

小児循環器におけるメタボリックシンドローム 栄養からみた視点

岡田 知雄, 宮下 理夫, 原 光彦, 鮎澤 衛
住友 直方, 原田 研介, 麦島 秀雄

日本大学医学部小児科

Key words :

metabolic syndrome, cardiovascular disease, polyunsaturated fatty acid, visceral fat accumulation, triglyceride in very low density lipoprotein

Pediatric Preventive Cardiology—Nutritional Aspects of Metabolic Syndrome in Children—

Tomoo Okada, Michio Miyashita, Mitsuhiko Hara, Mamoru Ayusawa,

Naokata Sumitomo, Kensuke Harada, and Hideo Mugishima

Department of Pediatrics, Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan

Although nutritional problems are one of the major causes of childhood metabolic syndrome, there are few studies regarding the relationship between nutrient intake and cardiovascular prevention early in life. One of the findings from our longitudinal prospective study in school children was the effect of cow's milk consumption on height gain and on the anti-atherogenic profile in serum total cholesterol. Calcium itself plays an important role in bone health, and many studies have shown the contribution of cow's milk or dairy products to bone mass and reduced risk-factor levels in childhood and adolescence. Secondly, we can determine that polyunsaturated fatty acid (PUFA) plays an important role in the significance of nutrients on adiposity and metabolic syndrome, which has been determined from study of the relationship between obesity and altered PUFA components in children, as follows. 1) The heterogeneity of arachidonic acid content in obese children depends on delta-6 desaturase activity, and it may be considered that lower levels of arachidonic acid may decrease membrane fluidity and affect the activity of insulin receptors, with these alterations possibly leading to the early phase of insulin resistance. 2) Plasma palmitoleic acid (C16:1n-7) content has a significant relationship with abdominal fatness in obese children. This change in monounsaturated fatty acid profile may be caused by the activation of stearoyl CoA desaturase that was not sufficiently suppressed by leptin. Palmitoleic acid becomes the substrate of lipids, and is incorporated into very low density lipoprotein (triglyceride), which is the origin of visceral adiposity. Endogenous lipogenesis may be an important factor for the pathogenesis of obesity in children. 3) It may be considered that n-3 fatty acid intake might contribute to the reduction of abdominal adiposity in obese children.

The above findings on the nutritional aspects of cardiovascular health may be beneficial for the primary prevention of cardiovascular disease by improving metabolic syndrome from early in life.

要 旨

小児期からの心血管病予防の栄養学的意義に関する研究は、わが国において極めて少ない現状である。小児期からのメタボリックシンドロームの成因の一つである栄養状態の問題に関して、われわれは牛乳や乳製品の摂取が成長に貢献し、コレステロール代謝やadiposityに関して好影響を及ぼす可能性があること、また多価不飽和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acid : PUFA) と小児肥満との観点から、次のような影響もたらされることを発見した。1) 肥満小児におけるアラキドン酸 (C20:4n-6) の多少は、 $\Delta 6$ desaturase活性に依存しており、アラキドン酸の低値は膜の流動性を低下させたり、インスリン受容体に影響し、早期のインスリン抵抗性をもたらす可能性が示された。2) 肥満小児においては、パルミトレイン酸 (C16:1n-7) 濃度が内臓脂肪蓄積と有意の相関がみられた。この一価不飽和脂肪酸プロファイルの変化はstearoyl CoA desaturaseの活性亢進によりもたらされるが、これは肥満に伴う高leptinのためにstearoyl CoA desaturaseが十分に抑制されないためと考えられる。パルミトレイン酸は、脂質の基質となり、very low density lipoprotein (triglyceride) に組み込まれて内臓脂肪の基になる。そして、3) n-3系脂肪酸の内臓脂肪蓄積改善効果 - ドコサヘキサエン酸 (C22:6n-3 (DHA)) がもたらす内臓脂肪蓄積の改善効果が示された。以上に述べた栄養学的知見は、小児期からメタボリックシンドロームを予防し、ひいては心血管病の一次予防に貢献すると考えられる。

平成19年2月20日受付

別刷請求先：〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町30-1

平成19年9月28日受理

日本大学医学部小児科 岡田 知雄

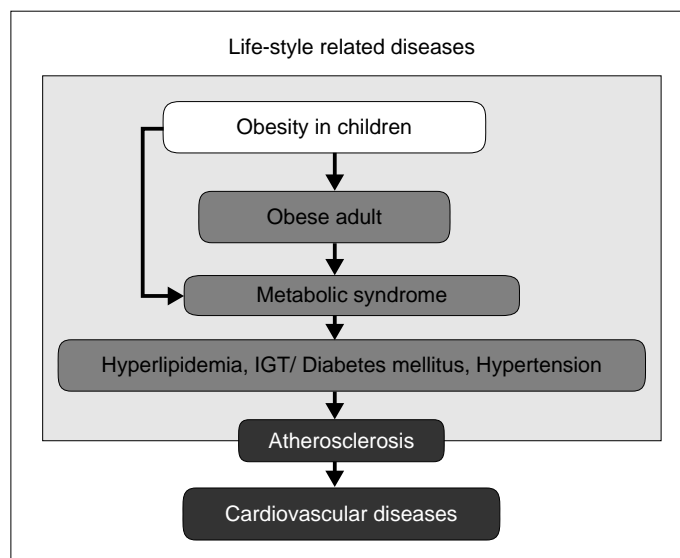


Fig. 1 Concept of lifestyle-related disease beginning from early in life. Relationship between metabolic syndrome and the onset of cardiovascular diseases through the development of atherosclerosis from childhood to adulthood.

Table 1 Proposed definition of pediatric metabolic syndrome [de Ferranti et al, (ATP-III) criteria]

Pediatric metabolic syndrome is defined as 3 or more of the criteria described below
Triglyceride > 100 mg/dl
HDL-C < 50 mg/dl (male 15 –19 years old < 45 mg/dl)
Fasting glucose > 110 mg/dl
Waist circumference > 75th percentile for age and gender
Hypertension: systolic blood pressure > 90th percentile for age, gender, and height

はじめに

Fig. 1に示すように、心血管病の基本となるのが動脈硬化である。動脈硬化性疾患の基盤として、内臓脂肪蓄積、耐糖能異常、高血圧、脂質代謝異常などの危険因子が集積する病態が注目され、メタボリックシンドローム (MetS) という概念がWHOより提唱された。わが国においても、日本肥満学会、日本動脈硬化学会、日本糖尿病学会などの8学会が日本におけるメタボリックシンドロームの診断基準をまとめ、2005年4月に公表した¹⁾。

MetSとは、2型糖尿病や成人における若年性心血管病となる危険性の高いことを予知させるような、ハイリスクの状態を表わす^{2,3)}。MetSを構成する異常の多くは、小児期自体ではそのほとんどが、臨床的に症状と

して問題となることはないのであるが、それらが成人期へと継続され病的状態の発現へと進展するということや、MetSの存在は今や小児肥満の増加と強く結び付いており、これらは身体活動の不足やエネルギー摂取の過剰(相対的にも絶対的にも)という共通の基盤のうえに生じてきたものである。すなわち、MetSの成因として、身体活動の不足と過栄養によりもたらされる肥満、そして内臓脂肪蓄積が、インスリン抵抗性をはじめとする病態や、上述した耐糖能異常、高血圧、脂質代謝異常の各リスクの程度は重くなくとも複数集積する病態を生じやすく、心血管病を発症させやすい¹⁾。

MetSは、今日のわが国や欧米社会のみならず、世界的に認められる明確な心血管病としての健康障害であり、心血管病の予防について一次予防の観点より小児期から注目するべきである。以下に、小児のMetSの

Table 2 Proposed definition of pediatric metabolic syndrome in Japan

-
- (1) Waist circumference 80 cm
 (2) Triglyceride 120 mg/dl
 (3) HDL cholesterol < 40 mg/dl
 (4) Blood pressure (elementary & junior high school)
 Systolic 125 mmHg, Diastolic 70 mmHg
 (5) Fasting blood glucose 100 mg/dl
-

Pediatric metabolic syndrome defined as follows: (1) is a crucial criterion and containing 2 and more criteria above described from (2) to (5). Waist/height ratio > 0.5 is also considered a reference value.

(Proposal from Health and Labour Sciences Research Grants: Comprehensive Research on Cardiovascular Diseases #1760501, Japan, 2006)

診断基準とMetSの成因の一つである栄養学的因子との考察を述べることにする。

小児のメタボリックシンドロームの診断基準

小児のMetSの研究は標準的な定義がないが、de FerrantiらはAdult Treatment Panel-III(ATP-III)基準を基にして、小児のMetSの定義を提案した(Table 1)¹⁾。またわが国では、平成18年度厚生労働省班会議(大関武彦主任研究者)においては、小児肥満症の検討委員会(日本肥満学会)の資料を参考にし⁵⁾、わが国の小児のための基準としてTable 2が提案されている。今後わが国でも提案された基準に基づく多くのデータが集まると予想されるので、その頻度は明らかになるであろう。われわれの1地区での2002年の検討では、現基準とは異なるが、小学生において1.4%という頻度であった。De Ferrantiら⁴⁾の米国のNHANES-IIIの小児の対象集団では9.2%、また最近のカナダ生まれのカナダ人小児10~19歳を対象とした成績では、NCEP ATP-III基準を用いて18.6%と、かなり高頻度となっていたが、その他の報告では4~11.5%⁶⁾である。成人におけるNCEP ATP-IIIやWHOの基準を用いたGoodmanらの成績⁷⁾では、10歳代の小児について前者が4.8%、後者にて8.4%とかなりな相違をみせている。ヒスパニック系ではMetSの頻度が高いとされ、ヒスパニック系のデータが欠如している対象集団では、MetSの出現率は低く評価される。MetSの出現頻度は人種による違いが大きいのである。

小児のMetSは、われわれの外來での印象では、12歳過ぎの中学生以降に多く発生していると思われるが、Sabinら⁸⁾のイギリスにおける小児肥満の外來での検討でも同じく、平均年齢は11.2歳となっている。肥満小児のすべてがMetSとなるのではないが、どのような因子がMetSをもたらすかについて、糖尿病の家族歴と低出生体重児(注: Barker仮説と呼ばれ、特に妊娠末期に母体

栄養が低栄養である胎児が低出生体重で出生すると、その後肥満になりやすく、成人期に2型糖尿病や循環器疾患に罹病しやすくなるという説)という2つの項目のみであったという⁸⁾。この点から、小児期における対応としては家族歴や出生歴を明確にし、人生の早期からの対応も必要になるが、MetSを発症する思春期前からの介入は必須となるであろう。

学童期にてメタボリックシンドロームに 関係すると考えられる栄養学的検討

1. 牛乳摂取の意義

Blackら⁹⁾は、思春期前の小児について、長期に牛乳摂取ができないものは低身長で、肥満になる傾向にあることを述べている。また、Blanuら¹⁰⁾は、仔豚にアラキドン酸を加えた牛乳ベースの食餌を与えると骨塩量が増加することを確かめている。このような牛乳と成長に関する研究の報告はほかにもなされているが、われわれも縦断的な前方視的研究にて、牛乳摂取がもたらす身長増進効果と抗動脈硬化性についての検討を行った¹¹⁾。

対象は122人(男児60人、女児62人)、平均年齢9.5 ± 0.2歳である。身長、体重を測定し、肥満度(相対体重; 文部科学省の学校保健統計からなる年齢別・性別・身長別の標準体重)を求めた。血清脂質リポ蛋白を酵素法にて血清総コレステロール(TC)、HDL-コレステロール(HDL-C)、トリグリセライド(TG)を測定し、Friedewald式にてLDL-コレステロール(LDL-C)を算出した。1日牛乳摂取のアンケートは、250ml未満、250~500ml、500~1,000ml、1,000ml以上の4群に分けて聞き取った。同一対象に3年後同様の計測とアンケートを行った。

結果、97人(男児47人、女児45人:最初のサンプルの75.4%)が2回目の調査にも参加した。初回の身長、体重、肥満度平均値は、2回目の参加者而非参加者との間

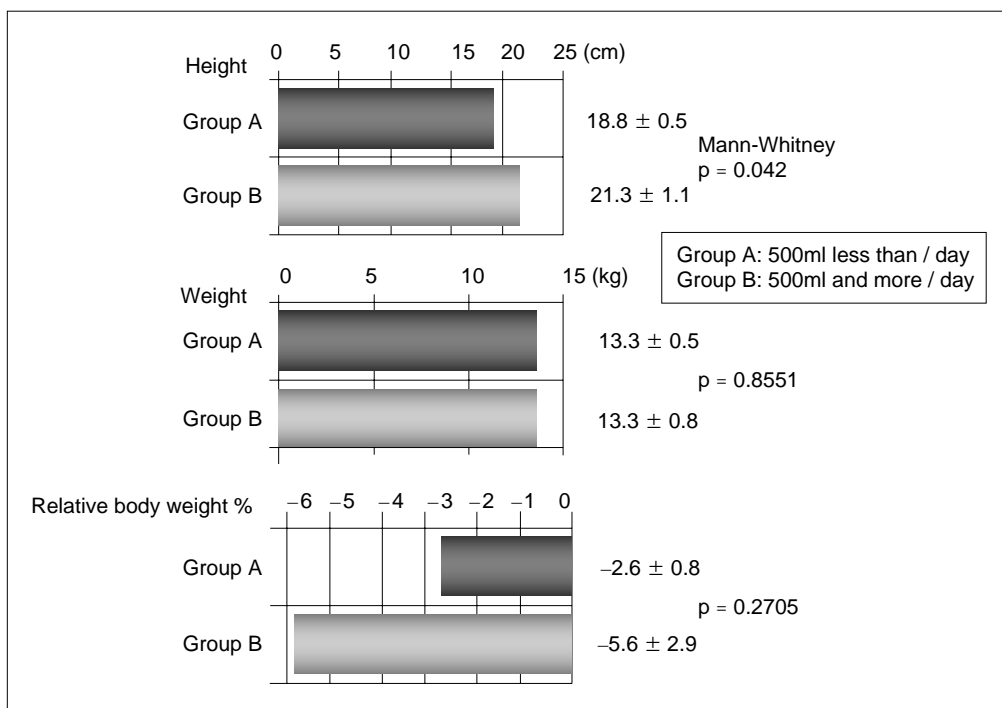


Fig. 2 Comparison of three-year changes in anthropometric variables as affected by milk intake of 500 ml or more (Group B) and less than 500 ml (Group A) per day.

で有意差を認めていない。牛乳摂取群は、結果的に500ml未満(83.5% : A群)の低摂取群と500ml以上の高摂取群(16.5% : B群)との2群に分類した。この2群間における身長、体重および相対体重の平均値の3年間の変化は、それぞれ 21.3 ± 1.1 vs 18.8 ± 0.5 cm, 13.3 ± 0.8 vs 13.3 ± 0.5 kg, -5.6 ± 2.9 vs $-2.6 \pm 0.8\%$ であった。このうち2群間で有意差を示したのは身長のみであった($p = 0.042$, Mann-Whitney U test (Fig. 2))。3年間の牛乳摂取が血清脂質に与える変化については、2群間で推計学的に有意差を示さなかったが、TCでのみ高摂取群のB群で低下の傾向がみられた(-19.5 ± 6.3 vs -6.7 ± 2.2 mg/dl, $p = 0.0696$ (Fig. 3))。

身長の伸びと牛乳摂取の関係について1984年に、Takahashi¹²⁾は、日本人の成長が1950年代から加速したことの因子として牛乳摂取の重要性を推測している。特に、思春期における身長の増加が際立っていた。Jirapinyoら¹³⁾は、横断的研究にて青年期女子の身長は牛乳摂取と両親の身長が影響していることを報告している。Bonjourら¹⁴⁾は、思春期前の女兒についてカルシウムを強化した食物摂取が有意に身長を伸ばすことを、無作為二重盲検のプラセボ対照試験にて検証した。カルシウムは、それ自体骨の代謝に重要な役割を演じており、牛乳や乳製品が骨量や骨塩量を増やすことが多くの研究で報告されている。これらに含まれるカルシ

ウム以外の種々の生理活性物質としてインスリン様成長因子I、ミルクホエー蛋白、transforming growth factor β_1 (TGF β_2)なども骨代謝に関係している。TGF β_2 は、ヒトの前駆脂肪細胞の分化を抑制し、かつリポジェニック酵素のグリセロ-3-リン酸脱水素酵素活性も抑制している¹⁵⁾。

本研究について、身長の伸びに大きな影響を及ぼす性成熟度や、両親の身長などの調査は行われておらず、牛乳の影響のみであるとは言い難い。ただし、既報のように小学4年生時には、牛乳摂取と、食生活、家族歴についてのアンケートとの間に有意な関連性は認められなかった¹¹⁾。血清脂質についても、B群ではTCの低下量が大きい傾向があり、動脈硬化促進への影響は少ないと考えられた。Pereiraら¹⁶⁾の青年期における牛乳、乳製品摂取とインスリン抵抗性症候群に関する10年間の前方視的研究においても、特に最初過体重であったものは、乳製品を多く摂れば摂る群ほど10年間における肥満、耐糖能異常、高血圧になる割合が有意に低いことが示されている。また摂取回数の最低群と最高群との2群間でも、後者は複数の危険因子を保有するインスリン抵抗性症候群となる割合が有意に低いことも認められている。この理由として、乳製品に含まれるカルシウムの作用や、乳製品を摂ることで、ファーストフードの摂取が減ることなどが推測されて

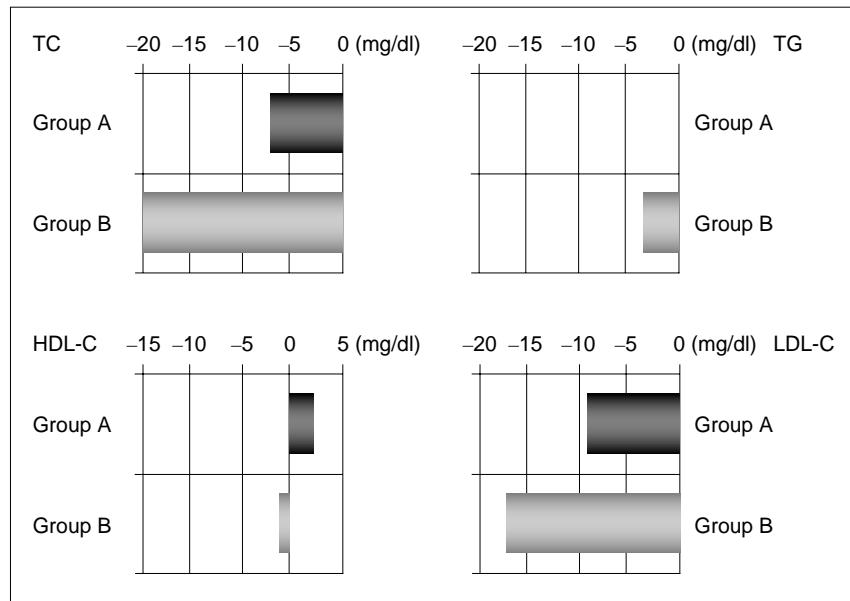


Fig. 3 Comparison of three-year changes in serum lipids as affected by milk intake of 500 ml or more (Group B) and less than 500 ml (Group A) per day. TC: total cholesterol, TG: triglyceride, HDL-C: HDL cholesterol, LDL-C: LDL-cholesterol

いる。

2. 長鎖多価脂肪酸の意義 メタボリックシンドロームとのかわりについて

脂肪酸，特にPUFAは，小児の栄養として成長や発達，各種の病態に重要な役割を演じている．ヒト血漿中のPUFAはリポ蛋白中の脂質成分を構成している．一方，血漿中の遊離脂肪酸 (free fatty acid : FFA) は，脂肪組織に蓄えられていたTGが分解され血中に放出されたものであり，肝に取り込まれ脂肪産生にも回り，また一方で心筋や平滑筋の主要なエネルギー源となる．肥満者ではFFAの血中濃度は上昇しており，この意味でも運動によるエネルギー消費の増大を図ることは，肝における取り込みを抑えることにもなり， β 酸化を促進し，運動による除脂肪組織の発達は安静時エネルギー消費の増加にも貢献すると考えられる．

ヒト血漿中の代表的な脂肪酸には，パルミチン酸 (C16:0)，パルミトレイン酸 (C16:1n-7)，ステアリン酸 (C18:0)，オレイン酸 (C18:1n-9)，リノール酸 (C18:2n-6)，アラキドン酸 (C20:4n-6)，エイコサペンタエン酸 [C20:5n-3 (EPA)]，ドコサヘキサエン酸 [C22:6n-3 (DHA)] がある．リノール酸は，アラキドン酸の前駆体であり，動物の体内では合成されないため摂取する必要があり，必須脂肪酸と呼ばれる．残りのほとんどのものは肝において糖や脂肪酸の代謝から合成される．脂肪酸の鎖長の延長化 (elongation) や不飽和化 (desaturation) な

どがマイクロゾーム系の酵素によりなされる必要がある．

内臓脂肪蓄積を前程とするMetSにおいては，上述したPUFAがさまざまな役割を演じていることがわかってきた．

1) 肥満とn-6系の関係

肥満におけるリノール酸からはじまるn-6系の代謝経路 (Fig. 4) においては $\Delta 6$ desaturase ($\Delta 6D$) 活性が亢進し，リノール酸からアラキドン酸への合成のup-regulationが観察される (Fig. 5)⁷⁾．これは，過剰脂肪蓄積に伴う β 酸化の亢進に見合うPUFAの需要と供給のバランスによるものと解釈されている．最近われわれは，この機構の障害される一つの例として，肥満小児におけるintestinal fatty acid binding protein (I-FABP) の遺伝子のコドン54におけるalanine (Ala) がthreonine (Thr) に置換したThrホモの対立遺伝子を有すると， $\Delta 6D$ 活性が障害され， β 酸化の亢進に見合うだけの十分なアラキドン酸の供給がなされず，低アラキドン酸血症を示すことを見出した¹⁸⁾．アラキドン酸はインスリンを介した血糖の取り込みを促進することが知られているが，こうした $\Delta 6D$ 活性の障害は，Dasが指摘しているように，将来におけるインスリン抵抗性症候群へ進展する可能性がある¹⁹⁾．また，遺伝性高TG血症のラットでインスリン抵抗性の動物モデルでも， $\Delta 6D$ が障害されるとアラキドン酸が低下しインスリン抵抗性の特徴を示すのである²⁰⁾．

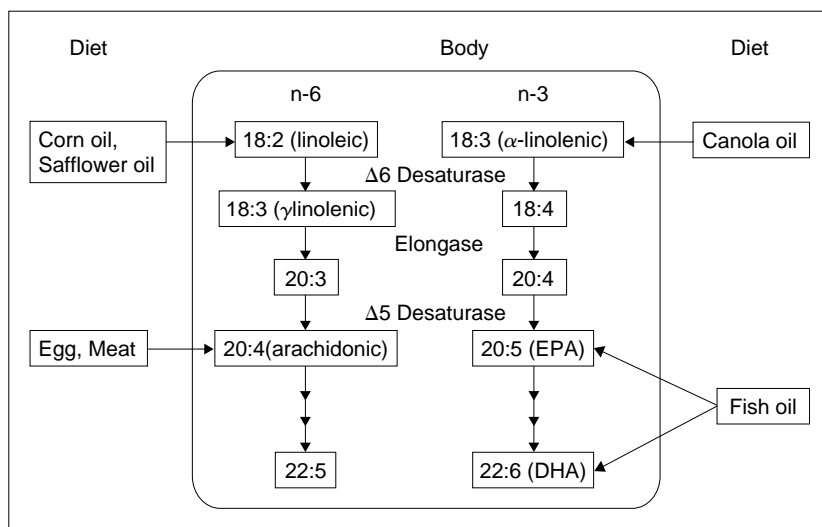


Fig. 4 Elongation and desaturation of the long-chain polyunsaturated fatty acid pathway. EPA: eicosapentaenoic acid, DHA: docosahexaenoic acid

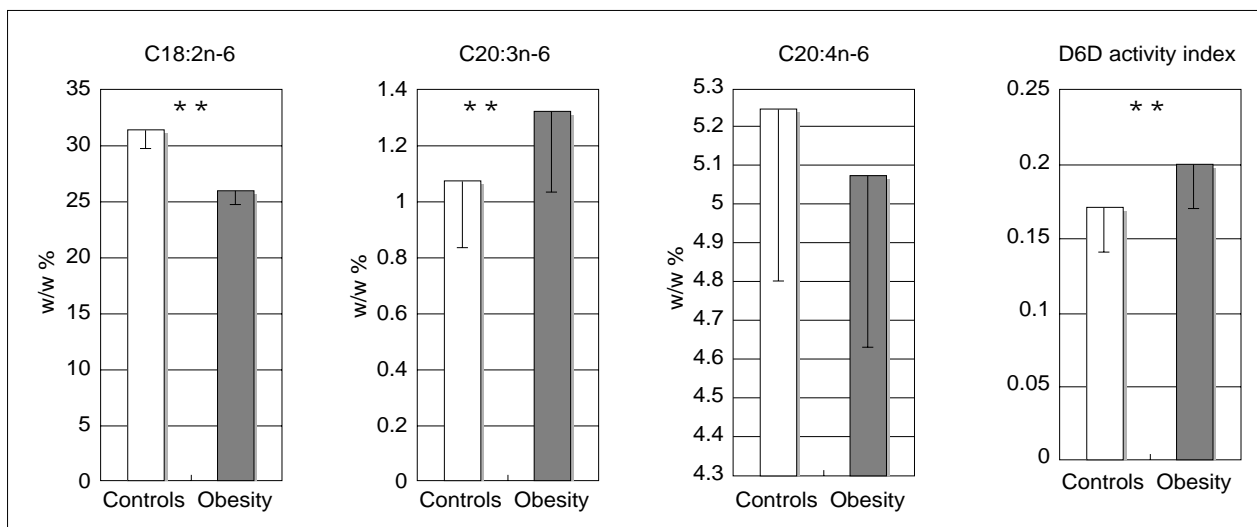


Fig. 5 Up-regulation of the n-6 polyunsaturated fatty acid (PUFA) pathway in obese children. **: p < 0.01 D6D: Δ6 desaturase

2)内臓脂肪変化とn-3系脂肪酸の役割

内臓脂肪蓄積と炎症性サイトカインとの関連性が指摘されている。n-3系脂肪酸，特にDHAには，抗炎症効果が期待される²¹⁾。外来に通院する21例(男女比16:5)の小児と若年者の肥満者を対象とした。平均年齢12.3 ± 3.1歳，治療前のBMIは31.0 ± 3.6kg/m²，肥満度63.7 ± 19.1%と高度肥満が中心である。肥満治療期間は4週以上とした。治療前後の腹囲差(Δwaist)の中央値3cm以上減少群を改善群，その他を非改善群とした。結果は次のとおりであった。1)治療後において改善群は非改善群と比べて，DHAは有意に高かった(Fig. 6)。また改善群は，血中の飽和脂肪酸(saturated fatty acid: SFA)は

低く，一価不飽和脂肪酸(monounsaturated fatty acid: MUFA)も低く，PUFAは増加した²²⁾。これらはいずれも有意の変化を示した。2)治療後において改善群は非改善群と比べて，改善群の治療後のDHA増加は重回帰分析にて年齢などとは独立して，Δwaistと有意な相関を示した(p = 0.002²²⁾)。これらの結果は，魚類摂取の多いと予想される肥満児は，DHAなどのn-3系long chain-PUFAが血漿中に高値であったことを示していた。すなわち，DHAなどのn-3系PUFAは，肝において脂質合成の基となるsterol response element stimulatory binding protein (SREBP-1c)のmRNA発現を阻害し，内臓脂肪から由来する高感度CRPへの抗炎症作用などが近年知られてきて

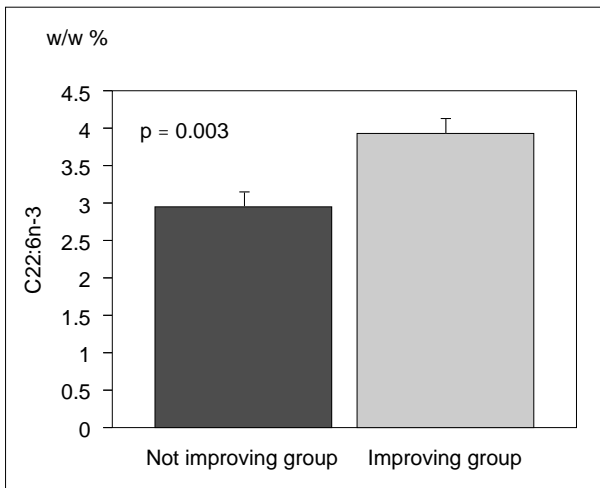


Fig. 6 The serum level of DHA was significantly higher in the "Improving Group" than in the "Not Improving Group." Mean \pm SD, Improving Group: Δ Waist $<$ -3.0 cm

おり、このような生理活性作用として脂肪蓄積性の減少効果などが反映し、肥満が改善しやすいと考えられた。また、魚食により肉食への偏りが減り、SFAの血中濃度が改善群では非改善群と比べ有意に低いことも関連していた。

3) 血漿パルミトレイン酸は内臓脂肪蓄積の起源である

肝におけるパルミトレイン酸は、パルミチン酸から、stearoyl CoA desaturase(SCD)により産生されるMUFAである。近年この脂肪酸が、遺伝的支配の強い脂肪酸であることから、内因性lipogenesisとして注目されてきた²³⁾。成人における研究で、パルミトレイン酸は、内臓脂肪蓄積と強く相関することが示されている。生活習慣として飲酒や喫煙の影響を受けない小児肥満についてメタボリックシンドロームの前駆とされる内臓脂肪蓄積のメカニズムはどうであろうか？ これを知るために、肥満と非肥満の同年齢の小児を対象に、ケースコントロールスタディを行った。肥満小児では、非肥満小児と比べてパルミトレイン酸、オレイン酸およびSCD活性指標であるパルミトレイン酸/パルミチン酸比は有意に高く、体脂肪率%(BI法)、ウエスト/身長比、ウエスト/ヒップ比は、重回帰分析にいずれもパルミトレイン酸が有意の寄与因子であった。また、体脂肪率、ウエスト/ヒップ比やレプチンのなかで、唯一ウエスト/ヒップ比がSCD活性の決定因子であった²⁴⁾。

内因性lipogenesisとしてパルミトレイン酸は、小児肥満の内臓脂肪蓄積と相関しており、SCD活性の亢進は、レプチンによる十分な抑制がなされないレプチン抵抗性が関与すると推測される²⁵⁾。

まとめ

メタボリックシンドロームを構成する因子は、アディポサイトカインやCRPなど動脈硬化のサロゲートマーカーの存在を予測させるばかりでなく、若年者の病理学的組織変化をも予知する²⁶⁾。心血管病の一次予防における栄養学的側面について、われわれの見解を中心に述べた。思春期以降の肥満は高率に成人肥満症そしてメタボリックシンドロームとなり得るため、また心血管病のリスクをさらに高めると考えられるので、心血管病の一次予防は小児期における必須の課題になってきた。多くの小児科医はこの新たな動向を認識し、対応できるようにするべきである。

【参考文献】

- 1)メタボリックシンドローム診断基準検討委員会：日本人のメタボリックシンドロームの診断基準．日内会誌2005；94：188-203
- 2)Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, et al: Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: Application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. Am J Epidemiol 2002; 156: 1070-1077
- 3)Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al: The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA 2002; 288: 2709-2716
- 4)de Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, et al: Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Circulation 2004; 110: 2494-2497
- 5)朝山光太郎, 村田光範, 大関武彦, ほか：小児肥満症の判定基準 小児適正体格検討委員会よりの提言．肥満研究2002；8：204-211
- 6)Retnakarn R, Zinman B, Connley PW, et al: Nontraditional cardiovascular risk factors in pediatric metabolic syndrome. J Pediatr 2006; 148: 176-182
- 7)Goodman E, Daniels SR, Morrison JA, et al: Contrasting prevalence of and demographic disparities in the World Health Organization and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III definitions of metabolic syndrome among adolescents. J Pediatr 2004; 145: 445-451
- 8)Sabin MA, Ford AL, Holly JM, et al: Characterisation of morbidity in a UK, hospital based, obesity clinic. Arch Dis Child 2006; 91: 126-130
- 9)Black RE, Williams SM, Jones IE et al: Children who avoid drinking cow milk have low dietary calcium intakes and poor bone health. Am J Clin Nutr 2002; 76: 675-680
- 10)Blanaru JL, Kohut JR, Fitzpatrick-Wong SC, et al: Dose response of bone mass to dietary arachidonic acid in piglets fed cow milk-

- based formula. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 139–147
- 11 岩田富士彦, 佐藤良行, 山崎弘貴, ほか: 牛乳摂取が児童, 生徒の動脈硬化危険因子に及ぼす影響に関する検討. *小児保健研究* 1997; 56: 655–659
- 12 Takahashi E: Secular trend in milk consumption and growth in Japan. *Hum Biol* 1984; 56: 427–437
- 13 Jirapinyo P, Wongarn R, Limsathayourat N, et al: Adolescent height: Relationship to exercise, milk intake and parents' height. *J Med Assoc Thai* 1997; 80: 642–646
- 14 Bonjour JP, Carrie AL, Ferrari S, et al: Calcium-enriched foods and bone mass growth in prepubertal girls: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Invest* 1997; 99: 1287–1294
- 15 Petruschke T, Röhrig K, Hauner H: Transforming growth factor beta (TGF-beta) inhibits the differentiation of human adipocyte precursor cells in primary culture. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994; 18: 532–536
- 16 Pereira MA, Jacobs DR Jr, Van Horn L, et al: Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA Study. *JAMA* 2002; 287: 2081–2089
- 17 Okada T, Sato N, Kuromori Y, et al: Characteristics of obese children with low content of arachidonic acid in plasma lipids. *Pediatr Int* 2007; 49: 437–442
- 18 Okada T, Sato NF, Kuromori Y, et al: Thr-encoding allele homozygosity at codon 54 of FABP 2 gene may be associated with impaired delta 6 desaturase activity and reduced plasma arachidonic acid in obese children. *J Atheroscler Thromb* 2006; 13: 192–196
- 19 Das UN: A defect in the activity of delta6 and delta5 desaturases may be a factor predisposing to the development of insulin resistance syndrome. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005; 72: 343–350
- 20 Gasperiková D, Demčáková E, Ukropec J, et al: Insulin resistance in the hereditary hypertriglyceridemic rat is associated with an impairment of delta-6 desaturase expression in liver. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 967: 446–453
- 21 Pischon T, Hankinson SE, Hotamisligil GS, et al: Habitual dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids in relation to inflammatory markers among US men and women. *Circulation* 2003; 108: 155–160
- 22 岡田知雄, 佐藤紀子, 黒森由紀, ほか: 小児肥満における内臓脂肪指標の変化と長鎖多価不飽和脂肪酸との関係について. *肥満研究* 2005; 11: 283–289
- 23 Phinney SD: Fatty acids, inflammation, and the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 1151–1152
- 24 Okada T, Furuhashi N, Kuromori Y, et al: Plasma palmitoleic acid content and obesity in children. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 747–750
- 25 Biddinger SB, Miyazaki M, Boucher J, et al: Leptin suppresses stearoyl-CoA desaturase 1 by mechanisms independent of insulin and sterol regulatory element-binding protein-1c. *Diabetes* 2006; 55: 2032–2041
- 26 McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, et al: Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group: Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation* 2002; 105: 2712–2718