

話題

Developmental Origins of Health and Disease

—早産・低出生体重児と糖尿病—

長野 伸彦

日本大学医学部小児科学系小児科学分野准教授

はじめに

子宮内で低栄養に曝露された胎児は体重が減少するのみならず、その環境に適合するための体質変化が生じる。そして、出生後に児の栄養環境が改善すると相対的な過栄養状態となるために肥満や糖尿病などの生活習慣病を発症するリスクが高くなると考えられている。現在は、発達過程（胎児期や乳児期）の環境とその後の環境との不適合が将来の生活習慣病の発症に関与するという概念（Developmental Origins of Health and Disease, DOHaD 説）が定着している¹⁾。胎児期・乳児期の環境要因と成人期・老年期の疾患発症は、時空間的に離れた事象のため因果関係の検証は臨床的にはなかなか難しいが、近年、モデル動物を用いた研究により DOHaD 説の分子機構が少しずつ解明されている。DOHaD 説の分子機構として、突然変異などの遺伝子の塩基配列の変化によらない遺伝子発現を調節する仕組みであるエピジェネティクスが注目されている。エピジェネティクスにより修飾を受けたゲノム DNA をエピゲノムと呼ぶが、その中で DNA メチル化によるエピゲノム修飾がゲノムインプリンティングに代表される長期の遺伝子発現制御に関与することから、DOHaD 説の分子機構の有力な候補とされている。すなわち胎生期から乳児期にかけての環境因子が DNA メチル化を介してゲノム上に記憶され、エピゲノム記憶になって代謝関連遺伝子の発現を抑制し、成人期の生活習慣病の発症に関与すると考えられている。

肥満発症に関与する胎児期や乳児期の
エピゲノム記憶

低栄養の母親から出生した児は、そうでない児と比較して、インスリン様成長因子 2 (IGF2) 遺伝子プロモーターの DNA メチル化の有意な低下を認め、その DNA メチル化状態は 60 歳まで維持されていたという報告がある²⁾。また、妊娠中に母親が炭水化物の摂取を制限すると、児の臍帯血中レチノイド受容体 α (RXRA) 遺伝子プロモーターの DNA メチル化が増加し、その DNA メチル化状態は、子の 9 歳時の肥満と有意に相関すると報告されている³⁾。一方で母親の過栄養と子の肥満につい

ては、授乳期に母獣に高脂肪食を負荷された雄のラット産仔では、精巣上部周囲白色脂肪組織で脂肪酸代謝の重要な酵素である *stearoyl-CoA desaturase* (SCD1) 遺伝子の発現亢進を認めたと報告されている⁴⁾。妊娠中の母親が低栄養でも過栄養でも問題があることは、実臨床における小児 2 型糖尿病患者が低出生体重児と高出生体重児の比率が高い U 字型分布を呈することと合致する⁵⁾。産仔の乳仔期の過栄養による影響については、ラット産仔の視床下部で *insulin receptor* (Insr) 遺伝子プロモーターの DNA メチル化が亢進することや、筋肉では *Insulin receptor substrate 1* (Irs1) と *insulin-dependent glucose transporter 4* (Glut4) 遺伝子プロモーターの DNA メチル化が亢進し、筋肉でのこれらの遺伝子発現の低下と関連していたという報告がある^{6,7)}。治療への応用に関しては、妊娠、授乳期の母獣マウスに *peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR) α の人工リガンドを投与すると、産仔の肝臓の脂肪酸 β 酸化関連遺伝子の DNA 脱メチル化が促進し、遺伝子発現を有意に増加したという報告がある⁸⁾。これは、乳仔期の DNA 脱メチル化は PPAR α 依存的で、PPAR α を活性化することで脂肪酸 β 酸化関連酵素遺伝子の DNA 脱メチル化を促進し得る可能性があることを示している。近年、PPAR α の標的遺伝子の中でも特にエネルギー代謝の恒常性の維持に重要な役割を果たしている *fibroblast growth factor 21* (FGF21) 遺伝子の DNA 脱メチル化が、PPAR α に依存していることも報告されている⁹⁾。

Small-for-gestational age 児の表現型は
在胎週によって異なる

Small-for-gestational age (SGA) 児は、子宮内で何らかの要因で発育が抑制され、在胎期間に比して体格が小さい状態で出生した児のことである。SGA 児は、胎児期の低栄養状態の代表で一般的に低出生体重児となるため、DOHaD 説にあてはまり、糖尿病などの生活習慣病のリスクがあると考えられている。子宮内で低栄養にさらされた胎児は、出生体重が減少して低出生体重となるばかりか、エネルギー節約型の体質（節約表現型）を獲得し、出生後に栄養状態が改善すると相対的な過栄養か

ら肥満となり、そこから糖尿病に罹患していくという解釈が現在なされている。また乳幼児期の BMI の推移と将来の糖尿病発症との関連がいわれており、BMI は乳幼児期に減少し、一般的に 5～6 歳頃増加に転じることをアディポシテリバウンドと呼ぶ。アディポシテリバウンドが 3 歳よりも早く出現することが将来の肥満・糖尿病の発症と関連していることが臨床疫学調査で報告されている^{10, 11)}。一方で実際の臨床の現場では、**低出生体重児は将来必ずしも過体重・肥満にならずとも糖尿病に罹患しやすい**という特徴があり、その臨床像にはやや矛盾がある。我々は実臨床で、ヒト臍帯血を用いて早産 SGA 児は脂質代謝異常が生じていることや早産児が正期産児と比較して出生直後のコルチゾール値が低く、インスリン/コルチゾール比が高いことを明らかにし、在胎週の違いによって将来の生活習慣病に与える影響が異なる可能性について報告してきた¹²⁻¹⁴⁾。また SGA 児は、出生後の成長障害の発症頻度や BMI の推移、3 歳までの早期アディポシテリバウンド出現の頻度が在胎週によって異なることが明らかにされており¹⁵⁾、我々も我が国において、早産出生の SGA 児が、正期産出生の SGA 児と比較して、高率に SGA 性低身長症になることを報告した¹⁶⁾。つまり、SGA 児の表現型は在胎週によって異なるのである。この表現型の違いには、前述した胎児期や乳児期のエピゲノム記憶が関連しているかもしれない。

早産 SGA 児のインスリン抵抗性

筋原性インスリン抵抗性

骨格筋はインスリンが作用して糖を取り込む主要な臓器で、体全体の糖処理能のうち最大 70% を占める。骨格筋でのインスリン抵抗性により、摂取した炭水化物は筋肉でのグリコーゲン貯蔵よりも肝臓での脂質合成 (de novo lipogenesis) に転換される。近年、未熟性の強い早産児が成人期に至るまでインスリン抵抗性を示すとの報告が散見される。超低出生体重で出生した平均 32 歳の成人 100 例を対象とした報告では、正期産出生の成人と比べて 4 倍の耐糖能異常リスクがあると述べられている¹⁷⁾。また 163 例の早産出生の成人を対象とした報告では、正期産出生の成人と比べて空腹時血清インスリン値やインスリン抵抗性指数 (HOMA-R) が有意に高いと報告されている¹⁸⁾。その原因の一つとして早産・極低出生体重で出生した児が、5 歳時点で正期産児に比べて除脂肪量 (主に筋肉量) が少ないとの報告や¹⁹⁾、低出生体重で出生した児が成人期において、筋容積減少や筋細胞機能異常を呈することが報告されている^{20, 21)}。また出生時に発育不全を伴っていたマウスが成獣期に筋容量低下や筋組成の変性を認め、実際にインスリン抵抗性と関連していたとする報告もある²²⁾。在胎 28 週未満の超早産児は SGA 児に限らず、顕著な肥満をきたさずとも筋原性インスリン抵抗性を認める可能性がある。我々は、SGA

児の中で小児期にインスリン抵抗性を獲得する児が存在し、そのインスリン抵抗性が成長ホルモン治療で改善することを報告しており²³⁾、現在成長ホルモンの体組成改善効果に着目している。

脂肪細胞の減少と肥大化

脂肪組織は過剰なエネルギーを中性脂肪として脂肪細胞内に貯蔵する役割を担う。脂肪組織が拡張できる範囲まではインスリン感受性の低下は生じにくい。拡張の限界に到達して過剰エネルギーを貯蔵できなくなると、インスリン抵抗性が急速に生じる。早産・低出生体重児は、正期産 appropriate-for-gestational-age (AGA) 児と脂肪組織の発達が異なる。具体的には、筋肉がつきにくく、体脂肪率が高い傾向であること、内臓脂肪など異所性脂肪が蓄積しやすいことを我々も報告している²⁴⁾。生後早期の栄養摂取量やストレスへの暴露、成長ホルモンに対する感受性低下が関与していることが示唆されているが、その詳細なメカニズムはいまだ不明である。低出生体重児では乳幼児期に小柄で体重 SD スコアが有意に小さいにもかかわらず、平均の脂肪細胞直径が有意に大きいと報告されており²⁵⁾、低出生体重児では脂肪細胞数が少ないことから脂肪組織の拡張能が低下し、1 つの脂肪細胞に過剰なエネルギー貯蔵の負担がかかるため早期から脂肪細胞が肥大しやすいのではないかと仮説が現在立てられている (Overloaded Adipocyte Hypothesis)。

ミトコンドリア機能異常

筆者は早産・低出生体重児の生活習慣病発症の病態メカニズムとして、筋肉量低下に伴うインスリン抵抗性、アディポカイン分泌異常、酸化ストレス亢進、ミトコンドリア機能異常の集積によって進行する非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD) で提唱されている multiple hit theory を考えている。妊娠後期に食餌制限を行ったマウス母獣からの産仔は NAFLD を呈するが、NAFLD の発症に小胞体 (endoplasmic reticulum: ER) ストレスの関与が報告されている²⁶⁾。また、妊娠期から授乳期にかけて高脂肪食を与えたマウス母獣からの産仔では、成獣期にミトコンドリアの電子伝達系における酵素複合体の活性が低下し、肝臓におけるミトコンドリア DNA のコピー数の減少および抗酸化酵素濃度の減少を認め、ミトコンドリアの機能異常による酸化ストレスの亢進が報告されている²⁷⁾。2 型糖尿病患者では健常者と比較してミトコンドリア呼吸鎖複合体あるいはミトコンドリア代謝関連遺伝子の発現低下を認めるとの報告や^{28, 29)}、末梢血細胞中のミトコンドリア DNA 量の低下がインスリン抵抗性と相関するとの成績もあり³⁰⁾、ミトコンドリアの量的あるいは質的低下が、2 型糖尿病の発症に関与している可能性が示唆されている。

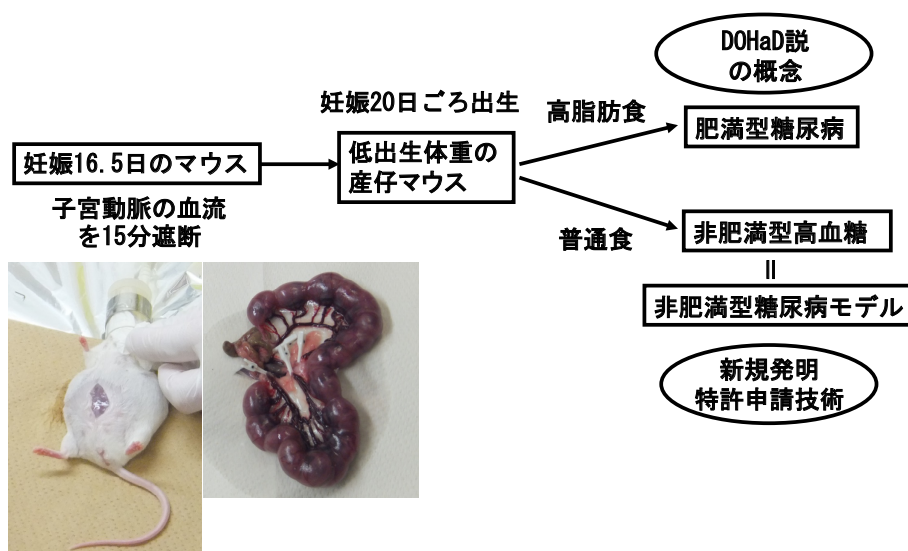


Fig. 1 A non-obese hyperglycemic mouse model that develops after birth with low birthweight.

低出生体重-非肥満型高血糖発症マウスモデルの開発と高血糖発症機序の解明

実臨床に基づく研究を展開する中で、DOHaD説に明確に当てはまらない病態の存在、すなわち、低出生体重児は著明な肥満にならずとも糖尿病発症のリスクが高いことに気づいた。日本人の小児2型糖尿病では顕著な肥満を生じない非肥満型2型糖尿病の症例が比較的多く、我々も実臨床でこの低出生体重-非肥満型2型糖尿病を発症する患者が存在することを報告した^{31, 32)}。次に、この低出生体重-非肥満型高血糖発症の病態を解明するために動物モデルの開発に力を注ぎ、子宮内虚血操作によって低出生体重仔で出生し、離乳後普通食で成獣期に低体重に関わらず高血糖を発症するマウスモデルの作成に世界で初めて成功し、特許出願した(特願 2020-116354)(Fig. 1)。我々のモデルでは、子宮内虚血によって低出生体重仔が生まれ(虚血群: 平均 1.5 g, コントロール群: 平均 1.8 g)、離乳後普通食で、成獣期に低体重(虚血群: 平均 35.0 g, コントロール群: 40.0 g)にも関わらず高血糖(空腹時血糖: 虚血群は平均 189 mg/dL, コントロール群は平均 76 mg/dL)を発症した。また、高脂肪食では肥満(虚血群: 平均 52.5 g, コントロール群: 平均 42.8 g)と著明な高血糖(空腹時血糖: 虚血群は平均 213 mg/dL, コントロール群は平均 141 mg/dL)を発症した(Table 1)。脂肪重量、除脂肪重量をそれぞれ計測したところ、普通食では虚血群が 17.8 g, 17.2 g, コントロール群が 18.2 g, 22.3 g であり、虚血群はコントロール群と比較して除脂肪重量が軽かった($p < 0.01$)。インスリン、HOMA-R はそれぞれ中央値で虚血群 3.9 μ IU/mL, 2.08, コントロール群 1.0 μ IU/mL, 0.16 であった。虚血群はコントロール群に比べてインスリン、HOMA-R が有意に高かった($p < 0.05$)。この結果は、前述した筋原

Table 1 A non-obese hyperglycemic mouse model that develops after birth with low birthweight.

	出生体重 (g)	栄養	成獣期体重 (g)	血糖値 (mg/dL)
虚血 n = 12	1.5	普通食 n = 7	35.0	189
		高脂肪食 n = 5	52.5	213
コントロール n = 14	1.8	普通食 n = 9	40.0	76
		高脂肪食 n = 5	42.8	141

子宮内虚血操作を行うと出生体重は小さく出生する。その後、普通食で飼育すると成獣期の体重は小さいが、高血糖を呈する。

性インスリン抵抗性の存在と関連している可能性がある。また8週齢でコレステロールに有意差は認めず、トリグリセリドが虚血群 82.0 mg/dL, コントロール群 36.8 mg/dL と虚血群で体重が少ないにも関わらず高かった($p < 0.05$)。これは、前述した脂肪細胞の減少や肥大化が関連している可能性がある。肝臓のメタボローム解析では、ATP、乳酸の中央値はそれぞれ虚血群 16.0 nmol/g, 14.9 nmol/g, コントロール群 37.0 nmol/g, 5.7 nmol/g と虚血群では、ATP が低く、乳酸が高値であり($p < 0.05$)、ミトコンドリア機能異常の存在が確認され、高血糖発症の機序の要因の一つは、ミトコンドリア機能異常の存在が考えられた³³⁾。

まとめ

肥満を伴う2型糖尿病のリスクが高いのは、早産SGA児ではなく、むしろ正常産SGA児の可能性はある。

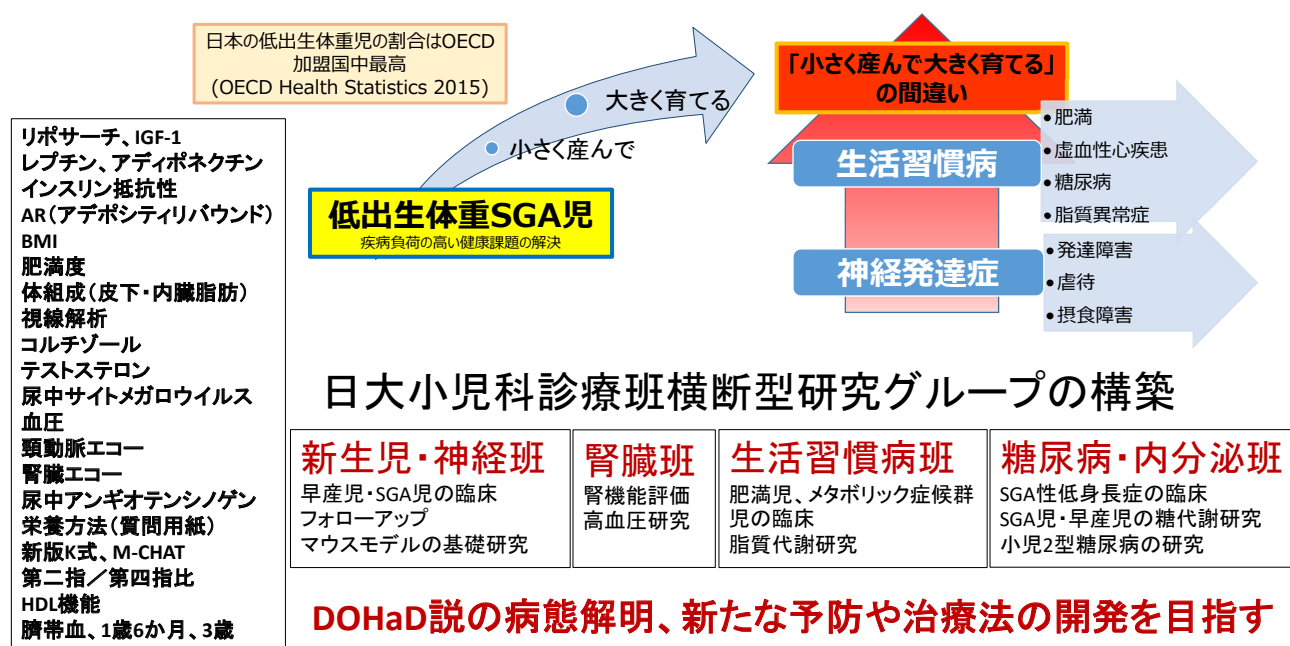


Fig. 2 Future plans for preterm infant growth and development research.

我が国では、超早産児の救命率が向上し、総出生数は減少しているが、早産SGA児は減少傾向にない。早産SGA児は高度肥満にならなくても、筋肉量減少やその他の要因により、血糖の異常等が出現する可能性があると考えられ、将来的に早産SGA児で出生した糖尿病の患者数は増加することが予想される。早産児の成長と発達研究の次の展開として、日本大学小児科診療班横断型研究グループを構築し、DOHaDの病態解明、低出生体重-非肥満型糖尿病の予防法や新たな治療法の開発を目指していきたい (Fig. 2)。

本論文に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。

文 献

- Gluckman PD, Hanson MA. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science* 2004; **305**: 1733-1736.
- Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; **105**: 17046-17049.
- Godfrey KM, Sheppard A, Gluckman PD, et al. Epigenetic gene promoter methylation at birth is associated with child's later adiposity. *Diabetes* 2011; **60**: 1528-1534.
- Butruille L, Marouze L, Polrpe C, et al. Maternal high-fat diet during suckling programs visceral adiposity and epigenetic regulation of adipose tissue stearoyl-CoA desaturase-1 in offspring. *Int J Obes* 2019; **43**: 2381-2393.
- Sulgiyara S, Sasaki N, Amemiya S, et al. Analysis of weight at birth and at diagnosis of childhood-onset type 2 diabetes mellitus in Japan. *Pediatr Diabetes* 2008; **9**: 285-290.
- Plagernann A, Roepke K, Harder T, et al. Epigenetic malprogramming of the insulin receptor promoter due to developmental overfeeding. *J Perinat Med* 2010; **38**: 393-400.
- Liu HW, Mahmood S, Srinivasan M, et al. Developmental programming in skeletal muscle in response to overnourishment in the immediate postnatal life in rats. *J Nutr Biochem* 2013; **24**: 1859-1869.
- Ehara T, Kamei Y, Yuan X, et al. Ligand-activated PPAR α -dependent DNA demethylation regulates the fatty acid β -oxidation genes in the postnatal liver. *Diabetes* 2015; **64**: 775-784.
- Yuan X, Tsujimoto K, Hashimoto K, et al. Epigenetic modulation of Fgf21 in the perinatal mouse liver ameliorates diet-induced obesity in adulthood. *Nat Commun* 2018; **9**: 636.
- Koyama S, Ichikawa G, Kojima M, et al. Adiposity rebound and the development of metabolic syndrome. *Pediatrics* 2014; **133**: e114-e119.
- Arisaka O, Sairenchi T, Ichikawa G, et al. Increase of body mass index (BMI) from 1.5 to 3 years of age augments the degree of insulin resistance corresponding to BMI at 12 years of age. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017; **30**: 455-457.
- Nagano N, Okada T, Fukamachi R, et al. Insulin-like growth factor-1 and lipoprotein profile in cord blood of preterm small for gestational age infants. *J Dev Orig Health Dis* 2013; **4**: 507-512.
- Okada T, Takahashi S, Nagano N, et al. Early postnatal alteration of body composition in preterm and small-for-gestational-age infants: implications of catch-up fat. *Pediatr Res* 2015; **77**: 136-142.
- Nagano N, Urakami T, Fuwa K, et al. Association between perinatal status and insulin resistance in neonates in the birth period. *Journal of Nihon University Medical Association* 2016; **75**: 211-218.
- Maeyama K, Morioka I, Iwatani S, et al. Gestational age-dependency of height and body mass index trajectories during the first 3 years in Japanese small-for-gestational age children. *Sci Rep* 2016; **6**: 38659.
- Nagano N, Matsumoto M, Awano H, et al. Incidence and neonatal risk factors of short stature and growth hormone treat-

- ment in Japanese preterm infants born small for gestational age. *Scientific Reports* 2019; **9**: 12238.
- 17) Morrison KM, Ramsingh L, Gunn E, et al. Cardiometabolic health in adults born premature with extremely low birth weight. *Pediatrics* 2016; **138**.
 - 18) Hovi P, Andersson S, Eriksson JG, et al. Glucose regulation in young adults with very low birth weight. *N Engl J Med* 2007; **356**: 2053–2063.
 - 19) Gianni ML, Roggero P, Piemontese P, et al. Boys who are born preterm show a relative lack of fat-free mass at 5 years of age compared to their peers. *Acta Paediatr* 2015; **104**: e119–e123.
 - 20) Jensen CB, Martin-Gronert MS, Storgaard H, et al. Altered PI3-kinase/Akt signalling in skeletal muscle of young men with low birth weight. *PLoS One* 2008; **3**: e3738.
 - 21) Jensen CB, Storgaard H, Madsbad S, et al. Altered skeletal muscle fiber composition and size precede whole-body insulin resistance in young men with low birth weight. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92**: 1530–1534.
 - 22) Beauchamp B, Ghosh S, Dysart MW, et al. Low birth weight is associated with adiposity, impaired skeletal muscle energetics and weight loss resistance in mice. *Int J Obes (Lond)* 2015; **39**: 702–711.
 - 23) Suzuki J, Urakami T, Morioka I. Greater insulin resistance in short children born small-for-gestational age than in children with growth hormone deficiency at the early period of growth hormone therapy. *Pediatr Int* 2021; **63**: 1180–1184.
 - 24) Inami I, Okada T, Fuhita H, et al. Impact of serum adiponectin concentration on birth size and early postnatal growth. *Pediatr Res* 2007; **61**: 604–606.
 - 25) Nakano Y. Adult-onset diseases in low birth weight infants: association with adipose tissue maldevelopment. *J Atheroscler Thromb* 2020; **27**: 397–405.
 - 26) Muramatsu-Kato K, Itoh H, Kohmura-Kobayashi Y, et al. Undernourishment in utero primes hepatic steatosis in adult mice offspring on all obesogenic diet; Involvement of endoplasmic reticulum stress. *Sci Rep* 2015; **5**: 16867.
 - 27) Baker PR 2nd, Friedman JE. Mitochondrial role in the neonatal predisposition to developing nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 2018; **128**: 3692–3703.
 - 28) Kelley DE, He J, Menshikova EV, et al. Dysfunction of mitochondria in human skeletal muscle in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; **51**: 2944–2950.
 - 29) Petersen KF, Dufour S, Befroy D, et al. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; **350**: 664–671.
 - 30) Song J, Oh JY, Sung YA, et al. Peripheral blood mitochondrial DNA content is related to insulin sensitivity in offspring of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2001; **24**: 865–869.
 - 31) Kuwabara R, Urakami T, Yoshida K, et al. Case of type 2 diabetes possibly caused by excessive accumulation of visceral fat in a child born small-for-gestational age. *J Diabetes Investig* 2020; **11**: 1366–1369.
 - 32) Nagano N, Kaneko C, Ohashi S, et al. Non-Obese Type 2 Diabetes with a History of Being an Extremely Preterm Small-for-Gestational-Age Infant without Early Adiposity Rebound. *Int J Environ Res Public Health* 2022; **19**: 8560.
 - 33) Katayama D, Nagano N, Shimizu S, et al. A non-obese hyperglycemic mouse model that develops after birth with low birthweight. *Biomedicines* 2022; **10**: 1642.