

メディアミルクセミナー

主催: 社団法人 日本酪農乳業協会 <http://www.j-milk.jp/>
後援: 農林水産省

セミナー事務局 (株) トークス内 〒102-0074 東京都千代田区九段南4-8-8日本YWCA会館
TEL(03)3261-7715・FAX(03)3261-7174

No.24

出生体重の低下は子どもの生活習慣病発症リスクが高くなる!

～次世代までの影響が懸念される～

早稲田大学 胎生期エピジェネティック制御研究所 教授
福岡 秀興先生

日本ではここ数年、年間106～109万人前後の赤ちゃんが生まれています。そのうち約10人に1人は出生体重が2,500g未満の低出生体重児です。最近、出生体重や胎児期の栄養状態がその赤ちゃんの生まれてからの健康状態を左右することがわかってきました。今回のメディアミルクセミナーでは、この分野の研究の第一人者であり、産婦人科医として診療も行っている福岡秀興先生(早稲田大学 胎生期エピジェネティック制御研究所教授)が現在までの知見を紹介してくださいました。

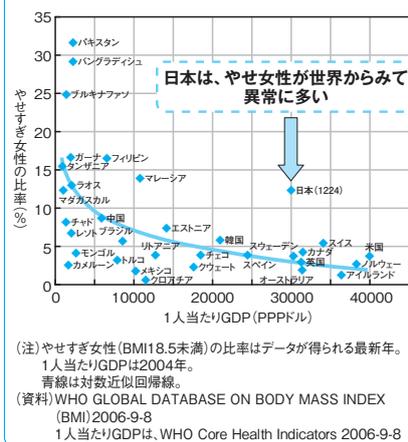
妊娠可能年齢の女性のやせすぎが危惧されている

生活習慣病患者の増加は、近い将来、国家財政を揺るがすだろうと推測されています。生活習慣病は、よくない生活習慣によっておこる病気という印象を与えるかもしれませんが、近年、生活習慣病の素因は人生の初期、受精した時点から出生後の半年くらいに決まるという考え方“成人病(生活習慣病)胎児期発症説”が出てきました。

ヒトゲノムの解読以降、遺伝子の発現制御系の変化をつかさどるエピジェネティクスが生命科学の中心課題となっています。生活習慣病の素因についても、多くの疫学研究や動物実験とともに、エピジェネティクスの研究成果から、胎生期における環境の影響が明らかになってきています。今日は、その概略をお話したいと思います。

現在、日本では女性のやせ傾向が大きくなっています。この傾向は先進工業国では珍しく(図1)、妊娠する可能

図1 やせ過ぎ女性の国際比較



性が高い年齢の女性の4～5人に1人が、やせているという状況です(図2)。「やせ」はその女性本人の一生にも影響しますが、やせている状態で妊娠した場合は次世代の健康への影響も大きいのです。

「やせ」の女性が増えている最も大きな要因は、摂取エネルギー量が少ないことです。日本では1995年から2003年まで約10年間で、20代の女性の栄養摂取量は1日2,000kcalから1,700



プロフィール
福岡秀興 (ふくおか・ひでおき)
早稲田大学胎生期エピジェネティック制御研究所 教授。医学博士。1973年東京大学医学部医学科卒業。米国ワシントン大学薬理学教室リサーチアソシエイト、東京大学大学院医学系研究科発達科学 助教授などを経て、2007年より現職。また、厚生労働省監修の「第6次、第7次日本人の栄養所要量」策定委員、「妊産婦のための食生活指針」検討委員を務める。専門は胎児環境とエピジェネティクス、骨代謝。著書は「NHKスペシャル それでも「好きなものだけ」食べさせますか?」(共著、日本放送出版協会)など。

kcalとなり、10%以上減少しています(図3)。

図2 「やせ女性」頻度の推移

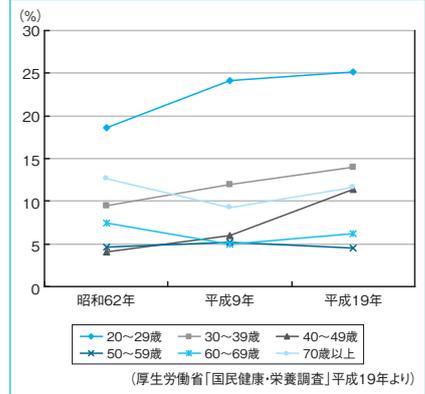
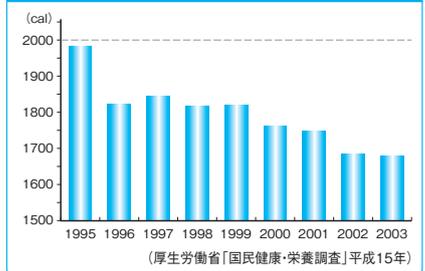


図3 20～29歳女性の栄養摂取量の推移(エネルギー)



用語集

*エピジェネティクス (epigenetics)

遺伝子DNAの塩基配列の変化をともなわずに、遺伝子を後天的に修飾して遺伝子の動きを調節する仕組みのこと。DNAメチル化、ヒストン蛋白の修飾などがある。生物が、同じ塩基配列でありながら各組織や臓器ごとに異なった細胞で構成され、機能しているのは、この仕組みに

よる。この仕組みに異常が起こることで発生・分化の異常や疾病が生ずる。

*メチル化 (Methylation)

さまざまな基質にメチル基(1つの炭素原子に水素原子が3個付いた分子、-CH₃)という分子が結合した状態で、メチル基は酵素によって基質に

結合する。エピジェネティクスでは、DNAメチル化とタンパク質メチル化が重要であり、遺伝子発現を調節している。DNAメチル化では、DNAのCpGという配列部分にメチル基が付くが、遺伝子の発現を制御している部分(プロモーター)にメチル化が多くなると、その遺伝子の発現量が抑制される。

若い女性がやせると、卵巣機能が低下します。卵巣機能は、脂肪の絶対量と関係しているからです。脂肪は最も大きな内分泌組織で、脂肪が少なくなりすぎると、卵巣の機能が低下します。排卵障害や月経不順が起これ、その程度が進むと無月経になり、無月経も重症の第二度になると治療ができるのは約50%です。女性ホルモンのエストロゲンが出にくくなり、低エストロゲン血症となります。こうなると閉経した女性と同じような状態になります。

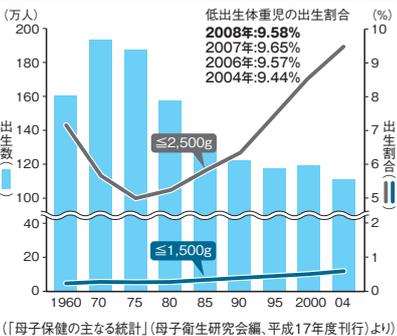
長年、低エストロゲン血症が続くと動脈硬化や認知症になりやすく、対人関係が良好でなくなる、疲れやすいといった傾向も出てくるといわれています。

日本では各年代で寿命が延びていますが、20代女性にだけは寿命の変化がないというデータもあり、ここにもやせが関係している可能性があります。また、やせていると骨粗鬆症のリスクも増大します。さらには、次世代への影響が懸念されるのです。

日本では生まれてくる赤ちゃんの10人に1人が低出生体重児

日本では、低出生体重児（出生体重が2,500g未満）が生まれる割合が約10人に1人と高くなっていて（図4）、1951年と2005年のデータを比べると31%の増加となっています。低出生体重児の頻度は、1975年以降増え続けて、2008年に少し減ったものの、高い状態が続いています。2003年のOECD加盟国（30カ国平均値6.5%）での比較では、日本が9.1%で最も高くなっています。

図4 出生数および低出生体重児の出生割合の推移



日本人としての遺伝子が変わったわけではないので、この状況はお母さんの子宮の中の栄養状態が変化していることがひとつの要因であると考えられ

ます。多胎妊娠や高齢出産が増加しているという理由で説明できるものではなく、妊娠可能な年代の女性のやせの増加や劣悪な栄養状態の妊婦さんがいることが関係しているといえます。諸外国では、経済的に豊かな日本でこのようなことが起こっていることに注目し、「日本人は50年後には今とは全く変わった人種になってしまうのでは」とすら危惧しています。

若年期の栄養摂取が「やせ」を予防 牛乳・乳製品でカルシウムの補給を

この状況に危機感を抱いた厚生労働省では、「健やか親子21」推進検討会に「食を通じた妊産婦の健康支援方策検討会」を組織し、2006年に「妊産婦のための食生活指針」を策定しました（図5）。この策定には私も参加しましたが、この指針で掲げられていることは、単純なことでありながら、若い女性では達成が難しく、とくにエネルギー量に加えて、カルシウムおよび副菜不足の改善が必要です。

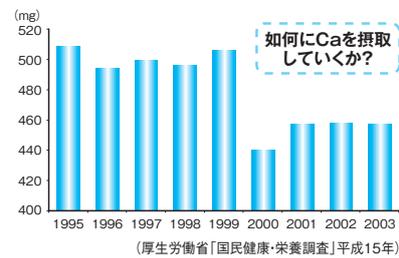
図5 妊産婦のための食生活指針

- 1) 妊娠前から、健康なからだづくりを
- 2) 「主食」を中心に、エネルギーをしっかりと
- 3) 不足しがちなビタミン・ミネラルを、「副菜」でたっぷり（葉酸等）
- 4) からだづくりの基礎となる「主菜」は適量を
- 5) 牛乳・乳製品などの多様な食品を組み合わせ、カルシウムを十分に
- 6) 妊娠中の体重増加は、お母さんと赤ちゃんにとって望ましい量に
- 7) 母乳育児も、バランスのよい食生活のなかで
- 8) たばことお酒の害から赤ちゃんを守りましょう
- 9) お母さんと赤ちゃんの健やかな毎日は、からだと心にゆとりのある生活から生まれます

(厚生労働省「健やか親子21」推進検討会 作成)

1995年から2003年の20～29歳の女性のカルシウム摂取量は、1日600～700mgが必要であるにもかかわらず

図6 20～29歳女性の栄養摂取量の推移(カルシウム)

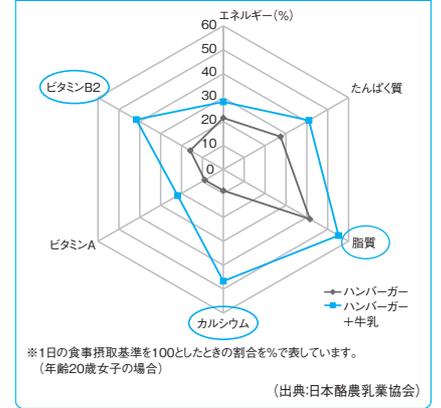


(厚生労働省「国民健康・栄養調査」平成15年)

ず、440～510mg程度となっています（図6）。

そこで例えば、昼食にハンバーガー1個を食べる場合に、一緒に牛乳200ccを飲むと、カルシウムだけでなく、ビタミンB2、脂質も摂れて、栄養のバランスがよくなります（図7）。牛乳はカルシウムやその他の栄養源として最も手取り早く、摂取しやすい食品であり、若い女性の低栄養状態を改善するのに効果的であると思います。

図7 ハンバーガーと牛乳摂取の意義



※1日の食事摂取基準を100としたときの割合を%で表しています。(年齢20歳女子の場合)

(出典:日本酪農乳業協会)

「小さく産んで大きく育てる」は間違っている？!

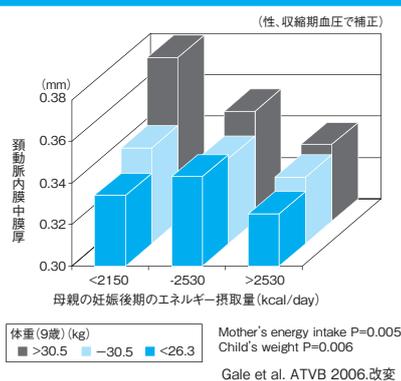
妊娠前や受精時にやせていると、低出生体重児を出産するリスクが高くなるだけでなく、早産や切迫早産のリスクや胎児に生活習慣病素因の形成リスクが高くなります。

昔から「小さく産んで大きく育てる」とよくいわれてきましたが、実際は、低出生体重児と正常体重児では、低出生体重児のほうが帝王切開率が2倍になることが報告されています。また、出生体重が低いと、虚血性心疾患、本態性高血圧症、メタボリックシンドローム、糖尿病のような生活習慣病の素因が作られやすいことがわかってきました。

例えば、動脈硬化の進行の目安となる頸動脈の内膜中膜厚を9歳児で測定したデータでは、母親の妊娠後期のエネルギー摂取量が少なく、かつ、現在、体重が多い子どもは動脈硬化がすでに進んでいることがわかります（図8）。また、最近の日本の調査では、低出生体重児として生まれた女性は、本人が肥満などの別の素因や環境因子があるかどうかに関

係なく、自身が妊娠したときの妊娠糖尿病の発症リスクは、正常体重で生まれた女性の約5倍になるという報告が出ました。日本では妊娠糖尿病になる女性は肥満の人とそうでない人の比率が半々なのですが、肥満でない人の妊娠糖尿病発症率がこれほど高いのは世界でも類を見ない特徴です。

図8 妊娠中の母親のエネルギー摂取と児体重から見た小児頸動脈の内臓中膜厚(9歳)



これらのデータからも「小さく産んで大きく育てる」のは、望ましくないことがわかりいただけだと思います。

低出生体重児は生活習慣病になりやすい

このように出生体重と生活習慣病の関係が注目されるようになったのは、1986年に英国のDavid Barker医師が「成人病(生活習慣病)の素因は、胎芽期、胎児期、乳児期に形成され、出生後のマイナス生活習慣の負荷で成人病が発症する。疾病はこの二段階を経て発症する」という“成人病(生活習慣病)胎児期発症説”を唱えたことがきっかけです。

Barker医師が最初に出したデータ(図9)では、出生体重が小さくなると虚血性心疾患による死亡率が上昇します。逆に出生体重が9.5ポンド(4,300g)を超える巨大児でも死亡率が高くなるのです。また、男性のメタボリックシンドロームの発症リスクは出生体重が少ないほど高く、インドと米国で調べた2型糖尿病の発症リスクでは、出生体重が少なすぎても多すぎても高くなっています。出生体重と糖尿病の発症リスクはU字型を示しているといえます(図10)。

インドでは2,800g、米国では3,800g程度が最も2型糖尿病の発症リスクが

図9 出生体重と虚血性心疾患死亡率の相関性

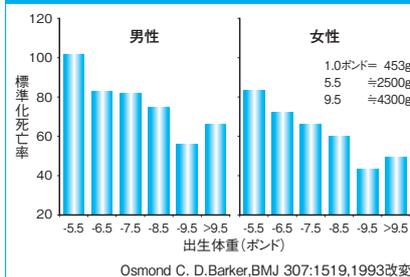
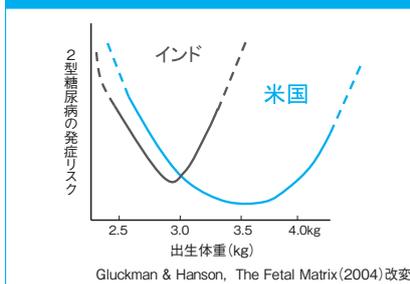


図10 出生体重と2型糖尿病の発症リスク



小さくなります。日本では、まだエビデンスはないのですが、私の感覚では、ほかの生活習慣病のリスクも勘案して、出生体重は3,200~3,500g前後がいいのではないかと推測しています。日本での今後の研究に期待したいと思います。

亡くなった子どもを解剖した調査によると、低出生体重児では、老廃物を濾過する腎臓のネフロン数が少なくなっていました。これは胎生期に低栄養状態であったことが原因と考えられています。ネフロン数の減少にともなって糸球体数が減ると、糸球体に負荷がかかり続けて腎機能障害が起こりやすくなります。また本態性高血圧はネフロン数の減少により起こるといふ説もあり、糸球体数が少ないことは高血圧や腎機能障害になりやすいと考えられます。

現在、多くの疫学調査から、低出生体重との関連が明確な疾患として、虚血性心疾患、糖尿病、本態性高血圧症、メタボリックシンドローム、脳梗塞、脂質異常症、血液凝固能の亢進、神経発達異常が挙げられています。

第二次世界大戦時、ナチスドイツがオランダ西部を占領し、1カ月間食糧を遮断し、その後、厳しい寒さで食糧を供給できなくなった時期が計7カ月間続いた地域がありました。そのときに胎児であった人たちに、生活習慣病の発症リスクが高くなりました。この

事件は「オランダの冬の飢餓事件」と呼ばれ、「妊娠中の低栄養は子どもに成人病(生活習慣病)を発症するリスクが高い」ことを証明した悲しい出来事として有名です。

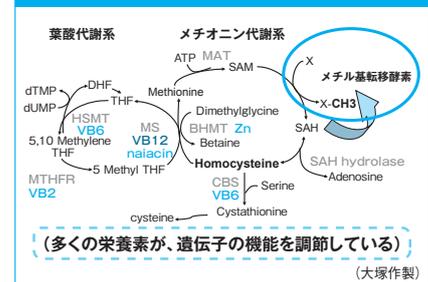
逆に、出生体重低下と生活習慣病の関係を否定するデータは今のところはありません。

妊娠前・妊娠中のエネルギーや栄養の摂取が胎児の遺伝子に影響する

遺伝子発現の変化であるエピジェネティクスのメカニズムのひとつとして、遺伝子のDNAにメチル基が結合するメチル化が遺伝子機能を調節していることが知られています。

メチル基の代謝には葉酸、ビタミンB群、アミノ酸、メチオニン、微量元素等の栄養素が関係していて、非常に複雑です(図11)。このことを食育で強調していくべきだと考えています。

図11 遺伝子の機能を調節するメチル基の代謝



ヒツジを用いた実験で、受精前8週から受精後6日の間に、葉酸とビタミンB12が欠如した食事を与えた群と通常の食事を与えた群を比較すると、生後100日目に欠如食の群で高血圧、耐糖能低下、アトピー性疾患が高頻度に出現しました。これは、DNAのメチル化に違いが生じたことに由来します。メチル基はDNAのプロモーターという部分にくっつくことで、遺伝子の働きを調節しています。メチル基の供与体として葉酸は働くので、葉酸が不足すると、DNAのメチル化の度合が変化し、その結果、このような病態が誘発されたと考えられます。

予定月経が来ないで妊娠を知ったときには、すでに妊娠4~5週(受精後2~3週)目であり、この時期にはすでに大事な臓器も作られ始めています。そのため、妊娠前から、遺伝子の機能調節に関係する栄養素を含めて十分に

栄養を摂ることが重要になるのです。

実際には、妊娠中の平均エネルギー摂取量は1,700～1,800kcalであり、赤ちゃんが成長しているにもかかわらず、お母さんのエネルギー摂取量は妊娠前とほとんど変わっていません。妊娠32週のお母さんたちの推定エネルギー必要量は2,400～2,450kcal（厚生労働省「日本人の食事摂取基準2010年版」より、普通の身体活動レベルの18～49歳女性で妊娠末期の場合）なので、明らかなエネルギー不足であり、充分にその他の栄養を摂っているかは疑問です。

食事から摂れるエネルギー量が少ない場合には、体は脂肪を燃やしてエネルギー源とするが、その際には体内に脂肪酸の代謝産物であるケトン体が増えます。ケトン体を調べると、妊娠32週の妊婦さんでは約30%にケトosis（体内にケトン体が異常に増えてしまう状態）が起こっていました。これは摂取すべきエネルギーが不足していることを示しています。

胎生期に低栄養環境にさらされると、遺伝子発現制御系が変化して、低栄養に適応した代謝系の変化や、腎臓系球体の数が減少するなどの解剖学的な変化も起こります。さらに胎児期から出生後6カ月までに起こったこの遺伝子変化の多くは一生変わらないため、生まれた後に高栄養にさらされると、適応ができなくなり病気が発症することになります。そのため、妊娠前・妊娠中のエネルギー量の確保、またカルシウムを含め、ビタミン・ミネラルの摂取がとても大切になるのです。

もうひとつ妊娠中に大切になる栄養素が葉酸です。葉酸は前述のように遺伝子にメチル基を供給する重要な栄養素です。血圧調節機序に対する葉酸の関与を示す実験があります。妊娠中のラットの実験で、低タンパク食では仔の血圧が上がるのに対し、そこに葉酸を加えると血圧が正常化したのです。

葉酸は、神経管閉鎖障害（二分脊椎症や無脳症）の予防や核酸合成にも重要です。妊婦さんには葉酸が不足している人が増えており、その影響で日本では、二分脊椎が増えていきます。

ただ、妊娠中期に葉酸を過剰摂取すると喘息リスクが上昇するという論文がいくつか出ており、摂りすぎるのも問題です。妊娠中は毎日400μgの葉酸を摂取するのがよいでしょう。

出生後は早期の対処で生活習慣病発症リスクを下げる

生活習慣病の素因は胎生期に作られてしまうという、ショッキングな話をしてきましたが、成人病（生活習慣病）胎児期発症説の視点から考えると、育児によって生活習慣病発症リスクを下げることも可能ではないかと考えられます。

推奨されるのは、図12のようなことです。母乳哺育とスキンシップは赤ちゃんの神経系に良い影響があり、糖尿病になりやすく、ストレスが強くなることもわかってきました。また、日光浴は、くる病の予防にも有効で、夏は15分間、冬は30分間が目安です。

図12 育児期における成人病(生活習慣病)リスクを下げるポイント(成人病胎児期発症説の視点)

- 1) 母乳哺育とスキンシップ
- 2) 日光浴
- 3) 規則正しいライフスタイルの確立
- 4) 運動習慣
- 5) 生後半年間の体重増加が重要
(母子手帳の発育チャートに記入して、急激な体重増加や体重の非増加をチェック)
- 6) 治療方法の開発

(福岡作成)

動物実験では、生後5日以内に薬剤を投与すると、高血圧や肥満のリスクを下げたり、膵臓のインスリンを分泌するβ細胞の数の減少を抑えたりできることが明らかになりましたが、これ

らの視点から医薬品が開発されつつあります。今後、胎児期のエピジェネティクス変化のメカニズムが解明されるに従って、赤ちゃんに対する保健・医療は様変わりしていくと思われれます。

このように、低出生体重児で生活習慣病の発症リスクが高いと疑われた場合でも規則正しい生活を送るなど、早めに対処すれば発症を抑えることができる可能性が出てきました。50歳で動脈硬化や糖尿病などを起こし、あわてて生活習慣を改善するより、低体重で生まれても子どもの頃から生活習慣に気をつけて暮らすことにより病気の発症を予防できると考えられます。

女性や妊婦さんをサポートし、次世代を健康に

やはり、赤ちゃんの健康のために、一番大切なのは女性が幼少期から栄養摂取に気をつけて、やせすぎないことです。成長に必要な栄養素をしっかり摂ること。とくに不足がちとなるカルシウムは牛乳・乳製品で摂るように心がけたいものです。

また、国をあげての体制づくりも急がれます。日本では、前述の「妊産婦のための食生活指針」のほか、日本産婦人科医学会の「妊娠中の食事と栄養」(2006年)、日本学会会議の「出生前・子供のときからの生活習慣病対策」(臨床医学委員会・健康・生活科学委員会合同生活習慣病対策分科会、2008年)が出ていますが、妊婦さんの栄養状況が望ましくないこと、「小さく生んで大きく育てる」という間違っただ認識ややせ願望の危険性、小児期からの食育やライフスタイルの重要性(妊娠してから始めるのでは少し遅いこと)を広く周知させることと、その対策が必要で

す。健康な次世代を作るために、社会全体が女性や妊婦さんをサポートしていきたいものです。

質疑応答

Q 妊娠中、つわりがひどく、食事を摂るのが難しい場合は、どのように栄養補給をしたらよいですか。

A つわりは、胎児の臓器が形成される重要な時期に起こりやすく、胎内では細胞分裂を盛んに行っています。妊婦さんには体重を測る習慣をつけることをお勧めします。体重が1kgでも減ることがあれば早目に受診して点滴治療

を受けてください。それから、葉酸を毎日400μg必ず摂るようにしてください。細胞分裂が盛んとなるこの時期にはとくに必要です。つわりになったら早目に受診し、症状が重くならないように気をつけるのがよいでしょう。