

巻頭言

胎児・新生児の体脂肪蓄積メカニズムが教える adiposityについて

日本大学医学部小児科学系小児科学分野
岡田 知雄

小児科医の立場から肥満の問題を論じるならば、その大きな特徴は周産期から成人期までの幅広いライフステージにおける成育医療という内容になる。すなわち、周産期(胎児期および新生児期)、乳幼児期、学童期、思春期、若年期というそれぞれのステージにおける特異性、正常な成長発達と健康障害を観るという視点となる。小児科以外の肥満学会の会員にとってはあまりなじみが無いかもしれないが、妊娠末期から乳児期における体脂肪蓄積のメカニズムには、母体体脂肪蓄積と脂肪分解に絡むリポタンパク代謝、胎盤脂質脂肪酸転送機能、妊娠末期胎児のde novo lipogenesis そして母乳栄養というように母体と胎児とのクロストークを通じた、ダイナミックな世界が展開しており、特にヒトほ乳類に独特のBrainの成長と密接な関係がある。そして近年、胎児期の低栄養と出生後のCatch-up growthが肥満・生活習慣病発症の起源となることは、世界中の多くの疫学的調査、動物を用いた研究によって示されて来た。これは、胎児プログラミングによって獲得された代謝特性が、出生後の健康状態や疾病発症の感受性に影響を与えるためと考えられ、Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) という概念が確立した。

ヒトは、他の哺乳類と比較して胎児期に多くの脂肪を蓄えて生まれてくる。さらに、乳児期早期、皮下脂肪が急速に発達する。これは、体毛のないヒトが寒冷暴露に備え、また出生後の成長・発達に必要な栄養を蓄えるためと考えられる。脂肪細胞数は成人の僅か20%にすぎないが、脂肪細胞の大きさはその120%以上にもなるという驚異的なメカニズムが作用している。そして成人とは異なりDHAやアラキドン酸をも蓄える能力を有している。この脂肪蓄積には胎盤を介した母体由来の脂質脂肪酸転送が不可欠である。低出生体重児では、早産による経胎盤栄養の早期途絶や胎盤機能不全のために、胎盤を介した栄養が十分に供給されない。

われわれは、低出生体重児の皮下脂肪厚の検討を行ってきた。低出生体重児は、出生時の皮下脂肪蓄積が少ない。しかし、生後1か月時、体重がCatch-upする以前に、皮下脂肪は急速に厚くなり、正常出生体重児と差がなくなる。この、急速な皮下脂肪蓄積にリポ蛋白リパーゼ(LPL)が関与する。低出生体重児では、LPL活性が低くトリグリセライド(TG)を皮下脂肪組織に取り込みにくいいため、血漿中TG濃度が上昇し、皮下脂肪が少ない。出生後、LPL活性は急激に上昇し、皮下脂肪が急速に発達する。したがって、血清脂質の代謝特性が脂肪蓄積に関与することが明らかとなった。

一方、胎児の脳皮質(灰白質)も、妊娠末期とくに34週以降の6週間で急速に発達する。したがって、早産児は灰白質が未発達な状態で出生する。そこで、早産児の中枢神経発達と血清脂質代謝との関連性を検討した。早産児では、白質に比べ灰白質の容量が少なく、灰白質はHDL-TG濃度と正相関する。新生児のHDLにはapoEが多く存在し、早産児では正常産児に比べTGを多く含有する。このことから、HDLがapoEを介してDHAなどの脂肪酸を灰白質に転送すると考えられる。出生後、新生児のHDLは急速に増加する。しかし、早産児では

HDLの増加が十分ではなく、とくにapoEが多く存在する大粒子HDLはむしろ低下してしまう。これは、出生後の灰白質の発達を妨げる可能性を示している。一方、低出生体重児におけるTGクリアランスの低下は、肝内脂肪蓄積にも関与している。

このように、新生児期の血清脂質の代謝特性が、adiposity、大脳皮質発達と関連する。低出生体重児のような代謝特性が継続すると、中枢神経機能の発達障害や肥満・生活習慣病に進展する可能性がある。今後はさらに、DOHaDの概念から、周産期を起点として遠隔期の健康を見据えた肥満研究が展開され、新たな知見が集積されることを望むものである。