した体脂肪分布とアディポネクチン分画との関連性に関する検討は、早産・低出生体重児の対象 58 名の中で Fat-scan 施行に関して同意が得られた 53 名で行った。その主な結果は以下のとおりである。

(1) 早産・低出生体重児における出生時のアディポネクチン分画およびレプチンの特徴

①早産・低出生体重児における臍帯血中の T-Ad および HMW-Ad が正常産児と比較して有意に低値をとり (全て $p < 0.001$)、その値は出生体重(T-Ad: $r = 0.543$, $p < 0.001$, HMW-Ad: $r = 0.443$, $p < 0.001$)や在胎週数(T-Ad: $r = 0.539$, $p < 0.001$, HMW-Ad: $r = 0.466$, $p < 0.001$)と有意な正の相関を示した。

②早産・低出生体重児では臍帯血中のレプチンが正常産児と比較して有意に低値だったが ($p < 0.001$)、今回の検討では出生体重および在胎週数との有意な相関は認められなかった。

③早産・低出生体重児における臍帯血中の T-Ad は、HMW-Ad ($r = 0.967$, $p < 0.001$) および HMMW% ($r = 0.850$, $p < 0.001$) と強い正の相関を示した。

(2) 早産・低出生体重児における予定日周囲のアディポネクチン分画およびレプチンの特徴

①早産・低出生体重児では予定日に近づくにつれ、T-Ad、HMW-Ad はそれぞれ有意に上昇した (それぞれ $p < 0.001$)。

②早産・低出生体重児では予定日周囲になると T-Ad がむしろ正常産児より高値をとるが ($p = 0.003$)、HMW-Ad は正常産児と同等であり、HMW%は有意に低値となった ($p < 0.001$)。この結果は子宮外発育不全とならない児においても同様だった。

③早産・低出生体重児において出生時に認められた T-Ad と HMW-Ad の有意な正の相関は予定日周囲にも認められたが ($r = 0.921$, $p < 0.001$)、T-Ad と HMW%との有意な正の相関は消失していた ($r = 0.162$, $p = 0.223$)。

④早産・低出生体重児では、予定日周囲になるとレプチンが出生時より有意に高値となるが ($p < 0.001$)、正常産児における出生時レベルよりは低値だった ($p = 0.013$)。

(3) 早産・低出生体重児における予定日から修正 12 カ月までのアディポネクチン分画お

よびレプチンの縦断的推移

①早産・低出生体重児においても正常産児と同様に、予定日と修正 6 カ月で T-Ad および HMW-Ad に有意な変化はなかった。一方、早産・低出生体重児では、予定日から修正 6 カ月にかけて HMW%が有意に上昇したが ($p = 0.002$)、この時期の正常産児よりは有意に低値のままだった ($p = 0.001$)。

②早産・低出生体重児では、修正 12 カ月になると正常産児と同様に、T-Ad および HMW-Ad が有意に低下した (それぞれ $p < 0.001$)。一方で、HMW%は修正 6 カ月までは早産・低出生体重児で有意に低かったが、修正 12 カ月には有意ではなくなった ($p = 0.098$)。

③LMW-Ad は予定日から修正 12 カ月まで一貫して早産・低出生体重児で有意に高く、この間の有意な低下は認められなかった (予定日: $p < 0.001$ 、修正 6 カ月: $p = 0.001$ 、修正 12 カ月: $p = 0.021$)。

④修正 6 カ月および修正 12 カ月の評価では、各種アディポネクチン分画はその時点の体格と有意な関連を示さなかった。早産・低出生体重児ではレプチンもその時点の体格と有意な相関を示しておらず、この点は正常産児と異なっていた。

(4) 早産・低出生体重児における予定日までの生後発育とアディポネクチン分画との関係性

①性別、在胎期間、出生体重、出生体重 SD スコアおよび予定日週数を調整して偏相関分析を施行したところ、出生時から予定日の体重 SD スコアの増加は、出生から予定日までの T-Ad の増加 ($r = 0.303$, $p = 0.028$)

および HMW-Ad の増加 ($r = 0.278$, $p = 0.044$) と有意な正の相関を示した。また、性別、在胎期間、出生体重 SD スコア、臍帯血 T-Ad (または HMW-Ad) 予定日週数、出生から予定日までの体重 SD スコアの変化量をそれぞれ独立変数として施行した重回帰分析では、出生から予定日までの T-Ad の増加および HMW-Ad の増加の有意な説明変数として体重 SD スコアの変化量がそれぞれ選択された (T-Ad: $\beta = 0.339$, $p = 0.019$, HMW-Ad: $\beta = 0.295$, $p = 0.041$)。

②性別、在胎期間、出生体重、出生体重 SD スコアおよび予定日週数を調整して偏相関分析を施行したところ、出生から予定日までの HMW%の変化量は体重 SD スコアの変化とは無関係に、出生時 (臍帯血) の HMW%とだけ強い負の相関を示した ($r = -0.791$, $p < 0.001$)。性別、在胎期間、出生体重 SD スコア、出生時 (臍帯血) の HMW%、予定日週数、出生から予定日までの体重 SD スコアの変化量をそれぞれ独立変数として施行した重回帰分析でも、出生から予定日までの HMW%の変化量の有意な説明変数として出生時 (臍帯血) の HMW%

が選択された ($\beta = 0.831$, $p < 0.001$)。

(5) 早産・低出生体重児における予定日での内臓脂肪蓄積と血清アディポネクチン分画およびレプチンとの関係

①単回帰分析で、皮下脂肪面積は T-Ad ($r = 0.315$, $p = 0.022$)、HMW-Ad ($r = 0.338$, $p = 0.013$) およびレプチン ($r = 0.297$, $p = 0.031$) とそれぞれ有意な正の相関を示した。一方、内臓脂肪面積や内臓脂肪/皮下脂肪面積比は各アディポネクチン分画やレプチンと有意な関連を示さなかった。

②性別、在胎期間、出生体重 SD スコア、出生時 body mass index、予定日週数、予定日体重 SD スコア、予定日 body mass index、皮下脂肪面積および内臓脂肪面積を独立変数とした重回帰分析では、皮下脂肪面積は T-Ad ($\beta = 0.580$, $p < 0.001$) または HMW-Ad ($\beta = 0.726$, $p < 0.001$) と有意な正の相関を示した。一方、内臓脂肪面積は T-Ad や HMW-Ad の有意な説明変数とはならなかった。

(6) 結果のまとめとその解釈

今回の検討から、血清アディポネクチン分画の修正 12 カ月までの推移は、早産・低出生体重児と正期産とでは異なっていることが明らかとなった。早産・低出生体重児では、予定日になっても HMW%が正期産児より低く、これは修正 6 カ月になっても維持されていた。修正 12 カ月になると、正期産児と同様に T-Ad および HMW-Ad が低下し、その血清レベルは正期産児と同等となった。また、この時期には HMW%の有意差も消失した。一方で、早産・低出生体重児では LMW-Ad が修正 12 カ月まで一貫して正期産児より高値で推移することがあった。

また、早産・低出生体重児では予定日までの発育による脂肪蓄積が、T-Ad および HMW-Ad の産生増加に寄与していることが示唆された。さらに、体脂肪分布による評価から、この時期の皮下脂肪蓄積は T-Ad および HMW-Ad 産生増加に寄与していることが示唆されたが、成人で認められるような内臓脂肪蓄積に伴う T-Ad および HMW-Ad 産生能の低下は確認できなかった。一方で、修正 6 カ月および 12 カ月には体格とアディポネクチン分画レベルとの有意な関係はなく、この時期の脂肪蓄積は、出生から予定日までの脂肪蓄積と異なり、アディポネクチン産生増加に直接寄与しないことが示唆された。

一方で、早産・低出生体重児における出生時から予定日までの HMW%の変化量は、この期間の発育とは無関係に、出生時(臍帯血)の HMW%と強い負の相関を示した。このことは早産・低出生体重児では少なくとも出生から予定日までの HMW%の変化が、生後の発育とは無関係に出生時にすでにある程度決定されて

いる事を示唆しており、早産・低出生体重児において予定日にみられる有意な HMW%の低下は出生時からコントロールされている可能性が考えられた。

これまで、早産・低出生体重児において生後早期のアディポネクチン分画を縦断的に評価し、正期産児と比較した報告はなかった。今回の検討から、早産・低出生体重児と正期産児では、アディポネクチン分画の推移に違いがあることがわかった。しかし一方で、本検討からその違いがどのような機序で生じるのかを明らかにすることはできなかった。これまで、早産・低出生体重児では予定日に体脂肪率が高く、内臓脂肪量が多いなど、正期産児とは異なった脂肪組織の発達が生じることが報告されている。今回の検討から、内臓脂肪量やその割合の増加が、アディポネクチン分画の変化に影響を与えていることを示唆する所見は得られなかった。今後、早産・低出生体重児における生後早期のアディポネクチン分画の推移の違いがどのような機序で生じているのか、そしてそれが将来の生活習慣病リスクに關与するかどうかを明らかにすることが課題である。

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)

[学会発表] (計 6 件)

①中野有也、板橋家頭夫、他 6 名、早産児と正期産児における修正 12 カ月時点の血清アディポネクチン分画の比較、第 116 回日本小児科学会学術集会、2013 年 4 月 19~21 日、広島国際会議場

②中野有也、板橋家頭夫、他 4 名、早産児における予定日周囲の体脂肪分布とアディポネクチンに関する検討、第 32 回日本肥満学会、2012 年 9 月 23~24 日、兵庫県立淡路夢舞台国際会議場

③中野有也、板橋家頭夫、他 6 名、早産児における生後早期の血清アディポネクチン分画の推移に関する検討、第 48 回日本周産期新生児医学会学術集会、2012 年 7 月 8~10 日、大宮ソニックシティ

④Yuya Nakano, Kazuo Itabashi, et al. The ratio of high molecular weight adiponectin to total adiponectin is lower in preterm infants at corrected term than in term infants, 2012 PAS Annual Meeting, April 28 - May 1 in 2012, Boston (USA)

⑤中野有也、板橋家頭夫、他 8 名、早産児における生後早期の血清アディポネクチン分画に影響を与える因子に関する検討、第 115 日本小児科学会学術集会 2012 年 4 月 20~22 日、福岡国際会議場

⑥中野有也、板橋家頭夫、他6名、早産児における生後早期の血清アディポネクチン分画の推移に関する検討、第56回日本未熟児新生児学会学術集会、2011年11月13～15日、東京国際フォーラム

6. 研究組織

(1) 研究代表者

板橋 家頭夫 (ITABASHI KAZUO)

昭和大学・医学部・教授

研究者番号：00223074

(2) 研究分担者

該当者なし

(3) 連携研究者

中野 有也 (NAKANO YUYA)

昭和大学・医学部・助教

研究者番号：40465224