

第57回日本小児保健学会 教育講演

リプロダクティブエイジ女性における諸問題

—一次世代への影響—

杉山 隆 (三重大学医学部産科婦人科)

I. はじめに

低出生体重と将来の糖尿病発症の機序に関して、以前より子宮内環境の悪化により子宮内胎児発育制限が生じ、胎内プログラミングを介し成人期糖尿病を発症するという説と、子宮内環境のみならず、胎児の遺伝的素因が胎児のインスリン分泌やインスリン作用に変化を生ぜしめ、低出生体重の原因となり、これが将来の糖尿病発症に関与するという胎児インスリン仮説も重要であることも明らかとなっている。本稿では、リプロダクティブエイジ女性が抱える諸問題の中でも特に子宮内環境と胎児の遺伝的素因による低出生体重と糖尿病発症への関与について焦点を当て、図1に示すような従来の子宮内環境による糖尿病発症と胎児インスリン仮説について解説する。

II. Barker 仮説：子宮内プログラミング

ヒトの疫学調査では出生体重や1歳時の体重が軽い

ほど、成長時の耐糖能低下や虚血性心疾患による死亡率が高くなることが報告された。これは子宮内環境悪化による発育制限や生後早期の低栄養が種々の成人病の発症に関与するというものである¹⁾。この概念はthrifty phenotype 仮説、子宮内プログラミング仮説、成人病胎児発症仮説(fetal origin of adult disease 仮説)とも呼ばれる。

本仮説は胎児栄養の変化と内分泌環境の変化が成長・発達の過程における変化を来し、ひいては永続的な構造・生理・代謝の変化を起こすことにより、成人期に心血管系や代謝・内分泌障害を発症させるというものである。胎児期には、体を構成する臓器や組織は、いわゆる発生過程において急速な細胞分裂を経ることになる。胎児の発育は遺伝子により影響を受けるが、ヒトや動物の実験においては、子宮内環境では遺伝子の影響は限られ、むしろ胎盤を介する栄養や酸素供給の影響を受けやすいことが知られている²⁾。こうして図2に示すように、子宮内低栄養に対する一連の代謝・内分泌系の変化による胎児の適応がプログラミングとなり、成人病発症の引き金になるのである。

一方、母体に糖尿病のある場合、子宮内の高血糖が胎児の高インスリン血症を引き起こし、結果として胎児の発育過剰が生じることもよく知られている。この事実はピマインディアン³⁾の検討において、出生体重と将来の糖尿病罹患率の関係が図に示すようにU字型を示すことより、出生体重が少なくても重すぎても成人期の糖尿病発症率が高くなることが示されている³⁾。この場合、子宮内胎児発育制限と将来の糖尿病発症という観点からみると、巨大児が将来、糖尿病発症しや

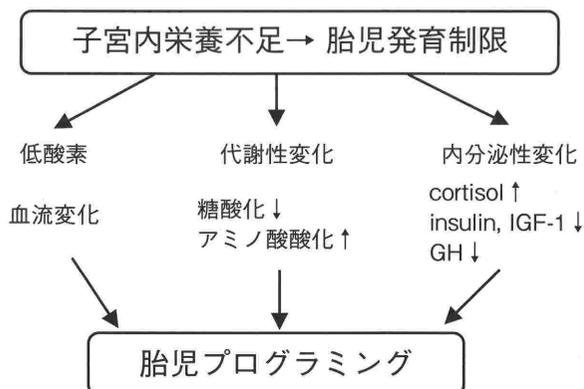


図1 子宮内低栄養に対する胎児の適応

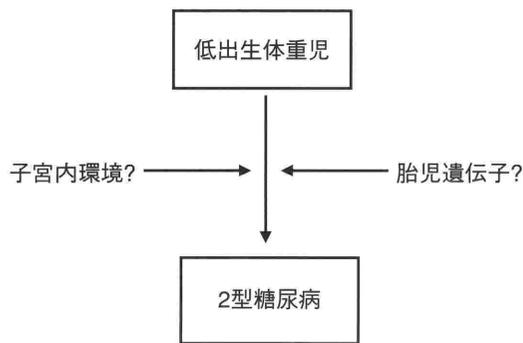


図2 低出生体重児の将来の糖尿病発症に関与するのは子宮内環境か遺伝子か?

すいという相反する現象が生じることになり、胎児の低栄養以外の何らかの因子が関与する可能性がある。

1. 基礎研究による子宮内プログラミングの検証

哺乳類の場合、胎仔は子宮内で発育するが、その成長は完全に母親による栄養に依存していることは言うまでもない。胎盤は栄養素を母体より胎仔に供給するための重要な役割を果たしており、母体の低栄養や母体・胎児循環不全は母体の代謝の悪化は胎仔における機能的あるいは器質的適応を誘導することになる。この子宮内環境の変化が仔の将来の一連の成人病発症に関与することが多くの研究により明らかとなっている。たとえば糖尿病母体の子宮内プログラミングに関する動物実験としては、糖尿病ラットを用いた実験が知られている。すなわち Aerts ら⁴⁾はストレプトゾトシンの投与により糖尿病にした母ラットを用いてその仔の糖尿病発症率が高いことを示している。

2. 臨床データや疫学調査による子宮内プログラミングの検証

Martin らは2型糖尿病の頻度は母が糖尿病である場合の方が、父が糖尿病である場合よりその頻度の高いことを報告した⁵⁾。その後、ピマインディアンを用いた検討でも、Pettitt らは同様の現象を報告している⁶⁾。このことは子宮内環境が児の将来の糖尿病発症に関与することを示唆するものである。その他2型糖尿病の母体から生まれた児の将来の糖尿病発症率が高いことは数多く報告されている^{7~9)}。ただしこれらの検討は臨床データに基づくレビューであり、系統的なpopulationに基づいたデータではないことに留意する必要がある。一方、2型糖尿病を高率に発症するピマインディアンを用いた有名な研究を紹介したい⁶⁾。本

研究は妊娠時の母体の糖尿病の有無による子宮内環境の違いが、将来の児の糖尿病発症にどのように影響を与えるかを調べたものである。図3に示すように、妊娠時も産後も糖尿病を発症しなかった群(対照群)においては、児の糖尿病発症率は成人になっても10%未満であるが、産後に糖尿病を発症した群では、将来の児の糖尿病発症率はやや対照群よりも高くなるものの顕著ではない。一方、妊娠時にすでに母体が糖尿病であった群では、児の糖尿病発症率は極めて高いことがわかる。すなわち、児が15歳未満では10%前後であるが、20~24歳時には30%以上が、25歳以上では60%以上もの児が糖尿病を罹患している。このデータで解釈上、重要なこととして以下の2点があげられる。第一に妊娠時の母体糖尿病による子宮内環境が将来の児の糖尿病発症率に影響を与える点である。第二に妊娠時の子宮内環境は問題のないと考えられる群でも、対照群に比し30歳以上になった際の糖尿病発症率が高くなることより、遺伝性要因もやはり次世代への糖尿病発症に関与することを示唆する点である。さらにもう一つ加えるなら、父親の影響よりも母親の影響の強い可能性がある点である。このようなヒトの疫学調査の結果をサポートする実験研究も多々なされている。また児の肥満発症率に関する研究も同時に行われており、その結果、有意な差として、20歳未満のどの年齢層においても妊娠時に母体が糖尿病を発症した群において肥満発症率の高いことが判明している¹⁰⁾。

しかし子宮内環境の糖尿病への影響は遺伝的要因が交絡因子となりうる可能性がある。なぜならより若く糖尿病になる女性は以後に糖尿病になる女性に比し糖尿病のsusceptibilityの高い遺伝子を次世代に伝播しやすくする可能性があるだろう。そこで彼らは母体の糖尿病発症年齢を補正して検討した。すなわち糖尿病の発

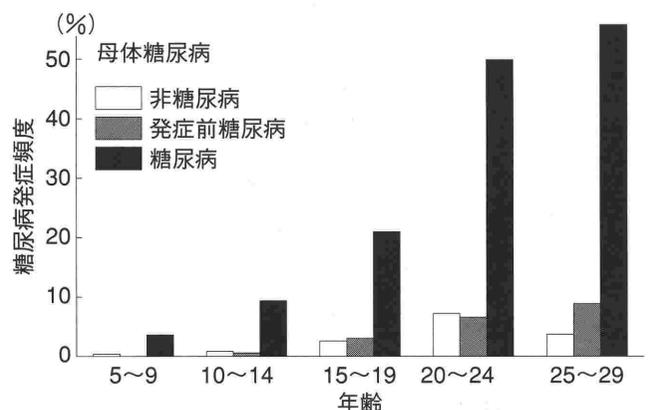


図3 母親の糖尿病の状態と出生体重との関係

症頻度とBMIを兄弟間で比較し、それらの児が生まれた前後いつに母体が糖尿病を発症したかで調べた。その結果、子宮内環境そのものが将来の児の糖尿病と肥満発症に関与することが判明した。

また体重差のある一卵性双胎の場合、低出生体重児の方がより将来糖尿病を発症しやすいことも知られており¹¹⁾、子宮内環境の重要性を示唆するデータである。

このように、疫学的・基礎研究により、子宮内環境が成人期糖尿病発症に関連することは間違いないと考えられる。しかしながら低出生体重と成人期糖尿病発症に関する子宮内環境の関与については依然明らかとは言えない(図3)。

Ⅲ. 胎児インスリン仮説

最近 Hattersley ら¹²⁾による胎児インスリン仮説という考え方が低出生体重と将来の糖尿病発症の機序として認識されるようになってきた。胎児インスリン仮説とは、遺伝的にインスリン分泌やインスリン抵抗性が胎児に存在すると、インスリンを介した成長が障害され、また成人期の2型糖尿病の素因となりうるというものである。そこで以下、胎児インスリン仮説の概略と本仮説の妥当性について、①糖尿病の単一の原因遺伝子異常(胎児のインスリン分泌低下)が低出生体重と関連するか、②親の2型糖尿病そのものが低出生体重と関連するか、③インスリン抵抗性が低出生体重と関連するか、④低出生体重と2型糖尿病の共通する遺伝子多型が存在するか、の4点から検証を行う。

1. 胎児インスリン仮説の検証

(1) 糖尿病発症の原因となる単一遺伝子異常は低出生体重と関連があるか?

MODY1の原因であるグルコキナーゼ遺伝子異常があげられる。図4に母親あるいは胎児の本遺伝子異常の有無と各群の出生体重のパーセントイルを示したものである。母も児も遺伝子異常のない場合を50パーセントイルとした場合の各群の出生体重をパーセントイルで示したものである。母親に異常があり児に異常のない場合、子宮内は高血糖環境となり、児は高インスリン血症となり、児の出生体重は重くなるのがわかる。また児のみに異常がある場合、児のインスリン分泌が不十分なことにより児の体重は軽くなっている。母親と児の両者に異常が認められる場合、胎児は高血糖にさらされるが、インスリンを分泌できず、ネッ

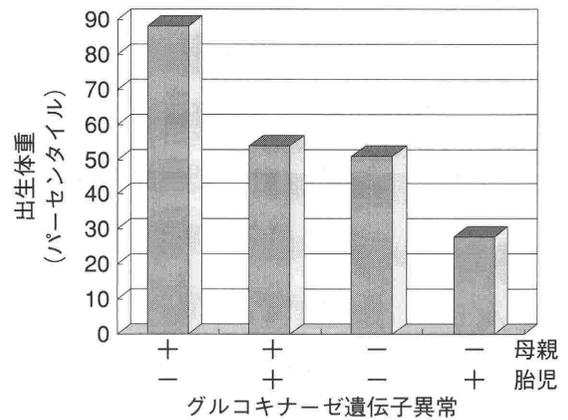


図4 母体あるいは胎児のグルコキナーゼ遺伝子異常と出生体重

トとして両者異常ない群とほぼ同等の出生体重となっている。また、インスリン受容体異常症により妖精症(leprechaun)と呼ばれる発育障害が生じることも知られている。その他IGF-1やIPF1, Kir6.2遺伝子異常においても子宮内発育制限が認められ、出生体重が少ないことがわかっている。しかしこれら遺伝子異常の頻度は極めて低く、これらの遺伝子異常のみで低出生体重との関連を説明することはできない。

動物実験として、寺内らの膝β細胞特異的のグルコキナーゼのヘテロ欠損雄性マウスと野生型雌性マウスを用いた実験があげられる。これらのマウスを交配させ、出生仔体重を比べると、本遺伝子ヘテロ欠損仔の方が野生型の仔より出生体重が有意に軽いことが判明し、動物実験においても本遺伝子異常により、低出生体重となることが報告された¹³⁾。

(2) 2型糖尿病そのものが低出生体重に関与するか?

2型糖尿病の遺伝性素因が出生体重を少なくするかどうかについては、胎児のインスリン分泌が障害される場合は上述のとおり発育制限が生じる。前述のピマインディアンのデータにおいても低出生体重は2型糖尿病の発症率を上げるが、一方では2型糖尿病素因により母体高血糖が生じると、出生体重は重くなっても糖尿病発症率は上がり、矛盾が生じる。ここで重要な因子が父親である。なぜならLindsayら¹⁴⁾は父親のみに糖尿病を認める場合において、出生体重が軽いことを報告している(図5)。またHyppönenら¹⁵⁾は英国の疫学研究においても、母体糖尿病の場合は両親に糖尿病のない場合に比し出生体重が重く、父親が糖尿病であるときに出生体重が低くなることを報告している。父親の糖尿病の影響に反して、母親の糖尿病の際には出生体重は重くなるが、これは子宮内環境における代

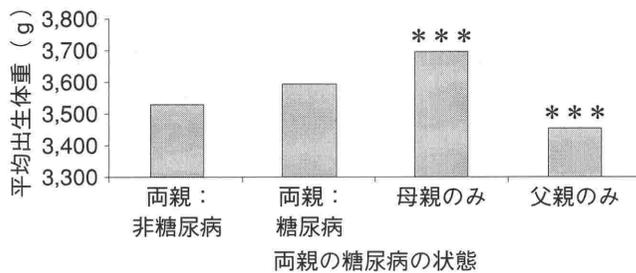


図5 両親の糖尿病の有無と出生体重との関係

謝影響がより大きいことによるのであろう。ここで注目すべき点は、Lindsayらの報告は父親の糖尿病素因が児に影響を与えることを初めて示した論文であるということである。彼らはピマインディアンの疫学調査をもとに、もし低出生体重と成人期の糖尿病発症が遺伝的要因により影響を受けるのであれば、低出生体重児をもつ両親がより糖尿病になりやすいのではないかと考えたのである。特に父親の糖尿病が低出生体重と関連ある可能性も考えた。すなわち高出生体重は母体の糖尿病によるものであり、低出生体重は父親の糖尿病と糖尿病のない母親に影響を受けるのではないかと仮説をたてた。その結果、図5に示すように、母親のみに糖尿病があると出生体重は両親に糖尿病のない場合に比し重いものに対し、父のみに糖尿病があると出生体重が軽くなることが判明した。ただし Hattersley らの報告によると、母親の糖尿病による高出生体重は認められず、父親の糖尿病のみが低出生体重に関与しているが、ピマインディアンの研究では本インディアンの特徴上、糖尿病を発症する頻度が極めて高く、妊娠時に糖尿病を発症している例も多い。特に妊娠時に糖尿病があると、母体高血糖による直接作用により児体重の増加を生じるが、児体重を制限する方向に働く遺伝子の影響は高血糖による児体重増加の作用のそれにはおよばない可能性がある。また、英国やスウェーデンのデータにおいても低出生体重と糖尿病発症の関連はあるが、出生体重の大きい場合と糖尿病発症の関連は認められていない^{16,17)}。

以上、出生体重と糖尿病発症についてピマインディアンのデータを以下にまとめる。ピマインディアン全体の population における出生体重と糖尿病発症に関しては、先述の通り、U字型を示すが³⁾、Lindsayらによるさらなる検討により、母親が2型糖尿病の場合、児の体重が重いほど将来の糖尿病の発症リスクは高くなり、このことは子宮内環境、すなわちプログラミングにより巨大児が糖尿病発症規定因子であることを示

唆し、父親が2型糖尿病の場合は低出生体重が糖尿病発症に関与し、遺伝因子が関与することを示す結果となっている。本現象は、ピマインディアンでは妊娠時すでに糖尿病を発症している母親の頻度が高く、子宮内環境(胎児の高血糖および高インスリン血症)も強く将来の糖尿病発症に影響を与えるのに対し、英国やスウェーデンでは糖尿病発症頻度はピマインディアンに比し低く、胎児の遺伝的因子がより強く関与し、低出生体重群のみが糖尿病発症に関与する可能性を示唆するものである。

わが国のデータとしては穴澤ら²⁰⁾によるものがあげられる。病院通院患者(糖尿病群)と職場集団(非糖尿病群)を対象にした検討で、低出生体重群では、有意に糖尿病群の頻度が高いことを示した。また糖尿病群と非糖尿病群における低出生体重の割合は有意に糖尿病群において高いことが判明した。さらに出生体重が3,700g以上に占める糖尿病群と非糖尿病群の間に差は認められなかった。このことは日本人の場合、先述の英国やスウェーデンの報告と同様、ピマインディアンのU字型現象を認めず、低出生体重児が将来の糖尿病発症に強く関与することを示しており、遺伝的な要因が成人期糖尿病発症により強く関与する可能性がある。

(3) インスリン抵抗性は低出生体重と関連するか？

インド人は世界中で最もインスリン抵抗性の高い民族であると考えられている。平均出生体重は約2,700gであり、英国で生まれたインディアンも出生体重は低く、臍帯血のインスリン濃度も英国のCaucasianに比し高く、子宮内におけるインスリン抵抗性の存在が考えられる¹⁸⁾。またインスリン抵抗性は父親から胎児へ引き継がれる根拠を示すデータもある。すなわち、Wannametheeら¹⁹⁾は父親のHOMA指数と出生体重を比較検討し、インスリン抵抗性が大きいほど児の出生体重が軽くなることを報告している。日本人もアジア人種の背景を持ち合わせており、インスリン分泌が少なくとともに、インスリン感受性が低いことも知られており、近年のやせ願望の強い妊娠可能年齢女性のBMIが低くなっている傾向と妊娠中の体重増加が不十分な傾向は低出生体重増加の一因になっている可能性があり、今後留意すべき点である。

(4) 2型糖尿病と低出生体重に関与する共通の遺伝子多型はあるか？

Hattersleyによると、英国ではグルコキナーゼの

GCK (-30) の variant が30%に認められ、これらの群では空腹時血糖が高く、出生体重の低いとのことである(私信)。この点に関しては今後の検討により種々の遺伝子多型が判明する可能性がある。

以上の4点に関し、胎児インスリン仮説を検証したが、(1)~(3)については明らかに答えはyesであり、近い将来(4)についても明らかになるものと考えられる。したがって、胎児インスリン仮説は低出生体重と将来の糖尿病発症に関して、その機序として妥当な仮説であると考えられる。

IV. おわりに

人種によりインスリン分泌やインスリン抵抗性に差があるように、胎児インスリン仮説でも人種による差が出生体重と将来の糖尿病発症に影響を与えるものと考えられる。近年の妊娠可能年齢女性のやせ志向が強いこと、妊娠中の体重増加量の少ないことが出生体重に影響し、ひいては低出生体重の増加が次世代の糖尿病発症に關与する可能性が危惧され、今後エピジェネティクスの研究成果が待たれるところである。

文 献

- 1) Barker DJ, et al. Type 2 diabetes mellitus, hypertension, and hyperlipidemia (syndrome X) : relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993 ; 36 : 62-67.
- 2) McCance RA, et al. The determinants of growth and form. *Proc. R. Soc. Lond. B* 1974 ; 185 : 1-17.
- 3) McCance DR, et al. Birthweight and non-insulin dependent diabetes. thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype? *Br Med J* 1994 ; 308 : 942-945.
- 4) Aerts L, et al. Maternal diagnosis during pregnancy : consequences for the offspring. *Diabetes Metab Rev* 1990 ; 3 : 147-167.
- 5) Martin AO, et al. *AmJ Obstet Gynecol* 1985 ; 151 : 471.
- 6) Pettitt DJ et al. Congenital susceptibility to NIDDM : role of intrauterine environment. *Diabetes* 1988 ; 37 : 622-628.
- 7) Dean HJ. Incidence and prevalence of type 2 diabetes in youth in Manitoba, Canada 1984-1998. *Diabetes* 1999 ; 48 (Suppl. 1) : A168.
- 8) Hale DE, et al. Prevalence of glucose abnormalities in Mexican American youth. *Diabetes* 48 (Suppl.1) , 1999.
- 9) Kawamura T, et al. The epidemiological study on the prevalence rate of childhood type 2 diabetes in Osaka City of Japan using capture mark recapture method. *Diabetes* 48 (Suppl. 1) , 1999.
- 10) Debelea D, et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity. 2000 ; 49 : 2208-2211.
- 11) Poulsen P, et al. Low birth weight is associated with NIDDM in discordant monozygotic and dizygotic twin pairs. *Diabetologia* 1997 ; 40 : 439-446.
- 12) Hattersley AT, et al. The fetal insulin hypothesis : an alternative explanation of the association of low birthweight with diabetes and vascular disease. *Lancet* 1999 ; 353 : 1789-1792.
- 13) Terauchi Y, et al. Pancreatic b-cell-specific targeted disruption of glucokinase gene. *J Biol Chem* 1995 ; 270 : 30253-30256.
- 14) Lindsay RS, et al. The role of paternal inheritance in the association of low birth weight and diabetes. *Diabetes* 2000 ; 49 : 445-449.
- 15) Hyppönen E, Smith GD, Power C. Parental diabetes and birth weight of offspring : intergenerational cohort study. *BMJ* 2003 : 19-29.
- 16) Barker DJP, et al. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus : the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992 ; 35 : 595-601.
- 17) Lithell HO, et al. Relation of size at birth to non-insulin dependent diabetes and insulin concentrations in men aged 50-60 years. *BMJ*. 1996 ; 312 : 406-410.
- 18) Yajnik CS, et al. Adiposity and hyperinsulinemia in Indians are present at birth. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 5575-5580.
- 19) Wannamethee SG, et al. Birthweight of offspring and paternal insulin resistance and paternal diabetes in late adulthood : cross sectional survey. *Diabetologia* 2004 ; 47 : 12-18.
- 20) Anazawa S, et al. Low birth weight and development of type 2 diabetes in a Japanese population. *Diabetes Care* 26 : 2210-2211.