

シンポジウム 1 胎児の発育分化とその異常

胎生期子宮内環境の悪化に起因する出生後の肥満, 生活習慣病発症機序の解析—脂肪細胞ならびに 胎盤由来因子によるエネルギー代謝調節の視点から—

京都大学医学部婦人科学産科学教室

由 良 茂 夫

Mechanisms of the Onset of Obesity and Related Metabolic Disorders in Offspring with Intrauterine Undernutrition : An Analysis of Regulation of Energy Metabolism by Adipose Tissue and Placenta Derived Factors

Shigeo YURA

Department of Gynecology and Obstetrics, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto

Key words : IUGR · Obesity · Life-style related diseases · Adipocytokines · Leptin

目 的

近年疫学的研究から、母体低栄養や妊娠合併症による子宮内胎児発育遅延(IUGR)児が、出生後に急速に体重増加する Catch up 期を経て成人後に肥満や生活習慣病を高率に発症することが明らかとなり、いわゆる fetal programming という概念が提唱されつつある¹⁾。つまり、胎生期の低栄養が成人後の肥満、糖・脂質代謝異常、高血圧などを高率に発症させ、最終的に心血管障害による死亡率を上昇させることが報告され fetal origins of adult disease という概念が提唱されている。しかしながら、その機序の詳細はほとんど解明されていない²⁾。一方、生活習慣病から心血管障害の発症にいたる機序として、metabolic syndrome(代謝異常症候群)ないし、deadly quartet(死の四重奏)と呼ばれる概念が想定されている³⁾。すなわち、肥満や耐糖能障害、高脂血症、高血圧は一個体に集積しやすく、相互に増幅しあうことによって最終的に心血管障害のハイリスク群となる、とする考え方である。これまでその発症は遺伝因子や生活習慣から説明されてきたが、近年の疫学的研究から新たに胎生期の低栄養が関与する可能性が注目されることとなった(図1)。

生活習慣病の発症や進行にとって、肥満が非常に大きな問題として強調されているが、これは下記のような

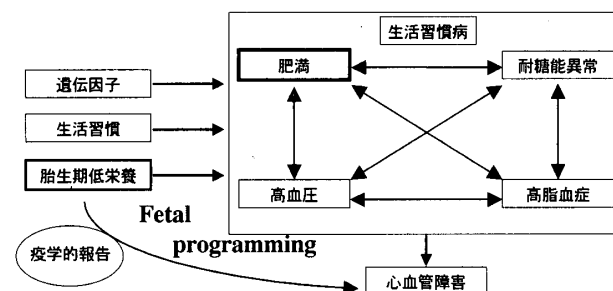


図1 生活習慣病の発症要因

な知見が集積されてきたからである。すなわち、肥満は脂肪組織におけるエネルギーの過剰蓄積であるが、脂肪細胞は従来考えられていたような、単にエネルギーを貯蔵するだけの受動的な細胞ではなく、多数の生理活性因子を産生している能動的な細胞であることが判明してきた。これらの因子は体重や糖・脂質代謝、血圧などさまざまな生体のホメオスターシスを調節し、生活習慣病の病態形成にも直接関与している⁴⁾(図2)。

脂肪細胞から産生される生理活性因子のうち、まずレプチンは視床下部を介して摂食抑制、エネルギー消費の増加をもたらし強力な抗肥満作用を有する⁵⁾(図

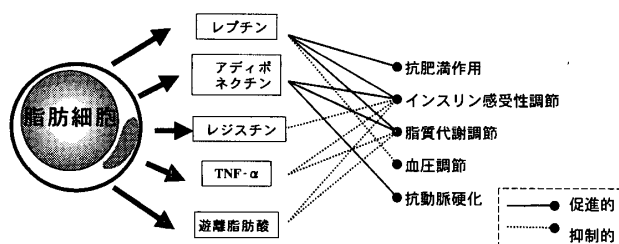


図2 脂肪細胞由来因子とその作用

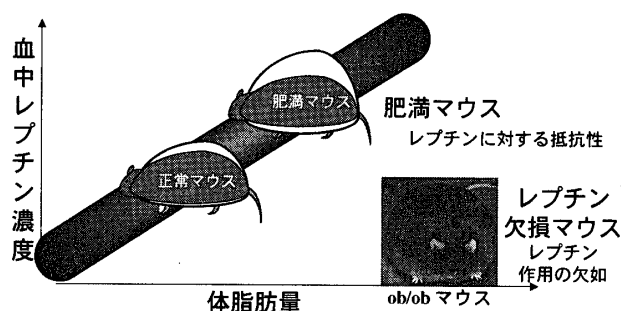


図4 肥満発症とレプチンの関連

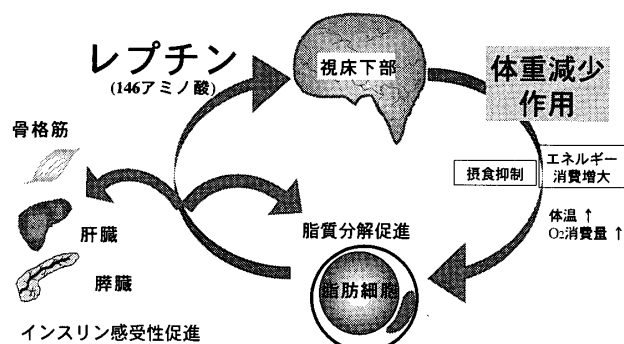


図3 エネルギー代謝におけるレプチンの役割

3). さらにレプチンは血圧上昇作用、糖脂質代謝調節作用も示すことから、肥満に起因する生活習慣病の発症、病態にも深く関与していると推定される。実際に、レプチンが遺伝的に欠損しているマウスやヒトでは体重減少作用が欠如しているため、著明な肥満を呈する。ところが、ヒトも含めレプチン遺伝子に異常を認めない一般の動物では、血中レプチン濃度は体脂肪量と強い正の相関を示し、肥満すると血中レプチン濃度は上昇する⁶⁾(図4)。したがって、レプチンの体重減少作用に対する感受性の低下、すなわちレプチン抵抗性を獲得することが肥満発症と密接に関連していると考えられている。次にアディポネクチンはインスリン感受性促進作用を示すほか、血管内皮細胞に作用して抗動脈硬化作用を示す。レジスチンは主に、糖代謝に関与している。

IUGR 児では子宮内環境の悪化に適応するために出生前からエネルギー代謝系が変化している⁷⁾⁸⁾。そのため、脂肪組織における上記の生理活性因子の産生調節にも変調を来している可能性が考えられる。そこで本研究では、胎生期の低栄養が脂肪由来因子(adipocytokine)の発現あるいは感受性を変化させ、それを介し

て成人期の肥満・生活習慣病の発症に関与しているのではないかと、この仮説を設定し、その検証のために以下の検討を行うこととした。

まず、IUGR 児の出生後の発育について検討した。また、ヒト IUGR 児の子宮内および出生後発育と adipocytokine の関連を検討したが、adipocytokine のいくつかは子宮内で胎盤からも産生されていることが判明したため⁹⁾¹⁰⁾、胎盤における産生の関与についても検討を行った。次に、ヒトでの解析には長期間の追跡が必要となるため、マウス IUGR モデルを作成し、脂肪組織の発育と adipocytokine の関連を検討した。さらに IUGR マウスの成長後の肥満度、血圧、糖代謝を検討し、また、胎生期低栄養に由来する生活習慣病の発症においても成長後の生活習慣が重要な役割を果たしているのではないかと考え、高脂病食負荷の影響を検討した。

方 法

I. IUGR 児の出生後発育の臨床的検討

京都大学医学部附属病院産科分娩部で出生した -1.5SD 未満の IUGR 児について、生後発育を標準発育からの 1SD で追跡検討した。また、双胎で 1 児が正常発育であり、もう 1 児に 15% 以上の低体重を認めた discordant twins について小児の出生後発育を大児との体重比として追跡検討した。

II. ヒト胎児の子宮内発育と adipocytokine の関連

予定帝王切開時に患者の同意を得て採取した胎盤を用い、胎盤におけるレプチン、レジスチンの遺伝子発現を Northern blot 法にて、アディポネクチン遺伝子発現を RT-PCR 法にて検討した。予定帝王切開時に患者の同意を得て採取した臍帯動脈血および臍帯静脈血において、血漿中のレプチン、アディポネクチン、

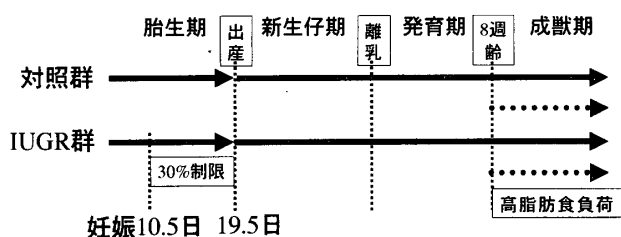


図5 母獣摂食制限によるIUGR
(マウスモデル1)

レジスチン濃度をELISA法にて測定した。

Ⅲ. 発育遅延マウスにおける生活習慣病発症機序の解析

a. マウスIUGRモデルの作成と出生後の肥満発症に関する検討

妊娠マウスに自由摂食と摂食制限(妊娠10.5日から19.5日まで自由摂食の70%に給餌制限した)を行い、胎仔発育遅延モデル(IUGRマウス: マウスモデル1)を作成して以下の検討を行った(図5)。(1) 胎盤および胎仔重量を測定し、胎盤および胎仔皮下組織におけるレプチン、アディポネクチン、レジスチン遺伝子発現を定量PCR法にて検索した。(2) IUGRマウスの出生後発育と生後8日齢の皮下脂肪組織におけるレプチン、アディポネクチン、レジスチンの遺伝子発現を検討した。(3) 成長後の肥満発症について検討するために生後8週齢の時点でレプチン急性投与($2.5\mu\text{g/g}$ 体重, 腹腔内投与)によるレプチン感受性の検討および、生後8週齢以降の高脂肪食による体重変化と熱産生を検討した。

b. IUGRマウスの肥満発症における視床下部機能の関与の検討

IUGRマウスの肥満発症における視床下部機能の関与を明らかにするために、妊娠母獣に摂食制限を行ってIUGRとした後、新生仔期にグルタミン酸ナトリウム(MSG)を投与し、摂食中枢である視床下部弓状核を破壊したマウスモデルを作成した(マウスモデル2)。その後先ほどと同じように高脂肪食負荷試験やレプチン負荷試験を行った(図6)。

c. IUGRマウスの肥満発症における新生仔期レプチンサージの関与の検討

IUGRマウスの肥満発症における新生仔期のレプチンサージの関与を明らかにするために、母獣の摂食制限を行っていないマウス新生仔に対し、生後6日から

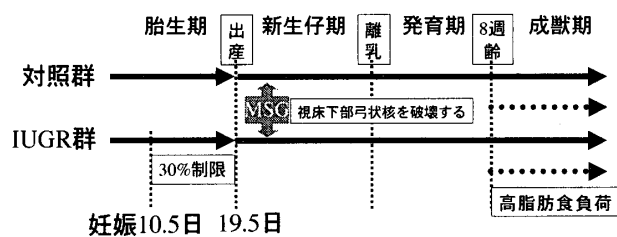


図6 新生仔期グルタミン酸ナトリウム(MSG)投与
(マウスモデル2)

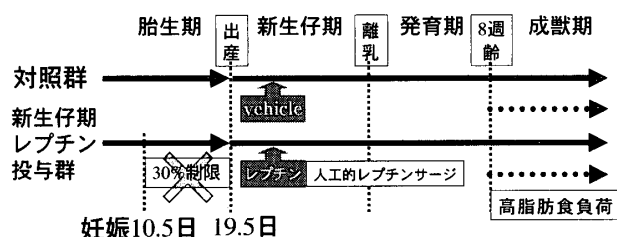


図7 新生仔期レプチン投与
(マウスモデル3)

11日齢までレプチン($2.5\mu\text{g/g}$ 体重)を連日皮下投与し、これを新生仔期レプチン投与群(マウスモデル3)として、対照群と比較検討した。これはIUGR群の新生仔期に認められた正常より早期のレプチンサージ〔後述結果Ⅲ-a(2)〕に合わせてレプチンを投与することによりこれを模倣したものである。上記の処置を行った後、高脂肪食負荷試験やレプチン負荷試験を行った(図7)。

d. IUGRマウスの成長後の糖・脂質代謝の検討

IUGRマウス(マウスモデル1)およびその対照群において生後17週齢で空腹時血糖(12時間絶食後)を測定した。また引き続きインスリン負荷試験を行い、インスリン感受性を検討した。また、血中コレステロール値を測定した。

e. IUGRマウス成長後の血圧および血管病変の検討

IUGRマウス(マウスモデル1)およびその対照群において生後16週齢でtail cuff法にて収縮期血圧を測定した。また、心臓を採取し、シリウスレッド染色を用いて冠動脈の血管壁の線維化を検討した。

成績および考察

I. IUGR児の出生後発育

出生時に -1.5SD 以下の発育遅延を認めたIUGR児9例(平均 -2.5SD : 1パーセントイル相当)の生後発

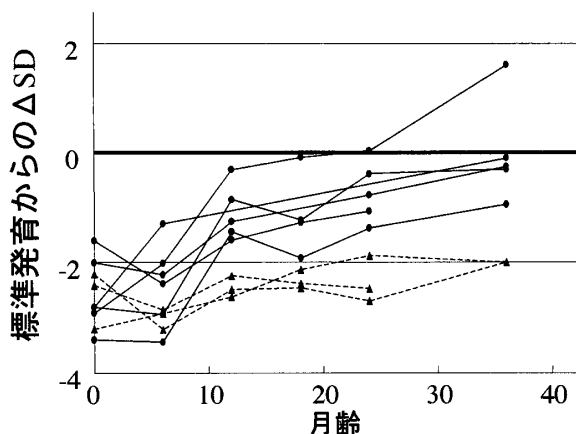


図8 IUGR児の出生後発育
標準発育との比較

育は、図8のように大半の児(図の●)では出生後に正常発育に近づくいわゆる Catch up growth を示した。また、Discordancy を認めた双胎妊娠の小児(n=9, 出生時体重は大児と比較して平均-23%)では図9のように生後3年までに大児の体重に Catch up する症例(図の●)が多く見られた。ただし、両方の検討において、Catch up growth を示さない症例(図8, 9の▲)も認められた。

以上のように子宮内発育遅延児は出生後に急速な発育を示すことが多く認められた。一方, Stettler et al. は, 出生後4カ月間の体重増加と7歳時の肥満発症率が非常によく相関することを報告している¹¹⁾。つまり, 出生後の過度の急速な発育は将来の肥満を引き起こす可能性が示唆される。

II. ヒト臍帯血中の adipocytokine 動態

Adipocytokine のうち, レプチンとレジスチンは胎盤での遺伝子発現を確認したが, アディポネクチンは胎盤での遺伝子発現を認めなかった。帝王切開分娩46例での検討では臍帯動脈血中レプチン濃度は $2.19 \pm 0.44 \text{ ng/ml}$, 臍帯静脈血濃度は $2.37 \pm 0.43 \text{ ng/ml}$ であった。臍帯動脈血中のレプチン濃度は出生時体重と非常に強い相関が見られた($r=0.558$, $p<0.001$)。また, 妊娠36週から38週の症例(35例)のみを抽出して検討すると, IUGR 症例の臍帯動脈血中レプチン濃度($1.05 \pm 0.24 \text{ ng/ml}$)は正常発育群($2.04 \pm 0.31 \text{ ng/ml}$)と比較して有意に低値を示した($p<0.01$)。

臍帯動脈血中のアディポネクチン濃度も出生体重と強い相関を示し($r=0.662$, $p<0.001$), 妊娠36週か

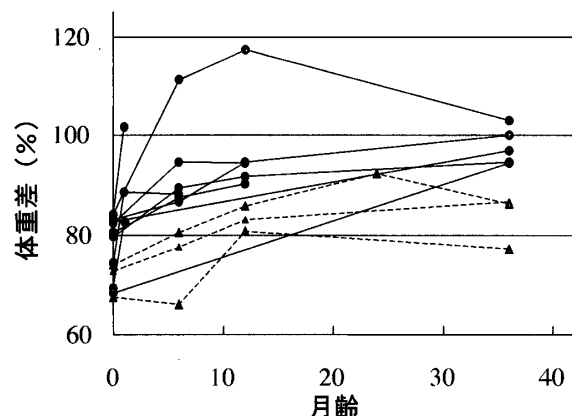


図9 Discordancy を認めた双胎の小児の生後発育(大児との比)

ら38週の症例の検討でも IUGR 症例では有意に低値を示した(14.9 ± 1.6 vs. $22.7 \pm 1.5 \mu\text{g/ml}$, $p<0.005$)。レジスチンは臍帯動脈血中濃度が $4.42 \pm 1.08 \text{ ng/ml}$, 臍帯静脈血濃度が $3.89 \pm 1.08 \text{ ng/ml}$ であった。また, レジスチンには臍帯動脈血中濃度と出生体重に有意の相関を認めなかった。

胎盤で産生されたレプチンは母体血中に分泌され¹²⁾, 母体のエネルギー代謝に関るほか, 臍帯血中にも分泌されている¹³⁾。ところが, 臍帯動脈, 静脈間でレプチン濃度較差が少ないことから, 胎盤から胎児側へのレプチン分泌は比較的少ないと考えられる。また, レジスチンについても胎盤から臍帯血中への分泌は多くないと考えられた。以上から, 胎児循環中の adipocytokine 濃度への胎盤の寄与は少なく, 胎児自身の脂肪組織から産生される比率が多いと考えられる。実際に, 臍帯動脈血中のレプチン濃度は出生時体重と非常に強い相関がみられ, 臍帯血中のレプチンが主に胎児脂肪組織からの分泌に依存している, という考え方に一致する。さらに, IUGR 症例ではレプチン, アディポネクチン血中濃度が低値を呈することが示された。これは胎児における脂肪組織の発達不全を反映していると想定される。

出生後の adipocytokine 濃度の推移については, 他施設から興味ある知見が報告されている。すなわち, レプチン血中濃度は出生直後には IUGR 群が対照群より低値であるが, その後 IUGR 群の血中濃度が上昇し, 12カ月の時点では逆に対照群と比較して有意に高値を示している¹⁴⁾。アディポネクチンについては8歳児の測定で, 出生時に SGA (small for gestational age)

であった群では有意に血中濃度が低かったことが報告されている¹⁵⁾。

すなわち、IUGR 胎児では胎生期には体重に相関して血中レプチン、アディポネクチンが低値を示し、出生後には Catch up growth の時期に高レプチン血症とアディポネクチンの低下が示唆された。このような胎生期、新生児期の変化が成長後の adipocytokine の産生や感受性を変化させる可能性が示唆されるが、この可能性をヒトで詳細に解析することは困難であるため、マウスモデルを用いて検討することとした。

Ⅲ. 発育遅延マウスにおける生活習慣病発症機序の解析：

a. マウス IUGR モデルの作成と出生後の肥満発症に関する検討

(1) 母獣摂食制限により胎仔は平均約 16.1% の発育遅延を認め(体重は IUGR 群 0.876 ± 0.014 vs. 対照群 1.043 ± 0.023 g, $p < 0.001$, $n = 24$)、胎盤重量も 87.7% と低値であった。マウス胎盤にはレプチン、アディポネクチン、レジスチン共に遺伝子発現を認めなかった。皮下組織における脂肪細胞の発達は IUGR 群で非常に不良であった。オイルレッド染色により、IUGR 群では脂肪滴の蓄積が不良であることが確認された。IUGR 胎仔では皮下脂肪組織におけるレプチン、アディポネクチン、レジスチン遺伝子発現が対照群と比較して低下していた(それぞれ対照群の 48.7%; $p < 0.01$, 66.0%; $p = 0.06$, 48.4%; $p < 0.01$, $n = 9$)。これらは脂肪細胞の発達不全を反映していると考えられる。

(2) IUGR 群では出生直後は低体重であったが、生後 7 日目以降は有意な体重差を認めず、いわゆる Catch up growth を示した。体重差のなくなった生後 8 日齢で皮下脂肪を比較すると、IUGR 群では未熟な脂肪細胞の集塊が多数認められた。また、IUGR マウスの皮下脂肪におけるレプチン遺伝子発現が対照群と比較して亢進(5.44 ± 1.18 vs. 2.07 ± 0.47 arbitrary unit (AU), $p < 0.05$, $n = 9$)していたが、アディポネクチン、レジスチンについては IUGR 群で低値のままであった。

マウス新生仔の血中レプチン濃度を検討すると、対照群では生後 15 日をピークとして一過性に上昇するようないわゆるレプチンサージがみられ、これは Ahima et al. の成績と一致していた¹⁶⁾(図 10)。一方、IUGR マウスでは生後 10 日齢をピークとするレプ

ンサージが観察された(図 10)。

つまり、摂食制限によるマウス IUGR モデルで、胎生期に脂肪組織の発達不全が認められ、出生後には急速な Catch up growth 期にレプチンサージが早期に観察された。新生仔期のレプチンサージによりレプチンに対する反応回路が形成される可能性が示されていることから¹⁷⁾、このようなサージの差が将来におけるレプチンの産生や感受性を変化させる可能性が示唆され、引き続き下記の検討を行った。

(3) 生後 3 週での離乳以降も普通食による飼育では IUGR マウスの体重は対照群と有意な差を認めず、血中レプチン濃度も有意な差を認めなかった。また、生後 5, 17 週齢でレプチンの遺伝子発現に有意差を認めなかった。

生後 8 週齢にてレプチンの急性投与により対照群では摂食量が有意に抑制されたが、IUGR 群ではレプチンによる有意な摂食抑制効果が認められなかった。つまり、IUGR 群ではレプチンの摂食抑制効果が効きにくいことが判明した。

生後 8 週齢以降の高脂肪食負荷により対照群でも肥満を生じたが、IUGR 群ではさらに高度の肥満を呈した(図 11 左, $p < 0.01$, $n = 8$)。対照群と IUGR 群ともに摂取カロリーは、普通食と比較して高脂肪食下で増加したが、両群間では差を認めなかった。対照群のマウスでは高脂肪食を負荷したときに酸素消費量が増加し、体温の上昇もみられたが(表 1, $n = 8$)、IUGR 群では高脂肪食を負荷した際に酸素消費量や体温の上昇がみられなかった。

対照群で観察されたように高脂肪食負荷時には一般に熱産生が亢進することが知られており、このような反応は Diet Induced Thermogenesis (DIT) と呼ばれている¹⁸⁾。IUGR 群では DIT が障害され、カロリー摂取が増加した際に熱産生が亢進しないことが著明な肥満の原因と考えられた。

b. IUGR マウスの肥満発症における視床下部機能の関与の検討

対照群と IUGR 群の新生仔期に MSG を投与しておくと、レプチンの急性投与による摂食抑制試験で、対照群、IUGR 群共にレプチンによる摂食抑制効果が消失しており、両群間に差を認めなかった($n = 9$)。また体重増加に関しては、高脂肪食負荷下でも、対照群と IUGR 群の体重差を認めなくなった($n = 9$)。

新生仔期の MSG 投与によって視床下部の摂食調節

中枢(弓状核など)が傷害されることが知られている¹⁹⁾。すなわち、あらかじめ視床下部を傷害しておくことによって、IUGR群のレプチン感受性低下や高度の肥満が対照群と差を認めなくなったことから、IUGR群におけるこれらの異常の少なくとも一部は、視床下部の変化を介していることが判明した。

c. IUGR マウスの肥満発症における新生仔期レプチンサージの関与の検討

新生仔期のレプチン投与により、新生仔の体重は一過性に低下したが生後3週齢までに体重は Catch up

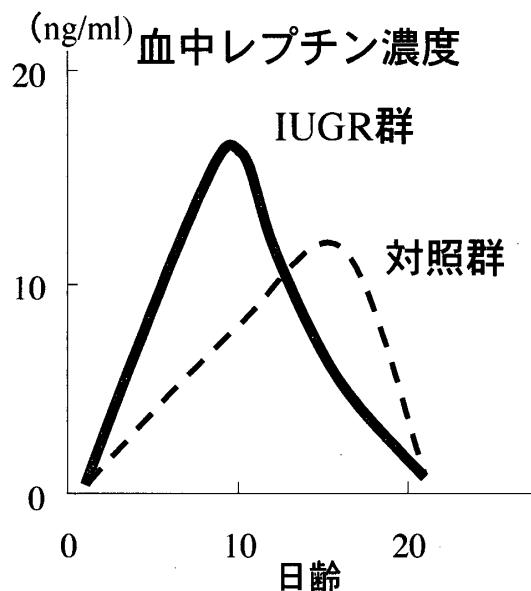


図10 マウス新生仔期のレプチンサージ

し、普通食飼育下ではその後も両群に有意な体重差を認めなかった。ところが、生後8週齢以降の高脂肪食負荷によりレプチン群では高度の肥満を認めた(図11右)。また、レプチン負荷試験では、対照群で有意に摂食量が減少したのに対して、新生仔期レプチン投与群ではレプチン投与による摂食抑制効果を認めなかった。すなわちこの群ではレプチンの摂食抑制効果に対する抵抗性を獲得していると考えられた。

以上の結果をもとにIUGRマウスにおける肥満発症の機序をまとめてみると、図12のようにIUGRマウスの Catch up growth 期にはレプチンサージが早期に発生し、視床下部に作用する。正常マウスにおいても、レプチンサージが視床下部におけるレプチンのシグナル伝達経路の形成に関与していると考えられていることから、IUGRマウスで早期に発生したレプチンサージが視床下部におけるレプチンの感受性を低下させ、レプチン抵抗性を獲得すると考えられた。また、そのために体重減少作用が発揮されず、肥満を発症すると想定される。

d. IUGR マウス成長後の糖・脂質代謝の検討

まず、IUGRマウスの糖代謝について検討した。インスリン負荷試験を実施する前の空腹時血糖では両群間に有意な差を認めなかった。高脂肪食負荷のマウスでは両群共に普通食と比較して高血糖であったが、両群間の差は認めなかった。インスリン負荷試験を行うと、普通食飼育下では両群に有意な差を認めなかったが、高脂肪食負荷後ではIUGR群で有意に血糖降下作用が減弱していた。血中コレステロール値は普通食飼

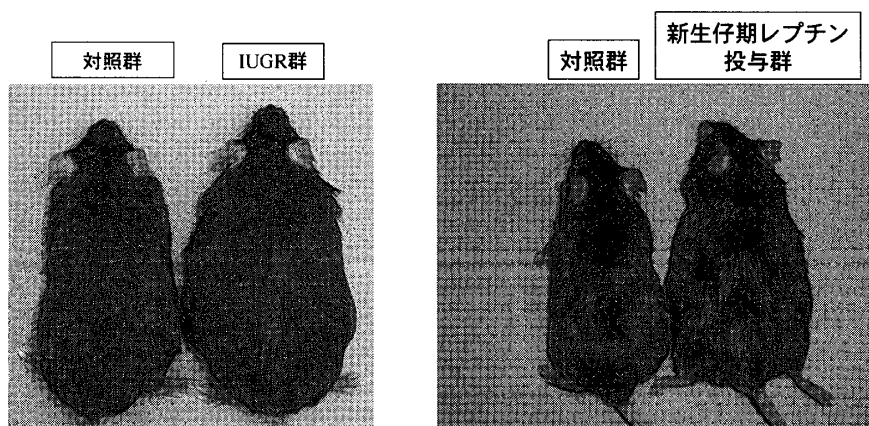


図11 IUGRマウスおよび新生仔期レプチン投与マウスにおける肥満
高脂肪食負荷による高度肥満の発生

表1 IUGR マウスに対する高脂肪食負荷の影響

	対照群	IUGR 群
体重	↑	↑↑
一日摂取カロリー	↑	↑
体温	↑	→
安静時酸素消費量	↑	→
安静時二酸化炭素産生量	↑	→

育では対照群と IUGR 群に差を認めなかったが、高脂肪食を負荷すると、IUGR 群で有意に高値を示した。

以上から、IUGR 群では高脂肪食負荷でより高度の肥満を発症することにより、糖代謝異常、脂質代謝異常もより高度に顕在化することが明らかとなった。

e. IUGR マウス成長後の血圧および血管病変の検討

普通食飼育において、IUGR 群の収縮期血圧は対照

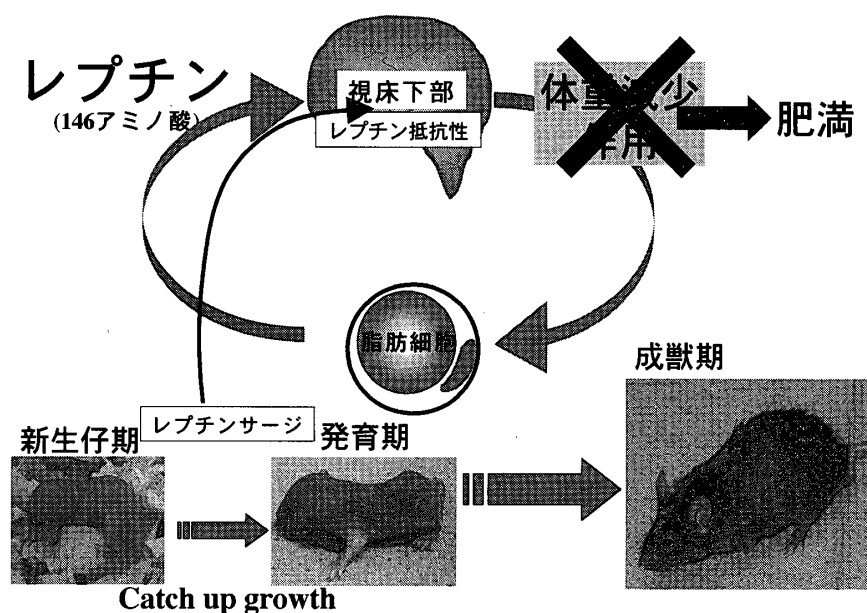


図12 IUGR マウスにおける肥満発症機序

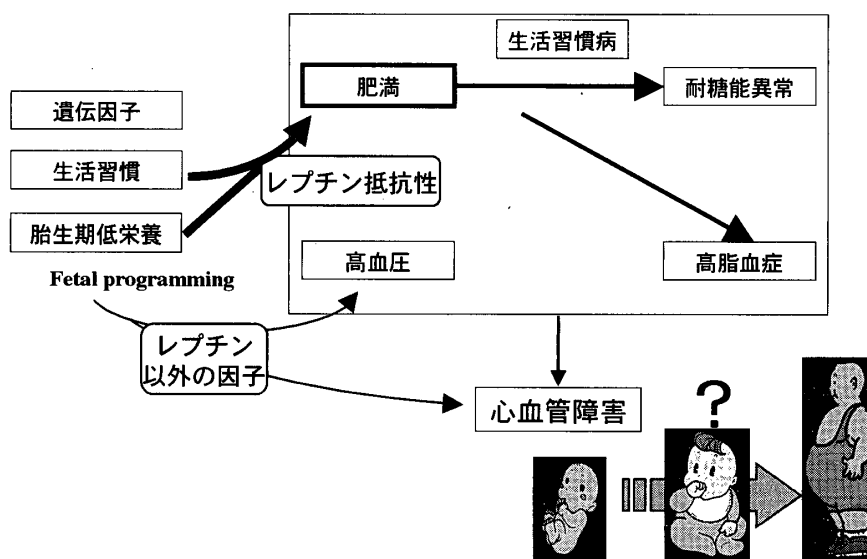


図13 生活習慣病の発症における胎生期低栄養の関与(仮説)

群よりも有意な高値を示した。ところが、高脂肪食負荷を行うと、対照群の収縮期血圧が上昇し、両群間に有意差を認めなくなった。冠動脈の血管壁の線維化をシリウスレッド染色で検討すると、普通食飼育下のIUGR群で有意に強い線維化を認めたが、高脂肪食負荷ではIUGR群で若干強い傾向を認めた。

以上から、IUGR群では肥満の発症とは無関係に高血圧、血管病変を発生する可能性が示唆された。

今回のマウスIUGRモデルは母獣の摂食制限による胎児低栄養によって作成した。ヒトIUGRの成因として教科書的には遺伝的要因のほか、環境的要因である母体の栄養失調や種々の合併症、胎盤循環不全、胎内感染など多数の原因が挙げられ、多様な病態が混在している。また、母体の栄養失調としても飢餓や重労働、慢性炎症などのほか、妊娠中の過度のダイエットや偏食などが含まれる。多数の病態が混在し、ライフスパンの異なるヒトのIUGRに今回のマウスにおける知見が当てはまるか否かについては、ヒトでの臨床的解析を含めて今後さらに検討を進めて行く必要があるが、IUGRに起因する生活習慣病発症機序に関して次のような可能性が示唆された(図13)。すなわち、胎生期低栄養からのCatch up growthを経て、レプチン抵抗性が獲得され、その上に高脂肪食などの生活習慣が加わることによって肥満を呈し、高脂血症や耐糖能異常は肥満を背景として顕在化する。一方、高血圧、心血管病変も認められたが、これらは高脂肪食下の肥満による増強を認めなかったことから、肥満やレプチン抵抗性以外の因子の関与が示唆される。

結 語

胎生期の低栄養が、adipocytokine、特にレプチンに対する感受性を低下させ、成人期の肥満、生活習慣病の発症、すなわちfetal origins of adult diseaseとして作用している可能性が示された。

謝 辞

本シンポジウムで発表の機会を頂きました野澤志朗会長、座長の労をおとり頂きました岡村州博教授、岡井崇教授に深謝いたします。

共同研究者

京都大学大学院医学研究科

婦人科学産科学教室(主任: 藤井信吾 教授): 佐川典正, 伊東宏晃, 松本恒和, 三瀬裕子, 吉田昌弘, 郡田大造, 角井和代, 竹村真紀, 川村 真, Mercy A. Nuamah, 奈倉道和, 千草義継

第二内科学教室: 益崎裕章, 中尾一和

東京医科歯科大学難治疾患研究所: 小川佳宏

文 献

1. Godfrey KM, Barker DJ. Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1344S—1352S
2. Holemans K, Aerts L, Van Assche FA. Fetal growth restriction and consequences for the offspring in animal models. *J Soc Gynecol Investig* 2003; 10: 392—399
3. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1514—1520
4. 下村伊一郎, 船橋 徹, 他. 特集 解明が進む脂肪細胞の多彩な機能と肥満症のメカニズム 生活習慣病の主役: アディポサイトカイン. *実験医学* 2002; 20: 1762—1767
5. 益崎裕章, 小川佳宏, 他. 成人病を解く遺伝子アプローチ 肥満—レプチンを中心に—. *診断と治療* 1998; 86: 2023—2030
6. 由良茂夫, 佐川典正, 他. レプチンの生理作用と病態における意義 血中レプチン濃度測定の臨床応用に向けて. *医学のあゆみ* 1999; 191: 1101—1105
7. 由良茂夫, 佐川典正. 胎児発育の分子機構. 中野仁雄編集 新女性医学体系29: 胎児の成長・発達 東京: 中山書店, 2002; 125—141
8. 京田学是, 板橋家頭夫. 特集 胎児・新生児と糖代謝異常 低出生体重児の糖代謝. *周産期医学* 2003; 33: 561—565
9. Masuzaki H, Ogawa Y, et al. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med* 1997; 3: 1029—1033
10. Yura S, Sagawa N, et al. Resistin is expressed in the human placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1394—1397
11. Stettler N, Zemel BS, et al. Infant weight gain and childhood overweight status in a multicenter, cohort study. *Pediatrics* 2002; 109: 194—199
12. Yura S, Sagawa N, et al. Augmentation of leptin synthesis and secretion through activation of protein kinases A and C in cultured human trophoblastic cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3609—3614
13. Yura S, Sagawa N, et al. A positive umbilical venous-arterial difference of leptin level and its rapid decline after birth. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 926—930
14. Jaquet D, Leger J, et al. High serum leptin concentrations during catch-up growth of children

- born with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 ; 84 : 1949—1953
15. *Cianfarani S, Martinez C, et al.* Adiponectin levels are reduced in children born small for gestational age and are inversely related to postnatal catch-up growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 1346—1351
 16. *Ahima RS, Prabakaran D, Flier JS.* Postnatal leptin surge and regulation of circadian rhythm of leptin by feeding. Implications for energy homeostasis and neuroendocrine function. *J Clin Invest* 1998 ; 101 : 1020—1027
 17. *Bouret SG, Draper SJ, Simerly RB.* Trophic action of leptin on hypothalamic neurons that regulate feeding. *Science* 2004 ; 304 : 108—110
 18. *Lowell BB, Spiegelman BM.* Towards a molecular understanding of adaptive thermogenesis. *Nature* 2000 ; 404 : 652—660
 19. *Olney JW.* Brain lesions, obesity, and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. *Science* 1969 ; 164 : 719—721

Abstract

Epidemiological studies revealed that fetal undernutrition is a risk factor of obesity and related disorders, such as impaired glucose and lipid metabolism, in later life. Permanent alteration of organs during the developmental process caused by poor intrauterine environment is called “fetal programming”. However mechanisms have been hardly elucidated. Increasing evidence demonstrates that adipocytokines, such as leptin, resistin and adiponectin are involved in the development of obesity and related disorders. Here, I hypothesized that production of adipocytokines or sensitivity to them is altered by poor fetal nutrition, thereby leading to high risks of obesity and related disorders. In human subjects, leptin and resistin are expressed in the placenta. However, contribution of the placenta as an origin of these factors in fetal circulation was estimated to be relatively small. Umbilical plasma leptin and adiponectin levels were decreased in IUGR infants, suggesting a decreased leptin and adiponectin production in fetal adipose tissue. Then, we developed a mice IUGR model by maternal food restriction, in order to examine infantile and neonatal adipocytokines production from adipose tissue. With restricted adipose tissue development, leptin, resistin and adiponectin gene expression were decreased in subcutaneous tissue of IUGR fetus. In neonatal catch up period, leptin, but not resistin and adiponectin, gene expression was augmented in adipose tissue from IUGR offspring. We further examined body weight and energy metabolism in IUGR offspring at older ages. IUGR offspring showed prominent obesity under high fat diet, along with impaired insulin sensitivity and hypercholesterolemia, indicating that mice IUGR model in the present study provide a good model to investigate mechanisms of fetal programming. They showed decreased sensitivity to exogenous leptin even before growing obesity. Therefore, it was suggested that increased neonatal leptin production and following leptin resistance might be involved in the development of obesity and related disorders in subjects with intrauterine undernutrition.