

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 13 日現在

機関番号：37116

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25860893

研究課題名(和文) 小児肥満発症の予防に向けた乳幼児期の体重増加に影響する周産期・遺伝的因子の解明

研究課題名(英文) Elucidation of the perinatal and genetic factors affecting the infantile weight gain associated with childhood obesity

## 研究代表者

荒木 俊介 (ARAKI, Shunsuke)

産業医科大学・大学病院・助教

研究者番号：20515481

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：極低出生体重児の3歳までのBMIの変化が出生体重やSGAの有無、出生後早期の栄養管理の影響を受けること、自記式調査票による研究で乳児肥満の発症は母親のBMIや妊娠中における母親の20kg以上の体重増加などの周産期に関わる因子が影響することを明らかとした。また新生児期におけるPCSK9の意義や肥満児におけるTIMP-1、BDNF、ケモカインなどの液性因子の変動についても報告し、特に高度肥満やメタボリックシンドロームを呈する小児では低値となる血中BDNFは出生体重との関連性が高く、胎児成人病仮説と関連する重要な因子となる可能性を明らかとした。

研究成果の概要(英文)：We have revealed that the changes of body mass index (BMI) of very low birth weight infant during first three years might be affected by their birth size and weight gain in the Neonatal intensive care unit. Additionally, there were close relationships between infantile weight gain associated with childhood obesity and perinatal factors; e.g. maternal BMI or weight gain during pregnancy by questionnaire survey. We also reported the levels of Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in neonate period and those of Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1, Brain-derived neurotrophic factor and chemokines in childhood obesity. Circulating BDNF levels, which were decreased in the morbidly obese children, were associated with their birth weight. Therefore, our results suggested that BDNF might play important roles in the development and pathophysiology of childhood obesity.

研究分野：新生児学

キーワード：乳児肥満 PCSK9 BDNF NAFLD BMI

### 1. 研究開始当初の背景

急速に増加してきた小児期における肥満やメタボリックシンドローム(MS)の児の多くが成人期の肥満・MSに移行し、若年死のハイリスク群となることが明らかとなっている。そのため小児の肥満・MSに対する社会の関心は高く、重要な社会問題となり、本邦でも2000年に小児肥満症、2006年に小児メタボリックシンドロームの基準が策定されている。この小児期の肥満やMSの増加の背景として現代社会における生活習慣の変化に加え、子宮内あるいは新生児期の栄養状態の変化やそれに伴うホルモン環境の変化が小児の発達に恒久的な影響を与える可能性があることが指摘されている。さらに本邦では早期産児や低出生体重児の割合が増加しているが、低出生体重児が将来メタボリック症候群に罹患する率が高いことがBarkerらの研究を含む多くの疫学的研究により明らかにされている。最近では成人病胎児発症仮説、Developmental Origins of Health and Diseases (DOHaD)と言われ、周産期の様々な要因が成人期の生活習慣病発症へ及ぼす影響が注目されている。

### 2. 研究の目的

成人肥満及びメタボリックシンドロームの発症を予防するためには小児期からの肥満に対する介入が有効であり、とくに乳幼児早期から開始することが重要である。そのため医学的介入が必要となるハイリスク群を抽出するためのリスク因子を明らかにする必要がある。本研究では(1)小児肥満発症における成人病胎児発症仮説(DOHaD)に基づく周産期のリスク因子を確立すること(2)小児肥満の病態と関連する液性因子を探索することを目的とした。

### 3. 研究の方法

(1)当院NICUで入院加療を行った極低出生体重児のうち3歳に達した48例のBMIの推移とBMIに影響する周産期因子について診療録を用いて後方視的に検討した。

(2)当院NICUに入院した新生児81例(在胎週数中央値37週)を対象として、初回の哺乳前の血清脂質(TC、LDL-C、TG、HDL-C)及びPCSK9の測定を行い、PCSK9の胎児期の脂質代謝における役割を検討した。PCSK9はELISA法を用いて測定した。

(3)北九州市の幼稚園28施設、保育園28施設の4~6歳児3825人を対象に、自記式調査票で調査を行い、乳児肥満の発症に影響を与える因子について検討した。

(4)当院小児科肥満外来に通院中の肥満小児を対象として身体計測値及び生化学検査値と液性因子; Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)、Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1(TIMP-1)、ケモカイン(CCL2、CCL5、CXCL9、CXCL10)との関連性について検討した。BDNF、TIMP-1はELISA法、

ケモカインはCytometric Bead Arrayを用いて測定した。

上記の研究はすべて産業医科大学倫理委員会の承認を得て行った。

### 4. 研究成果

(1)対象全体のBMI-SD値は観察期間中を通してOSDを下回る痩せの児が多く、特に超低出生体重児やSGA(small for gestational age)児ではその傾向が強かった。一方で、SGA群では1歳6か月以降にBMI-SD値が上昇し、AGA群とは異なる変化が見られた(図1)。また、NICU退院時のBMIと3歳時のBMIには正の相関があり(図2)、多変量解析でも3歳時のBMIは退院時のBMIとの関連が強かった。極低出生体重児の3歳までのBMIの変化は、出生体重やSGAの有無に加えNICU退院時のBMIの影響を受けており出生後早期の栄養管理の重要性が示唆された。

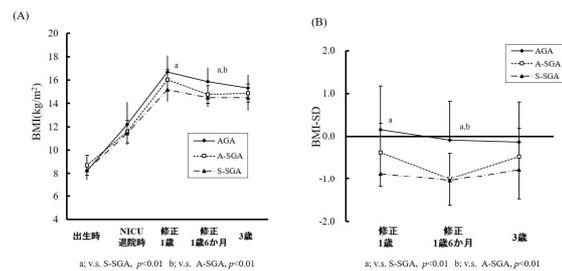


図1 AGA、A-SGA、S-SGAの比較  
(A)BMIの変化、(B)BMI-SDの変化

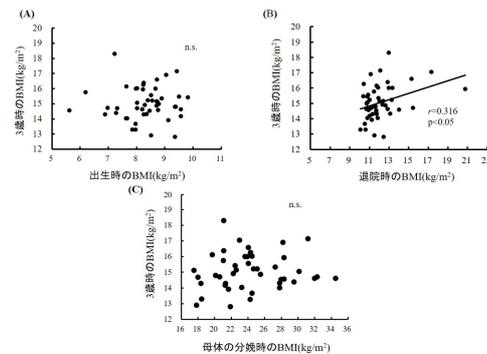


図2 3歳時のBMIとの相関関係  
(A) 出生時のBMI、(B) 退院時のBMI、(C) 母体の分娩時のBMI

(2)対象の血中TC、LDL-Cは在胎週数、出生体重と有意な負の相関を認めた。HDL-Cは在胎週数や出生体重との相関はなく、TGは血清アルブミン値のみと正相関した。血中PCSK9濃度は $152 \pm 36.5$ ng/mlで、図3に示すように血清脂質と有意な正相関を認めたが、在胎週数、出生体重、頭囲との有意な相関はなかった。PCSK9濃度はAGA児では男女差はなかったが、SGAの男児で有意に低値となった。多変量解析ではTCを従属変数とする場合は性別、在胎週数、LDL-CではPCSK9と在胎週数、HDLでは性別、TGでは血清アルブミン値とPCSK9が独立変数であった。今回の結果よりPCSK9は新生児期において在胎週数や出生体重に影響されずに血中のLDL-Cを規定する重要な因子であることが明らかになった。

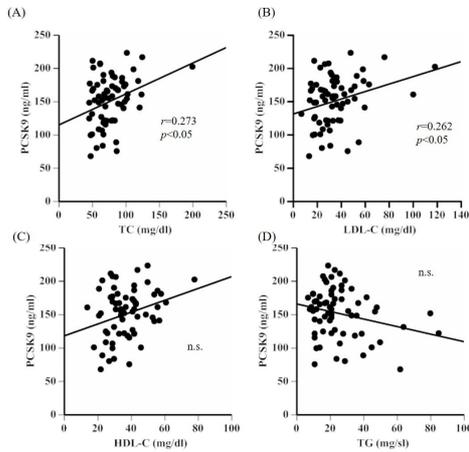


図3 血中PCSK9と脂質レベルの相関

(3) データ欠損者を除く 2909 名(男児 1471 名、平均年齢 5.16 歳)の解析を行い 118 人 (4.1%) が肥満と判断され、その内訳は軽度肥満 71 人(2.4%)、中等度肥満 38 人(1.3%)、高度肥満 9 人(0.3%)であった。肥満及び非肥満群にわけて検討すると、保育園児、母親の BMI 25 以上、母親の妊娠中の体重増加 20kg 以上、人工乳栄養、テレビやゲームの遊び、テレビ視聴 2 時間以上、朝食欠食、野菜摂取 1 日 1 回以下、おやつの時間が不定期、食事をあまり噛まない、母親の勤務、平均睡眠時間 10 時間未満の頻度が肥満群において有意に高かったが、出生体重、食事の代わりに菓子パンを食べる、では有意な差は認めなかった。出生体重との関連性は明らかにできなかったが、母親の BMI や妊娠中の母親の 20kg 以上の体重増加などの周産期に関わる因子が乳児期の体重増加に影響することを明らかにできた。

(4) 血中 BDNF は、高度肥満群で ( $5.21 \pm 0.33$  ng/ml)、非肥満 ( $6.15 \pm 0.35$  ng/ml)、軽中等度肥満 ( $6.26 \pm 0.46$  ng/ml) より有意に低値であった(平均値  $\pm$  標準誤差)。男女差は認められなかった。メタボリックシンドローム(MS)児 8 名における血中 BDNF は  $5.07 \pm 0.8$  ng/ml とさらに低値であった。肥満小児において、血中 BDNF は、単相関で、肥満度 ( $r=-0.267$ ) と有意な負相関、出生体重 ( $r=0.241$ ) と有意な正相関があり(図 4)、重回帰分析でも出生体重との関連が有意であった。

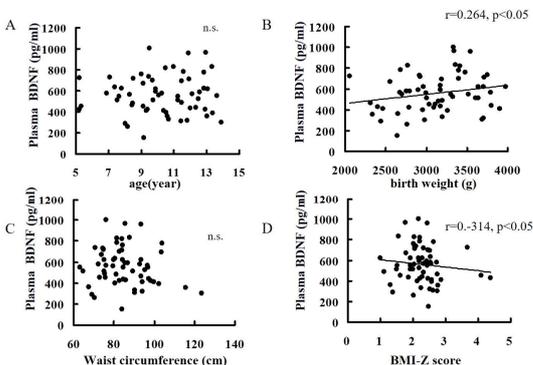
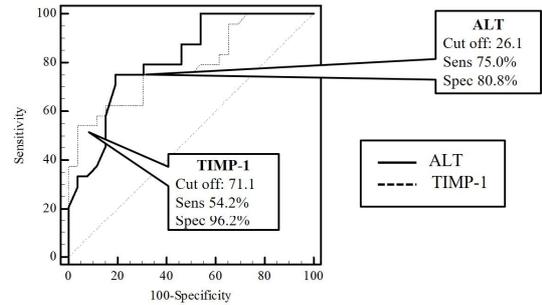


図4 血中のBDNFレベルと各指標との相関

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) 群は非 NAFLD 群と比較して血中 TIMP-1 レベルは有意に高値であり (71.1 ng/ml vs. 88.1ng/ml)、ALT (23 IU/l vs. 47IU/l)、ヒアルロン酸も高値であった。血中 TIMP-1 レベルは単相関で腹囲、肥満度、総コレステロール、ALT、HbA1c、空腹時インスリン、ApoB と有意な相関を認め、多変量解析では TIMP-1 を従属変数とすると腹囲、ALT が独立変数であった。今回の結果より TIMP-1 は小児においても肥満による肝障害の有用なマーカーとなる可能性が示唆された(図 5)。



	Area under ROC curve	95% 信頼区間
ALT	0.814	0.679 - 0.910
TIMP-1	0.785	0.661 - 0.889

図5 NAFLD診断におけるROC解析

肥満児 30 例(肥満度の中央値は 49.8%)における血中のケモカインレベルはそれぞれ CCL2 32.1pg/ml、CCL5 7312.9pg/ml、CXCL9 112.7pg/ml、CXCL10 261.4pg/ml であり、CCL2 と CXCL10 は VFA と有意な正相関を認めた (CCL2:  $r=0.532$ ,  $p<0.01$ , CXCL10:  $r=0.546$ ,  $p<0.01$ ) (図 6)。いずれのケモカインも年齢

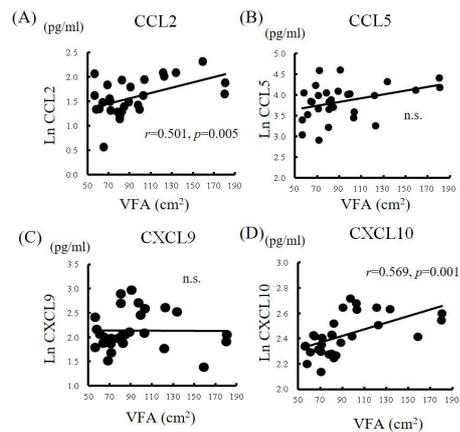


図6 内臓脂肪面積とケモカインレベルの相関

との相関はなかったが、CCL5 は単相関で腹囲、肥満度、ALT、HDL-C、空腹時インスリンと相関関係があり、VFA で補正後も肥満度と ALT の相関は保たれていた。対象のうち 7 名は小児 MS の基準を満たし、MS 群では非 MS 群と比較して CCL5 および CXCL10 レベルは有意に高値であった。今回の検討により小児においてもケモカインである CCL2、CXCL10 は内臓脂肪蓄積に比例して血中レベルが増加するこ

とが明らかとなった。一方、CCL5 は内臓脂肪蓄積との関連性は乏しかったが、肥満による代謝異常との関連性が示唆された。

#### 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 6 件)

Araki S, Suga S, Miyake F (他 4 名、1 番目)、Circulating PCSK9 levels correlate with the serum LDL cholesterol level in newborn infants Early Hum Dev、2014 年、90 巻、607-611、査読あり  
DOI:10.1016/j.earlhumdev.2014.07.013

Araki S, Yamamoto Y, Dobashi K, Asayama K, Kusahara K Decreased plasma levels of brain-derived neurotrophic factor and its relationship with obesity and birth weight in obese Japanese children, Obes Res Clin Pract., 2014 年、8 巻、e63-9、査読有 DOI: 10.1016/j.orcp.2012.07.003.

荒木俊介、江口真美、斉藤玲子(他 6 名、1 番目)、小児 nonalcoholic fatty liver disease(NAFLD)における Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1(TIMP-1)の検討、ホルモンと臨床 2013 年、61 巻、23-26、査読無し  
<http://www.igakunosekaisha.com/horumon/h6112.html>

[学会発表](計 16 件)

荒木俊介、新生児期における血中 PCSK9 レベルの検討、第 25 回臨床内分泌 Update、2015 年 11 月 26 日、東京国際フォーラム(東京都・千代田区)

Araki S、Circulating levels of chemokines in obese children and associated with visceral fat accumulation、Pediatric Academic Societies annual meeting 2015, the Society's 44<sup>th</sup> annual meeting、2015 年 4 月 27 日、サンディエゴ(米国)  
Goto M、Araki S Vitamin D deficiency in Obese children and adolescents: Relationship with plasma levels of vitamin D and metabolic syndrome (MetS)-related factors in Japanese obese children and adolescents with MetS、2014 年 3 月 17 日、12<sup>th</sup>

International conference of obesity、クアラルンプール(マレーシア)

江口真美、荒木俊介、極低出生体重児における 3 歳時の BMI に影響する周産期因子の検討、第 47 回日本小児内分泌学会、2013 年 10 月 10 日、浅草ビューホテル(東京都・台東区)

#### 6. 研究組織

(1)研究代表者

荒木 俊介 (ARAKI, Shunsuke)

産業医科大学・大学病院・助教

研究者番号：20515481