

## 母親（妊娠中）の食生活が子供の生活習慣病に与える影響

### —生まれるまえから生活習慣病の予防は可能か

近畿大学農学部食品栄養学科(管理栄養士養成課程)

近畿大学大学院応用生命化学研究科

村上哲男

### はじめに

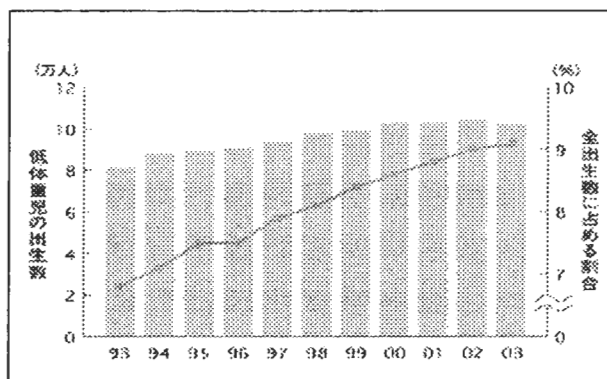
生活習慣病は「食習慣、運動習慣、休養、喫煙、飲酒などの生活習慣が、その発症の進行に関与する疾患群」と定義されている。高血圧、肥満、高脂血症、2型糖尿病、大腸がん、骨粗鬆症、アルコール性肝疾患などの生活習慣病の発症には、遺伝素因の背景のもとに、食生活や運動などライフスタイルが深く関わっているが、成人病を生活習慣病と名付けたことですべての病気の原因がすべて生活習慣にあるような認識が定着している。近年、胎生期や乳幼児期などの発達時期の栄養状態の良否がその発症に影響することが明らかになってきた。最近の食生活の簡素化、若い女性たちの無理なダイエット、妊娠への厳しい周産期管理など母親の栄養不足を助長する要因は多い。また、一方では栄養過多の妊婦もいる。生活習慣病の一次予防の最も初期対策として、妊娠期の良好な栄養状態を通して胎児や乳幼児の栄養改善が重要となってきている。

### 成人病胎児期発症起源説

高血圧、肥満、高脂血症、糖尿病、大腸がんなどは生活習慣病であると一般に信じられているが、同じような生活をしていても発症するかと言えば必ずしもあてはまらない。1990年、Barkerらは低出生時体重が心血管系疾患の危険因子となることを初めて報告し、胎児プログラミング説を提唱した。それは、胎児期、新生児期に児が低栄養状態に暴露されることで、出生後の疾病発症が既に胎内で決定されているのである。これを成人病胎児期発症起源説 (**Fetal Origin of Adult Disease : FOAD**) または胎児プログラミング説 (**Fetal Programming**) と呼んでいる。すなわち、妊娠中の胎内環境がヒトの健康に対して生涯を通じて影響を及ぼすというものである。これは 21 世紀最大の医学仮説として全世界で注目され、現代の生活習慣病を考える上で必要不可欠な概念となっている。疫学研究から始まった胎児プログラミング説は生活習慣病の成因と予防の分野において新たな問題を提起し、疫学研究のみならず動物実験や分子レベル等多方面にわたって積極的に研究が行われている。

## 日本における出生児体重の動向

厚生労働省「人口動態統計」調査によれば、日本では低出生体重児は戦後減少したが、1980年代後半から上昇し、最近では10%に近づいている（図1）。この要因として出産女性の高年齢化、完全な周産期管理やダイエット等による母親の栄養状態の悪化が考えられている。



出典：厚生労働省「人口動態調査」

図1 低体重児の出生率と全出生数に占める割合

## 妊娠の成立と胚発生

妊娠は受精卵の着床に始まり分娩をもって終わる。この期間を胎生期（280日：40週）と呼び、受精卵、胎芽期、胎児期に分けられている。着床後、受精卵は次第に発育し、胎芽胚葉は内、中、外胚葉に分化し、さらに器官形成、胎児へと進んで行く。胎芽の期間は妊娠3週の始めから8週の終わりまでで、主要な臓器および組織の原型が完成する（図2）。胎芽期は器官形成期であり、臨界期あるいは感受期と呼ばれて、母親の薬剤の服用、放射線の被爆などさまざまな環境要因に対する注意が必要になる。胎児の期間は妊娠第9週の初めから出生までで、器官形成は完了し、胎児は急速に大きくなる。そして、皮下脂肪の蓄積、皮膚、毛髪の発生などが急速に進むのは9ヶ月以後である。

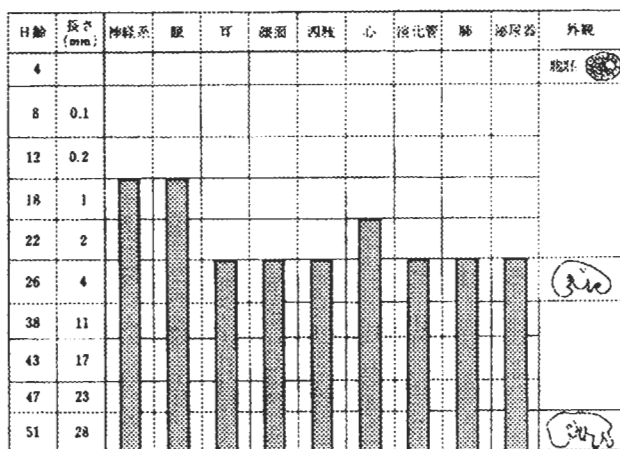


図2 器官発生の胎齢

(奥・藤田：栄養学各論 朝倉書店)

### 発育は一定の順序で進行する

人間の発育は遺伝子によって決められた一定の秩序と順序で進行するが、そこにはさまざまな環境因子などが影響する。発育は連続的であるが、からだ全体の均一な現象ではなく、年齢によっても臓器によっても異なる。Scammon は、からだの各機能を4つの発育系に分け、それぞれの発育特性を示している（図3）。

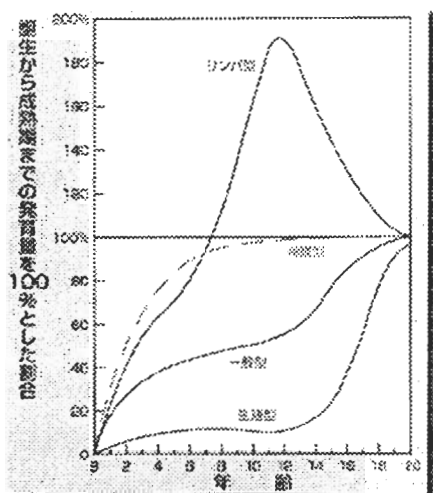
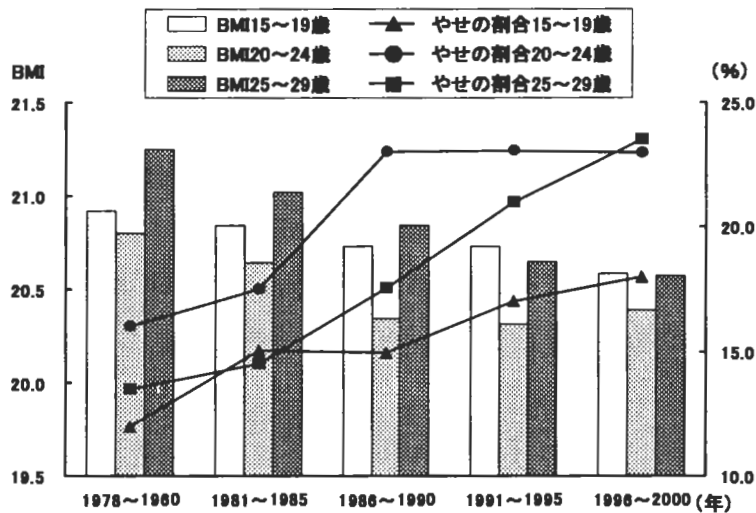


図3 Scammon 発育パターン

これは、20歳のときを100%として、各年齢における発育の状況を表したものである。身長、体重などの一般系は、乳幼児期、急速に発育し、学童期に一時緩慢になるが、思春期に再び急速な成長が見られる。神経系は中枢神経系の発育であり、体の他の部分よりももっとも発育が早く、3歳ごろで脳は成人の80%くらいの重量になる。生殖器は思春期になって始めて急速に発育する。リンパ組織は小児期には成人期の2倍であり、その後減少して成人のレベルになる。このように身体各部の発育は年齢により変化するのが特徴である。身体発育において決定的な時期があり、その時期の生活様式、環境条件などが影響する。成長の盛んな乳児期は栄養的条件の影響が大きく、栄養状態が向上すると病気に対する抵抗力も増し、乳児死亡率も減少する。

### 若年女性の体位の変化

妊娠前に「やせ」であった女性はそうでない女性にくらべ、低出生体重児や早産児を出産するリスクが高いことが指摘されている。20歳代女性におけるBMI値18.5未満の「やせ」の割合は、平成12年国民栄養調査によれば、1980年に12.4%であったが2000年には24.2%へと著しい増加傾向がみられる。年代別、調査別平均BMI値が18.5未満のやせの割合をみると、25-29歳群では低下の一途である。またやせの割合もこの年代で著しく増加しており、1996-2000年の期間では4人に1人と1976-1980年の期間の2倍になっている（図4）。



滝本秀美(2003) 改変引用

図4 平均BMI 肥満とやせの割合の推移

### 妊婦の栄養管理 (周産期管理)

我が国では、昔からこどもは小さく産んで大きく育てる風潮がある。それは、妊婦の体重が増加しすぎると妊娠中毒症、糖尿病などの合併症を引き起こしたり、分娩時にトラブルが多くよくないとされているため、現在の周産期管理はかなり厳密に行われている。妊娠前に体格が正常である妊婦は、体重の増加をみて、摂取エネルギー量を増減する指導を受けている。そして、通常妊娠を通じて8~10kg 体重増加になるよう母体中の増加の目標値が設定されている(表 1)。妊娠前から肥満の妊婦などは、胎児の発育状況も見ながら、母体の体重増加を3~5kg に抑えることもなされている。

表1 母体重の増加の目標

妊娠前体重	体型	20週	28週	分娩前
40kg未満	やせ型	4.6kg	8.4kg	12kg
40~45kg		4.2kg	7.7kg	12kg
45~60kg	平均型	3.2 ~3.6kg	4.5 ~3.2kg	8~9kg
60~65kg	肥満型	2.5kg	4.5kg	7kg
65~70kg		1.8kg	3.2kg	5kg以下
70kg未満		現状維持または減量 個別栄養食事療法		0kg

注) 身長145cm以下165cm以上は個別に考慮する。

資料) 河北総合病院

[細谷憲政, 中村丁次(編著): 臨床栄養管理—その理論と実際, 第一出版, 1997]

妊娠中の体重が増加するとともに低出生体重児の頻度は低下していることは、妊娠中の栄養がいかに胎児発育に重要であることを示している。母体の体重増加と出生児体重の関係をみると体重が増加するとともに低出生体重児が少なくなる(図5)。また、妊娠中の体重増加が少ない場合は早産や低出生体重児のリスクが高くなるともいわれている。

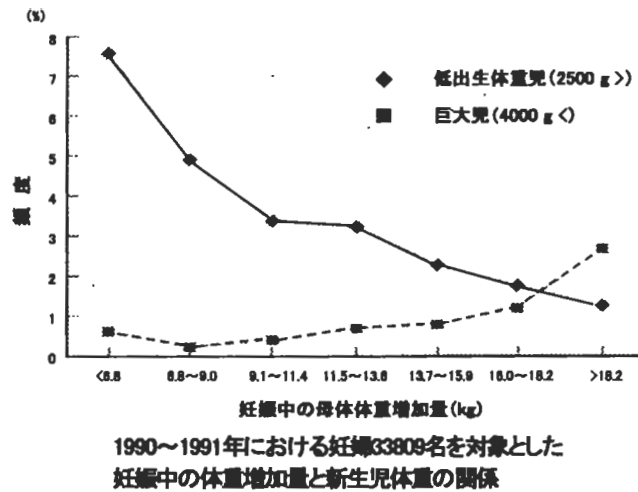


図5 妊娠中の体重増加量と新生児体重の関係

### 胎児期低栄養と成人病発症についての疫学研究

胎児プログラミングは、妊娠中の胎内環境がヒトの健康に対して生涯を通じて影響を及ぼすというものである。妊娠中の子宮内胎児死亡率や分娩した児の乳児死亡率が高い地域では、動脈硬化症の発症率や心臓疾患での死亡率が高いことが多数の国で報告されている。胎内環境が胎児の予後、出生後さらに成人期に至る健康に影響することを示す調査結果を以下に紹介する。

#### 1 冠状動脈疾患の発症

心血管と出生時体重との関連について検討したインドにおける研究(図6)によると3200g以上で出生したヒトに比べて、2500g未滿で出生した場合には成人期の心臓血管リスクが4倍以上に上昇する(Lancet: 348, 1269-73, 1996)。さらに英国 Hertfordshire での 15726 名の出生児体重と冠動脈疾患による死亡率をみた調査では、男性、女性ともに出生児体重と冠動脈疾患死亡率との間に強い相関性があり、胎児期の栄養状態が成人病発症と関わっていると報告している(BJM: 307, 1519-24, 1993)。

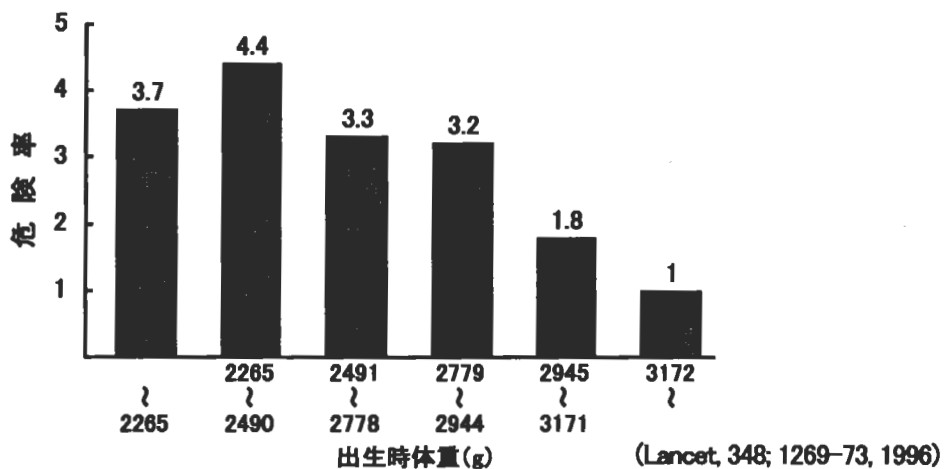


図6 出生時体重と心血管疾患

## 2 糖代謝異常

糖尿病・糖代謝異常は、一般的に生活習慣病そのものと考えられており、胎児期の栄養には関係がないと思われがちである。ところが、糖尿病の危険率についても図7に示すように、出生児体重が小さいほど成人期の糖尿病のリスクが高くなることが示されている(*Circulation* : 94, 3246~50, 1996)。また、これとは別に2型糖尿病は出生児体重の高い群と低い群に多くなることが報告されているが、低出生体重児で新生児期(生後1年)体重が低いものから耐糖能異常、糖尿病が多く発症している(*BJM* : 303, 1019~22, 1991)。

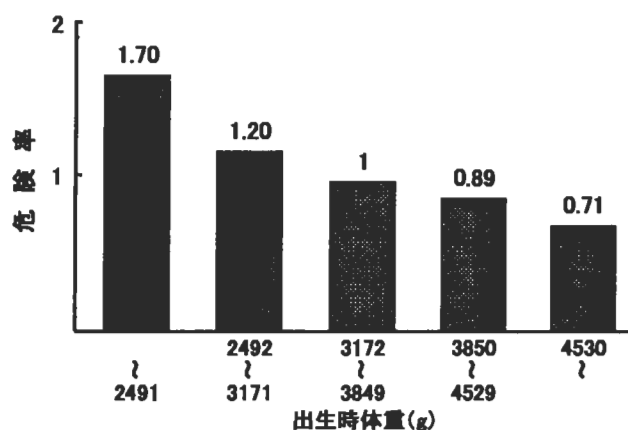


図7 出生時体重と糖尿病  
(*Circulation*, 94; 3246-50, 1996)

## 3 高血圧症

高血圧症も糖代謝異常と同様、出生低体重児に多く見られることも報告されている。米国での研究によれば、成人になってからの高血圧と出生時体重との間に図8に示すような相関関係が認められ、出生時体重が小さいほど高血圧のリスクが高いことが示されている(*Circulation* : 94, 3246~50, 1996)。また、血圧についての検討でも、出生体重が小さいほど収縮期、および拡張期血圧ともに高いことが示されている(*Circulation*, 94, 3246~50, 1996)。新生児体重のみではなく、妊娠初期に低栄養状態、体重増加の少ない母親から生まれた児の場合、高血圧症となる可能性が高いとする報告もある(*Obstet. Gynecol.*, 91, 103~7, 1998)。

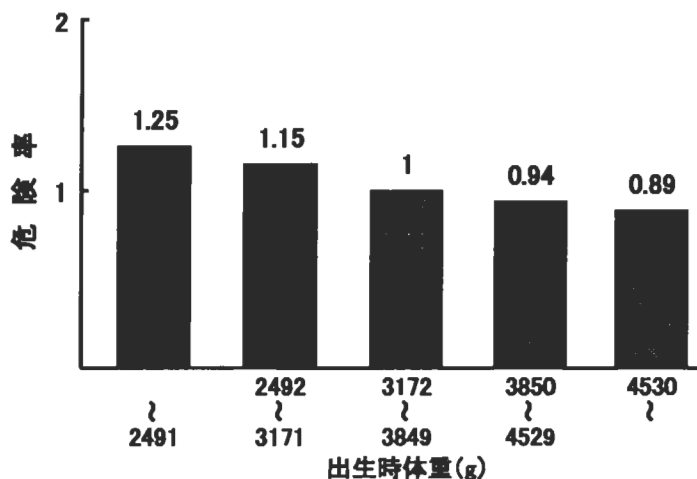


図8 出生時体重と高血圧  
(*Circulation*, 94; 3246-50, 1996)

## 胎児プログラミングと栄養に関わる動物実験

FOAD 説が提唱されてから、妊娠期や小児期の栄養状態が成長後の心血管系疾患、糖尿病などの生活習慣病におよぼす影響について研究が行われるようになった。Barker の成人病胎児期発症説を傍証する動物実験を紹介する。

### 1 子宮内胎児発育遅延(IUGR)と糖代謝異常

低体重児は成人期に2型糖尿病を引き起こすという仮説はヒトで証明することは困難であったが、両側の子宮動脈結紮によって作成した子宮内胎児発育遅延のモデルラット(IUGR)を使って証明している。IUGR において、子宮内胎盤の形成不全は2型糖尿病の発症を招くことを認めた。インスリン抵抗性と $\beta$ -細胞の分泌障害は若齢期から認められるが、数週間後にそれを補うために十分なインスリンが分泌されるようになる。しかし、この状態が続いたあとには $\beta$ -細胞が機能障害を起こし、インスリン分泌が著しく低下する(図 9)。子宮内の異常な環境は出生後のグルコースの恒常性において永久的な変化を引き起こしうるという仮説を指示する研究である。

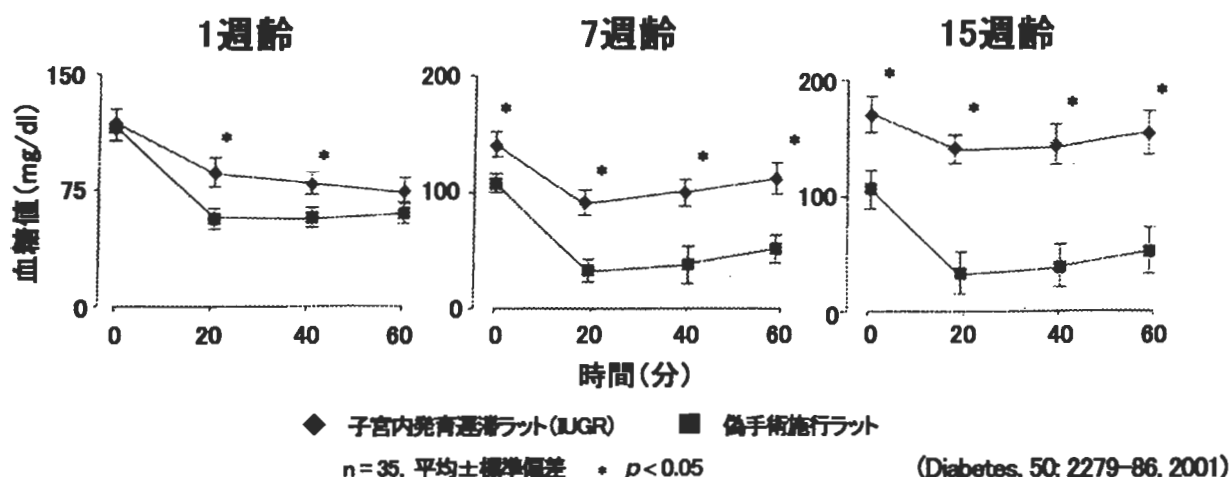


図9 インスリン投与後の子宮内発育遅滞ラット (IUGR) の血糖レベル

### 2 肥満の発症

マウス(C57BL/6)の母親に摂食制限(70%制限)を行って作成した IUGR から生まれた新生仔の成長後に高脂肪食を負荷すると、正常群に比べて肥満が亢進(図 10)することが報告されている(*Cell Metabol.*: June, 371-378, 2005)。一般にマウスでは、血漿レプチン値が新生仔期に一過性に上昇する(レプチン・サージ)が、このモデルマウスでは、新生仔期のキャッチ・アップ期(IUGR 児が正常時の体重に追いつく時期)に一致してレプチン産生が一過性に亢進しており、レプチン・サージの早期化が起こっている(図 11)。これがマウスの視床下部においてレプチンの感受性を低下させたり、エネルギー代謝調節を行っている神経ニューロン

の発達にも影響を及ぼしており、これらの変化が、高脂肪食負荷に対する熱産生の上昇を抑制し、肥満を加速させると言われている。

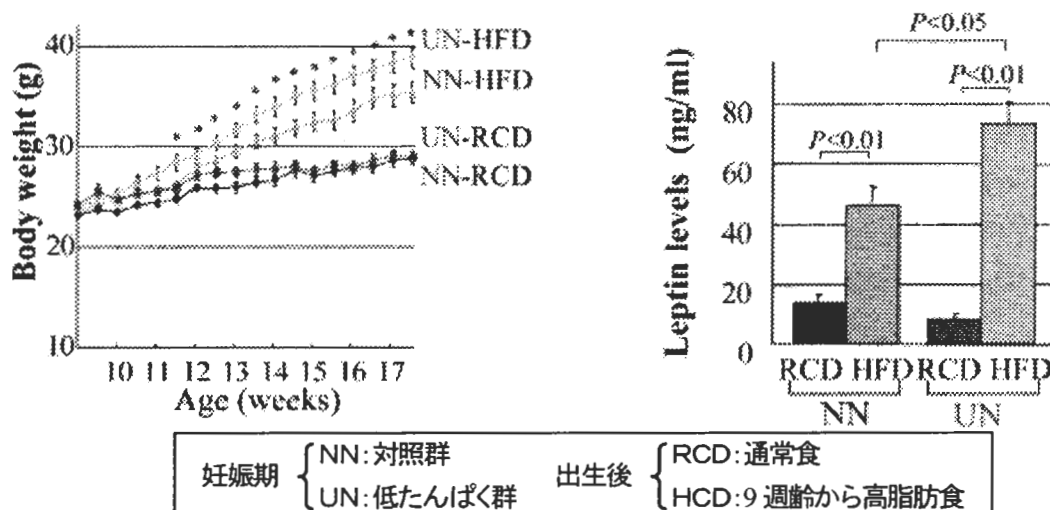


図10 高脂肪食負荷による体重の変化 図11 出生5-10日目における血漿レプチン濃度

### 3 高血圧症

妊娠前に2週間低栄養状態で飼育して、妊娠させ、そのまま低栄養状態で妊娠中も飼育する。低栄養状態では母親の体重の増加量は少なく、生まれた子供の出生児体重も小さいが他にはとくに差は認められない。しかし、分娩後は通常飼料で飼育すると、生後9週での血圧は、低栄養から生まれてきた子供は、対照群に比べて収縮期圧が 20 mmHg 前後高く、それは成長後も持続しているのである(図 12)。

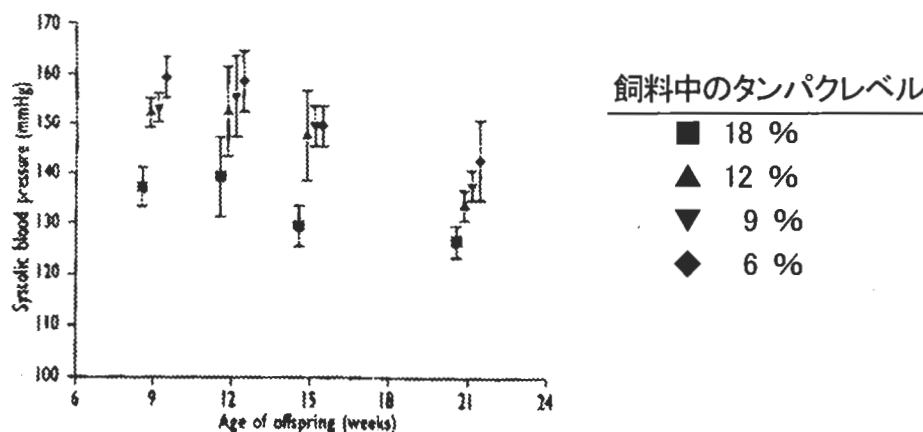


図12 低たんぱく曝露を受けた仔の収縮期血圧  
[ Clin.Sci. (Lond); 86, 217-22, 1994]



妊娠中にタンパク制限をした母親から生まれた子ラットが高血圧症になるが、そのメカニズムは腎発生期のRAS抑制により引き起こされる。妊娠期のタンパク制限の影響を受けやすいのは、腎臓の発生時期である妊娠後期である。母親のレニンアンジオテンシン系(腎臓RAS)が抑制され、ネフロン数の減少など腎臓の構造や機能が永久的に変えられるのである。ヒトでも高血圧症のネフロン数が正常血圧のヒトのネフロン数よりも少ないことが明らかにされている。総ネフロン数は雄の子ラットのほうが著しく減少し、さらに食塩感受性も高いと報告されている。

### **SHRSPの食塩感受性の亢進**

遺伝的に高血圧・脳卒中の素因を持つSHRSPを使用して、胎児期や授乳期の栄養条件が成長後の食塩感受性におよぼす影響について調べたわれわれの結果を以下に述べる。

#### **1) SHRSPにおける母獣のタンパク制限と食塩感受性**

正常血圧ラットでは、妊娠期間中の穏やかなタンパク制限(9%)は仔ラットの血圧を上昇させるが、成長後の食塩感受性には影響は認められない。しかし、SHRSPでは母獣のタンパク制限は、出生後の成長に影響を与えない程度のタンパク制限でもあっても、その影響は食塩負荷により顕在化し、成長後にも子宮内の低タンパク曝露の影響が継続していた。また、遺伝素因がある場合はその影響を強くうけることを示唆している。

#### **2) 低タンパク曝露 SHRSPの食塩に対するアルドステロンの応答異常**

Na調節にはたらくアルドステロンの血漿中の濃度は食塩負荷を行うと低下するが、低タンパク曝露 SHRSPでは食塩負荷を行ってもその変動は認められない。このアルドステロンの応答異常が低タンパク曝露 SHRSPの食塩感受性の亢進に関与していることが考えられる。事実、アルドステロン受容体拮抗剤のスピロのラクトン投与を行うと子宮内低タンパク曝露の影響が打ち消された。

#### **3) 授乳期のアルドステロン濃度は成長後の食塩感受性を決定する**

SHRSPは授乳期のアルドステロン濃度が正常血圧ラットに比べ高値で、血圧が上昇する前の4週齢時に心肥大がすでに起こっている。授乳期のSHRSPにロサルタン(アンジオテンシンII受容体拮抗剤)処置を行うと4週齢時の血漿アルドステロン濃度は低下し、10週齢時から食塩負荷を行っても血漿アルドステロン濃度は無処置群に比べ低値で、尿中へのアルブミン排泄も抑制(臓器障害が弱い)されていた。食塩感受性の軽減は血漿アルドステロン濃度の低下が一因として考えられた。

#### **4) 授乳期のレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系(RAAS)の抑制と食塩感受性**

成長後の食塩に対するアルドステロンの反応性は発達期の環境因子に影響を受けることから、高血圧・脳卒中の一次予防における妊娠期や授乳期の栄養・環境に注目した。そこで成

長後の脳卒中予防の新たな試みとして、授乳期 SRHSP の RAAS を抑制して成長後の食塩感受性におよぼす影響について調べた。妊娠中に栄養制限を行っていない母獣から生まれた SHRSP に授乳期間中(出生後 2 週から 4 週目)のみ、アンジオテンシン II 受容体拮抗剤(ロサルタン)や ACE 阻害作用のあるペプチド(VY :Val - Tyr)を投与した。その後は無処置群、処置群とも通常の条件で飼育したが、成長、血圧、寿命には影響は認められなかった。しかし 10 週齢から食塩負荷を行ったところ、血圧に対する食塩の感受性は軽減し、寿命が著しく延長した(無処置群;37±17 日, ロサルタン群;104±78 日)。また、VY 処置群でも同様の結果が得られた(無処置群:29±13 日, VY 処置群 43±13 日)。従って、授乳期は成長後の食塩に対する感受性を決定する重要な時期の一つであると考えられる。

### おわりに

生活習慣病の発症が胎児期に形成されるという FOAD 説は約 20 年前に提唱された。その後の研究で胎児期に低栄養状態に暴露されると、細胞分裂回数異常から遺伝子構造の変化を起し、高血圧、高脂血症、糖尿病などの発症リスクが高まることがわかってきた。近年、我が国では 2500g 未満の低出生体重児の割合が増加しており、将来高率に生活習慣病を発症する可能性が危惧される。この視点に立って妊娠中や授乳期の栄養・環境管理を適切に行えば、生活習慣病の予防につながることを示した。そのためにも、若年女性の痩せ願望や不規則な食生活、喫煙などへの対応が必要である。それに加えて、「食物」と「サプリメント」の栄養学的な違いも明確にさせなければならない。