

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 18 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009 ～ 2011

課題番号：21500680

研究課題名（和文） 血液凝固線溶系を指標とした幼児期からのメタボリックシンドロームの予防に関する研究

研究課題名（英文）

研究代表者 堀米 仁志（HORIGOME HITOSHI）

筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号：50241823

研究成果の概要（和文）：

メタボリックシンドロームの起源は胎児～小児期にあると考えられている。本研究では日本の幼児・学童を対象として血液生化学、アディポカイン、凝固線溶系を含むメタボリックシンドローム関連指標の標準値を確立した。これらの指標は BMI、腹部肥満と関連があり、特に尿酸(UA)、レプチン、フィブリノーゲン(Fbg)は強い相関を示した。アディポカイン、凝固線溶系の変動が幼児期からメタボリックシンドロームの進展に関与していると示唆された。

研究成果の概要（英文）：

The metabolic syndrome is considered to originate in fetal life through childhood. In this study, we established the metabolic syndrome related hematological reference values, including adipokines and hemostatic/fibrinolytic systems, in Japanese children. These parameters are associate with BMI and central obesity, and strongly correlate to uric acid(UA), leptin and fibrinogen. This study suggests that changes in adipokines and hemostatic/fibrinolytic systems during early childhood contribute to the development of metabolic syndrome.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|-----------|-----------|
| 2009年度 | 1,500,000 | 450,000 | 1,950,000 |
| 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 | 3,400,000 | 1,020,000 | 4,420,000 |

研究分野：小児科学・スポーツ医学

科研費の分科・細目：健康・スポーツ医学・応用健康科学

キーワード：メタボリックシンドローム、小児肥満症、血液凝固線溶系、アディポカイン

1. 研究開始当初の背景

メタボリックシンドロームは肥満、高血圧、インスリン抵抗性、脂質異常などの生活習慣

病が集積した状態である。個々の異常の程度は軽度であっても、それらを併せ持つことによって動脈硬化をきたしやすいことと、日本

人の3大死因のうち2つは動脈硬化関連疾患（虚血性心臓病と脳血管疾患）が占めることからその予防が重視されている。メタボリックシンドロームの進行には腹部肥満（内臓脂肪の蓄積）が中心的な役割を果たすことが、脂肪細胞が分泌するアディポカインの研究などから明らかになり、腹部肥満に着目した健康診査体制が定着しつつある。また、メタボリックシンドロームの起源は小児期にあるとされ、小児科領域でもその診断法、予防法の確立が急務と考えられるようになった。

日本では肥満児の頻度が1990年代のバブル経済期ころから著しく増加し、全学童の10%以上に達している。肥満児のなかには脂質異常、高血圧、高血糖を呈するだけでなく、既に動脈硬化の初期病変と考えられる血管変化を来しているものも存在し、小児期からの有効な医学的介入が急務となっている。小児肥満は高率に成人肥満に移行し、成人のメタボリックシンドロームが増加することも危惧されている。小児期からの予防のためには、まず小児期メタボリックシンドロームの診断基準策定が必要である。厚生労働省班研究「小児期メタボリック症候群の概念・病態・診断基準の確立及び効果的介入に関するコホート研究」（研究代表者：浜松医科大学、大関武彦氏）により提示された2007年度案によれば6～15歳において①腹囲の増加（80cm以上（小学生では75cm以上）、腹囲/身長比 >0.5 ）を必須項目とし、②中性脂肪120mg/dL以上またはHDLコレステロール40mg/dL未満、③収縮期血圧125mmHg以上または拡張期血圧70mmHg以上、④空腹時血糖100mg/dL以上の3項目のうち2項目以上を満たすものをメタボリックシンドロームとしている。従来の肥満度、body mass index (BMI)よりも腹部肥満すなわち内臓脂肪を重視している点に特徴がある。

一方、これらのメタボリックシンドロームの診断基準に用いる項目以外にも様々な心血管病変の危険因子が報告されている。ALT、尿酸、CRPなどの血液生化学的指標のみならず、脂肪細胞が分泌するアディポカイン、凝固線溶系指標、血管内皮機能の指標が注目されている。腹部肥満のある成人を対象とした凝固線溶系指標の検討では、フィブリノーゲ

ン、凝固第VII因子、凝固第VIII因子、von Willebrand因子、プラスミノゲン・アクティベーター・インヒビター-1 (PAI-1)活性が高値を示すことが報告されている。フィブリノーゲンや、抗凝固因子として働くプロテインC、プロテインSなどはインスリン抵抗性と相関すると報告されている (Godsland IF et al, J Clin Endocrinol Metab 2005)。アディポカインの一つであり、線溶を抑制するPAI-1はインスリン抵抗性のみならず、メタボリックシンドロームを構成するすべての因子と相関するという研究成果もあり (Mertens I et al, Obesity Reviews 2002)、メタボリックシンドロームにおいて重要な指標であると考えられる。

申請者は今までに小児期メタボリックシンドロームの特徴の解明のために、小・中学生を対象として肥満と血液凝固線溶系の関連についての研究を進めてきた。その結果では、内臓脂肪の蓄積を表す腹囲が凝固促進・線溶低下を示す指標と相関し、小中学生時からメタボリックシンドロームの進展に凝固線溶系が密接に関与していることが示唆された。成人期メタボリックシンドロームの起源が小児期にあることを考慮すると、乳幼児期メタボリックシンドロームの特徴の解明は必須である。しかし、乳幼児期の診断基準は確立しておらず、その頻度すら不明である。

2. 研究の目的

本研究では、幼児～学童を対象として、血液凝固線溶系指標、アディポサイトカインを含めた包括的データ収集を行い、幼児期を含めた小児期メタボリックシンドロームと凝固線溶系との関連を明らかにして、凝固線溶系から見た幼児期メタボリックシンドロームの特徴を解明する。また、得られた基礎データに基づき、家庭、学校、食品業界を含めた社会における食事指導・運動療法を取り入れた効果的介入方法、予防方法を確立することを目的とする。

3. 研究の方法

(対象)

(1)横浜市と鹿児島市の幼稚園に通う健康な4-6歳児167人（男児82人：女児85人）

(2)茨城県常総市の小学4年・中学1年計998人(小学男児307人:小学女児261人:中学男児208人:中学女児222人)

(方法)

上記対象に対して身体計測(身長、体重、腹囲、血圧など)と血液検査を行った。血液検査項目は生化学指標、アディポカイン及び凝固線溶系指標とした。

対象(1)に対しては全員朝9:00~10:30に厳格な空腹時採血を行った。血液学的指標の平均±標準偏差、最大値、最小値、及び5, 10, 50, 90, 95パーセンタイル値を求めた。血液学的指標は、TC、HDLc、LDLc、TG、Glu、インスリン、ALT、UA、高感度CRP、レプチン、アディポネクチン、グレリン、レジスチン、Fbg、可溶性トロンボモジュリン(sTM)、凝固第VII因子、第VIII因子、第X因子、total PAI-1、Protein C、Protein Sとした。また、BMIが90パーセンタイル値以上の群と未満の群に分け各指標を比較検討した。

対象(2)に対しては学校において任意参加方式で行い、登校時刻などの関係で全員空腹時での調査は困難だったため、一部の対象においては食事の有無に影響されやすい血糖・中性脂肪値の検討を行わなかった。

各血液学指標(ALT、UA、レプチン、Fbg、可溶性トロンボモジュリン)と腹囲の相関を検討した。また、BMIが日本小児年齢別基準値(Inokuchi M 2007)の95パーセンタイル値以上を肥満群、95パーセンタイル値未満を非肥満群とし、各指標の比較検討を行った。

なお、対象(1)は保護者、対象(2)は本人及び保護者の同意が得られたものを対象とした。また、本研究は臨床研究に関する倫理指針(文部科学省・厚生労働省)を遵守し、筑波大学臨床研究倫理審査委員会の承認を得た上で行った。

4. 研究成果

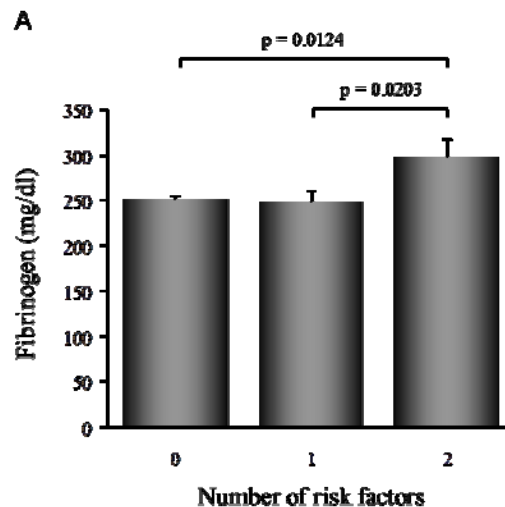
(結果)

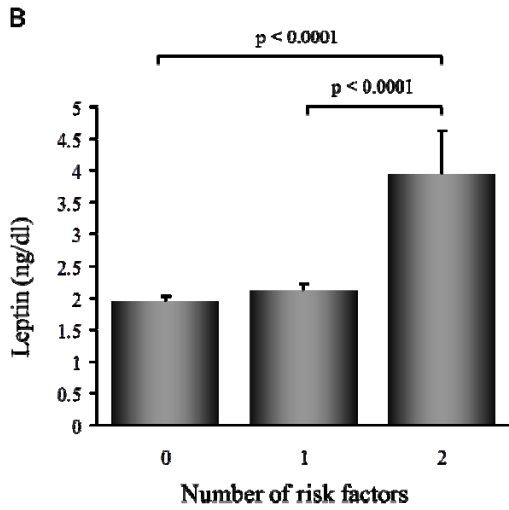
(1)幼児での調査では全体における平均±標準偏差を表1に示す。

表 1

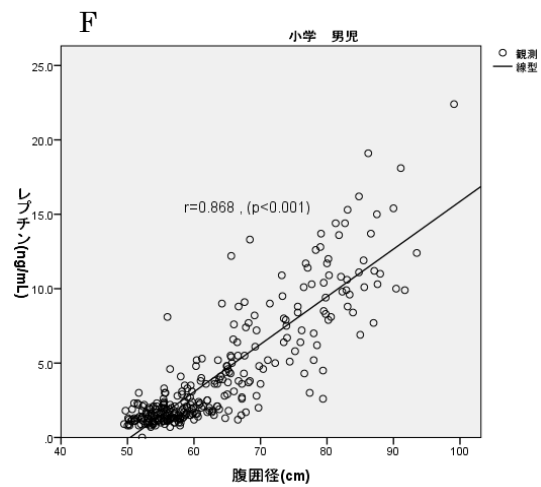
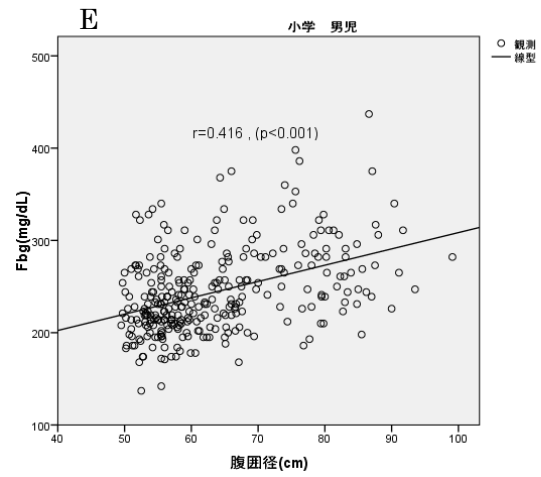
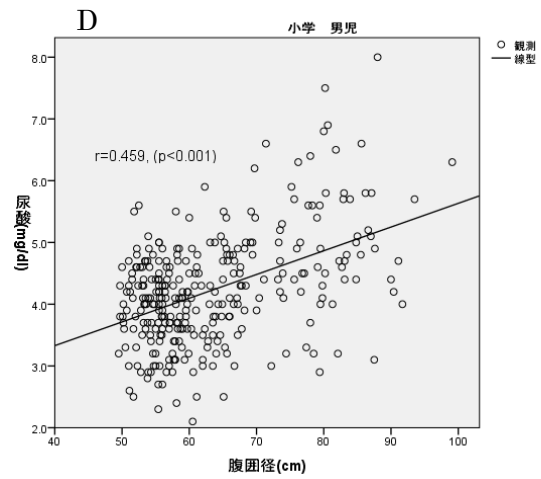
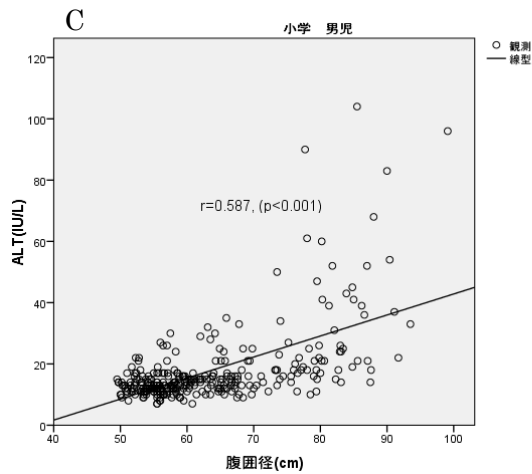
| | |
|-------------|----------------------------|
| 身長 | 112±5.9 cm |
| 体重 | 19.1±3.1 kg |
| BMI | 15.1±1.5 kg/m ² |
| 収縮期血圧 | 95.4±8.0 mmHg |
| 拡張期血圧 | 58.1±9.2 mmHg |
| TC | 171.4±28.9 mg/dL |
| HDLc | 82.1±12.8 mg/dL |
| LDLc | 102.8±19.7 mg/dL |
| TG | 44.6±21.2 mg/dL |
| Glu | 86.2±7.8 mg/dL |
| インスリン | 2.88±1.89 μIU/mL |
| ALT | 13.2±4.9 IU/L |
| UA | 4.16±0.83 mg/dL |
| 高感度CRP | 1477±3478 ng/mL |
| レプチン | 2.23±1.01 ng/ml |
| アディポネクチン | 15.4±5.1 μg/mL |
| グレリン | 47.8±36.8 fmol/mL |
| レジスチン | 4.50±2.54 ng/mL |
| Fbg | 255.2±58.0 mg/dL |
| sTM | 3.11±0.56 FU/mL |
| 凝固第VII因子 | 90.1±10.3 % |
| 凝固第VIII因子 | 104.2±23.7 % |
| 凝固第X因子 | 95.9±11.1 % |
| total PAI-1 | 28.0±13.9 ng/ml |
| Protein C | 87.0±14.7 % |
| Protein S | 85.9±15.8 % |

BMI 90パーセントタイル以上群(n=18)と未満群(n=149)の間で各指標を比較検討し、有意差があったのは血圧、心拍数、インスリン値、凝固第VII因子、第X因子、Protein S、グレリン、レプチンであった。また、心血管系危険因子(メタボリックシンドローム構成因子)をいくつ持つか、その個数によって対象を群別化して、群間でアディポカイン、凝固線溶系指標を比較検討した結果、因子数が多いほど有意に高値を示したのはFbg、レプチンであった。(図A、B)





(2) 小・中学生に対する検討では、小中男女いずれの群においても ALT、UA、Fbg、レプチンが有意に正相関関係にあり、特にレプチンは強い相関関係を示した(小学男児 $r=0.868$, $p<0.001$ 、小学女児 $r=0.778$, $p<0.001$ 、中学男児 $r=0.762$, $p<0.001$ 、中学女児 $r=0.776$, $p<0.001$)。(図 C, D, E, F)



一方、TC、可溶性トロンボモジュリンは有意な相関関係を示さなかった。肥満・非肥満群での検討では、小・中学それぞれの肥満者数は129人(22.7%)・57人(13.3%)であった。小学男児、女児、中学男児では肥満群のALT、UA、Fbg、レプチンが有意に高値であった。中学女児では肥満群のUA、Fbg、レプチンが有意に高値であった。またTC、可溶性トロンボモジュリンは有意な差を認めなかった。(表2)

表2

| | 小学男児(n=307) | | | 小学女児(n=260) | | |
|-------------|-------------------|------------|---------|-------------------|------------|---------|
| | 非肥満(n=115) | 肥満(n=92) | p value | 非肥満(n=224) | 肥満(n=67) | p value |
| TC, mg/dL | 177.2±28.9 | 183.8±28.7 | P=0.017 | 178.3±25.2 | 181.6±27.1 | P=0.462 |
| ALT, IU/L | 13.7±4.2 | 27.1±19.1 | <0.001 | 11.8±3.6 | 17.5±15.5 | P=0.032 |
| UA, mg/dL | 3.97±0.71 | 4.84±1.00 | <0.001 | 3.94±0.82 | 4.34±0.93 | <0.001 |
| レプチン, ng/mL | 2.14±1.53 (n=208) | 3.83±3.96 | <0.001 | 2.96±1.72 (n=216) | 3.21±3.30 | <0.001 |
| Fbg, mg/dL | 231.6±37.9 | 272.6±49.7 | <0.001 | 250.6±51.1 | 269.3±43.1 | P=0.036 |
| sTM, FU/mL | 3.07±0.53 | 3.16±0.61 | P=0.174 | 2.88±0.55 | 2.90±0.50 | P=0.818 |

(結論)

(1) 幼児で得られた標準データは幼児期生活習慣病のスクリーニングに役立つことが期待される。また、幼児期でも肥満が見られる場合は、インスリン抵抗性のみならず、アディポカインの変動、凝固促進、線溶低下の傾向があり、幼児期から生活習慣病が進展し得ることが示唆された。

(2) 学童期において肥満、特に腹部肥満は成人同様にALT、UA値の上昇傾向が見られ、また、幼児期に引き続きアディポカイン、線溶凝固系の変動が見られた。

今後、肥満幼児・学童の集団を対象として検討を重ねるとともに将来の心血管病変の予防を目標とし、肥満や肥満予備軍の幼児・学童に対する介入や介入効果の分析が必要と考えられた。

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3件)

全て査読有

1. Horigome H, Katayama Y, Yoshinaga M, et al. Significant associations among hemostatic parameters, adipokines, and components of the metabolic syndrome in

Japanese preschool children. Clinical and Applied Thrombosis/ Hemostasis. 18;189-94,2012.

DOI 10.1177/1076029611418962

2. Katayama Y, Horigome H, Takahashi H, et al. Blood rheology and its determinants in healthy adults and children using the Microchannel Array Flow Analyzer. Clinical and Applied Thrombosis/ Hemostasis, 24, 2009.

3. Yoshinaga M, Ichiki T, Tanaka Y, Hazeki D, Horigome H, et al. Prevalence of childhood obesity from 1978 to 2007 in Japan. Pediatric International 20, 2009

〔学会発表〕(計1件)

1. 堀米仁志、学童における心血管系危険因子としての可溶性トロンボモジュリンとレプチン、第113回日本小児科学会学術集会、2010年4月23日、盛岡市

〔図書〕(計2件)

1. 堀米仁志、メディカルレビュー社、小児循環器疾患における血栓症, Fetal & Neonatal Medicine 2011, 6ページ

2. 堀米仁志、中山書店、メタボリックシンドロームと血栓、小児科臨床ピクシス6(五十嵐隆総編集)、小児メタボリックシンドローム(大関武彦編)、2009、4ページ

6. 研究組織

(1) 研究代表者

堀米 仁志 (HORIGOME HITOSHI)
筑波大学・医学医療系・准教授
研究者番号：50241823

(2) 研究分担者

鴨田 知博 (KAMODA TOMOHIRO)
筑波大学・医学医療系・准教授
研究者番号：50224704

(3) 研究協力者

林立申 (LIN LISHENG)
筑波大学・大学院人間総合科学研究科・大学院生