

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 5 月 25 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K19670

研究課題名（和文）肥満を早期に予測するためのリスク因子となる新たなバイオマーカーの探索

研究課題名（英文）Investigation of novel biomarkers for early prediction of obesity

研究代表者

高谷 里依子（Takatani, Rieko）

千葉大学・予防医学センター・助教

研究者番号：20772370

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,500,000円

研究成果の概要（和文）：エコチル調査千葉ユニットセンターにて追跡調査をしている児を対象とし、1.5歳、3歳、5歳時のbody mass indexより肥満高リスク児と肥満低リスク児を抽出した。高リスク群、低リスク群各5名について、臍帯血清マイクロRNAの網羅的解析を行ない、存在量に差のあるマイクロRNAを10個選択した。次に、高リスク群、低リスク群各33名について、これらのマイクロRNAを定量し、比較した。肥満高リスク児と肥満低リスク児では、臍帯血における5つのマイクロRNAの発現量に差が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、小児肥満が増加しており、世界的な問題となっている。小児肥満は成人期の肥満、メタボリック症候群の発症に関与しており、小児肥満の予防は重要な課題である。本研究では、臍帯血のマイクロRNA解析を通して、小児肥満のリスク因子となる新たなバイオマーカーを探索した。肥満高リスク児と肥満低リスク児では、5つのマイクロRNAの発現量に差が認められた。これらのマイクロRNAは小児肥満に関連する可能性がある。

研究成果の概要（英文）：We investigated umbilical cord serum microRNA (miRNA) profiles to identify biomarkers of a risk for obesity later in life. Participating children were divided into high- and low-risk groups of obesity based on the timing of adiposity rebound and the body mass index (BMI) at 5 years and randomly selected from each group for this study. 3D Gene Human miRNA Oligo Chip was performed using cord serum in five children of both groups. The most relevant miRNAs were confirmed in 33 children of the groups using TaqMan microRNA assay. We detected five cord serum miRNAs differentially expressed in children at high risk of obesity compared with the levels in children at low risk, namely, miR-516-3p and miR-130a-3p with increased levels and miR-1260b, miR-4709-3p, and miR194-3p with decreased ones. This study provides the first identification of altered umbilical cord serum miRNAs in childhood obesity.

研究分野：小児科学

キーワード：肥満 臍帯血 マイクロRNA

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

小児肥満は世界的に増加しており、深刻な社会問題になっている。小児肥満は、成人の肥満に関与し、さらに将来のメタボリック症候群や心血管病の発症基盤となっている。将来的にメタボリック症候群や心血管病の発症を抑制するためには、より早期の肥満リスク診断の開発が重要である。マイクロ RNA は、約 20 塩基長の非常に小さい非コード RNA で遺伝子の転写後発現調節に関与している。現在、ヒトには 2600 種類以上のマイクロ RNA が存在すると考えられている。ここ数年、血液など体液中のマイクロ RNA は様々な疾患の有用な非侵襲的バイオマーカーとして非常に注目されている。

### 2. 研究の目的

本研究では、臍帯血のマイクロ RNA 解析を通して、小児肥満のリスク因子となる新たなバイオマーカーを探索した。

### 3. 研究の方法

エコチル調査千葉ユニットセンターにて追跡調査をしている児を対象とし、1.5 歳、3 歳、5 歳時の body mass index より肥満高リスク児と肥満低リスク児を抽出した。高リスク群、低リスク群各 5 名について、3D-Gene® HumanmiRNA Oligo Chip を用いて臍帯血清マイクロ RNA の網羅的解析を行ない、存在量に差のあるマイクロ RNA を 10 個選択した。次に、高リスク群、低リスク群各 33 名について、これらのマイクロ RNA を TaqMan® microRNA assay を用いて定量し、比較した。

### 4. 研究成果

肥満高リスク児 33 名と肥満低リスク児の臨床像を表 1 に示す。

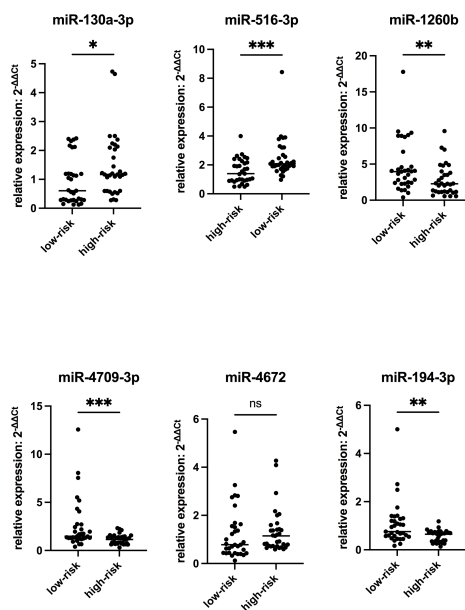
表 1: 肥満高リスク群と肥満低リスク群の臨床像

	肥満高リスク群 n=33	肥満低リスク群 n=33	p-value
女性, %	64	61	
妊娠前母の BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.3 ± 3.9	21.2 ± 2.3	<b>0.0116</b>
妊娠中の母の体重増加量 (kg)	8.0 ± 4.7	11.7 ± 3.6	<b>0.0011</b>
妊娠週数 (weeks)	38.8 ± 1.3	38.9 ± 1.2	0.7036
分娩時の母年齢 (years)	33.0 ± 3.9	34.6 ± 5.0	0.1574
出生体重 (g)	3073 ± 420	3042 ± 268	0.7326
出生身長 (cm)	48.6 ± 2.1	48.8 ± 1.4	0.7362
1.5 歳時 BMI (kg/m <sup>2</sup> )	16.6 ± 1.5	26.5 ± 0.9	0.9508
3 歳時 BMI (kg/m <sup>2</sup> )	17.7 ± 1.0	15.7 ± 0.7	<b>6.54E-12</b>
5 歳時身長 (cm)	107.5 ± 4.4	106.6 ± 4.7	0.4483
5 歳時体重 (kg)	22.1 ± 2.0	17.5 ± 1.7	<b>3.77E-14</b>
5 歳時 BMI (kg/m <sup>2</sup> )	19.1 ± 1.5	15.4 ± 0.5	<b>3.01E-16</b>

数値は、平均 ± 標準偏差を示した。p 値は Welch の t 検定から算出し、0.05 未満は太字で表示した。

肥満低リスク児と比較し、高リスク児では、臍帯血における、miR-516-3p、miR-130a-3p の存在量が増加していた。また、miR-1260b、miR-4709-3p、miR194-3p の存在量が低下していた（図1）。

図1：肥満高リスク群、低リスク群各33名の臍帯血における6つの候補miRNAの発現レベル



肥満高リスク群は high-risk、肥満低リスク群は low-risk と示した。グループ間を比較するために、分布に従って t 検定または Wilcoxon の順位和検定を施行し、 $p < 0.05 = *$ 、 $p < 0.01 = **$ 、 $p < 0.001 = ***$  で表示した。

肥満高リスク児と肥満低リスク児では、臍帯血における5つのマイクロRNAの発現量に差が認められた。これらのマイクロRNAは小児肥満に関連する可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Takatani Rieko, Yoshioka Yusuke, Takahashi Tomoko, Watanabe Masahiro, Hisada Aya, Yamamoto Midori, Sakurai Kenichi, Takatani Tomozumi, Shimojo Naoki, Hamada Hiromichi, Ochiya Takahiro, Mori Chisato	4. 巻 13
2. 論文標題 Investigation of umbilical cord serum miRNAs associated with childhood obesity: A pilot study from a birth cohort study.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 1740 ~ 1744
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13863	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 高谷里依子、吉岡祐亮、高橋朋子、渡邉応宏、山本緑、久田文、櫻井健一、高谷具純、下条直樹、浜田洋通、落谷孝広、森千里
2. 発表標題 肥満を早期に予測するバイオマーカーの探索
3. 学会等名 第220回日本小児科学会千葉地方会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------