総説

胎児発育不全と骨格筋インスリン抵抗性

東海林宏道（しょうじ ひろみち）

要　旨

不良な子宮内環境により胎児発育不全（FGR）を伴った児は将来のメタボリックシンドローム発症リスクとなることがDOHaDとして知られる。インスリン抵抗性はその重要な背景メカニズムであり，骨格筋はインスリンが作用する主要臓器である。そこで，①胎盤血流低下（母体子宮動脈狭窄），②妊娠期蛋白制限（対照群の33%）によるFGRラットモデルを作成し，生後12週に経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）を行った後に解剖し，下肢骨格筋（ヒラメ筋）のインスリンシグナル因子の発現について解析した。両モデルとも出生体重はFGR群で有意に小さかったが，生後12週では対照群と同等であった。OGTTでは両モデルともFGR群で高値であり，骨格筋RT-PCR解析では，FGR群において①では*GLUT4*，②では*PI3K*の発現が低下していた。FGR児では，若年成人期に肥満がなくても骨格筋インスリン抵抗性を来す可能性が示された。

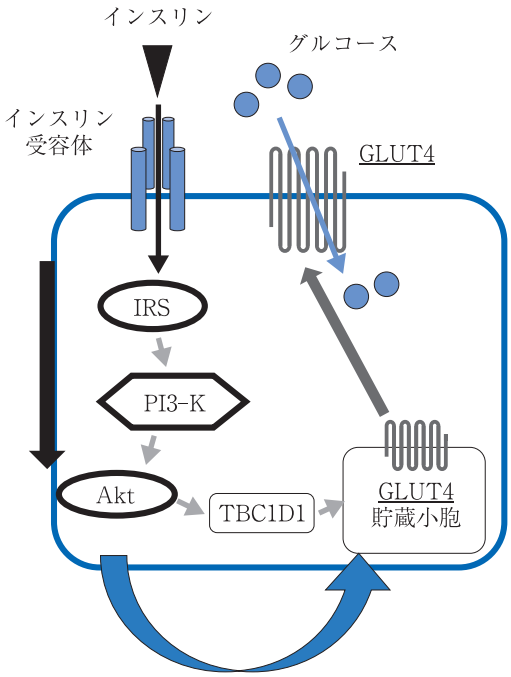
［小児科臨床　74：1153，2021］

KEY WORDS　developmental origins of health and disease，fetal growth restriction，骨格筋，インスリン抵抗性，インスリンシグナル因子

はじめに

メタボリックシンドロームは内臓肥満に高血圧，インスリン抵抗性上昇，脂質異常症が組み合わさり，心血管疾患などの動脈硬化性疾患をまねく病態である。近年，心血管疾患，糖尿病，慢性呼吸器疾患，がんなど，生活習慣の改善が予防に重要な疾患群をnon-communicable diseaseと呼称し，WHOを中心に対策が講じられている。“Developmental origins of health and disease（DOHaD）”は，成長や発達にとって重要な時期である“first 1,000 days（受胎から2歳まで）”に不良な環境に曝されることが，将来の疾病リスクに影響するという1990年代に誕生した概念である。それ以前は主に胎児期の栄養状態と疾病との関連が注目され，“fetal origins of adult disease”あるいは“fetal programming”といった用語が用いられていた。初期の代表的な報告としてBarkerらの疫学研究があげられ，15,000人以上を含む英国Hertfordshire州の出生コホート研究から，出生時の低体重が将来の2型糖尿病，高血圧，冠動脈疾患発症のリスクであると報告された[1)2)]。さらに第二次大戦中の1944～1945年にナチスドイツの占領下で約半年間，極端な食糧調達困難が続いたオランダの特定地域におけるコホート研究（Dutch famine cohort）では，妊娠中期から後期に飢餓に曝されると，妊娠早期に飢餓に曝された，あるいは飢餓に曝されずに出生した場合に比べて成人期の耐糖能が低く[3)]，さらにどの妊娠期間であっても10週間飢餓に曝されて出生した場合は，成人期に高血圧になりやすいことが報告された[4)]。その後も各国から胎児期の不良な環境と長期予後に関してDOHaDのコンセプトをサポートし，エビデンスとなり得る研究が多数報告されている。

順天堂大学　小児科（〒113-8421　東京都文京区本郷2-1-1）



・IRS：insulin receptor substrate
・PI3-K：phosphatidylinositol 3-kinase
・Akt：v-akt murine thymoma viraloncogene homolog
・TBC1D1：TBC1 domain family member1

図1　骨格筋のインスリンシグナル経路
骨格筋は糖を取り込む主要な臓器であり，体全体の糖処理のうち最大70%を占める．まずインスリンが受容体に結合し，細胞内で情報伝達分子が活性化し，貯蔵小胞まで情報が伝わる．それによりGLUT4が細胞膜に移動しグルコースが細胞内に取り込まれる．

我が国における低出生体重児の増加

我が国では1980年前後をピークに平均出生体重が男児，女児ともに減少しており，2019年の統計では出生総数が86.5万人まで減少している中で，出生体重2,500 g未満の低出生体重児の割合が約9.4%（8.1万人）である。出生証明書データから単胎出生児を抽出して解析した報告によると[5]，1979年から2010年にかけて平均出生体重は男児で3,193 gから3,059 gへ，女児で3,109 gから2,974 gへと減少し，低出生体重児は4.5%から8.3%へと34%増加している。また正期産の低出生体重児が2.7%から5.3%と倍近くまで増加し，特に25歳～34歳の妊婦から出生した低出生体重児が4.1%から7.9%へ91%も増加していることが示されている。原因として，成人女性における痩せの増加や妊娠女性の不十分な栄養摂取，出産年齢上昇による胎盤機能不全などがリスクとなる胎児発育不全（fetal growth restriction；FGR）の増加があげられる。多くの先進国の平均出生体重が増加している中で我が国のこの現状は異常事態であり，DOHaDの概念をあてはめると将来のメタボリックシンドロームの増加が危惧される。

胎児発育不全とインスリン抵抗性

インスリン抵抗性はメタボリックシンドロームの重要な背景メカニズムであり，一般的には肥満をベースとした脂肪細胞の質的変化や炎症によるインスリン作用の減弱が主因と考えられている。しかし最近では，痩せた成人女性も肥満者と同様にインスリン抵抗性を示すことが国内からも報告されており[6]，インド[7]やカリブ海[8]の研究でも痩せた糖尿病人口の存在が報告されている。つまり糖尿病の発症に肥満は必須ではなく[7]，胎児期の低栄養などFGRそのものが将来のインスリン抵抗性のリスクと考えられている。大規模なメタアナリシスでも低出生体重と将来のインスリン抵抗性および2型糖尿病の発症との間に直接的な関連性があると報告されている[9]。

骨格筋インスリン抵抗性

骨格筋は成人期において体重の40～45%を占め，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70～80%を占める。血液中のグルコースを骨格筋内に取り込むためには，インスリンが細胞膜表面にあるインスリン受容体に結合することで，PI3-KやAktなどのシグナル伝達経路が活性化し，細胞質小胞に保存されているグルコーストランスポーター4（GLUT4）を細胞膜表面へ移動させる必要がある（図1）。GLUT4は骨格筋の主要なグルコース輸送体でインスリン依存性に活動する。成人の2型糖尿病患者ではこれらのシグナル伝達経路に複数の異常が起こることが知られており，骨格筋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

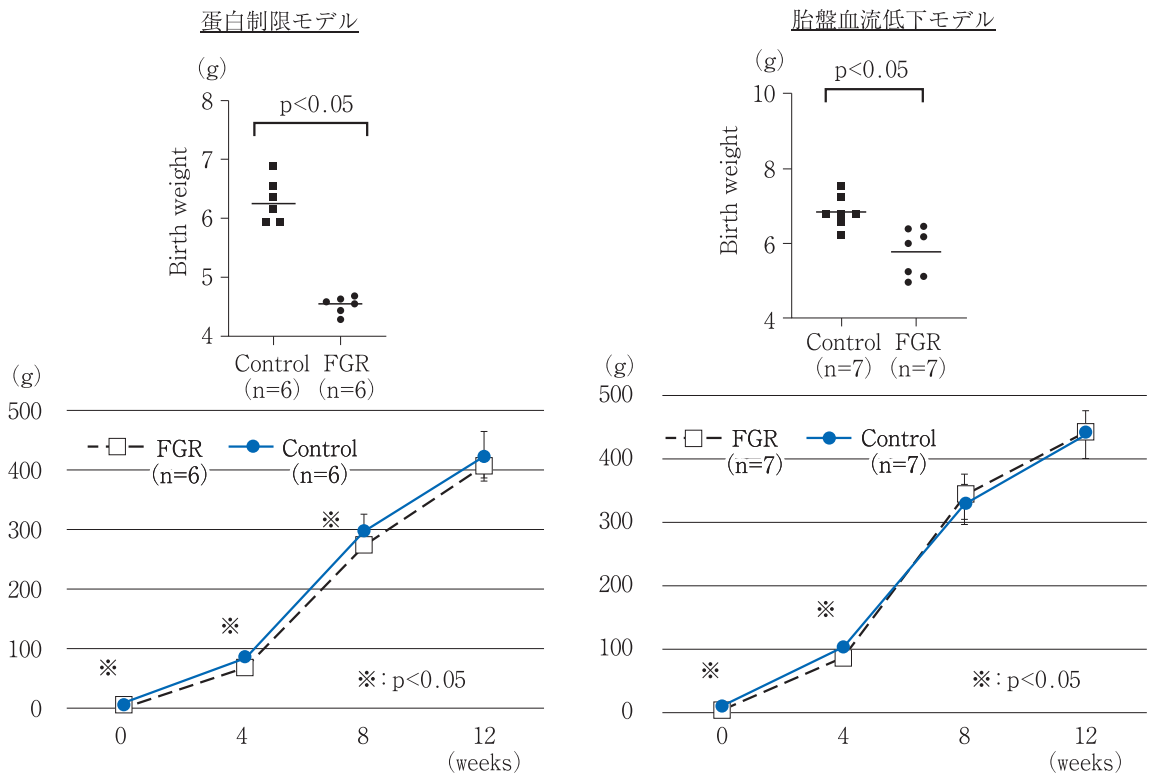


図2　FGR ラットモデルの体重推移

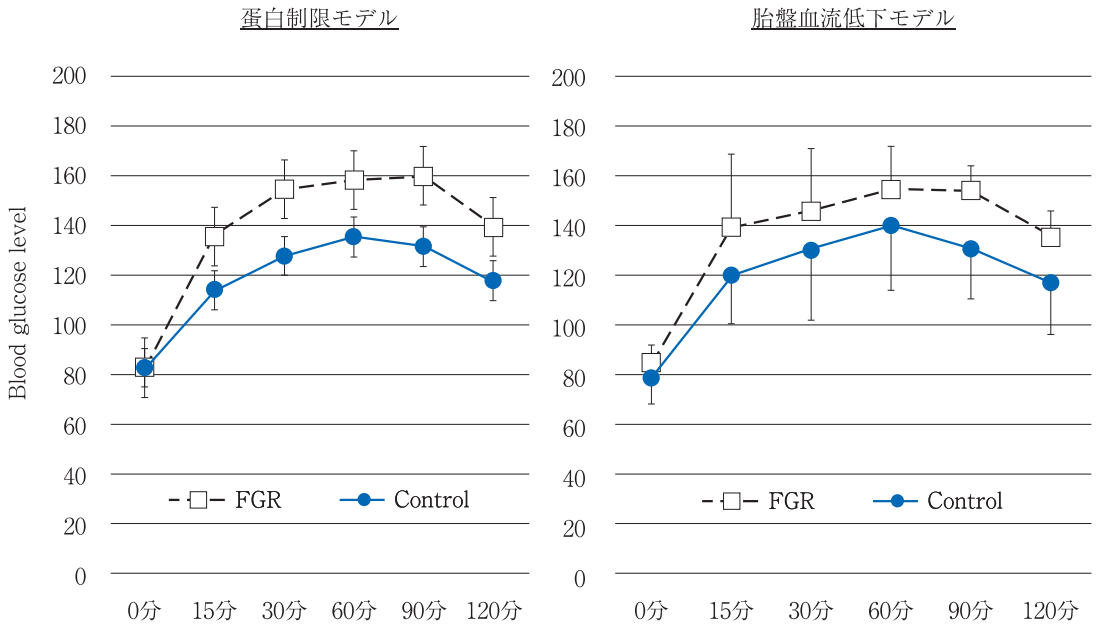


図3　FGR ラットモデルの OGTT

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。

筋肉量とインスリン感受性には明確な正相関があるとの大規模疫学研究があり[10]，1,100人超の男性を対象とした研究でもインスリン抵抗性がメタボリックシンドロームの中心的役割を担い，筋肉量や筋力低下と関連すると報告されている[11]。筋肉は主に妊娠後期に筋原線維蛋白質合成と筋線維の肥大によって成長する[12]。FGR はほぼすべての胎児臓器系が影響を受けるが，血流と栄養素の供給は重要臓器へ優先的に分配されるため，骨格筋はこの生体反応に脆弱であり，成長や分化が制限される[13]。いくつかの大規模研究で低出生体重が若年成人期[14]，中年期[15][16]，壮年期[17]における筋肉量減少の予測因子と報告され，FGR による骨格筋への影響が将来のメタボリックシンドロームに関連するとの review もあることから[18]，この骨

格筋インスリン抵抗性はFGRの肥満を伴わないインスリン抵抗性の機序の一つと考えられる。

骨格筋インスリン抵抗性の動物実験モデル

妊娠母体に対する50%の蛋白制限（等カロリー）によるFGRラットモデルでは，日齢38の仔ラット腓腹筋において，GLUT4のmRNAと蛋白レベルが有意に上昇し，GLUT4のプロモータ領域のヒストン修飾を認めたと報告されている[19]。また，妊娠マウスに対する40%のカロリー制限によるFGRモデルでは成獣期に筋容量低下や筋組成変化を認めたとの報告もある[20]。我々はこれまで，①胎盤血流低下，②妊娠期蛋白制限によるFGRラットモデルを作成し，生後12週（ヒトでは30代）における骨格筋インスリン抵抗性を評価した。①胎盤血流低下モデルは，妊娠17日目の母体ラットの子宮動脈4カ所にアメロイドコンストリクターというリングの内側にドーナツ状のカゼインコアを持つチタン製デバイスを装着して作成した。②蛋白制限モデルは蛋白量を33%に制限した餌を妊娠1日目から分娩まで摂取させた。出生した仔ラットに対して，生後12週に経口ブドウ糖負荷試験（oral glucose tolerance test；OGTT）を行った後に解剖し，下肢骨格筋（ヒラメ筋）のインスリンシグナル因子（GLUT4，IRS-1，PI3K，Akt2）の発現についてRT-PCRによる解析を行った。両モデルとも出生体重はFGR群で有意に小さかったが，生後12週ではFGR群と対照群で有意差を認めなった（**図2**）。OGTTでは，両モデルともFGR群における血糖の上昇曲線下面積が対照群に比べて高値であり（**図3**），ヒラメ筋におけるインスリンシグナル伝達経路分子RT-PCR解析では，FGR群において①では*GLUT4*，②では*PI3K*の発現が有意に低下していた。つまり，FGRがあると若年成人期に肥満がなくてもインスリン抵抗性を来すことが示されたが，影響を受ける骨格筋インスリンシグナル伝達経路分子はFGRの原因により異なる可能性が示唆された。

おわりに

FGRの骨格筋への影響と肥満を伴わない若年成人期からのインスリン抵抗性との関連について概説した。在胎28週未満で出生する超早産児も，就学時まで痩せていることが多く，同様に若年期からインスリン抵抗性を来すとの報告も散見されていることから[21]，我々は骨格筋インスリン抵抗性のハイリスク集団と考えている。FGR児や超早産児をフォローアップする中で，インスリン抵抗性についての定期的モニタリング（血液検査，体組成評価など）や早期介入（運動療法，食事指導，薬剤治療など）が必要となる可能性があり，国内においても基礎研究や臨床データを集積して検討すべきである。

謝　辞

胎盤血流低下FGRラットモデルについてご指導いただいた名古屋大学小児科　早川昌弘先生，佐藤義朗先生，北瀬悠磨先生に深謝いたします。胎盤血流低下FGRラットモデルの一部は公益財団法人小児医学研究振興財団アサヒグループ食品（和光堂）研究助成金により実施しました。

文　献

1）Hales CN, Barker DJ, Clark PM, et al.：Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. BMJ　1991；303：1019-1022.
2）Osmond C, Barker DJ, Winter PD, et al.：Early growth and death from cardiovascular disease in women. BMJ　1993；307：1519-1524.
3）Ravelli AC, van der Meulen JH, Michels RP, et al.：Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. Lancet　1998；351：173-177.
4）Stein AD, Zybert PA, van der Pal-de Bruin K, et al.：Exposure to famine during gestation, size at birth, and blood pressure at age 59 y：evidence from the Dutch Famine. Eur J Epidemiol　2006；21：759-765.
5）Takemoto Y, Ota E, Yoneoka D, et al.：Japanese secular trends in birthweight and the prevalence of low birthweight infants during the last three decades：a population-based study. Sci Rep　2016；6：31396.
6）Someya Y, Tamura Y, Suzuki R, et al.：Characteristics of Glucose Metabolism in Underweight Japanese Women. J Endocr Soc　2018；2：279-289.
7）Barma PD, Ranabir S, Prasad L, et al.：Clinical and biochemical profile of lean type 2 diabetes mellitus. Indian J Endocrinol Metab　2011；15（Suppl 1）：S40-43.
8）Hugh-Jones P：Diabetes in Jamaica. Lancet　1955；269：891-897.
9）Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG, et al.：Birth weight and risk of type 2 diabetes：a systematic review. JAMA　2008；300：2886-2897.
10）Srikanthan P, Karlamangla AS：Relative muscle mass is inversely associated with insulin resistance and prediabetes. Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. J Clin Endocrinol Metab　2011；96：2898-2903.
11）Atlantis E, Martin SA, Haren MT, et al.；Members of the Florey Adelaide Male Ageing Study：Inverse associations between muscle mass, strength, and the metabolic syndrome. Metabolism　2009；58：1013-1022.
12）McCoard SA, McNabb WC, Birtles MJ, et al.：Immunohistochemical detection of myogenic cells in muscles of fetal and neonatal lambs. Cells Tissues Organs　2001；169：21-33.
13）Yajnik CS：Obesity epidemic in India：intrauterine origins? Proc Nutr Soc　2004；63：387-396.
14）Kahn HS, Narayan KM, Williamson DF, et al.：Relation of birth weight to lean and fat thigh tissue in young men. Int J Obes Relat Metab Disord　2000；24：667-672.

15）Kensara OA, Wootton SA, Phillips DI, et al.：Fetal programming of body composition：relation between birth weight and body composition measured with dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometric methods in older Englishmen. Am J Clin Nutr 2005；82：980-987.
16）Ylihärsilä H, Kajantie E, Osmond C, et al.：Birth size, adult body composition and muscle strength in later life. Int J Obes（Lond） 2007；31：1392-1399.
17）Gale CR, Martyn CN, Kellingray S, et al.：Intrauterine programming of adult body composition. J Clin Endocrinol Metab 2001；86：267-272.
18）Brown LD, Hay WW, Jr.：Impact of placental insufficiency on fetal skeletal muscle growth. Mol Cell Endocrinol 2016；435：69-77.
19）Zheng S, Rollet M, Pan YX：Protein restriction during gestation alters histone modifications at the glucose transporter 4（GLUT4）promoter region and induces GLUT4 expression in skeletal muscle of female rat offspring. J Nutr Biochem 2012；23：1064-1071.
20）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.
21）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.

The influence of fetal growth restriction on skeletal muscle insulin resistance

Hiromichi Shoji

Department of Pediatrics, Juntendo University Faculty of Medicine

It is known that fetal growth restriction（FGR）infants have a high risk of developing metabolic syndrome including type2diabetes in adulthood. Skeletal muscle is the primary organ which insulin acts and involved in the development of insulin resistance. We hypothesized that skeletal muscle would degenerate due to FGR, resulting in metabolic changes and abnormal insulin signaling, and we conducted two rat experimental models. 1）We created reduced blood flow FGR（B-FGR）model rat by attaching Ameroid constrictors to the bilateral uterine arteries of SD rats on the 17th day of gestation and performed sham surgery in the control group. 2）We also created protein restricted FGR（P-FGR）model rat by feeding with a reduced-protein diet during gestation, and the control group was fed with a normal diet. We performed oral glucose tolerance test（OGTT）to pups in both models at 12 weeks of age for evaluate insulin resistance. They were dissected at 12 weeks of age, and we examine the expression of insulin signaling pathway molecules（AKT2, PI3K, IRS1, GLUT4）, by RT-PCR on the soleus muscle. The result of OGTT at 12 weeks, FGR was significantly higher than control. In soleus muscle, the mRNA expression of GLUT4 was significantly lower in B-FGR, the mRNA expression of PI3K was significantly lower in P-FGR than control group. Our results showed skeletal muscle insulin resistance from young age in both B-FGR and P-FGR rat models.

Key Words：developmental origins of health and disease, fetal growth restriction, skeletal muscle, insulin resistance, insulin signaling pathway molecules

☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆