

機関番号：14101

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2007～2010

課題番号：19300231

研究課題名（和文） 若年女性のやせ志向と次世代のメタボリックシンドローム形成に関する研究

研究課題名（英文） A desire to be thin among young Japanese women, and the formation of metabolic syndrome in the next generation

研究代表者

富樫 健二 (TOGASHI KENJI)

三重大学・教育学部・教授

研究者番号：10227564

研究成果の概要（和文）：

母親における妊娠前のBMIと出生児の体重は有意に相関した。出生体重が低かった男児ほど、1日の身体活動量は少なかった。肥満小児を対象に経口糖負荷試験を実施した結果、出生体重が低かった女児ほどインスリン抵抗性が高かった。以上の結果より、母体の低体重化は新生児の体重低下をもたらし、幼児期における身体活動量の低下や学童期におけるインスリン抵抗性の増大に関わる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

In pregnant women who had been thin before pregnancy, the neonatal body weight was significantly lower than in those with a standard physical status. The daily physical activity level in children was correlated with birth weight. An oral glucose tolerance test was conducted in obese children. In children with a lower birth weight, the insulin resistance value was greater. These results suggest that maternal body-weight reduction related to a desire to be thin among young Japanese women leads to a decrease in the neonatal body weight, reducing the physical activity level during childhood and increasing insulin resistance in school children.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	10,300,000	3,090,000	13,390,000
2008年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2009年度	2,500,000	750,000	3,250,000
2010年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
総計	15,600,000	4,680,000	20,280,000

研究分野：運動生理学

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学・応用健康科学

キーワード：やせ志向、生活習慣病胎児期発症説、出生体重、肥満小児、内臓脂肪、インスリン抵抗性、メタボリックシンドローム

1. 研究開始当初の背景

我が国では中年男性の肥満が増加する一方で、若年女性のスリム化（やせ志向）も年々進んでおり、2009年の国民健康・栄養調査では妊娠適齢期にある20代女性の低体重者

（BMI 18.5未満）が約2割いることが報告されている。それに伴い、出生児の平均体重が低下していることや（1980年 3,200g→2009年 3,020g）、体重が2,500g未満で生まれた低出生体重児の出現率も増加してきている。

一方、昨今では母体の状況により胎児が低栄養環境に暴露されると、出生後の環境を見越したように胎内で適応し（predictive adaptive responses: PARs）、将来の環境とミスマッチが生じた場合に高血圧、2型糖尿病などに罹るリスクが高くなるといった「Developmental Origins of Health and Diseases (DOHaD)」（生活習慣病胎児期発症説）も知られている。よって、我が国のようにやせている女性の増加とともに低出生体重児の割合が増え、さらに子どもの総数が減っている現状（このような傾向は先進工業国において日本のみ）を考えると、将来的にはますます肥満やメタボリックシンドロームのリスクを有した子どもの割合が増える可能性がある。

2. 研究の目的

本研究では、女性のやせ傾向の結果＝子どもの周産期の状況（主に出生体重）と仮定し、これらと幼児期・小児期の身体活動量や肥満・メタボリックシンドローム形成との関わりを明らかにするため、

<検討1>

母親のやせ志向の有無や妊娠前における体型と出生児の形態との関連について。

<検討2>

社会的な交絡要因の少ない幼稚園児を対象とした出生体重と日常の身体活動量との関連について。

<検討3>

肥満小児における出生体重と現在の体組成、皮下・内臓脂肪蓄積、糖・脂質代謝関連指標、アディポサイトカインとの関連について。

<検討4>

入院治療を行う肥満小児に対して、経口糖負荷試験(OGTT)を行い、栄養物を摂取した時の糖代謝について出生体重との関連を検討すること。また、3ヶ月間にわたる減量プログラムを実施し、体組成、内臓脂肪蓄積、糖・脂質代謝関連指標、OGTTによるインスリン抵抗性、アディポサイトカインの変化と出生体重との関連について検討することを目的とした。

3. 研究の方法

<検討1>

保健センターで行われた1歳6ヶ月健診を

受診した平均年齢 29.5±4.6 歳、体重 51.0 ±5.1kg、BMI20.4±2.9kg/m²の母親 246 名を対象に妊娠前におけるやせ志向の有無、妊娠前の体重、妊娠期間、出生児の身長、体重、頭囲、胸囲等について調査し、それらの関連性について検討した。

<検討2>

公立幼稚園年中・年長児 209 名(男児 108 名、女児 101 名、平均年齢 5.6±0.6 歳)を対象に出生体重を含む周産期の情報について調査を実施した。また、スズケン社製ライフコーダーEX を用い、起床時から就寝時まで平日 5 日間、休日 2 日間を含む 1 週間の計測を行い、1 日あたりの歩数(身体活動量)に換算して出生体重との関連性について検討した。

<検討3>

三重病院の肥満外来を受診した平均年齢 9.1±1.9 歳、肥満度 39.2±18.0%の肥満小児 313 名(男児 182 名、女児 131 名)を対象とし、出生体重を聴取するとともに、それらと現在の体組成(TANITA MC-190EM)、皮下脂肪・内臓脂肪面積(GE 横河 High Speed DXI)、糖・脂質代謝関連指標(GOT、GPT、尿酸、総コレステロール、中性脂肪、HDL コレステロール、LDL コレステロール、HbA1c)、レプチン、アディポネクチン、グレリン、TNF-α、高感度 CRP などのアディポサイトカインとの関わりを検討した。

<検討4>

三重病院で入院治療を行った肥満小児(平均年齢 10.2±1.9 歳、肥満度 55.1±18.8%) 65 名(男児 37 名、女児 27 名)を対象に空腹時採血のみならず経口糖負荷試験を実施し、栄養物の摂取にともなう糖代謝(インスリン抵抗性)を評価した。また、個人ごとに運動負荷試験を実施し(FUKUDA MetaMax 3B)、体力特性に応じた運動療法、ならびに食事療法を併用した約 3 か月間の減量プログラムを実施した。その後、各パラメータにおける減量前後の変化ならびに出生体重と減量後の糖・脂質代謝関連指標、アディポサイトカインとの関連について減量前同様に再評価した。

4. 研究成果

<検討1>

1 歳 6 ヶ月健診に来た母親の 59.4%が妊娠前に「やせたい」という気持(やせ志向)を有していた。やせ志向の有無と本人の妊娠前における BMI との間に関連性は認められなかつ

た(有り群 20.4 ± 6.4 vs 無し群 $20.5 \pm 10.4 \text{ kg/m}^2$)。一方、母親における妊娠前のBMIと出生児の体重との間には有意な正の相関関係($r=0.248, P<0.001$)が認められた(図1)。

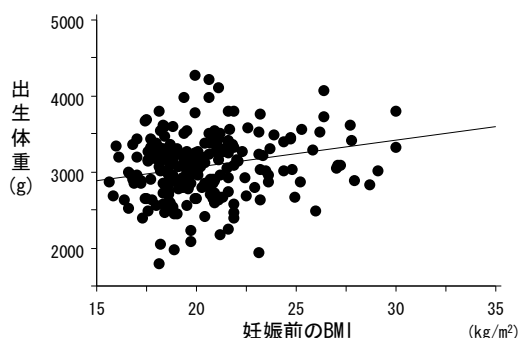


図1 妊娠前のBMIと出生体重との関係

以上の結果より、必ずしも「やせ志向」を有している母親のBMIは小さいというわけではないが、母体のBMIと出生児の体重には関連が認められることから、母体におけるBMIの小ささが低出生体重のリスクとなると考えられた。

<検討2>

対象幼稚園児の平均出生体重は $3084.6 \pm 431.6 \text{ g}$ 、1日の平均歩数は 13026.9 ± 2669.3 歩であった。出生体重と1日の平均歩数との相関解析を行ったところ、 $r=0.163, P<0.05$ の有意な正の相関関係が認められた。男女別に検討すると、この傾向は特に男児にのみ認められ、女児での相関は認められなかった(男児 $r=0.208, P<0.05$) (図2)。

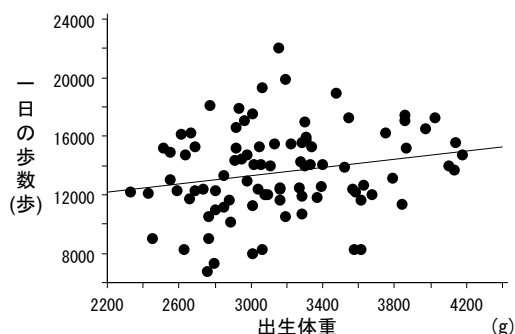


図2 幼稚園男児の出生体重と歩数との関係

以上の結果より、幼稚園男児において出生体重が小さかった者ほど、日常の身体活動量が低く、幼稚園内外での活動性やエネルギー消費量の低下に影響があると考えられた。

<検討3>

肥満小児の平均出生体重は $3175.0 \pm 400.0 \text{ g}$ と平成21年度の日本人における平均出生体重 3020 g に比べ有意に高く、また 2500 g

未満で生まれた低出生体重児の頻度は 3.7% であり、本邦における平均頻度 ($6 \sim 7\%$) に比べ低いと考えられた。出生体重は母親の妊娠前の体重と有意な正の相関を示し($r=0.294, P<0.001$)、父親の体型とは関連を認めなかった。出生体重と現在の肥満度、体脂肪率は肥満女児のみ有意な正の相関を示し(それぞれ $r=0.195, P<0.05, r=0.223, P<0.01$)、肥満男児では認められなかった。出生体重と現在の皮下脂肪面積、内臓脂肪面積との間に関連は認められなかった。出生体重と収縮期血圧との間に有意な正の相関関係が認められた($r=0.179, P<0.001$)。出生体重と現在における空腹時の糖・脂質代謝関連指標、アディポサイトカインとの間に関連性は認められなかった。

以上の結果より、体脂肪の多い肥満女児では出生体重が大きく、またその背景には妊娠前の母体サイズが関係していると考えられた。出生体重と空腹時における血中の糖・脂質代謝関連指標、アディポサイトカインとの間には関連性を認めず、むしろ現在の肥満度との間に強い関連性が認められたことから、空腹時の評価においては妊娠前における母親の体型や出生後の生活習慣関連要因が、体脂肪の増加や糖・脂質代謝異常に関連していると考えられた。

<検討4>

入院治療を実施した肥満小児に対し、経口糖負荷試験(OGTT)を実施した。肥満女児の総インスリン分泌面積は出生体重と有意な負の相関を示し($r=-0.485, P<0.05$)、出生体重の小さな者ほど栄養物(糖)の摂取にとまない多量のインスリンを分泌していた(図3)。

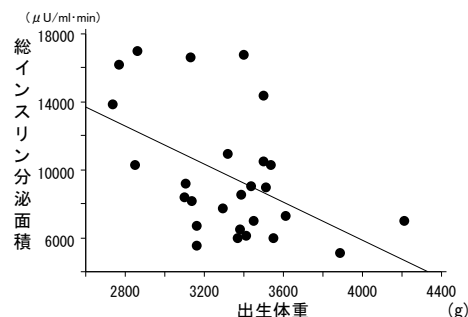


図3 肥満女児の出生体重と総インスリン分泌面積との関係

一方、肥満男児では現在の内臓脂肪面積とOGTTより求めたインスリン分泌面積との間に有意な正の相関関係が認められた($r=0.474, P<0.001$)。また、年齢、肥満度を調整した糖負荷時における肥満女児の出生体重と各時間経過時のインスリン分泌量との関係では、負荷前で関連が認められないに

もかわかわらず 60 分後、120 分後で有意な負の相関を示した（それぞれ、 $r=-0.653$ 、 $r=-0.770$ ）（図 4）。

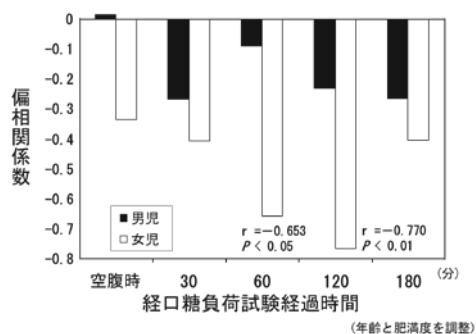


図4 出生体重とOGTT各採血時におけるインスリン値との偏相関係数

運動療法、食事療法を併用した 3 ヶ月間の減量プログラム後、体重は $56.2 \pm 11.9\text{kg}$ から $48.2 \pm 9.9\text{kg}$ へ、内臓脂肪面積も $53.9 \pm 26.3\text{cm}^2$ から $34.1 \pm 16.0\text{cm}^2$ へと有意に減少し、糖・脂質代謝関連指標も有意に改善した。肥満男児においては減量にもなう内臓脂肪の減少と OGTT より求めたインスリン分泌面積の減少は有意に相関したが ($r=0.673$ 、 $P<0.001$)、肥満女児で関連は認められなかった。肥満女児における出生体重と減量後の OGTT から求めた総インスリン分泌面積との間には減量前と同様有意な負の相関関係が認められた ($r=-0.627$ 、 $P<0.01$) (図 5)。

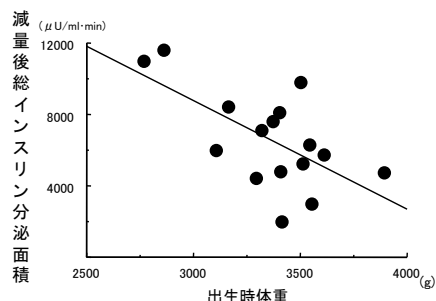


図5 肥満女児の出生体重と減量後総インスリン分泌面積との関係

以上の結果より、肥満男児における現在のインスリン抵抗性は内臓脂肪蓄積による影響が強いのにに対し、肥満女児では出生体重との関連が強いと考えられた。肥満女児におけるこれらの関係は空腹時採血では評価が難しく、糖の摂取など栄養物の流入により代謝反応が変化することによって顕在化すると考えられた。

<まとめ>

幼稚園男児では出生体重の小さかった者ほど 1 週間の身体活動量が少なく、活動性やエネルギー消費量の低下が将来の QOL に影響を及ぼす可能性が示唆された。

現在肥満である子どもは出生時から体重

が重く、出生体重の小さな子どもが将来肥満になるといった傾向は認められなかった。また、肥満小児における空腹時の糖・脂質代謝関連指標、アディポサイトカインは出生体重よりも現在の体型（肥満度、皮下・内臓脂肪量）との関わりが深く、空腹時採血の結果からは、胎内環境とその後の生活習慣病リスクといった DOHaD 仮説を検証することはできなかった。

一方、糖負荷試験による栄養摂取時の糖代謝（インスリン抵抗性）は肥満女児において強く出生体重と関連し、出生体重が小さく、将来肥満になった女児ではインスリン抵抗性が高くなる可能性が示唆された。これは胎内での栄養環境が貧弱な場合、栄養物が摂取された時にインスリン抵抗性を高め、脳や他の重要な器官へのエネルギー供給を高めようと適応した結果によるのかも知れない。それが、出生後の肥満形成（過栄養）といった環境のミスマッチと相俟って DOHaD 仮説に代表されるような状況（高いインスリン抵抗性）を作り出していると考えられた。

また、肥満女児における出生体重とインスリン抵抗性との関連は、肥満が改善した後にも残存する可能性があり、2 型糖尿病や他の生活習慣病を予防するためにも母親の過度なやせ願望、スリム志向を是正し、周産期における胎児の胎内環境を適切に保つことが重要であると考えられた。

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 46 件）

- ① 富樫健二、子どもの身体組成、体育の科学、査読無、61(3)、2011、185-190
- ② 富樫健二 (2 人中 1 番目)、性差からみた肥満小児の腹部脂肪分布とインスリン抵抗性、医学のあゆみ、査読無、235(8)、2010、858-862
- ③ Watanabe H., Fukuoka H. (7 人中 6 番目)、Risk factors for term small for gestational age infants in women with low prepregnancy body mass index、J Obstet Gynaecol Res、査読有、36(3)、2010、506-512
- ④ 福岡秀興、胎生期環境と生活習慣病、医学のあゆみ、査読無、235(8)、2010、815-816
- ⑤ Togashi K. (3 人中 1 番目)、Effect of Diet and Exercise Treatment for Obese Japanese Children on Abdominal Fat Distribution、RSMIJ、査読有、18(1)、2010、62-70
- ⑥ 富樫健二 (3 人中 1 番目)、肥満小児の腹部脂肪分布、インスリン抵抗性と出生時体重、

- 保健の科学、査読無、52(1)、2010、32-36
- ⑦富樫健二(3人中1番目)、小児におけるメタボリックシンドロームへの介入 運動療法からのアプローチ、小児科診療、査読無、173(2)、2010、297-302
- ⑧福岡秀興、胎児期の低栄養と生活習慣病の発症、栄養学雑誌、査読無、68(1)、2010、3-7
- ⑨福岡秀興、胎児期の栄養不良と母体内環境、小児内科、査読無、41(9)、2009、1274-1278
- ⑩富樫健二(4人中1番目)、家庭用エクササイズ支援ゲーム機(Exergame)を用いた肥満小児の減量効果に関する研究、デサントスポーツ科学、査読有、30、2009、172-180
- ⑪富樫健二、肥満小児のための運動指導、体育の科学、査読無、58(8)、2008、549-553
- ⑫Watanabe H., Fukuoka H. (6人中2番目)、Dietary folate intake during pregnancy and birth weight in Japan.、Eur J Nutr、査読有、47(6)、2008、341-347
- ⑬富樫健二、肥満小児におけるメタボリックシンドロームの現状とその改善、臨床栄養、査読無、110(4)、2007、387-391
- ⑭富樫健二、予防の対象としての小児肥満、臨床スポーツ医学、査読無、24(8)、2007、855-862
- ⑮富樫健二(3人中1番目)、小児のメタボリックシンドローム・肥満症に対する運動療法、アディポサイエンス、査読無、4(4)、2007、421-427
- ⑯福岡秀興、Developmental Origins of Health and Disease をめぐって、周産期医学、査読無、37(5)、2007、589-594
- ⑰Gluckman PD., Fukuoka H. (5人中3番目)、Low birthweight and subsequent obesity in Japan.、The Lancet、査読有、369(31)、2007、1081-1082
- ⑱福岡秀興、生活習慣病胎児期発症説から耐糖能異常を考える、糖尿病と妊娠、査読無、7(1)、30-35、2007
- [学会発表] (計24件)
- ①富樫健二、肥満小児の腹部脂肪分布に対する食事+運動療法の影響、第88回日本生理学会(招待講演)、2011/3/30、横浜市
- ②福岡秀興、生活習慣病胎児期発症説とライフスタイル、第69回日本公衆衛生学会(招待講演)、2010/10/28、東京
- ③富樫健二、肥満小児のインスリン抵抗性構築における内臓脂肪蓄積、胎児期環境の影響、第31回日本肥満学会、2010/10/1、前橋市

- ④富樫健二、幼稚園児の身体活動量を規定する要因について、第61回日本体育学会、2010/9/8、豊田市
- ⑤富樫健二、生活習慣チェックシートを用いた児童・生徒の生活習慣病予防対策、第40回全国学校保健・学校医学会、2009/11/14、広島市
- ⑥富樫健二、運動系ゲーム機を用いた肥満小児の家庭内減量支援に関する検討、第30回日本肥満学会、2009/10/10、浜松市
- ⑦富樫健二、肥満小児のインスリン抵抗性に対する出生時体重、減量前後における内臓脂肪量の影響、第17回日本運動生理学会、2009/7/25、東京
- ⑧Togashi K、Intervention and initiatives for tackling and preventing childhood obesity、International Conference on Childhood Obesity 2008(Invited)、2008/11/14、Hong Kong
- ⑨富樫健二、肥満小児の腹部脂肪分布とアディポサイトカイン、第16回日本運動生理学会(招待講演)、2008/8/3、奈良市
- ⑩富樫健二、小児の肥満・メタボリックシンドロームと運動、第28回日本肥満学会(招待講演)、2007/10/19、東京
- ⑪富樫健二、子どもの肥満・メタボリックシンドロームと健康・体力、第62回日本体力医学会(招待講演)、2007/9/15、秋田市

[図書] (計11件)

- ①富樫健二、朝倉書店、健康づくりトレーニングハンドブック(進藤宗洋 編) 第13章 子どもの健康づくり、2010、240-250
- ②富樫健二、中山書店、小児科臨床ピクシス小児メタボリックシンドローム(大関武彦 編) 8章 メタボリックシンドロームに対する運動療法、2009、166-169
- ③富樫健二、診断と治療社、小児のメタボリックシンドローム(大関武彦 編) 4-2 運動療法の基本、2008、71-76

6. 研究組織

(1) 研究代表者

富樫 健二 (TOGASHI KENJI)
三重大学・教育学部・教授
研究者番号：10227564

(2) 研究分担者

福岡 秀興 (FUKUOKA HIDEOKI)
早稲田大学・胎児エピジェネティクス制御研究所・客員教授(専任)
研究者番号：80111540