

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 4 月 27 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390273

研究課題名(和文)胎生期低栄養と良好な授乳期発育が成人期の生活習慣病発症におよぼす影響の基礎的解析

研究課題名(英文)Rapid catch-up growth subsequent to undernourishment in utero and metabolic syndrome in later life

研究代表者

伊東 宏晃 (ITO, Hiroaki)

浜松医科大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：70263085

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,900,000円

研究成果の概要(和文)：浜松市の妊婦の1日の総エネルギー摂取量の調査を行ったところ、妊婦の平均摂取エネルギーは妊娠期間を通じて1日1,600キロカロリーを僅かに下回る値であることを明らかにし、看過しがたい数の胎児が胎生期に低栄養環境に曝されている可能性が危惧された。胎生期低栄養マウスモデルにより、胎生期の低栄養環境に引き続くcatch upは、成長後において脂肪組織のリモデリングを助長し、肥満の増悪のみならず糖代謝や脂質代謝の異常の発症に関与しているという'Catch-up-Related Adipose Tissue Remodeling 仮説'を提唱した。

研究成果の概要(英文)：Prospective cohort study showed that average energy intake in Japanese pregnant women in Hamamatsu City was slightly less than 1,600 kcal/day, being much lower than the governmental recommendation. Therefore, considerable numbers of fetuses are supposed to be undernourished. By using a mice animal model of undernourishment in utero, we demonstrated the "Catch-Up-Related Adipose Tissue Remodeling Hypothesis", that is rapid catch-up growth subsequent to undernourishment in utero may induce chronic inflammation and remodeling in adipose tissue in later life and be causatively associated with the development of metabolic syndrome.

研究分野：周産期医学

キーワード：妊娠 生活習慣病 肥満 低出生体重 DOHaD 慢性炎症 脂肪

1. 研究開始当初の背景

- (1)我が国では、低出生体重児の出産率は増加の一途をたどり年間約10万人にも達している。欧州の疫学研究から低出生体重など胎生期に低栄養環境に曝される経験は、成長後に肥満・メタボリックシンドロームなど Noncommunicable Diseases (NCDs) を発症するハイリスク群であることが報告された (*Environ Health Perspect* 108:545, 2000)。これらの研究成果を背景として、近年、Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) という概念が提唱されている (*Science*, 305; 1733, 2004)。
- (2)脂肪組織における慢性炎症の進行は、脂肪組織に増殖型のリモデリングを促進して肥満の増悪を助長するのみならず、種々のアディポサイトカインの分泌を介して糖代謝異常や脂質代謝異常を助長してメタボリックシンドローム発症に深く関与することがあきらかとなりつつある (*Nature* 444:860, 2006)。

2. 研究の目的:

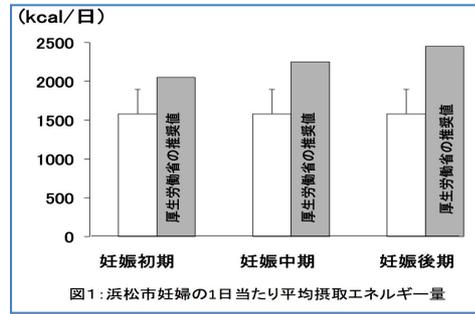
- (1)浜松市の妊婦を対象として、前向きコホート研究を行い、妊娠中のエネルギー摂取量の実態を明らかにする。
- (2)胎生期低栄養マウスモデルを用いて、新生仔期の catch-up growth と成長後の脂肪組織の慢性炎症やリモデリングとの関連を検討する

3. 研究の方法

- (1)妊婦コホート研究
浜松市の 245 名の単胎妊婦を対象とした。**妊娠初期、中期、後期**の各 3 日間(合計 9 日分)の全ての食事をデジタルカメラで撮影してもらい、デジタルデータを回収した。得られた食事情報を管理栄養士によりヘルシーメーカープロを用いて食事内容を解析した。全妊婦は 2008 年 6 月から 2011 年 5 月までに出産を完了した。
- (2)マウス動物実験
妊娠マウスの母獣に 65% 摂餌制限 (35% 減少) を行い、胎生期低栄養マウスモデルを調整した。生まれた 3 週齢の新生仔が離乳する時点での体重の Z スコアを授乳期の catch-up growth の指標とした。9 週齢から高脂肪餌 (60% 脂肪) を給餌し、17 週齢にサンプリングを行った。

4. 研究成果

- (1) 妊婦コホート研究
浜松市の妊婦の 1 日の総エネルギー摂取量の調査を行ったところ、妊婦の平均摂取エネルギーは妊娠期間を通じて 1 日 1,600 キロカロリーを僅かに下回る値であった (図 1) (Kubota K 他, *J Obstet Gynaecol Res* 2013)。厚生労働省では通常の活動レベルの妊婦に対して、妊娠中期及び後期に 2,300 キロカロリーと 2,520 キロカロリーのエネルギー摂取を推奨していることから、それぞれの時期に約 30% および 37% エネルギー摂取が不足していることが明らかとなった (図 1)。第二次世界大戦における欧州の疫学研究から 1 日の摂取エネルギーが 1,500



キロカロリーより少ない場合、胎児発育に低下を来すことが報告されていることから、看過しがたい数の胎児が胎生期に低栄養環境に曝されている可能性が危惧された。

(2)マウス動物実験

ショウジョウバエにおいて fat body という名前の臓器が脂肪組織と免疫担当細胞の両者の働きを担っているが、6億年の歳月をかけて脂肪組織 (および肝臓) と免疫担当細胞へ分化したと考えられている (図 1) (Hotamisligil, *Nature* 2006) (図 1)。脂肪疎行きと免疫担当細胞は数億年にわたる進化の中で相互作用により精妙な機能制御を行ってきた。肥満とは脂肪細胞の肥大につれてゆっくりとした免疫担当細胞の浸潤、すなわち慢性炎症が脂肪組織のリモデリングを来すことが注目されている (Lee 他, *Curr Opin Clin Nutr Metab Car.* 2000; Sun 他, *J Clin Invest.* 2011)。

慢性炎症によるリモデリングは種々アディポサイトカインの分泌に影響を及ぼすことでメタボリックシンドロームの病体形成に重要な

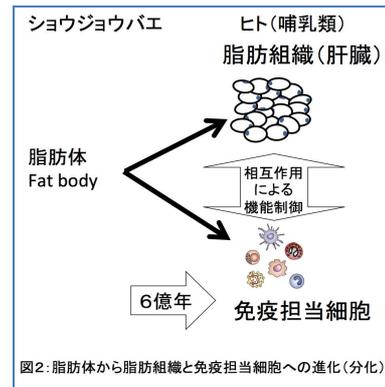


図2: 脂肪体から脂肪組織と免疫担当細胞への進化(分化)

役割を果たすことが明らかとなりつつある。

我々は、胎生期低栄養マウスモデルを用いて、胎生期低栄養環境に曝された場合、授乳期における catch up の比率と、成獣期の脂肪組織におけるマクロファージの浸潤数、小型の脂肪細胞の比率など脂肪細胞のリモデリングが正の相関を示す事を見いだした (Kohmura 他, *Reprod Sci* 2013)。さらに、授乳期における catch up の比率は脂肪細胞の重量、随時血糖値や総コレステロール値とも正の相関を認めた。興味深いことに、正常対照群ではこのような変化を認めなかった。以上のような知見から、胎生期の低栄養環境に引き続く catch up は、成長後において脂肪組織のリモデリングを助長し、肥満の増悪のみならず糖代謝や脂質代謝の異常の発症に関与しているという 'Catch up Related Adipose Tissue Remodeling 仮説' を提唱した (図 2) (伊

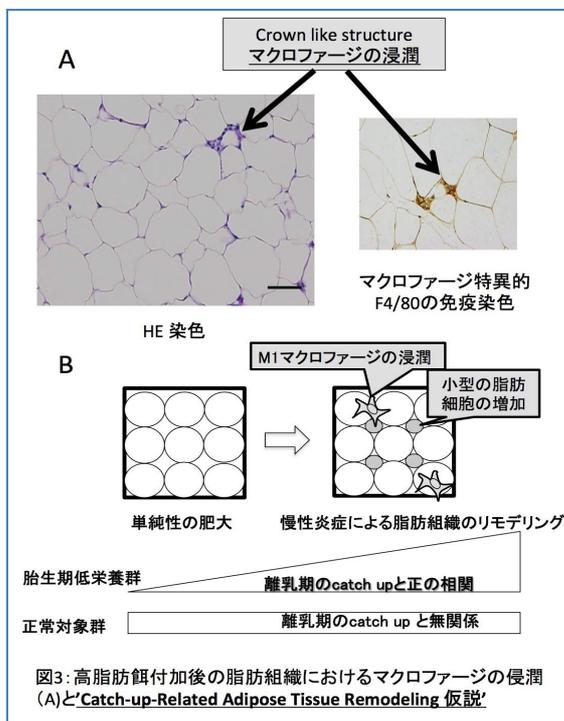


図3: 高脂肪餌付加後の脂肪組織におけるマクロファージの浸潤 (A)と'Catch-up-Related Adipose Tissue Remodeling' 仮説'

3) 展望

我が国においてメタボリックシンドロームなどのnon-communicable disease (NCDs)は急速に罹患率が増加し、大きな社会問題となっている。我が国の妊孕世代の若年女性のやせ願望が、胎生期低栄養を介した負の世代間連鎖を助長し水面下で将来世代のNCDsの罹患リスクを高めている可能性が危惧される。

生活習慣の改善などによる preventive medicine (予防医学)が発展してきたが、かならずしもNCDsのpandemiaを阻止し得ていない。DOHaD学説の視点からNCDsに罹患しやすい体質、phenotype (形質)の形成を予防する、あるいはそのような形質を獲得したポピュレーションに対して早期に予防介入することでその罹患率を減少させる preemptive medicine (先制医療)の必要性が指摘されている(Imura H, Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2013;). 今回の研究成果より、その介入方法を開発する具体的なターゲットの一つとして脂肪組織を中心とした代謝調節ネットワークが期待される。

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 26 件)

1. Uchida T, Kanayama N, Mukai M, Furuta N, Itoh H, Suzuki H, Niwayama M. Examiner's finger-mounted fetal tissue oximetry: a preliminary report on 30 cases. *J Perinat Med* 2015 Dec 1. pii: /j/jpme.ahead-of-print/jpm-2014-0297/jpm-2014-0297.xml (doi: 10.1515/jpm-2014-0297.)
2. Suzuki K, Itoh H, Mukai M, Yamazaki K, Uchida T, Maeda H, Oda M, Yamaki E, Suzuki H, Kanayama N. Measurement of maternal cerebral tissue hemoglobin levels

by Near-infrared time-resolved spectroscopy (TRS) in the peripartum period. *J Obstet Gynaecol Res* 2015 in press (doi: 10.1111/jog.12639.)

3. Naito T, Kubono N, Deguchi S, Sugihara M, Itoh H, Kanayama N, Kawakami J. Amlodipine passage into breast milk in lactating women with pregnancy-induced hypertension and its estimation of infant risk for breastfeeding. *J Hum Lact* 31;301-306, 2015 (doi: 10.1177/0890334414560195)
4. Muramatsu-Kato K, Itoh H, Kobayashi-Kohmura Y, Murakami H, Uchida T, Suzuki K, Sugihara K, Kanayama N, Tsuchiya J K, Takei N, and Hamamatsu Birth Cohort (HBC) Study Team. A comparison between placental gene expression of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenases and infantile growth during first ten months. *J Obstet Gynaecol Res* 40; 465-472, 2014 (doi: 10.1111/jog.12200.)
5. Tamura N, Kimura S, Farhana M; Uchida T, Suzuki K, Sugihara K, Itoh H, Ikeda T, Kanayama, N. C1 Esterase inhibitor activity in amniotic fluid embolism. *Crit Care Med* 42; 1392-1396, 2014 (doi: 10.1097/CCM.0000000000000217.)
6. Minakami H, Maeda T, Fujii T, Hamada H, Iitsuka Y, Itakura A, Itoh H, (33人中6番目)他 Guidelines for obstetrical practice in Japan: Japan Society of Obstetrics and Gynecology (JSOG) and Japan Association of Obstetricians and Gynecologists (JAOG) 2014 edition. *J Obstet Gynaecol Res.* 40:1469-1499, 2014 (doi: 10.1111/jog.12419.)
7. Masuzaki H, Itoh H, (10人中9番目)Yoshida A. Annual report of subcommittee for examination of causes of maternal death and their prevention in perinatology committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology, 2013. *J Obstet Gynaecol Res.* 40:336-337, 2014. (doi: 10.1111/jog.12349.)
8. Itoh H, Kanayama N. Obesity and risk of preeclampsia *Med J Obst Gynecol* 2(2): 1024, 2014. (<http://www.jscimedcentral.com/Obstetrics/obstetrics-sp1d-prediction-preeclampsia-1024.pdf>)
9. Yamazaki K, Suzuki K, Itoh H, Muramatsu K, Nagahashi K, Tamura N, Uchida T, Sugihara K, Maeda H, Kanayama N. Cerebral oxygen saturation evaluated by near-infrared time-resolved spectroscopy (TRS) in pregnant women during cesarean section -A promising new method of maternal monitoring - *Clin Physiol Funct Imaging* 33:109-116, 2013 (doi: 10.1111/cpf.12001.)
10. Sato Y, Nakanishi T, Chiba T, Yokotani K, Ishinaga K, Takimoto H, Itoh H, Umegaki K. Prevalence of inappropriate dietary supplement use among pregnant women in Japan. *Asia Pac J Clin Nutr* 22 (1):83-89, 2013 (doi: 10.6133/apjcn.2013.22.1.08)

11. Sekii K, **Itoh H**, Ogata T, Iwashima S. Possible contribution of fetal size and gestational age to myocardial tissue Doppler velocities in preterm fetuses. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol** 167:121, 2013 (doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.09.027.)
 12. Shiozaki A, **Itoh H** (20人中17番目), 他. Multiple pregnancy, short cervix, part-time worker, steroid use, low educational level and male fetus are risk factors for preterm birth in Japan: a multicenter, prospective study. **J Obstet Gynaecol Res** 40(1); 53-61, 2013 (doi: 10.1111/jog.12120. Epub 2013 Aug 12.)
 13. Kohmura KY, Kanayama N, Muramatsu K, Tamura N, Yaguchi C, Uchida T, **Suzuki K**, **Sugihara K**, Aoe S, Sasaki T, Suganami T, Ogawa Y, **Itoh H**. Association between body weight at weaning and remodeling in the subcutaneous adipose tissue of obese adult mice with undernourishment *in utero*. **Reprod Sci** 20:813-827, 2013 (doi: 10.1177/1933719112466300.)
 14. Kubota K, **Itoh H**, Tasaka M, Naito H, Fukuoka Y, Kato-Muramatsu K, Kohmura Kobayashi Y, **Sugihara K**, Kanayama N and Hamamatsu Birth Cohort (HBC) Study Team. Changes of maternal dietary intake, body weight and fetal growth through pregnancy in pregnant Japanese women. **J Obstet Gynaecol Res** 39:1383-1390, 2013 (doi: 10.1111/jog.12070)
 15. Furuta N, Yaguchi C, **Itoh H**, Kanayama N. Immunohistochemical detection of meconium in the fetal lung: Report of autopsied cases. **Arch Gynecol Obstet** 288:967-969, 2013 (doi: 10.1007/s00404-013-2862-4.)
 16. Kato M, **Itoh H**, Nagahashi K, Izima M, Hirai K, Tamura M, Uchida T, Yaguchi C, **Suzuki K**, **Sugihara K**, Kanayama K. Reduction in levels of maternal complement during delivery by cesarean section. **J Obstet Gynaecol Res** 38; 165-171, 2012 (doi:10.1111/j.1447-0756.2011.01661.x.)
 17. Furuta N, Yaguchi C, **Itoh H**, Morishima Y, Tamura N, Kato M, Uchida T, **Suzuki K**, **Sugihara K**, Kawabata Y, Suzuki N, Sasaki T, Horiuchi K, and Kanayama N. Immunohistochemical detection of meconium in the fetal membrane, placenta and umbilical cord. **Placenta** 33; 24-30, 2012 (doi: 10.1016/j.placenta.2011.10.007.)
 18. Horikoshi Y, **Itoh H**, Kikuchi S, Uchida T, **Suzuki K**, **Sugihara K**, Kanayama N, Mori A, and Uemoto S. Successful living donor liver transplantation for fulminant hepatic failure that manifested immediately after cesarean delivery. **ASAIO J** 58; 174-176, 2012 (doi: 10.1097/MAT.0b013e3182444ed4.)
 19. Sekii K, Ishikawa T, Ogata T, **Itoh H**, Iwashima S. Fetal myocardial tissue Doppler indices before birth physiologically change in proportion to body size adjusted for gestational age in low-risk term pregnancies. **Early Hum Dev** 88; 517-523, 2012 (doi: 10.1016/j.earlhumdev.2011.12.014.)
 20. **Suzuki K**, **Itoh H**, Muramatsu K, Yamazaki K, Furuta N, Nagahashi K, Tamura N, Kato M, Uchida T, Sugihara K, Sumimoto K, Kanayama N. Transient ligation of umbilical vessels elevates placental tissue oxygen index (TOI) values measured by near-infrared spectroscopy (NIRS) in clawn miniature pig animal model. **Clin Exp Obstet Gynecol** 39:293-298, 2012 (PMID: 23157027) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=PMID%3A+23157027>)
 21. Sekii K, **Itoh H**, Ogata T, Iwashima S. Deterioration of myocardial tissue Doppler indices in a case of fetal hydrothorax as a promising indication for clinical intervention before the development of nonimmune hydrops fetalis. **Arch Gynecol Obstet** 256:1079-1080, 2012 (doi: 10.1007/s00404-012-2375-6.)
 22. **伊東宏晃**, アディポサイトカインと胎児発育・DOHaD/特集アディポサイトカイン Hormone Frontier in Gynecology メディカルレビュー社 21(3);59-66, 2014
 23. **伊東宏晃**, DOHaD 仮説とメタボリックモリー/特集 メタボリックシンドロームと周産期管理 周産期医学 68(1);105-109, 2013
 24. **伊東宏晃**, 心疾患・高血圧と DOHaD 産科と婦人科 80(5);599-604, 2013
 25. 村松慧子, **伊東宏晃**, 金山尚裕 肝疾患 (NAFLD, NASH)と DOHaD 産科と婦人科 80(5);610-614, 2013
 26. **伊東宏晃**, 妊娠中のストレスと児への影響—疫学調査より—/特集 肥満症—病態・診断・治療— 最新医学 42(7);2012-2017, 2012
- [学会発表](計 18件)
1. **Itoh H**, Kubota K, Muramatsu-Kato K, Kobayashi-Kohmura Y, Tamura N, Uchida T, **Suzuki K**, Kanayama N. 46th International Congress on Pathology of Pregnancy 2014 September 18-20, 2014 at Tokyo, Japan "The association between frequency of skipping meals and low maternal energy intake in pregnant Japanese women"
 2. **Itoh H**, Kohmura-Kobayashi Y, Kato-Muramatsu K, Kaori Yamazaki, Nagahashi K, Tamura N, Uchida T, **Suzuki K**, Kanayama N, 8th World Congress on Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD). September 17-20, 2013, at Singapore, "Rapid infantile growth as a risk of fatty liver in later life—a study of mouse animal model with undernourishment *in utero*—"
 3. **Itoh H Invited lecture**: The 23rd Asia and Oceanic Congress of Obstetricians and Gynaecology, at Bangkok Thailand, October 21, 2013 "Developmental Origins of Obesity—Potential Problem in Japanese People—"
 4. **Itoh H**, Kohmura-Kobayashi Y, Kato-Muramatsu K, Yamazaki K, Nagahashi K, Tamura N, Uchida T, **Suzuki K**, Kanayama

- N. 8th World Congress on Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD). September 17-20, 2013, at Singapore, “Rapid Infantile Growth after Undernourishment *in utero* Induce Transformation from a “Metabolically Healthy Obese” into a “Metabolically Morbidly Obese” by Adipose Tissue Remodeling –A Possible Involvement of Chronic Inflammation in Adipose Tissue-“
5. **伊東宏晃** 平成 27 年 2 月 5 日 恩賜財団母子愛育会総合母子保健センター研修部研修会 教育講演「我が国妊婦の低栄養と次世代の生活習慣病発症リスク」
 6. **伊東宏晃** 第 4 回鳥取周産期症例検討会 米子 平成 26 年 11 月 13 日 特別講演「低出生体重児の長期予後 –疫学から学ぶこと、その限界と今後の課題–」
 7. **伊東宏晃** ヒューマトロープ発売 25 周年記念講演会 東京平成 26 年 10 月 25 日 招請講演「胎生期の低栄養環境と成長後の肥満発症リスクの関わり」
 8. **伊東宏晃** 第 50 回日本周産期新生児学会学術集会 舞浜 平成 26 年 7 月 14 日 シンポジウム: DOHaD 研究の現状と今後「周産期からみた DOHaD 研究–長期的な臓器特異的リモデリングの視点から–」
 9. **伊東宏晃** 第 87 回日本内分泌学会 平成 26 年 4 月 23 日 博多 シンポジウム: 胎児成長の機構と長期予後「我が国妊婦の栄養摂取の問題点と児の成長後の肥満発症リスクについて」
 10. **伊東宏晃** 第 35 回東京成長ホルモン成長因子セミナー 東京 招請講演 平成 25 年 11 月 1 日「我が国妊婦の食事摂取の問題点と児への長期的な影響について–胎生期低栄養マウスモデルを用いた肥満発症リスクの解析–」
 11. **伊東宏晃** 第 35 回日本臨床栄養学会総会・第 34 回日本臨床栄養協会総会 第 11 会大連合大会 京都 平成 25 年 10 月 4 日ワークショップ:「DOHaD を見据えた妊婦の栄養管理–我が国における妊婦栄養管理の歴史と現状、そして今後の課題–」
 12. **伊東宏晃** 平成 25 年 6 月 19 日 第 40 回日本毒性学会 幕張メッセ シンポジウム:「胎生期の低栄養環境と成長後の肥満発症リスク–マウス動物モデルによる検討–」
 13. **伊東宏晃** 第 30 回メディアミルクセミナー 東京 平成 24 年 10 月 22 日 特別講演「若年女性、特に妊産婦のやせと低栄養問題–妊婦の栄養摂取不足と次世代の肥満発症リスク–」
 14. **伊東宏晃** 第 31 回神奈川県新生児研究会 神奈川 特別講演 平成 24 年 10 月 3 日「低出生体重児の長期予後 –疫学から学ぶこと、その限界と今後の課題–」
 15. **伊東宏晃** 第 1 回日本 DOHaD 研究会年会 埼玉 平成 24 年 8 月 4 日 シンポジウム:「動物モデルを用いた DOHaD 学説の検証」低栄養と生活習慣病(肥満)リスク」
 16. **伊東宏晃** 第 3 回女性健康科学研究会総会 東京 平成 24 年 5 月 19 日 招請講演「妊婦の栄養摂取、脂肪・胎盤代謝が胎児発育におよぼす影響」
 17. **伊東宏晃** 第 29 回関西生殖発生毒性フォーラム 大阪 平成 24 年 4 月 12 日 教育講演「胎生期低栄養環境と肥満発症リスク」
 18. **伊東宏晃** 第 85 回日本内分泌学会 名古屋 平成 24 年 4 月 11 日 シンポジウム: 胎児期からのメタボリックシンドロームの発症の基盤「低出生体重児の授乳期発育パターンが成長後の脂肪組織における慢性炎症に影響を及ぼす可能性について 胎生期低栄養マウスモデルによる検討」
- 〔図書〕(計 2 件)
1. **伊東宏晃** 胎児期の栄養環境と NCDs(non-communicable diseases)/新生児栄養学 板橋家頭夫編 メディカルレビュー社 26-31, 2014
 2. **伊東宏晃** 胎生期から出生後早期における栄養環境と NCD 発症リスクのかかわり: DOHaD 学説の視点から/先制医療実現のための医学研究 井村裕夫、稲垣暢也編 (実験医学増刊号) 羊土社 32-36, 2015
- 〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)
取得状況(計 0 件)
- 〔その他〕
なし
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
伊東 宏晃 (ITOHI Hiroaki)
浜松医科大学・医学部附属病院・教授
研究者番号: 70263085
 - (2) 研究分担者
杉原 一廣 (SUGIHARA Kazuhiro)
浜松医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 00265878
 - (3) 研究分担者
鈴木 一有 (SUZUKI Kazunao)
浜松医科大学・医学部附属病院・助教
(現講師)
研究者番号: 50456571
 - (4) 連携研究者
小川 佳宏 (OGAWA Yoshihiro)
研究者番号: 70291424
東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授
(現医学部・教授)
 - (5) 連携研究者
益崎 裕章 (MASUZAKI Hiroaki)
京都大学・医学研究科・講師(現琉球大学・医学部・教授)
 - (6) 連携研究者
土屋 賢治 (TUCHIYA Knji)
浜松医科大学・子どものこころの発達研究センター・助教(現特任准教授)
 - (7) 連携研究者
松崎 秀夫 (MATSUZAKI Hideo)
大阪大学・子どものこころの発達研究センター・特任准教授(現福井大学・子どものこころの発達研究センター・教授)
 - (8) 連携研究者
宇田川 潤 (UDAGAWA Jun)
島根大学・医学部・講師(現滋賀医科大学・医学部・教授)