

Risk factors and prediction for pediatric obesity: current status and future perspectives

小児肥満の危険因子と予測：現状と将来の展望

美辺詩織^{1,2*}, 須藤洋一^{1,2}, 山崎弥生^{1,2}, 小巻翔平^{1,2}, 中尾元基¹, 大桃秀樹^{1,2}, 長谷川豊^{1,3}, 石垣泰^{3,4}, 丹野高三^{4,5}, 佐々木真理^{4,6}, 清水厚志^{1,2}

- 1, 岩手医科大学 災害復興事業本部 いわて東北メディカル・メガバンク機構 生体情報解析部門
- 2, 岩手医科大学 医歯薬総合研究所 生体情報解析部門
- 3, 岩手医科大学 医学部 内科学講座 糖尿病・代謝・内分泌内科分野
- 4, 岩手医科大学 災害復興事業本部 いわて東北メディカル・メガバンク機構
- 5, 岩手医科大学 医学部 衛生学公衆衛生学講座
- 6, 岩手医科大学 医歯薬総合研究所 超高磁場 MRI 診断・病態研究部門

*, 責任著者

【本総説のポイント】

- 世界的に増加する小児肥満の現状とそのリスク要因、発症前からの予測法について、これまでの研究動向と今後の展開について総括しました。
- 子どもの肥満は、親の生活習慣や生育環境の影響を強く受けます。本総説では、個人ではなく家族全体でリスク要因を評価し、介入する必要性を論じました。
- 子供の肥満リスク要因を、①遺伝的な要因、②家庭環境や生活習慣の影響、さらに近年注目される③ゲノムの後天的修飾である DNA メチル化（エピジェネティクス^{*1}）の 3 つに分けて解説しました。
- 小児肥満の発症前からの予測法についてはこれまで、従来の BMI 測定に加え、遺伝情報や DNA メチル化データを活用したリスク予測モデルなどが世界中で検討されています。特に、いわて東北メディカル・メガバンク機構で確立を目指している遺伝情報と DNA メチル化データを用いた複合モデルの重要性についても議論しました。
- 日本特有の小児肥満の診断基準や、地域ごとの肥満率の違いに関する研究を取り上げ、より実用的な予防策の必要性について考察しました。

【概要】

- 小児肥満の現状とその影響

本総説では、これまでの研究を整理し、小児肥満が世界的に増加している現状と、それが成人期の健康リスクに直結する問題であることを示しました。特に肥満の子どもは、成人期に向けて高血圧や糖尿病、脂質異常症などの生活習慣病を発症しやすく、さらにいじめの対象となる心理的な影響も大きいことが複数の研究により指摘されています。

- 肥満の要因：環境・遺伝・エピジェネティクスの視点から

小児肥満の発症には、環境要因（図1の青）、遺伝要因（図1の緑）、エピジェネティクス^{*1}（図1のオレンジ）の 3 つの要因が関与します。環境要因には、生活習慣（食事、運動、睡眠）、社会経済的

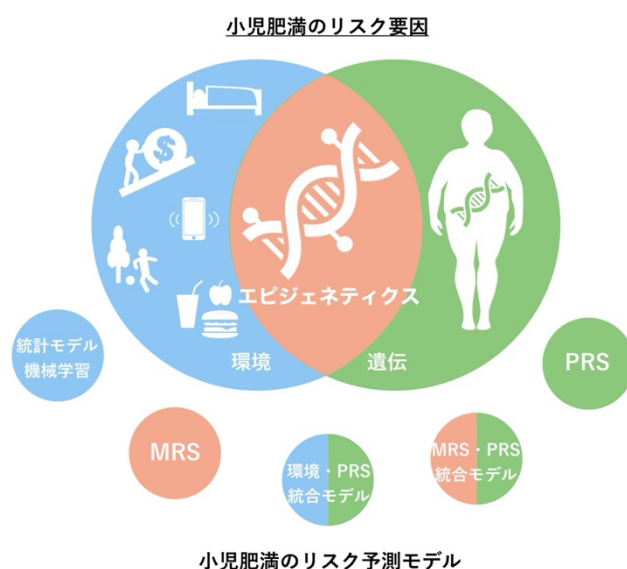
要因 (SES: Socio-Economic Status)、デジタルメディアの影響などが含まれます。遺伝要因とは、親から受け継いだ DNA 上の情報のことです。これも肥満のなりやすさに影響を与えることがわかっています。肥満に関与する遺伝子には、食欲の調節やエネルギー代謝に関わるものがあり、それらの総合的な影響が体重増加のリスクを高めます。遺伝要因の影響の度合いはポリジェニックスコア (PRS) *2として数値化することができ、個人の肥満リスクを統計的に評価することが可能となっています。

また、環境要因と遺伝要因の間に位置するような要因として、エピジェネティクス*1 (DNA メチル化など) の関与が近年明らかとなっています。例えば、胎児期や乳幼児期の栄養状態や環境が DNA メチル化等のエピジェネティクス上の変化を引き起こすことにより、その後の肥満リスクを左右することが近年の研究で示されています。

このように本総論では昨今の小児肥満研究を取りまとめ、大人の肥満予防と小児の肥満予防との重大な違いとして、「子供個人だけではなく家族全体を対象にしたアプローチが必要」という視点を提示しています。

図 1. 小児肥満のリスク要因と予測モデル

小児肥満の発症には、環境要因(青)、遺伝要因(緑)、エピジェネティクス*1(オレンジ)の 3 つの要因が関与する。下部に示された小児肥満のリスク予測モデルには、従来の統計モデル・機械学習 (青)、MRS (DNA メチル化リスクスコア)*3、遺伝情報を用いた PRS (ポリジェニックスコア)*2を用いたモデル、および環境・遺伝・エピジェネティクスを統合したモデル(複合色)が含まれる。



- これまで報告されたリスク予測モデルの限界と今後の展望

小児肥満のリスク予測には、環境要因を考慮した統計モデルおよび機械学習 (図1の青)、遺伝情報 (PRS*2) (図1の緑)、およびエピジェネティクス (メチル化リスクスコア: MRS) *3 (図1のオレンジ) を活用したモデルが検討されてきました。

出生時体重や親の肥満歴などを用いた従来の統計モデルは、BMI 単独の予測と比べて精度向上が限定的でした。一方、近年に登場した機械学習モデルは、多数の環境要因を組み合わせることで精度

が向上し、一部のモデルでは 89%の精度を達成しました。しかし、機械学習一般の問題点として、「なぜリスクが高いと判定されたのか」という理由が分かりづらいという特徴があり、具体的な肥満対策に繋がづらいという問題があります。近年は説明可能な AI の導入により、この部分の改善が試みられています。

PRS^{*2}の活用も進み、約 210 万の遺伝子多型情報^{*4}を用いたモデルにより小児肥満リスクを高精度に予測できたとの報告もあります。しかし、それらは主に欧州系集団の遺伝情報を用いているため、そのまま日本人へ適用するには課題が残ります。さらに、MRS^{*3}を統合したモデルが予測精度向上に寄与する可能性が示唆されていますが、従来のモデルは成人データに基づくため、児童期での適用にはさらなる研究が必要です。現在いわて東北メディカル・メガバンク機構では、東北メディカル・メガバンク計画の三世代コホート調査^{*5}の小児データを活用し、小児向け MRS^{*3}および、遺伝・エピジェネティクス^{*1}を統合した小児肥満予測モデルの確立を目指しています。

● 日本における小児肥満の特徴と地域差

日本の小児肥満は、欧米とは異なる診断基準である肥満度（POW: percentage of overweight）を用いて評価されます。これは、成長期の体格変化をより正確に反映するために、日本独自に導入された指標であり、年齢ごとの体重と身長バランスを考慮して算出されます。

1977 年から 2000 年にかけて肥満児の割合は増加し、その後は横ばいでしたが、2020 年のコロナ禍以降、再び増加傾向にあります。特に幼児期は肥満傾向児が上昇しやすい時期（成長の過程で体脂肪が増えやすい時期）であることが指摘されており、この就学前児童への介入による予防が重要とされています。また、日本国内でも地域差がみられ、東北地方、北海道、沖縄、九州の一部では肥満率が高いことが報告されています（図2）。本総説では、伝統的な食文化（高塩分摂取）や地域ごとの社会環境が肥満リスクにどのような影響を与えているかについても考察しています。

図2. 年齢別日本人男女における肥満傾向児の地域別発生率(文部科学省 学校保健統計調査 2022 年のデータに基づく)。濃い色は発生率の高い地域を表し、薄い色は発生率の低い地域を表す。



● 倫理的課題と今後の展望

リスク予測が可能になったことで、肥満リスクの高い子どもやその家族への適切な介入が求められます。しかし、過度な介入が心理的な負担や社会的な偏見を生む可能性もあるため、倫理的な配慮が重要です。本総説では、科学的根拠に基づいたリスク予測の実用化に向けた課題についても議論しています。

【まとめと展望】

本総説では、これまで国内外の研究者によって行われてきた研究について小児肥満のリスク要因を環境・遺伝・エピジェネティクス^{*1}の視点から整理し、家族単位でのリスク評価と介入の必要性を示しました。特に、家族全体の生活習慣を分析し、適切な予防策を講じることが重要であることを示しました。今後は、より実用的なリスク評価方法の確立と、日本の社会環境に適した小児肥満対策の開発が求められます。肥満予防のための早期介入と、家族全体での健康づくりを推進することが、持続可能な公衆衛生の実現につながると考えられます。

【用語解説】

*1 エピジェネティクス

DNA の配列を変えずに遺伝子の働きを調整する仕組みのことです。代表的なものに DNA メチル化やヒストン修飾があり、これらがスイッチのように遺伝子のオン・オフを決めます。環境や生活習慣の影響を受けやすく、容易に変化します。

*2 ポリジェニックリスクスコア (PRS)

遺伝情報の違いをもとに、病気のなりやすさや身長などの人の特徴を予測する方法です。多くの小さな遺伝情報の違い（遺伝子多型^{*4}）を組み合わせ、それぞれがどれくらい影響するかを計算し、全体の傾向を数値で示します。例えば、特定の病気に関係する遺伝子多型^{*4}が多い人は、その病気になる可能性が高いと考えられます。遺伝情報は生涯にわたって変わらないため、PRS も安定した指標として活用できます。

*3 メチル化リスクスコア (MRS)

DNA のメチル化状態をもとに、病気のなりやすさや健康リスクを予測する指標です。DNA メチル化は、遺伝子の働きを調整する仕組みの一つで、環境や生活習慣の影響を受けます。MRS は、多くの部位のメチル化データを統計的に分析し、それらの影響を数値化することで、病気や生活習慣との関連を評価します。例えば、特定の病気に関連するメチル化パターンを多く持つ人は、その病気になる可能性が高いと考えられます。

*4 遺伝子多型情報

遺伝情報を構成する DNA（アデニン（A）、チミン（T）、グアニン（G）、シトシン（C））の個人差に関する情報です。一般にその集団全体の 1%以上の頻度で存在する変化であれば「遺伝子多型」と呼ばれ、頻度が非常に低い場合には「遺伝子変異」と呼ばれます。

*5 東北メディカル・メガバンク計画の三世代コホート調査

コホート調査とは、ある集団の健康上の変化を把握して、体質や生活習慣などと将来発症する病気との関連を調べる研究です。東北メディカル・メガバンク計画の三世代コホート調査は、宮城県にお住まいの方を中心に、主にお子さん、お母さん、お父さん、おばあさん、おじいさんなどのご家族を対象として、東北大学が行っている長期健康調査です。