

fies food intake in the rat: a comparison with galanin. *J. Neuroendocrinol.* 2002;14:853-860.

- 5) Flynn TJ, Deshmukh DS, Pieringer RA. Effects of altered thyroid function on galactosyl diacylglycerol metabolism in myelinating rat brain. *J Biol Chem* 1997;252:5864-5870.
- 6) Patel TB, Clark JB. Comparison of the development of the fatty acid content and composition of the brain of a precocial species (guinea pig) and a non-precocial species (rat). *J Neurochem* 1980;35:149-154.
- 7) Sisk CL, Richardson HN, Chappell PE, Levine JE. In Vivo gonadotropin-releasing hormone secretion in female rats during peripubertal development and on proestrus. *Endocrinology* 2001;142:2929-2936.

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Rinko Kawagoe, Yukiyo Yamamoto, Kazuyasu Kubo, Kazushige Dobashi, Kohtaro Asayama, Yoichi Ueta, Akira Shirahata. Postnatal development of galanin-like peptide mRNA expression in rat hypothalamus. *Regulatory Peptide* 2008;145 (1-3):133-140.

##### 2. 学会発表

1. Neuroscience 2007, the Society's 37th annual meeting (San Diego, USA 2007年11月4日～8日)  
High-fat diet during fetal and neonatal life affects postnatal development of galanin like peptide gene expression in rat hypothalamus  
Yukiyo Yamamoto, Rinko Kawagoe, Kazuyasu Kubo, Mariko So, Kazushige Dobashi, Akira

Shirahata

2. 第80回日本内分泌学会学術総会(東京、2007年6月14～16日)  
ラット下垂体でのGalanin-like peptide遺伝子発現動態の検討－生後発達および母乳制限が及ぼす影響－  
山本幸代、川越倫子、久保和泰、荒木俊介、土橋一重、河田泰定、白幡 聡
3. 第28回日本肥満学会(東京、2007年10月19日、20日)  
胎児期からの高脂肪食負荷はラット視床下部でのgalanin-like peptide遺伝子発現の出生後発達に伴う生理的変動に影響を与える  
山本幸代、川越倫子、宗まりこ、久保和泰、荒木俊介、土橋一重、白幡聡
4. 第34回日本小児栄養消化器肝臓学会(仙台、2007年10月6日7日)  
ラット視床下部でのガラニン様ペプチド遺伝子の発現動態－出生前後の高脂肪食負荷が及ぼす影響－  
川越倫子、山本幸代、宗まりこ、久保和泰、荒木俊介、後藤元秀、土橋一重、白幡聡
5. 第41回日本小児内分泌学会(横浜、2007年月11日7日～9日)  
ラット視床下部でのGalanin-like peptide遺伝子の発現動態－胎児期および生後早期の高脂肪負荷が与える影響－  
久保和泰、山本幸代、川越倫子、宗まりこ、荒木俊介、後藤元秀、土橋一重、白幡聡

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

表1 24時間の母乳制限が仔ラットの体重および血糖に及ぼす影響。

平均値±S.E.M., n=12, \*p<0.05, \*\*p<0.01

		9 生日	15 生日
体重 (g)	コントロール群	15.4 ± 0.3	31.7 ± 0.7
	母乳制限群	11.4 ± 0.2**	25.0 ± 0.5**
血糖 (mg/dl)	コントロール群	172 ± 9.5	224 ± 19
	母乳制限群	67 ± 2.5**	155 ± 19**

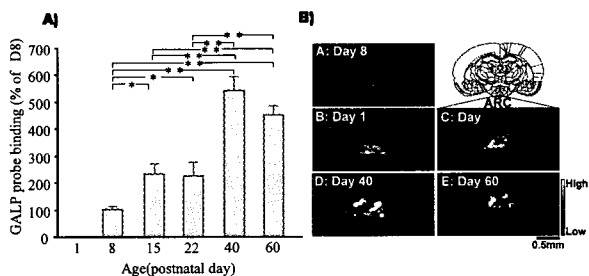


図1 出生後8日目から60日目までの視床下部弓状核(ARC)におけるGALP遺伝子発現の変化。平均値±S.E.M., n=12, \*p<0.05, \*\*p<0.01

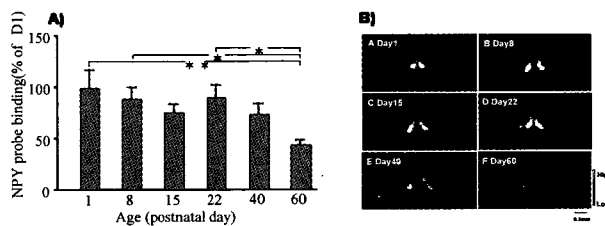


図2 出生当日から60日目までの視床下部弓状核(ARC)におけるNPY遺伝子発現の変化。平均値±S.E.M., n=12, \*p<0.05, \*\*p<0.01

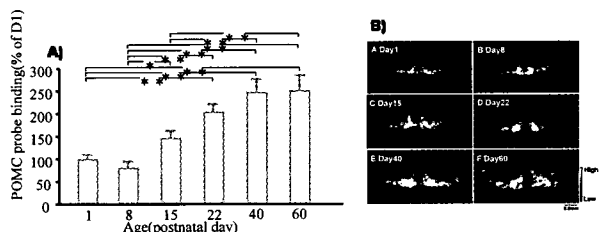


図3 出生当日から60日目までの視床下部弓状核(ARC)におけるPOMC遺伝子発現の変化。平均値±S.E.M., n=12, \*p<0.05, \*\*p<0.01

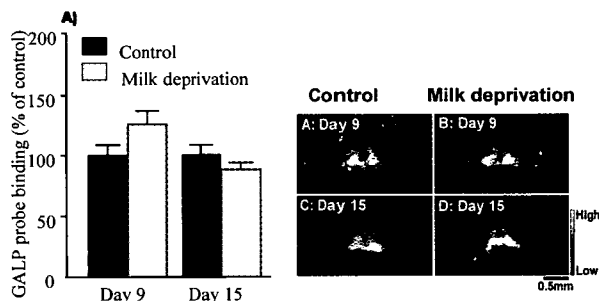


図4 24時間の母乳制限による視床下部弓状核(ARC)でのGALP遺伝子発現の変化。平均値±S.E.M.

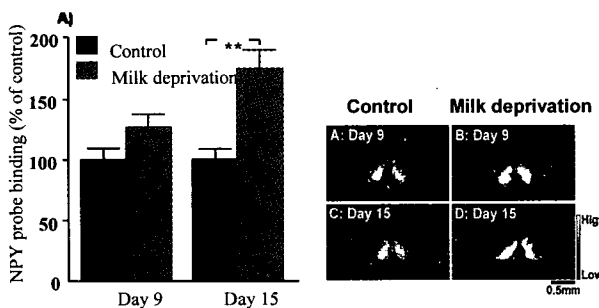


図5 24時間の母乳制限による視床下部弓状核(ARC)でのNPY遺伝子発現の変化。平均値±S.E.M., n=12, \*\*p<0.01

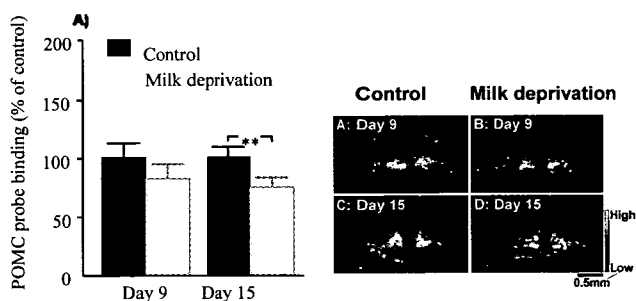


図6 24時間の母乳制限による視床下部弓状核(ARC)でのPOMC遺伝子発現の変化。平均値±S.E.M., n=12, \*\*p<0.01

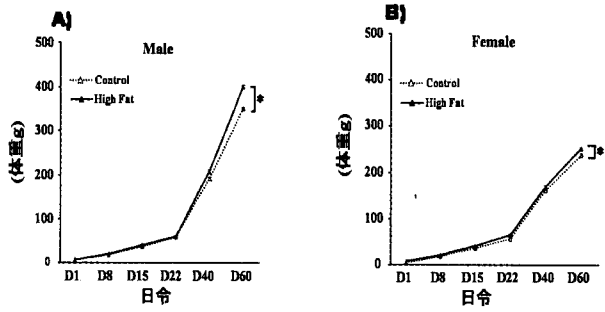


図7 胎児期後期からの高脂肪食負荷が仔ラット雄(A)、雌(B)の体重変化に及ぼす影響. 平均値±S.E.M., n=12, \*p<0.05

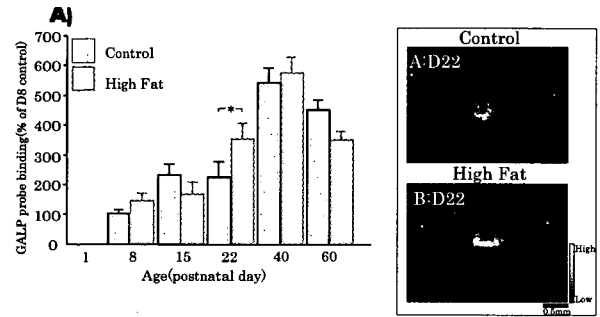


図8 胎児期後期から高脂肪食負荷が仔ラットの視床下部弓状核(ARC)でのGALP遺伝子の発現に及ぼす影響. 平均値±S.E.M., n=12, \*p<0.05

# 肥満小児における血中レプチン値および ビスファチン値測定の意義

朝山光太郎<sup>1)</sup>、土橋 一重<sup>2)</sup>、荒木 俊介<sup>2)</sup>、山本 幸代<sup>2)</sup>

東京家政学院大学家政学部教授<sup>1)</sup>、産業医科大学小児科<sup>2)</sup>

## 研究要旨

血中レプチン値およびビスファチン値測定の肥満小児における意義を検討した。レプチン値は肥満小児で高値となり、前思春期の本対象で男女差は認められなかった。皮下脂肪面積との相関が高く、合併症との有意な相関は得られなかった。糖尿病モデルラットにおける検討で、レプチンとビスファチン分泌は、高血糖やインスリン量の影響を受けなかった。すなわち、これらの血中濃度は体脂肪量・分布を反映するマーカー（レプチンは皮下脂肪量の、ビスファチンは内臓脂肪量の）になり得る可能性がある。

## A. 研究目的

小児においても成人と同様に体脂肪の増加に伴ってアディポサイトカイン分泌変動が生じる<sup>1)</sup>。体内のアディポサイトカインレベルの異常は合併症の発症や進展に関わると考えられる。すなわち、メタボリックシンドローム (MS) を考える上でアディポサイトカインの分泌レベルを知ることは重要であり、MSの対策にも繋がる。また、個々のアディポサイトカインの特徴を知ることが重要であり、我々は、効果的にそれらを指標として用いる必要がある。

今回、アディポサイトカインの中でもレプチンについて検討し、ビスファチン<sup>2)</sup>と比較した。レプチンは一般に皮下脂肪との関連性が高いとされるが、日本人肥満小児において血中レプチンレベルと、皮下脂肪との相関、合併症との関連性については報告がない。一方、ビスファチンは、小児においても内臓脂肪量との関連が高いが<sup>3)</sup>、血糖値やインスリンレベルに影響を受けるか否か明確でない。

今回、これらの点を明らかにし、この2つのアディポサイトカインの血中濃度測定の意義につ

いて研究した。

## B. 研究方法

### 1) 肥満小児での検討

産業医科大学小児科外来通院中の肥満児56名 (男児37名、平均年齢10.5歳、女児19名、平均年齢9.5歳)および非肥満児20名 (男児12名、平均年齢10.4歳、女児8名、平均年齢10.0歳)を対象とした。肥満児の平均肥満度は、男児56.5%、女児48.9%、平均腹囲は、男児86.9cm、女児81.0cmであった。臍高部CTによる内臓脂肪面積は男児75.8cm<sup>2</sup>、女児66.2cm<sup>2</sup>、皮下脂肪面積は男児276.9cm<sup>2</sup>、女児258.2cm<sup>2</sup>であった。すべて男女差は認められなかった。

肥満児の中でMS児の診断は、本研究班の診断基準に従った。

採血は早朝空腹時に行った。血漿中レプチンおよびビスファチン濃度はELISAキットを用いて測定した。各種身体測定値、血液生化学検査値および脂肪面積との関連性を検討した。

## 2) 糖尿病ラットにおける検討

6週齢雌性SDラットにストレプトゾトシン(STZ)を腹腔内投与して1型糖尿病モデルを作製した(STZ群)。STZ投与7日後、STZ群の高血糖を確認後、2群に分け、一方はそのまま飼育し、他方には1日2回のインスリン治療を行った(STZI群)。STZ投与11日後に屠殺し、血清を採取した。血清中ビスファチン、レプチン、アディポネクチン濃度をラット特異的ELISAキットを用いて全ての検体を同時に測定した。

(倫理面への配慮)

臨床検体の取り扱いはインフォームドコンセントを得て行った。

動物実験は産業医科大学動物実験倫理委員会のガイドラインに沿って行った。

## C. 研究結果

### 1. 肥満小児の血中レプチン値

肥満小児の血中レプチン濃度は、非肥満対照群より有意に高値であった。また、今回の対象においては両群ともに男女差は認められなかった(図1)。

血中レプチン値は、年齢( $r=0.300$ )、身長( $r=0.379$ )、体重( $r=0.499$ )、肥満度( $r=0.387$ )、腹囲( $r=0.481$ )、腹囲身長比( $r=0.322$ )と有意な相関を示した。また、CTによる内臓脂肪面積(VAT)および皮下脂肪面積(SAT)と有意な相関が認められた( $r=0.326$ および $r=0.488$ 、図2)。年齢と性別で補正すると、レプチン値とVATとの相関は失われたが、SATとの相関は残った。

血中レプチン値とALT、尿酸、TG、総コレステロール、HDLコレステロール、LDLコレステロール、apoA1、apoA2、apoB、血糖、インスリン、HOMA-R、QUICKIのすべてと有意な相関は認められなかった。

### 2. 肥満小児の血中ビスファチン値

昨年報告<sup>3)</sup>したように、肥満小児の血中ビスファチン値は、対照群より有意に高値であり、両群ともに男女差は認められなかった。血中ビスファチン値は、VATおよびSATと有意な相関を認めた( $r=0.605$ および $r=0.352$ )が、SATとの相関は年齢や性別で補正すると失われた。また、TG値およびインスリン値と有意な相関を認めた。なお、血中ビスファチン値とレプチン値との有意な相関は認められなかった。

本研究班が作成した小児MS診断基準によって、対象肥満児56名中7名がMSと診断された。MS児、非MS児は年齢および肥満の程度は同等であった。MS群のSATは非MS群の1.64倍、VATは1.15倍高値であった。一方、レプチン値は1.92倍、ビスファチン値は1.46倍であり、SATおよびVATの変動を反映する結果であった。

### 3. 糖尿病ラットにおける血中レプチンおよびビスファチン値

平均体重は、非STZ群が199g、STZ群が200g、STZI群が202gと3群間に差が認められなかった。レプチン値もこの3群間で有意差がなく、体脂肪には差がないと考えられた。血糖値はSTZ群のみ437mg/dlと著明に高値であり、STZI群は非STZ群よりむしろ低値であった。STZ群のビスファチン値は非STZ群と同等であった。STZI群のビスファチン値も非STZ群、STZ群と比較して有意差がなかった(図3)。アディポネクチン値は、STZI群のみ非STZ群、STZ群と比較して有意に高値であった。

## D. 考察

前回の検討<sup>3)</sup>と今回の検討から、日本人肥満小児でレプチンおよびビスファチンの血中濃度がそれぞれ皮下脂肪および内臓脂肪と強く関連することが確認された。

レプチンは1994年に肥満ob/obマウスの欠損

遺伝子産物として同定されたアディポサイトカインである。レプチンは主に視床下部に働いて、食欲抑制作用を有するが、肥満者では、いわゆる「レプチン抵抗性」を生じる。血中濃度は小児でも肥満に伴って増加することが知られているが<sup>1)</sup>、これまで、日本人小児において内臓脂肪や皮下脂肪との関連性は明確ではなかった。

また、レプチン受容体は肝臓や骨格筋、脂肪組織など末梢組織にも広範囲に発現している。最近、血圧上昇作用や膵β細胞からのインスリン分泌阻害作用、肝の線維化促進作用などレプチンの直接作用が注目されている。すなわち、高レプチン血症を持続させないことが重要と言える。

一方、ビスファチンには直接のインスリン作用が報告されている<sup>2)</sup>。詳細なメカニズムは不明であるが、糖代謝に関わるとすれば、肥満において単純に内臓脂肪量だけのマーカーとは言えなくなる。今回、1型糖尿病モデルを用いて、高血糖、インスリン不足、高インスリンの状態、ビスファチン分泌が影響を受けるか否かを検証した。その結果、ビスファチンは、高血糖やインスリンレベルによってその血中レベルが変動しないことが明らかとなった。すなわち血中ビスファチンは単純に内臓脂肪蓄積を反映するマーカーと考えられる。

血液で皮下脂肪量、内臓脂肪量が推測できるとすれば非常に有用であり、今後の更なるエビデンスの集積が待たれる。

アディポサイトカインの分泌変動は可逆的である。すなわち、小児期から正しい生活習慣を身に付け、過度に肥満しないこと、アディポサイトカイン分泌変動を持続させないことが、その後のMS、生活習慣病発症予防につながると考えられる。また、今後、小児期から脂肪細胞の代謝異常を早期に発見し、積極的に介入していくことが重要となろう。そのためにはアディポサイトカインの特性を理解し、上手に利用して

いくことが重要と思われる。

## E. 結論

1. 肥満小児で高値となる血中レプチン値は、皮下脂肪レベルを反映する指標であり、合併症との有意な関連性は認められなかった。
2. 血中レプチンおよびビスファチン値は、高血糖やインスリン変動の影響を受けなかった。
3. 肥満小児で高値となる血中ビスファチン値は、内臓脂肪レベルを反映する指標である。

## 文献

- 1) 朝山光太郎、土橋一重：小児肥満とアディポサイトカイン。日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 19：14-21, 2005.
- 2) Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al.: Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*. 307: 426-430, 2005.
- 3) 朝山光太郎、土橋一重、荒木俊介：肥満小児における血中ビスファチンレベル。厚生労働省科学研究費補助金(循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業)「小児期メタボリック症候群の概念・病態・診断基準の確立及び効果的介入に関するコホート研究」主任研究者 大関武彦 平成18年度総合研究報告書 51-54, 2007.

## F. 研究発表

下記の論文、学会にて、本研究の一部を発表した。

1. 論文発表

Araki S, Dobashi K, Yamamoto Y,  
Asayama K, et al; Plasma visfatin concentration as a  
surrogate marker  
for visceral fat accumulation in obese children. *Obesity*, 2008 (印刷中)

2. 学会発表

第26回日本肥満学会 ワークショップ I  
肥満小児における血中ビスファチンレベルと内  
臓脂肪  
第41回小児内分泌学会  
肥満児における血中ビスファチン値と内臓脂肪  
量：レプチン値との比較

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

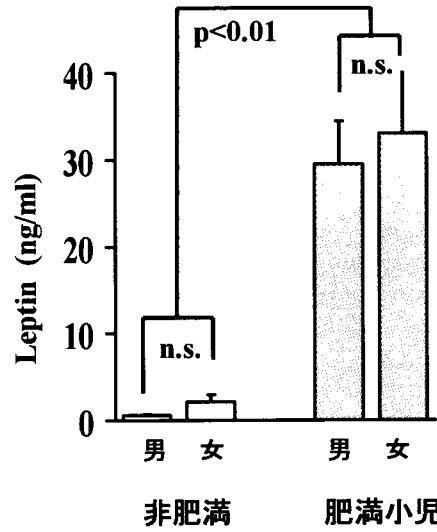


図1 肥満小児の血中レプチン値

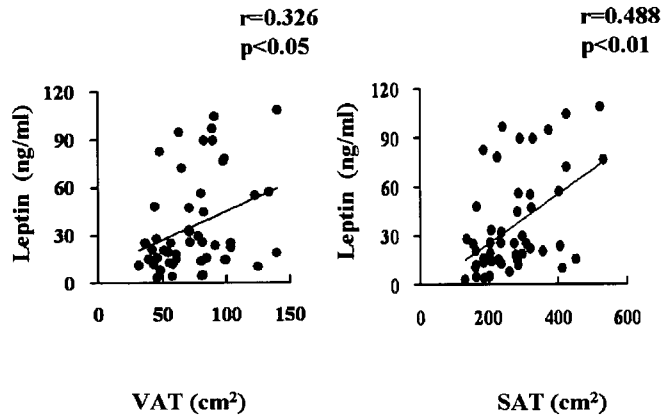


図2 内臓脂肪 (VAT)、皮下脂肪 (SAT) と血中レプチン値

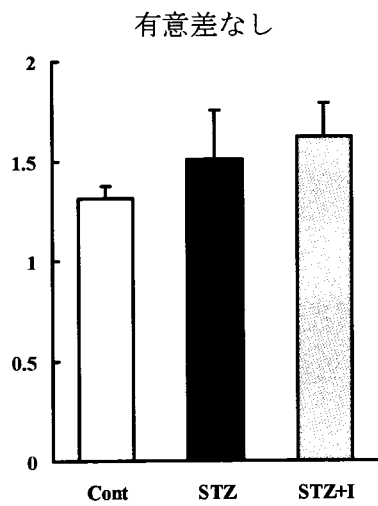


図3 STZ糖尿病ラットの血中ビスファチン値 (ng/ml)



# 小児期メタボリック症候群の概念・病態・診断基準の確立及び 効果的介入に関するコホート研究 ：肥満外来受診者における体脂肪分布、 メタボリックシンドロームと血中グレリンの関係

杉原 茂孝、菅原 久江、松岡 尚史  
東京女子医科大学東医療センター小児科

## 研究要旨

グレリンは主に胃から分泌される摂食亢進ペプチドであり、肥満に伴い減少する。私どもは以前、肥満小児の検討で血中グレリン値がインスリン抵抗性と負の相関を示すことを報告した (Diabetes, 51:3408, 2002)。今回、グレリンと体脂肪分布、特に内臓脂肪蓄積、メタボリックシンドロームとの関係を検討した。

グレリンとアディポネクチンは、内臓脂肪面積 (VAT)、皮下脂肪面積 (SAT)、総体脂肪量 (TFV) と有意な負の相関を示し、体脂肪率 (%FAT) とは相関を示さなかった。レプチンは SAT, TVF, %FAT と強い正の相関を示した。グレリンはインスリン抵抗性の指標 (IRI, HOMA-R, QUICKI) と有意な相関を示し、その関連はレプチンやアディポネクチンよりも強かった。グレリン値は小児メタボリックシンドロームの陽性項目数とともに低下傾向を示し、項目数と負の相関を示した。

血中グレリンは、肥満小児において、全身の総脂肪量および内臓脂肪量の増加、インスリン抵抗性の増大、メタボリックシンドロームへの進行とともに低値となることが示唆された。また、グレリンはレプチンやアディポネクチンよりもメタボリックシンドロームとの関連が強いことが示唆された。

## A. 研究目的

グレリンは主に胃から分泌される摂食亢進ペプチドであり、肥満に伴い減少する。私どもは以前、肥満小児の検討で血中グレリン値がインスリン抵抗性と負の相関を示すこと (Diabetes, 51:3408, 2002)、非肥満小児でインスリンの静注により一過性に低下すること (Horm Res, 64: 274, 2005) を報告した。

グレリンは、視床下部でレプチンと拮抗し、摂食を促進、交感神経系を抑制、熱産生を抑制することが知られている。また、グレリンは、膵からのインスリン分泌抑制、グルカゴン分泌促進、成長ホルモンやコルチゾールの分泌促進などを介して、インスリンによるブドウ糖代謝を

抑制することが報告されている。一方、グレリンは迷走神経を介して、血糖やトリグリセリド低下、グリコーゲン合成促進に関与することも報告されており、不明な点が多い。

そこで今回、肥満小児を対象として、グレリン、レプチン、アディポネクチンと体脂肪分布、特に内臓脂肪蓄積、およびメタボリックシンドロームとの関係を検討した。

## B. 研究方法

対象は、男子43例 (6-15歳、肥満度11.0~140.4%)、女子20例 (7-15歳、肥満度13.3~107.6%)。

早朝空腹時に採血し、血糖、中性脂肪、HDL-

C, インスリン (IRI), グレリン (RIA specific for the C-terminal portion), レプチン (Human Leptin RIA, Linco Research Inc., St. Charles, MO), アディポネクチン (イライザキット, 大塚製薬)などを測定した。

CTスキャンにより内臓脂肪面積 (VAT), 皮下脂肪面積 (SAT)を計測し, DXAにより総体脂肪量 (TFV), 体脂肪率 (%FAT)を計測した。

検査の内容について, 対象の肥満小児, および保護者に説明を行い, 同意を得た。

## C. 研究結果

### 1. 体脂肪分布とグレリン, レプチン, アディポネクチンの関係

図1に肥満小児におけるVATとSATの関係を示す。男子, 女子ともに両者は有意な正相関を示した (男子 $r=0.697$ , 女子 $r=0.440$ )。VATとSATについては女子の方がややばらつきが大きかった。

グレリンは, VAT ( $r=-0.337, p<0.01$ ), SAT ( $r=-0.288, p<0.05$ ), TFV ( $r=-0.378, p<0.01$ )と有意な負の相関をし, %FATとは相関を示さなかった (表1, 図2)。アディポネクチンも同様に, VAT ( $r=-0.301, p<0.05$ ), SAT ( $r=-0.255, p<0.05$ ), TFV ( $r=-0.350, p<0.01$ )と有意な負の相関をし, %FATとは相関を示さなかった。一方, レプチンはSAT ( $r=0.519, p<0.001$ ), TVF ( $r=0.571, p<0.001$ ), %FAT ( $r=0.756, p<0.001$ )と強い正の相関を示した (表1)。

### 2. インスリン抵抗性とグレリン, レプチン, アディポネクチンの関係

表2に示すようにグレリンはIRI ( $r=-0.328, p<0.01$ ), HOMA-R ( $r=-0.312, p<0.05$ )と負の相関を示し, QUICKI ( $r=0.290, p<0.05$ )と有意な正の相関を示した。アディポネクチンは, QUICKI ( $r=0.270, p<0.05$ )とのみ有意な正の相関を示した。レプチンは, 逆にIRI ( $r=0.257, p<0.05$ )と正の相関を示し, QUICKI ( $r=-0.305,$

$p<0.05$ )と有意な負の相関を示した。3者とも空腹時血糖値との相関はなかった。即ち, グレリンはインスリン抵抗性の指標と有意な相関を示し, その関連はレプチンやアディポネクチンよりも強かった。

### 3. 肥満小児における腹囲, 脂質代謝異常, 高血圧, 耐糖能異常の項目数 (0~4個)と脂肪分布の関係

メタボリックシンドロームの判定項目として, 腹囲 (80 cm以上), 脂質代謝異常 (TG 120 mg/dl以上, HDL-C 40 mg/dl未満), 高血圧 (125/70以上), 耐糖能異常 (空腹時血糖 100 mg/dl以上)の4項目を採用し, その陽性項目数と脂肪分布との関係をSpearmanの順位相関係数 ( $r_s$ )を用いて検討した (表3)。

VAT ( $r_s=0.521, p<0.001$ ), SAT ( $r_s=0.633, p<0.001$ ), およびTBF ( $r_s=0.536, p<0.001$ )は, 項目数と有意な正相関を示したが, %FATは関連がなかった。

### 4. 腹囲, 脂質代謝異常, 高血圧, 耐糖能異常の項目数 (0~4個)とグレリン, レプチン, アディポネクチンの関係

メタボリックシンドロームの判定項目の陽性個数とグレリン, レプチン, アディポネクチンの関係をSpearmanの順位相関係数 ( $r_s$ )を用いて検討した (表4)。

グレリン値は陽性項目数とともに低下傾向を示し, 項目数と負の相関 ( $r_s=-0.334, p<0.01$ )を示した (表4, 図3)。アディポネクチンも項目数と負の相関 ( $r_s=-0.244, p<0.05$ )を示したがレプチンは有意な相関を示さなかった。

## D. 考察

グレリンは, 28個のアミノ酸からなるペプチドホルモンである。3番目のセリンがオクタノイル化修飾をうける特徴的な構造をもっている。このオクタノイル化によりグレリンは活性型となり, 生理活性を示す。オクタノイル修飾がつ

かない不活性型グレリンをデスアシルグレリンと呼び、血中では大部分がこの型である。今回は、デスアシルグレリンの早朝空腹時血中濃度を測定した。

グレリンは主に胃粘膜の内分泌細胞から分泌され、視床下部で少なくとも一部はニューロペプチド Y (NPY) を介して、摂食促進、エネルギー消費低下を引き起こす。一方、アディポサイトカインの一つであるレプチンは、脂肪組織から分泌され、視床下部を介して、摂食抑制およびエネルギー消費増加作用をもつことが知られている。グレリンは、レプチンと視床下部で拮抗し、摂食やエネルギー代謝の面でレプチンと逆の作用を引き起こす。

Haqq らは、Prader-Willi 症候群 (PWS) でない小児では早朝空腹時のグレリン値が、年齢、インスリン、BMI と負の相関を示したのに対し、PWS の患児では早朝空腹時のグレリン値は、健全な非肥満小児と同レベルであって、肥満小児の3-4倍高値であることを見いだした。この結果から、PWS の児では高いグレリン値によって食欲が抑えられなくなっているのではないかと推測している。

私どもは、以前、グレリンは単に体重増加、皮下脂肪の増加によって減少するのではなく、インスリン抵抗性が強い状態でグレリンの産生が抑制されることが示唆されると報告した。

今回の検討でも、グレリンとアディポネクチンは、VAT, SAT, TFV と有意な負の相関をし、%FAT とは相関を示さなかった。

一方、レプチンは SAT, TVF, %FAT と強い正相関を示し、皮下脂肪蓄積との強い関連が示唆された。

また、グレリンはインスリン抵抗性の指標 (IRI, HOMA-R, QUICKI) と有意な相関を示し、その関連はレプチンやアディポネクチンよりも強かった。

さらに、グレリン値は小児メタボリックシンドロームの陽性項目数とともに低下傾向を示し、項目数と負の相関を示した。アディポネクチンも項目数と負の相関を示したが、レプチンは有意な相関を示さなかった。即ち、グレリンはレプチンやアディポネクチンよりもメタボリックシンドロームとの関連が強いことが示唆された。グレリンは、メタボを引き起こす悪者なのか？そして、メタボリックシンドロームの状態では、生体のホメオスタシス、ネガティブフィードバックによって、低下しているのか？

グレリンは、膵からのインスリン分泌抑制、グルカゴン分泌促進、成長ホルモンやコルチゾールの分泌促進などを介して、インスリンによるブドウ糖代謝を抑制することが報告されている。

グレリンノックアウトマウスでは離乳後早期の高脂肪食負加による肥満誘導に抵抗性を示した。このマウスも20~30週の成熟期では、高脂肪食負加で太ってしまうことから、離乳後早期の摂食にはグレリンシグナルが重要であるが、その後様々な代償機構が発達してしまうと考えられている。グレリンレセプターノックアウトマウスでも離乳後早期の高脂肪食負加による肥満誘導に抵抗性を示したと報告されている。

一方、グレリンは迷走神経を介して、血糖やトリグリセリド低下、グリコーゲン合成促進に関与することも報告されている。

幼児期、小児期のグレリン分泌が、将来の肥満やメタボリックシンドロームの発症にどのように関与するのか？今後の研究課題であろう。

幼年期、小児期のグレリン分泌が、将来の肥満やメタボリックシンドロームの発症にどのように関与するのか？今後の研究課題であろう。

## E. 結論

血中グレリンは、肥満小児において、全身の総脂肪量および内臓脂肪量の増加、インスリン抵抗性の増大と負の相関を示した。また、メタボリックシンドロームへの進行とともに低値となることが示唆された。

グレリンのこれらの特徴は、レプチンやアディポネクチンよりも強い傾向があった。

F. 研究発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

該当なし

表1. 体脂肪分布と血漿グレリン、レプチン、アディポネクチンの関係

	VAT	SAT	TBF	%FAT
Ghrelin	-0.337*	-0.288*	-0.378**	-0.138
Leptin	0.265*	0.519	0.571	0.756***
Adiponectin	-0.301*	-0.255*	-0.350**	-0.044

男子43人(6-15歳), 女子20人(7-15歳) 合計63人の肥満外来受診者

\*P<0.05, \*\*P<0.01, \*\*\*P<0.001

表2. インスリン抵抗性とグレリンの関係

	IRI	HOMA-R	QUICKI	FBS
Ghrelin	-0.328**	-0.312*	0.290*	-0.188
Leptin	0.253*	0.208	-0.305*	-0.045
Adiponectin	-0.187	-0.151	0.270	-0.115

43 male, 6-15 years of age, 20 female 7-15 years of age

\*P<0.05, \*\*P<0.01

表3. 肥満小児における腹囲, 脂質代謝異常, 高血圧, 耐糖能異常の項目数(0~4個)と脂肪分布の関係

	Spearmanの順位相関係数(rs)	P
VAT	0.521	<0.001
SAT	0.633	<0.001
TBF	0.536	<0.001
%FAT	0.061	NS

表4. 肥満小児における腹囲, 脂質代謝異常, 高血圧, 耐糖能異常の項目数(0~4個)とグレリン, レプチン, アディポネクチンの関係

	Spearmanの順位相関係数(rs)	P
Ghrelin	-0.334	<0.01
Leptin	0.137	NS
Adiponectin	-0.244	<0.05

0

63 subjects, 6-15 years of age

項目: 腹囲(80cm上), 脂質代謝異常(TG120以上, HDL-C40未満), 血圧(125/70以上), 耐糖能異常(FBS100以上)

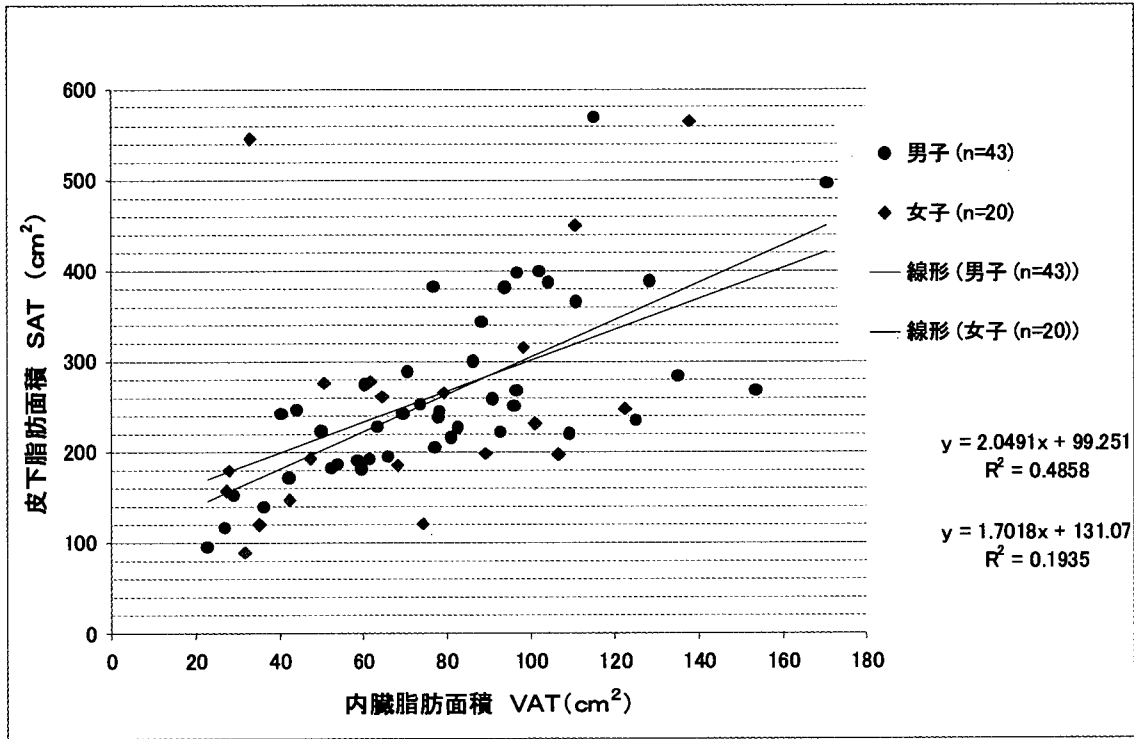


図1 肥満小児における内蔵脂肪面積と皮下脂肪面積の関係

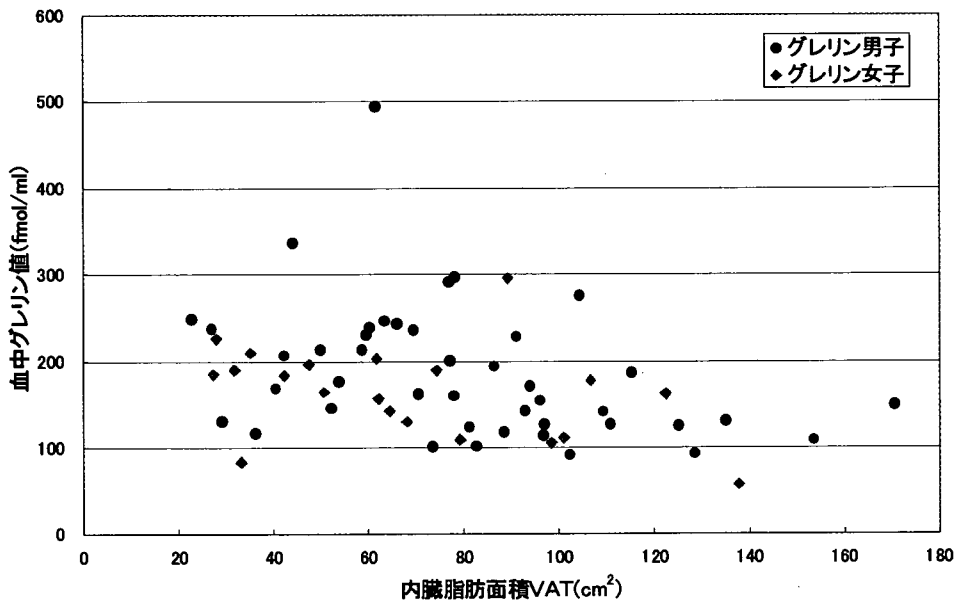


図2 内蔵脂肪面積と血中グリセリン

# 小児期メタボリックシンドロームの頻度、肥満発症に関わるサイトカインの関与に関する研究

吉永 正夫

国立病院機構鹿児島医療センター小児科

## 研究要旨

【目的】鹿児島市生活習慣病検診または本研究班のコホートスタディを受診した小学生で、1) メタボリックシンドロームの頻度、2) 心血管危険因子総数の検討、3) アディポサイトカイン値、摂食促進/抑制ペプチド、炎症性サイトカインとの関係を検討し、小児期におけるメタボリック症候群の病態を解明すること。

【対象と方法】2006年鹿児島市生活習慣病予防検診を受診した肥満小学生229人と2007年本研究班のコホートスタディを受診したボランティア小学生92人。小学生のメタボリックシンドロームは本研究班の診断基準に従って診断した。アディポカインとしてアディポネクチン、レプチン、グレリン、高感度CRP、レジスチンを測定した。正規分布しないものはLog変換した。心血管危険因子総数またはメタボリックシンドロームの有無を従属変数、年齢、性、5種のアディポカイン値を独立変数として回帰分析を行なった。

【結果・考察】メタボリックシンドロームの頻度は非肥満児童2.8% (3/109)、肥満児童7.1% (15/212)であった。レプチン高値、アディポネクチン低値は心血管危険因子の集簇を予測する独立した因子であり、レプチン低値はメタボリックシンドロームの存在を予測する単一の因子であった。レプチン値とアディポネクチン値は心血管危険因子が0個から1個に増加する時に著明に増加または減少していた。小児期からのメタボリックシンドロームの一次、二次予防が重要であると考えられた。

## A. 研究目的

小児期においては胎児期、幼児期後半、思春期が肥満になる時期と考えられてきた<sup>1)</sup>。最近、小学生時代も肥満発症時期の一つになっていることが報告されている<sup>2)</sup>。また軽度肥満からメタボリックシンドロームを形成する因子の悪化が報告されている<sup>3)</sup>。

そこで、鹿児島市生活習慣病検診または本研究班のコホートスタディを受診した小学生で、

- 1) メタボリックシンドロームの頻度、
- 2) 心血管危険因子総数、
- 3) アディポサイトカイン値、摂食促進/抑制ペプチド、炎症性サイトカインとの関係、

を検討し、小児期におけるメタボリック症候群の病態を解明する目的で研究を行った。

## B. 研究方法

### 【対象】

2006年鹿児島市医師会主催の生活習慣病予防検診を受診した肥満小学生229人および2007年本研究班のコホートスタディを受診したボランティア小学生92人を対象とした

### 【心血管危険因子の定義】

心血管危険因子として下記のものを検討した。個々の心血管危険因子およびメタボリックシンドロームの定義は本研究班の定義に従った。

## 1. 個々の心血管危険因子の定義

- (1) 内臓肥満（腹囲の増加）
  - ・腹囲 75 cm 以上 and/or 腹囲/身長比 0.5 以上
- (2) 血清脂質；中性脂肪  $\geq 120$  mg/dl  
and/or HDL  $\geq$  コレステロール  $< 40$  mg/dl
- (3) 血圧；収縮期  $\geq 125$  mmHg and/or  
拡張期  $\geq 70$  mmHg
- (4) 空腹時血糖  $\geq 100$  mg/dl

## 2. メタボリックシンドロームの定義

内臓肥満があり、他の3個の危険因子のうち、2個以上有する状態。

## 3. 肥満の定義

1990年発行の文部省統計調査報告書から6～12歳の男女別に Body Mass Index を計算し、95パーセンタイル値以上を肥満とした。

### 【検討したアディポカイン】

アディポネクチン、レプチン、レジスチンを摂食関連物質としてデアシルグレリン（非活性型）、炎症マーカーとして高感度CRP（hs-CRP）を測定した。

### 【統計学的解析】

正規分布しない値はLog変換した。心血管危険因子総数あるいはメタボリックシンドロームの有無を従属変数、年齢、性、5種のアディポカイン値を独立変数として重回帰分析あるいはロジスティック回帰分析を行なった。

### （倫理面への配慮）

鹿児島市生活習慣病予防検診は小学生の肥満児童（肥満度35%以上）を対象に文面を通じて家族に案内があり、家族が希望した時のみ家族はかかりつけ医を受診するシステムになっている。5種のサイトカインの検査については文面にて説明が行われ、検査に同意した家族の児童のみが検査対象になっている。ボランティアによるメタボリックシンドローム検診においても、

文面にて説明が行われ、検査に同意した家族の児童のみが検査対象になっている。

本研究は分担研究者の所属する国立病院機構鹿児島医療センターの倫理審査委員会で承認を得ている。

## C. 結果

### 【メタボリックシンドロームの頻度】

メタボリックシンドロームの頻度は非肥満児童で2.8%（3/109）、肥満児童7.1%（15/212）であった。

### 【心血管危険因子総数の増加、メタボリックシンドロームの存在の予測因子】

心血管危険因子総数は男児に有意に多かった（男児  $1.3 \pm 0.8$ 、女児  $1.0 \pm 0.8$ 、 $p < 0.01$ ）。レプチン高値、アディポネクチン低値は心血管危険因子集簇を予測する独立した因子であった（表1）。レプチン低値はメタボリックシンドロームの存在を予測する単一の因子であった（表2）。レプチン値は心血管危険因子が0個から1個に増加する時に著明に増加していた（それぞれ  $3.2 \pm 2.2$ 、 $14.7 \pm 8.5$ 、 $p < 0.0001$ ）。アディポネクチン値は反対に著明に低下していた（それぞれ  $12.0 \pm 3.9$ 、 $9.9 \pm 3.5$ 、 $p = 0.0001$ ）。

## D. 考察

肥満の有無やメタボリックシンドロームの有無でのアディポカイン値は数多く検討されている。それらの中ではアディポネクチン低値が肥満の有無やメタボリックシンドロームの有無の独立した予測因子と発表されている<sup>4,5)</sup>。

今回の検討ではレプチン高値とアディポネクチン低値が心血管危険因子総数の増加を予測する独立した因子であった。メタボリックシンドロームの有無に関してはレプチン高値のみが独立した予測因子であった。従来の結果と本研究での結果の相違は健常児を含めて検討したからと考えられる。肥満になるとレプチン値は急に

増加するため、肥満者だけ、あるいはメタボリックシンドロームを持つ者だけを対象にすると、レプチンの影響がなくなっていると考えられた。

レプチン値、アディポネクチン値は心血管危険因子数が0個から1個に増加する時に著明に増加または減少していた。アジア系民族、特に日本人は欧米人に比し、同じBMI値でも優位に心血管危険因子を合併しやすいとされている。今回の研究は小児においても軽度の異常から心血管危険因子を合併しやすいことを証明している。

#### E. 結論

小児期からのメタボリックシンドロームの一次、二次予防が重要であると考えられた。

#### (文献)

1. Dietz WH. Critical periods in childhood for development of obesity. **Am J Clin Nutr.** 1994;59:955-9.
2. Yoshinaga M, et al. Rapid increase in the prevalence of obesity in elementary school children. **Int J Obes** 2004 ;28:494-9.
3. Yoshinaga M, et al. Emergence of cardiovascular risk factors from mild obesity in Japanese elementary school children. **Diabetes Care** 2006;29: 1408-1410.
4. Gilardini L, McTernan PG, Girola A, da Silva NF, Alberti L, Kumar S, et al. Adiponectin is a candidate marker of metabolic syndrome in obese children and adolescents. **Atherosclerosis** 2006;189:401-7.
5. Liu J, Young TK, Zinman B, Harris SB, Connelly PW, Hanley AJ. Lifestyle variables, non-traditional cardiovascular risk factors, and the metabolic syndrome in an Aboriginal Canadian population. **Obesity** 2006;14:500-8.
6. **F. 研究発表**
  1. Ishiwada N, Niwa K, Tateno S, Yoshinaga M, Terai M, Nakazawa M. Pneumococcal endocarditis in children: a nationwide survey in Japan. **Int J Cardiol.** 2008; 123 (3):298-301
  2. Yoshinaga M, Niwa K, Niwa A, Ishiwada N, Takahashi H, Echigo S, Nakazawa M. Risk Factors for In-hospital Mortality during Infective Endocarditis in Patients with Congenital Heart Disease. **Am J Cardiol**, 2008; 101 (1):114 –118
  3. Baba R, Koketsu M, Nagashima M, Inasaka H, Yoshinaga M, Yokota M. Adolescent obesity adversely affects blood pressure and resting heart rate. **Circ J**, 2007 May;71:722-726
  4. Horigome H, Iwashita H, Yoshinaga M, Shimizu W. Magnetocardiographic demonstration of torsade de pointes in a fetus with congenital long QT syndrome. **J Cardiovasc Electrophysiol**, 2007 Nov 21; [Epub ahead of print]
  5. Haruna Y, Kobori A, Makiyama T, Yoshida H, Doi T, Tsuji K, Ono S, Shinizu W, Inoue T, Murakami T, Tsuboi N, Yamanouchi H, Ushinohama H, Nakamura Y, Yoshinaga M, Horigome H, Aizawa Y, Kita T, Horie M. Genotype-phenotype correlation of KCNJ2 mutations in Japanese patients with Anderson-Tawil Syndrome. **Hum Mutat**, 2007;28:208.
  6. Yoshinaga M, Ichiki T, Tanaka Y, Horigome H, Takahashi H, Kashima K. Association between economic growth and the development of obesity in Japanese children and adolescents. (In submission)



7. Yoshinaga M, Sameshima K, Tanaka Y, Wada A, Hashiguchi J, Tahara H, Kono Y. Adipokines predictive of the accumulation of cardiovascular risk factors or the presence of metabolic syndrome in elementary school children. (In submission)

8. Yoshinaga M, Sameshima K, Tanaka Y, Arata M, Wada A, Hashiguchi J, Ichiki T. Association between the number of cardiovascular risk factors and each risk factor level in children. (In submission)

表1 心血管危険因子集簇を予測するアディポカイン値 (投稿中のものを改編)

	Regression coefficient	Standard error	t value	p value
年齢	- 0.007	0.024	- 0.28	0.78
性	- 0.153	0.074	- 2.07	0.04
アディポネクチン	- 0.031	0.011	- 2.77	0.006
Ln (レプチン)	0.507	0.050	10.2	< 0.0001
Ln (グレリン)	0.034	0.036	0.95	0.34
Ln (hs-CRP)	0.046	0.034	1.35	0.18
Ln (レジスチン)	0.056	0.071	0.79	0.43

略語: hs-CRP, 高感度 CRP

表2 メタボリックシンドローム存在を予測するアディポカイン値 (投稿中のものを改編)

	t value	p value	Odds ratio	95% CI
年齢	- 0.90	0.37	0.85	0.60 – 1.21
性	- 0.47	0.64	0.77	0.26 – 2.31
アディポネクチン	- 1.32	0.19	0.89	0.75 – 1.06
Ln (レプチン)	2.93	0.003	4.78	1.68 – 13.6
Ln (グレリン)	0.96	0.34	1.28	0.78 – 2.10
Ln (hs-CRP)	- 1.46	2.14	0.69	0.42 – 1.13
Ln (レジスチン)	1.84	0.07	2.67	0.94 – 7.59

略語: 95% CI, 95% 信頼限界; hs-CRP, 高感度 C-reactive protein.

# 乳児期の栄養とアディポサイトカイン、血清コレステロール 身体発育に関する検討 － 生後12ヵ月までの乳汁栄養法との関連性－

板橋 家頭夫

昭和大学医学部小児科教授

## 研究要旨

[背景] 近年の疫学調査により、母乳栄養児は人工栄養児に比べ成人期のメタボリックシンドローム (MS) のリスクが低いことが指摘されている。したがって、母乳栄養がMS予防の有効な手段となりうる可能性がある。[目的] 乳児期における乳汁栄養法と血清アディポネクチン (Ad)、レプチン (Lep)、総コレステロール (TC)、LDLコレステロール (LDLc)、身体計測値相互の関連性を検討する。[対象と方法] 在胎35週以上で出生した合併症のない appropriate for gestational age 児44名を対象に、出生時、生後6ヵ月、12ヵ月まで縦断的に身体計測および血清Ad、Lep、TC、LDLcの測定を行った。44名を生後12ヵ月までの栄養法によってA群 (生後12ヵ月まで完全母乳17名)、B群 (生後6ヵ月以上母乳が与えられており12ヵ月時点では人工あるいは混合栄養16名)、C群 (母乳が与えられた期間は生後6ヵ月未満で12ヵ月時点では人工栄養11名) に分け検討した。[結果] ①生後12ヵ月時点の血清TCは、C群に比べA群、B群が有意に高値であった。身体計測値や血清Ad、Lepは3群間で有意な差は認められなかった。②母乳が与えられた期間と生後12ヵ月時点の血清TC、LDLcは有意な正の相関を認めた。③生後12ヵ月時点の血清Ad値は乳汁栄養や身体計測値の影響を受けず、むしろ臍帯血レベルと強い正の相関があった。一方、血清Lepは生後12ヵ月時点の身体計測値と正の相関があった。[結論] これらの対象の長期フォローが必要であるが、生後12ヵ月の時点で完全母乳ではなくとも、6ヵ月以上母乳が与えられるならば、血清コレステロールが高値をとることが示され、これが栄養学的プログラミングを介して将来のメタボリックシンドロームの予防につながる可能性が期待される。また、臍帯血アディポネクチン値がいつまで影響し、またそれがメタボリックシンドローム発症に関与するのかについても今後の検討が必要である。

## A. 研究の背景および目的

成人では、血清総コレステロール (TC) や low-density lipoprotein コレステロール (LDLc) の増加は、冠動脈疾患のリスク因子に挙げられている。近年、出生後早期のコレステロール摂取がコレステロール代謝のプログラミングを介して成人期の脂質代謝異常や冠動脈疾患のリスクに影響するのではないかと考えられている<sup>[1-2]</sup>。この端緒となったのが Reiser らの研究で、彼らは

ラットを用いた動物実験において、乳汁中のコレステロール含有量と成人期の血清コレステロールが負の相関関係にあることを報告した<sup>[3]</sup>。

人工乳には40mg/L程度のコレステロールが含まれているが、ヒト母乳では個人差があるものの約3倍程度の110mg/Lのコレステロール含有量である<sup>[4]</sup>。乳児期に母乳であった成人では、人工栄養であった場合に比べて血清TCやLDLcが低値であることがメタアナリシスで明

らかにされており<sup>[5]</sup>、ヒトにおいても新生児・乳児期のコレステロール摂取の多寡によってコレステロール代謝がプログラミングされる可能性がある。その他のメタアナリシスにおいても、母乳栄養児では人工栄養児に比べて、将来、インスリン抵抗性を獲得しにくい<sup>[6]</sup>、肥満のリスクが低い<sup>[7]</sup>、血圧が低い<sup>[8]</sup>などの報告がある。したがって、母乳栄養がメタボリックシンドローム (MS) に対する予防策の一つとして期待されている。

成人や年長児のMSの本態は、肥満に伴う内臓脂肪増加によりアディポネクチン (Ad) の産生が低下し、それがインスリン抵抗性の獲得や脂質代謝異常、高血圧につながると考えられている<sup>[9]</sup>。また、肥満によってレプチン (Lep) 抵抗性が惹起される。しかしながら、乳児期早期のAdやLepがどのような推移をとるのか、とくに母乳栄養と人工栄養でMSのリスクに差があるとすれば、乳児期にどのような動向を示すのか、アディポサイトカインと関連して血清TCやLDLcにも変化があるのか、など不明な点が多い以上の背景をもとに、本研究では、在胎35週以上で、かつ appropriate for gestational age (AGA) で出生した生後12カ月の健康な乳児を対象に、乳汁の種類が身体発育値や血清Ad、Lep、TC、LDLcにどのような影響を与えるのかについて検討した。

## B. 研究方法

### 1) 対象

帯広市慶愛病院 (産科一次施設) において対象をリクルートした。予め両親学級において出産前に本研究の意図を説明し、インフォームドコンセントを得た。生後12ヵ月までフォローできた在胎35週以上の合併症のない乳児は44名であった。これらの児には、生後6、12ヵ月時点で来院してもらい、身体計測や診察、採血を行うとともに、乳汁栄養法や離乳食の摂取状況につ

いても問診を行った。

対象の44名は生後12ヵ月時点の乳汁栄養法をもとに、A群 (生後12ヵ月まで完全母乳の17名)、B群 (生後6ヵ月以上母乳が与えられており12ヵ月時点では人工あるいは混合栄養の16名)、C群 (母乳が与えられた期間は生後6ヵ月未満で12ヵ月時点では人工栄養の11名) に分け、以下の項目について検討した。

### 2) 検討項目

#### a. 身体計測

出生時、および生後12ヵ月時点の体重や身長などの一般的な身体計測は、熟練した看護師によって実施された。これら以外の身体計測 (上腕周囲長、肩甲骨皮下脂肪厚、上腕三頭筋皮下脂肪厚) は、アボット社製栄養アセスメントキット (プラスチック製巻尺および皮下脂肪厚測定用キャリパー) を用い、研究者 (板橋) が全例を測定した。

#### b. 血清アディポサイトカイン測定

血清AdおよびLep、TC、LDLcの測定にあたっては、出生時には臍帯静脈、生後6、12ヵ月時には正肘静脈から静脈血を採取、遠心分離後血清を $-40^{\circ}\text{C}$ で冷凍保存し測定に供した。生後6、12ヵ月時の採血は、原則として授乳後2~3時間以上を経て行った。血清Adは市販のキット (第一化学、東京) によるELISA法で、血清LepはLinco社製キットを用いてRIA法にて測定した。

### 3) 統計学的解析

測定された結果は平均 $\pm$ SDで表した。A~C群の3群間の比較は、Kruskal-Wallis検定を行い、群間の比較にはpost-hoc testを行った。臍帯血、生後6ヵ月、12ヵ月のTC、LDLc、Ad、Lepの縦断的推移の検討にはFriedman検定を用いた。母乳投与期間と生後12ヵ月時点のAd、Lep、TC、LDLcとの関連性、および臍帯血アディポサイトカインと生後6、12ヵ月の血清アディポサイトカインとの関連性についてはPerson correlation coefficientを求めた。生後12ヵ月時点の血清Ad、

Lep、TC、LDLcそれぞれに関与する因子を求め  
るために、これらを従属変数とし、在胎期間や  
出生体重、性別、母乳投与期間、生後12ヵ月  
時に得られた測定値（体重、BMI、上腕周囲長、  
上腕三頭筋皮下脂肪厚、肩甲骨下部皮下脂肪厚）  
を独立変数として重回帰分析を行った。統計学  
的解析は、 $p<0.05$ をもって有意差ありと判定した。

## C. 結果

### 1) 3群間の臨床的背景

A～C群の間で、在胎期間や出生体重、性別、  
生後12ヵ月時点の体重、BMI、離乳食の摂取状  
況に有意な差はなかった。

### 2) 生後12ヵ月時の検査値

血清TC、LDLcともに3群間で有意に差が認  
められ、血清TCはC群に比較してA、B群で  
有意に高値であった（post-hoc test  $p<0.05$ ）。LDLc  
はC群に比較してA群が有意に高値であった。  
Ad、Lep、皮下脂肪厚、上腕周囲長には3群間  
で差を認めなかった（表1）。

3) 母乳投与期間と生後12ヵ月時の血清ア  
ディポサイトカイン、コレステロールの関係（図1、  
2）

母乳投与期間と生後12ヵ月時点のTCおよび  
LDLcとは有意な正の相関を認めたが、Ad、Lep  
とは相関がなかった。

4) 生後12ヵ月時のアディポネクチン、レ  
プチン、TC、LDLc関連要因

重回帰分析によって生後12ヵ月時のTCには  
母乳投与期間（ $\beta=0.392$ ,  $p=0.015$ ）が、LDLc  
にも母乳投与期間（ $\beta=0.480$ ,  $p=0.003$ ）が有意な影  
響を与える要因であることが示された。また、血  
清Lepには生後12ヵ月時の体重が有意な関連要  
因であった（ $\beta=-0.603$ ,  $p=0.032$ ）。血清Adに  
関連する要因は認められなかった。

5) 臍帯血アディポサイトカインおよびコレ  
ステロールと生後6、12ヵ月時の関連

臍帯血Adは、生後6、12ヵ月時のAdと有意な

正の相関を認め、それぞれの相関係数は $r=0.569$   
（ $p<0.001$ ）、 $r=0.607$ （ $p<0.001$ ）であった（図3）。  
在胎期間や出生体重、性、生後12ヵ月時の体重、  
乳汁栄養によって調整した重回帰分析では、  
 $\beta=0.705$ （ $p<0.001$ ）であった。一方、臍帯血Lep  
と生後6、12ヵ月時のLepには相関がなかった。

また、臍帯血TCおよびLDLcともに生後6、  
12ヵ月時のTC、LDLcと有意な相関はなかった。  
6) 血清アディポサイトカインおよびコレステ  
ロールの推移

3群のAdの臍帯血、生後6ヵ月、生後12ヵ月  
における推移は図4のごとくで、有意な変化を示  
し、生後12ヵ月時の値は臍帯血、生後6ヵ月時に  
比べ有意に低下していた（各群ともに $p<0.001$ ）。  
また、臍帯血、生後6、12ヵ月で3群間の差は認  
められなかった。

3群のLepの臍帯血、生後6ヵ月、生後12ヵ月  
における推移は図5のごとくで、Adと同様に有  
意な変化を示し、生後12ヵ月時の値は臍帯血と  
は有意な差を認めなかったが、生後6ヵ月時と比  
較すると有意に低下していた（各群ともに  
 $p<0.001$ ）。

血清TCおよびLDLcは、臍帯血で3群間に差  
はなかった。3群とも臍帯血が生後6、12ヵ月  
時に比べ有意に低値であった（ともに $p<0.001$ ）。  
生後6ヵ月時点では3群の差は認められなかった  
（生後12ヵ月時点の比較は表1を参照）。

## D. 考案

今回の検討から、生後12ヵ月時点で混合栄養  
や人工栄養であっても、出生から6ヵ月以上母乳  
が与えられていれば、6ヵ月未満しか母乳が与え  
られず人工栄養となっている児に比べて、生後  
12ヵ月時点の血清TCが有意に高いことが示され  
た。この結果により、少なくとも6ヵ月以上母乳  
が投与されていれば、生後12ヵ月時点で血清コ  
レステロールを高く維持できる可能性が示唆さ  
れた。また、生後12ヵ月母乳栄養であれば、生