

神澤医学賞受賞講演

子宮内環境の制御機構ならびに児の長期的予後への影響の研究 -成人病発症リスクとしての子宮内環境因子の解析をめざして-

浜松医科大学附属病院周産母子センター 教授 伊東 宏晃

緒言

英国サザンプトン大学の Baker 博士らは後方視的な疫学研究から 2,500g 以下の低出生体重児は心血管障害による死亡のリスク因子であるという概念を提唱し Barker 仮説と呼ばれる。Barker 仮説を契機として、発達期における種々の環境因子が、成長後の健康や種々の疾患発症のリスク因子に影響を及ぼすという Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) という概念が提唱され注目されている。

Barker 仮説は低出生体重児というパラメータが心血管障害というエンドポイントに対するリスク因子であるというシンプルな仮説である。しかし、その具体的なメカニズムの解明は至難であり、演者が知る限り動物実験による直接的な証明は未だなされていない。一方、現代医学においては種々の生活習慣病が心疾患のリスク因子を形成することが明らかとなりつつある。とりわけ肥満、耐糖能異常、高脂血症、高血圧は個人に集束して発症する傾向が認められメタボリックシンドロームという概念が心血管障害のリスクとして提唱されている。Baker 仮説の病態として低出生体重はメタボリックシンドローム発症のリスク因子であり、メタボリックシンドローム罹患率の上昇を介して心疾患罹患のリスクが高くなるというスキームが想定されている(1)。そこで、メタボリックシンドロームの中心的な病態である肥満発症のリスクと胎生期の低栄養環境との関わり的一端を解明することを目的としてマウス動物モデルを用いた検討を行った。

マウス動物実験による肥満発症リスク因子の検討

1)中枢神経系の解析

演者らの研究グループはこれまでに母獣摂餌制限による胎生期低栄養マウスモデル(2,3)を開発した。このモデルは対照群に比べて約 18%平均出生体重が低い。成長後に高脂肪食を負荷すると低出生体重群は肥満が増悪するが、通常食を用いると対照群に比べて体格の差はない(2,3)。疫学的な検討から低出生体重児が *catch up growth* を経験することは生活習慣病発症のハイリスク因子であると報告されている(1)。また、近年脂肪細胞は種々のアディポサイトカインを分泌し生活習慣病の発症に重要な役割を果たすことが明らかとなりつつある。そこで、この動物モデルの新生仔の *catch up growth* 期における脂肪組織に注目して種々のアディポサイトカインの遺伝発現を検討したところレプチン遺伝発現に著明な亢進を認めた。正常

新生児マウスではレプチンサージと呼ばれる一過性の血中レプチン濃度の上昇が認められる。そこで、摂餌制限群の新生仔期の血中レプチン濃度を検討したところ、レプチンサージの時期がより早期に認められたので、我々はこの現象を「レプチンサージの早期化(*Premature leptin surge*)」と名付けた(2-4)。

レプチンは脂肪細胞から産生され視床下部に作用して強力な抗肥満作用を有するが、近年新生仔期の視床下部ニューロンの発達を制御する可能性が注目されている。そこで、「レプチンサージの早期化」が視床下部のエネルギー代謝調節に関わる神経ニューロンの発達に何らかの影響をおよぼして肥満発症のリスク因子形成に関与している可能性を想定して、正常マウス新生仔にレプチンを投与して人工的な「レプチンサージの早期化」モデルを調整したところ、成長後における高脂肪食負荷により有意に肥満の加速を認めた。さらに、摂餌制限群ならびに人工的な「レプチンサージの早期化」モデルいずれにおいても、8週齢の仔においてレプチンの急性投与に対する体重減少作用および摂食量の減少作用が有意に減弱していることが明らかとなった。さらに、両動物モデルにおいてレプチンの急性投与を行ったところ、いずれも視床下部における *signal transducer and activator of transcription3* (STAT3)のリン酸化、視床下部弓状核および室傍核における *c-Fos* 蛋白発現の誘導が有意に減弱していた。また、両者の視床下部室傍核において肥満作用に関与する *neuropeptide Y* (NPY)の神経ニューロン発達に著名な亢進を認めた。これらの検討から、「レプチンサージの早期化」現症は視床下部における末梢のレプチン作用に対する恒久的な感受性の低下を *programming* する可能性が明らかとなった。レプチンは視床下部を介して強力な抗肥満作用を有することから、レプチンに対する感受性の低下は易肥満性とも呼ぶべき形質を獲得する機序の一端に関与している可能性が強く示唆された。

2)脂肪細胞の解析

上述したように疫学的な検討から低出生体重児が *catch up growth* を経験することは生活習慣病発症のハイリスク因子であると報告されている。近年、脂肪組織のマクロファージによる慢性炎症反応が肥満の増悪に重要な役割を担うことが明らかとなりつつある。そこで、低出生体重児の授乳期の良好な発育パターンは、成長後の脂肪組織の炎症性リモデリングを亢進して肥満を悪化させるという仮説を想定して胎生期低栄養マウスモデルを用いてその検証を試みた。授乳期における *catch up growth* の指標として、日齢 12 日乳仔の体重を基準とし日齢 19 日までの体重増加率を用いた。9~17 週齢に高脂肪餌 (脂肪含有率 60%) を与えた後に皮下脂肪組織を採取し種々の検討を加えた。胎生期低栄養群において、高脂肪餌負荷後の体重増加率、皮下脂肪重量、マクロファージ特異的 F4/80 免疫染色の陽性率、炎症関連サイトカインである MCP-1、TNF α の遺伝子発現は授乳期の体重増加率に正の相関を認めた。一方、正常対照群ではこのような相関は認められなかった。以上より、低出生体重児において、授乳期の良好な発育パターンが成長後の皮下脂肪組

織における慢性炎症を助長することで肥満の増悪に寄与する可能性が示唆された。

3)その他の表現型の解析

胎生期低栄養マウスモデルでは、インスリン抵抗性の獲得（4）などの代謝異常に加えて、心筋細胞の線維化や肥大といった心臓リモデリングによる心血管障害のリスク因子の増悪（5-7）が認められることを報告している。

ヒトコホート研究

英国を中心とする欧州の疫学研究を契機としてDOHaDという概念が提唱されてきた。一方、日本人は欧州のコーカソイドに比較して遺伝的背景、社会的背景、栄養環境が大きく異なることから、DOHaD理論がわが国に当てはまるか検証を行うことが必要と考えられる。演者らは浜松医科大学子どもこころの発達研究センターとの共同研究によりHamamatsu Birth Cohort for Mothers and Children (HBC)を行っている(8)。平成23年3月現在約1,200人の妊婦のエントリーが終了しており、妊娠中の種々の環境因子の発達、発育に及ぼす影響を解析しつつある。

今後の展望

近年の疫学的な研究成果あるいは動物モデルを用いた基礎的な解析から、周産期医療あるいは新生児医療が、成人期の有病率に影響を及ぼす可能性が少しずつ明らかとなりつつある。もし、周産期医療、母子保健管理、小児保健管理などを改善することで成人期における種々の疾患の発症のリスクを軽減することが可能となれば、患者個人の福音のみならず来るべき少子高齢化社会において有効な労働人口を確保することに寄与し社会に多大なる貢献をもたらす可能性が考えられる。今後の基礎的な研究の発展が期待される。

参考文献

1. **Itoh H**, Kanayama N. Low birth weight and Risk of Obesity - Potential Problem of Japanese People - **Current Women's Health Reviews**. 5; pp212-219, 2009
2. Yura S, **Itoh H**, Sagawa N, Yamamoto H, Masuzaki H, Nakao K, Kawamura M, Takemura M, Kakui K, Ogawa Y, Fujii S. Role of premature leptin surge in obesity resulting from intrauterine undernutrition **Cell Metab**. 1;371-378, 2005
3. Yura S, **Itoh H**, Sagawa N, Yamamoto H, Masuzaki H, Nakao K, Kawamura M, Mogami H, Ogawa Y, Fujii S. Neonatal exposure to leptin augments diet-induced obesity in leptin-deficient *ob/ob* mice. **Obesity (Silver Spring)** 16:1289-1295, 2008
4. **Itoh H**, Yura S, Sagawa N, Kanayama N, Konishi I and HBC stuffy team. Neonatal exposure to leptin reduces glucose tolerance in adult mice. **Acta Physiologica**. *in press 2011*
5. Kawamura M, **Itoh H**, Yura S, Mogami H, Suga S, Makino H, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Sagawa N, Fujii S. Undernutrition *in utero* augments systolic blood pressure and cardiac remodeling in adult mouse offspring - possible involvement of local cardiac angiotensin system in developmental origins of cardiovascular disease - **Endocrinology** 148;1218-1225, 2007
6. Kawamura M, **Itoh H**, Yura S, Mogami H, Fujii T, Makino H, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Aoe S, Ogawa Y, Sagawa N, Kanayama N, and Konishi I. Isocaloric High-Protein Diet Ameliorates Systolic Blood Pressure Increase and Cardiac Remodeling Caused by Maternal Caloric Restriction in Adult Mouse Offspring. **Endocrine J**. 59;679-689, 2009
7. Kawamura M, **Itoh H**, Yura S, Mogami H, Fujii T, Kanayama N, Konishi I, Angiotensin II receptor blocker candesartan cilexetil, but not hydralazine hydrochloride, protect against mouse cardiac enlargement resulting from undernutrition *in utero*. **Reprod Sci**. 16;1005-1012, 2009
8. Tuchiya T, Matsumoto K, Suda S, Miyachi T, **Itoh H**, Kanayama N, Hirano K, Ohzeki T, Takei N and HBC Study Team. Searching for very early precursors of autism disorders: The Hamamatsu Birth Cohort for Mothers and Children (HBC) **J Dev Orig Health Dis**. *in press 2011*
9. Mogami H, Yura S, **Itoh H**, Kawamura M, Fujii T, Suzuki A, Aoe S, Ogawa Y, Sagawa N, Konishi I, Fujii S. Isocaloric high protein diet as well as branched-chain amino acids supplemented diet partly alleviates adverse consequences of maternal undernutrition on fetal growth. **Growth Horm IGF Res**. 19;478-485, 2009
10. Fuji T, Yura S, Tatsumi K, Mogami H, Fujita K, Kondoh E, Kakui K, Aoe S, **Itoh H**, Sagawa N, Fujii S, Konishi I. A maternal branched-chain amino acid supplemented diet improved elevated systolic blood pressure in adult rat offspring with undernutrition *in utero*. **J Dev Orig Health Dis**. *in press 2011*