<総説>

胎児、新生児そして小児における成長と脂質代謝に関する研究

岡田知雄

日本大学医学部小児科学系小児科学分野
〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1
電話:03-3972-8111、Fax:03-3957-6186、
E-mail:tomokada@med.nihon-u.ac.jp

キーワード : 新生児リポタンパク代謝、体脂肪蓄積、de novo lipogenesis、epigenetic、
stearoyl-CoA desaturase(SCD)

Developmental Roles of Lipid Metabolism in Fetus, Infant and Children

Tomoo Okada M.D.

Department of Pediatrics and Child Health, Nihon University School of Medicine
30-1 Oyaguchi Kamicho, Itabashi-ku, Tokyo 173-8610, Japan

Summary

De novo lipogenesis appeared to be an important concept of development from fetus and neonate through childhood obesity. Our study of lipoprotein analysis regarding to 'de novo lipogenesis' in fetus and neonate, which indicated the association with pulmonary surfactant synthesis, central nervous system constituents and subcutaneous fat accumulation. These events were happened to begin for the preparation of adaptation mechanism to extra-uterine life from late gestation. Especially it was found that VLDL-TG levels in cord blood revealed drastically increasing over than 32 gestational week, which may be contained the fatty acid derived from de novo lipogenesis and maternal circulation via placenta. However low birth weight infants often observed that excessive subcutaneous fat accumulation was produced by acceleration of stearoyl-CoA desaturase(SCD) activity because of catch up in infancy but which sometimes leading to obesity in later life, and then also observed the relationship between abdominal obesity and the acceleration of SCD activity in adolescence. In our study series, it was suggested that

lipogenesis may play an important role for health and disease during fetus to adolescence, so we need to further study nutritional aspects of fatty acid for prevention of life-style related diseases early in life. And from the point of view to resolve the mechanism of epigenetic mechanism in low birth weight, it was considered that fatty acid nutritional treatment in infancy might be one of the important contributions for controlling impaired lipogenesis, especially for repressing the activity of SCD.

Key words: neonatal lipoprotein metabolism, adiposity, de novo lipogenesis, epigenetic, stearyl-CoA desaturase(SCD)

1. はじめに

ヒトが胎児から成長して行く過程において脂質・脂肪酸の重要性は、よく指摘されるところではあるが、これを総合的に諸臓器の成長という観点からとらえた研究は少ない。しかし、近年、7-dehydrocholesterol- Δ 7-reductase (DHCR7)が欠損する低コレステロール血症のために、全前脳胞症などの中枢神経奇形を呈する Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS)における研究から、SHH のシグナリングに貢献するコレステロールの役割の認識¹⁾や、Anderson 病におけるカイロミクロン転送蛋白が欠損する SAR1B 遺伝子の同定²⁾は、新たな成長期におけるリポ蛋白代謝の見直し、すなわち成長期特有のリポ蛋白代謝は、動脈硬化を前提としたものとは異なった、知見をもたらすと考えられる。また、一方、近年胎児プログラミング³⁾と成人期における生活習慣病との関連についての研究が注目を集めるようになり、Developmental origins of health and disease (DOHaD)の概念⁴⁾に関する動物実験や疫学研究が集積されるにおよび、DOHaD の重要なメカニズムの一つである epigenetic に対し、lipogenesis とリポタンパク代謝の接点として脂質・脂肪酸栄養と成長との関係についてのアプローチを必要とすると考えられる。

2. 妊娠末期から新生児にかけての HDL サブクラス

ヒト胎児のリポ蛋白プロファイルは、成人と異なる。臍帯血の LDL コレステロール濃度は、成人のその約3分の1であり、TG に富みコレステロールに乏しい内容である⁵⁾。対照的に HDL コレステロール濃度は、成人のその約半分と高く、しかもアポ E 濃度の高いアポ E リッチ HDL の占める割合が高く⁶⁾、エステル化が乏しくなっているのである⁷⁾。多くの成人哺乳類と同じように、ヒト胎児では HDL が主要なコレステロールのキャリアーなのである⁸⁾。SLOS にては自己でのコレステロール産生が殆どできず、胎盤からの HDL コレステロールの efflux が正常児よりも亢進しており出生前の母体から供給されるコレステロールにより、重症度が和らげられるという⁹⁾。

ヒト胎児の HDL のプロファイルは、コレステロールの供給の起源が、内因性である

うが胎盤を経由する外因性であろうが、コレステロールの逆転送よりも、むしろ多くの量のコレステロール転送を必要とする急激に成長する胎児の組織や臓器にとっては好都合である。HDL は、均一な粒子ではなく、いくつかのサブクラスで構成され、それらは、成人の動脈硬化の研究では異なった役割を演じることが報告されている¹⁰⁾。成人と比べて、臍帯血では全 HDL 濃度が低いにも関わらず、新生児期には small HDL 濃度は、他と比べて絶対的に高く、しかもまた、ほぼ同程度に相対的に多くの large HDL が占めている¹¹⁾。新生児における small HDL の増加は、LCAT 活性の低いためによると推測され⁷⁾、small HDL は、HDL を大型化するために遊離コレステロール（非エステル型コレステロール）を供給し、結果的にコレステロールの逆転送を抑圧している。新生児における large HDL 産生のメカニズムは、まだ明確ではないが、これにはアポ E かアポ C-I が豊富である¹²⁾。臍帯血におけるアポ E リッチ HDL 濃度は成人の約 2 倍で、臍帯血全 HDL 中の 30% 以上を占めている⁷⁾。アポ E リッチ HDL からのコレステロール供給は、中枢神経系のノイロンの成長にとって本質的であることが知られている^{13, 14)}。さらに、アポ E 多型は、脳成長の一つの決定因子であるばかりでなく¹⁵⁾、人工心肺を回すことによる CNS 易障害性の点でヒト乳児における心臓病手術の神経成長予後に関与している¹⁶⁾。

一方、Kwiterovich ら¹²⁾ は、新生児で低出生体重児や早産児は出生時に large アポ C—I リッチの HDL が増加していることを示し、アポ C-I リッチ HDL が培養ヒト動脈壁平滑筋のアポトーシスを促進する故に、もしこのようなリポ蛋白が小児から成人期まで持ち越されるならば、心血管病のリスクファクターの一つとなり得ると推測している。以上のような所見は、large HDL 粒子は、後の人生における心血管病のリスクだけでなく、成長や新生児期の神経学的発達としても重要であることを唆している。

3. 低出生体重児と LDL

低出生体重児と低 HDL-コレステロール、高 TG 値との関連性¹⁷⁻¹⁹⁾や、出生時の低身長と総コレステロール高値、LDL-コレステロール高値およびアポ B 高値との関連性を指摘している報告もみられる^{20, 21)}。出生時のサイズと冠動脈疾患との関係についてのメカニズムについて、自然なまたは動物モデルでの実験や検討がなされてきたが、これらの研究の結果、糖質コルチコイドが子宮内プログラミングとして一つのキーロールを有すると推測されている²²⁾。子宮内の低栄養の動物モデルの研究で、後の成人期に高コレステロール血症へ進展する事が報告されている^{23, 24)}。最近のヒトにおける研究においても、低出生時体重児は、成人において高コレステロール血症となる事も知られている²⁵⁾。しかしながら、高コレステロール血症と出生児の体格との関係についてはヒト成績では意見の分かれるところである。ある思春期の双子研究では、子宮内環境因子ではなくて遺伝的因子が、低出生時体重と高 TC、高 LDL-C、高アポ B との関係を説明して

いた²⁶⁾。また、メタアナリシス研究では²⁷⁾、思春期における出生体重と血中コレステロール濃度は弱い相関にすぎず、出生体重の意義として重視されない。

ヒト胎児においては、肝の LDL レセプター活性の増加は、在胎週数と正の相関を示し、血中の LDL コレステロール濃度とは負の相関にある²⁸⁾。さらに、胎児において、コレステロールを利用する主要な臓器は副腎であり、副腎の発達は、LDL コレステロール濃度に大きく影響するのである²⁹⁾。それゆえに、臍帯血の LDL プロファイルは、早産児や低出生体重児ではむしろ高い値を示し³⁰⁾、胎児の栄養状態よりもむしろその成熟段階を、特に臓器としては肝や副腎のそれ、を表しているのである。

新生児期においては、LDL プロファイルを決定しているのは、ミルクソースの違いである³¹⁾。母乳による方が、人工乳によるよりも LDL や TC 濃度は高いのである^{25, 32)}。乳児期のコレステロールの暴露が人生の後年になっての内因性コレステロール産生を抑止している可能性がある³³⁾。在胎週数の LDL プロファイルへの影響は、成人期まで続くのか、あるいは加齢とともに変化するのか、母乳の成人期コレステロールの研究のような長期の研究が必要とされる。

4. VLDL と胎児プログラミング

VLDL は、HDL や LDL とは異なった周産期のプロファイルを示す。small for date (SFD) は、appropriate for date (AFD) と比べて、血中の TG リッチ VLDL や IDL が高値である事が知られている³⁴⁾。SFD における TG リッチ VLDL サブクラスの増加は、成人動脈硬化研究の見地から、将来の冠動脈疾患とリンクする可能性を推測させるのである。上述したように臍帯血における large HDL サブクラスにおけるアポ C-I リッチの意義によるものである。アポ C-I は 6.6kDa のアポリポ蛋白で、成人においてそれは VLDL、IDL および HDL の構成成分となっている。アポ C-I は、VLDL や IDL からのアポ E と置換し、このためリポ蛋白が血漿からクリアランスされるのが阻止され、高 TG 血症や動脈硬化を促進する。この機序に関連して、Bjorkegren ら^{35,36)}は、正脂血でも冠動脈疾患 (CAD) の患者や早期の無症候性動脈硬化症患者において食後のカイロミクロンレムナントや VLDL レムナント中にはアポ C-I が多く含まれている事を報告している。アポ C-I はまた、CETP を阻害して、HDL から VLDL へのコレステロールエステル (CE) の転送をも低下させる³⁷⁾。アポ C-I は、LCAT を刺激し HDL のコレステロールをエステル化して、原始 HDL から球状 HDL への成熟を促進する³⁸⁾。アポ C-I の CETP と LCAT の双方に関する効果は、それゆえに、large HDL 量の増加を促進し、これは抗動脈硬化性であるが、もしも large HDL 上のアポ C-I がその機能を変えないならばの話である。すなわち、たとえば、アポ C-I エンリッチド large HDL と純粋なアポ C-I の両者は、培養したヒト動脈壁平滑筋のアポトーシスを、neutral sphingomyelinase の誘導やそれに続くアポトーシスのステップへと導く³⁹⁾。かようなアポ C-I の作用が in

vivo でおこるなら、心筋梗塞を引き起こす不安定プラーク破裂のメカニズムに関与することにもなる。

5. 内臓脂肪蓄積と *stearoyl CoA desaturase (SCD)* —*de novo lipogenesis* と胎児・新生児成長そして肥満、2 型糖尿病、心血管病へ—

SCD は、糖からの脂質新生系における律速段階酵素である。Phinney SD は *Palmitoleic acid* は比較的半減期が短いので、組織における *palmitoleic acid* の蓄積はそのほとんどが *de novo lipogenesis* を介した産生亢進の結果である。したがって、*palmitoleic acid* は体重増加の *biomarker* として用いることができるだろうと述べている⁴⁰⁾。Kunesova M は、肥満女性の一卵性双生児研究によって、肝臓で生成される、血清中、脂肪組織中の *palmitoleic acid* が、環境よりも、遺伝的に強く調節されていることを報告した⁴¹⁾。

出生後の乳児期早期に、皮下脂肪が急速に蓄積する。このとき、脂肪細胞数は増加せず、脂肪細胞のサイズは数倍に肥大する（妊娠末期には正常成人の 120% のサイズになる）。出生時の皮下脂肪組織の脂肪酸組成は、小児期の脂肪酸組成と比較すると、胎児期には *palmitic acid*, *palmitoleic acid* の割合が高く⁴²⁾、この事実は、胎児期に脂肪組織に蓄積される脂肪酸は、*de novo lipogenesis* によって産生されたものではないかということ推測させる。これは大変貴重な報告で、胎児は妊娠末期に、外界に適応すべく準備を急速に始めている。あたかも脱皮するかのような、母胎から自立して行く新たな旅立ちを思わせる。

そこで、成熟新生児の皮下脂肪蓄積におよぼす低出生体重児 (*light for date : LFD*) の *catch up* メカニズムに関する検討を行った⁴³⁾。*LFD* 児は、すでに生後 1 ヶ月で、体重がキャッチアップする前に皮下脂肪厚はキャッチアップしていた。また体重の *catch up* を認めた症例は、*appropriate for date: AFD* 児よりもさらに皮下脂肪をつけていた。

（すなわち、必要以上に過脂肪蓄積となる *LFD* は、皮下脂肪蓄積の制御調節ができない可能性を示すものなかもしれないと推測される。）この *catch up* のメカニズムは、今までに種々の仮説があげられている。高脂肪食のためであるとか、*IGF1*, *IGF2 receptor* 機能、*GLUT1* の作用、そしてインスリン抵抗性などがあげられている。興味深いことに、*LFD* も *AFD* もともに受精後 400 日に体脂肪蓄積のピークを迎えた。それだけ *LFD* の方が体脂肪蓄積の *velocity* が急峻になっていた。おそらく、*de novo lipogenesis* すなわち *SCD* 活性の亢進という機構にスイッチが入ることは、生存するための外界適応の一つの条件ではあるのだろうが、中には過剰に反応し持続してしまう例において、*Barker* 仮説の候補が含まれるのではなかろうか。そして実際に小児肥満において、内臓脂肪指標としてのウェスト身長比などが、*SCD* 活性指標である *palmitoleic acid/palmitic acid* 比や *palmitoleic acid* と有意に正相関することが示されたのであった⁴⁴⁾。

子宮内胎児環境から外界への適応として、きわめて特徴的な成長変化に肺呼吸があげられる。このためには胎児は肺サーファクタントの合成が出生前急ピッチで行われなければならない。

Figure 1 は、在胎週数と臍帯血中 VLDL-TG との関連を示したものであるが、VLDL-TG は直線的に増加するのではなく、在胎 32 週を過ぎるとドラスティックに増加して行くのがわかる。そして、肺サーファクタントの合成が悪い呼吸窮迫症候群 RDS においては、VLDL-TG

Fig.1. Relationship between VLDL-TG levels and gestational week in cord blood. VLDL-TG levels in cord blood appeared to remarkably increase over than 32 gestational week. Cases of respiratory distress syndrome (RDS) revealed lower levels VLDL-TG compared to none RDS.

の血中濃度が低い⁴⁵⁾。ハイサーファクタント合成に VLDL が関与することを実証したラットの研究がある⁴⁶⁾。Normal human から抽出した VLDL を ^{14}C -tripalmitin でラベルしたものを母親に経静脈的に投与する。母親の組織では、主に肺に集積するが、胎児では肝、腎、心、肺などに広く分布する。そして、胎児肺でのサーファクタント脂質量 (リン脂質) が増加する。また、胎児肺胞細胞 typeII 中の脂肪酸組成を調べると、palmitic acid (サーファクタントの backbone になる)、oleic acid が増加している。このメカニズムとして、CCT (サーファクタント合成の律速段階酵素) の活性亢進が関与する。apoE knockout mice で VLDL 濃度が上昇すると、CCT 活性は 2～3 倍に上昇する。また、母体にステロイドを投与すると、CCT の活性が上昇する。以上より、胎児肺の成熟には VLDL からの TG の供給が重要な要素の一つであることが推測された。

6. 今後の展開

まず、早産児や LFD 児に対する適切な栄養法の確立が望まれる。現在は、多くの場合合既製の粉乳か母乳が用いられている。中枢神経の成長においても脂質、脂肪酸栄養が極めて重要であることは言うまでもない。近年、幼児期における学習障害や自閉症の問題に、34-37 週の late preterm における重要性が注目されてきた。34 週以降の 6 週間に 35% の脳重量増加が認められる。さらに、この 6 週間で、組織学的には大脳皮質 (灰

白質)の層状構造が形成され、脳回の形成も進行する。早産児やLFD児に対しては個々の栄養状態に応じた栄養管理が必要と思われる。

次に、肥満の管理におけるSCD活性の調節がある。近年SCDは肥満・糖尿病の治療目標とされ、その抑制薬の効果が動物にて確認されている。われわれは、肥満小児においてSCD活性とDHAとの関連性に注目し、血液リン脂質中DHA含量が多いほどSCD活性が低いという結果を得た。多価不飽和脂肪酸摂取によるSCD活性の抑制は動物でも確認されており、今後LFD児などSCD活性亢進状態での栄養管理へ展開が期待される。

7. 終わりに

妊娠末期から思春期にかけて、特に成長の観点からリポタンパク代謝の意義について述べた。そして脂肪酸代謝とde novo lipogenesisは、リポタンパク代謝と連動しており、DOHaDの概念における今後の脂肪酸栄養の研究の展開に重要であることが示唆された。

謝辞

平成21年度のランズ賞学術賞に選考下さいましてありがとうございました。関係各位に深謝いたします。

参考文献

1. R.I. Kelley, R.C.M. Hennikam, The Smith-Lemli-Opitz syndrome. J. Med. Genet. 37: 321-335, 2000.
2. Jones B, Jones EL, Bonney SA, Patel HN, Mensenkamp AR, Eichenbaum-Voline S, et al. Mutations in a Sar1GTPase of COPII vesicles are associated with lipid absorption disorders, Nat. Genet. 34: 29-31, 2003
3. D.J.P. Barker, The developmental origins of adult disease. J. Am. Coll Nutr. 23: 558S-595S, 2004.
4. Gluckman PD, Hanson MA, Spencer HG, Bateson P. Environmental influences during development and their later consequences for health and disease: implications for the interpretation of empirical studies. Proc Biol Sci 272: 671-677, 2005.
5. Bansal N, Cruickshank JK, MaElduff P, Durrington PN. Cord blood lipoproteins and prenatal influences. Curr Opin Lipidol 16: 400-408, 2005.
6. Blum CB, Davis PA, Forte TM. Elevated levels of apolipoprotein E in the high density lipoproteins of human cord blood plasma. J Lipid Res 26: 755-760, 1985.
7. Nagasaka H, Chiba H, Kikuta H, et al. Unique character and metabolism of high density lipoprotein (HDL) in fetus. Atheroscler 161: 215-223, 2002.

8. Parker Jr CR, Carr BR, Simpson ER, MacDonald PC. Decline in the concentration of low-density lipoprotein-cholesterol in human fetal plasma near term. *Metabolism* 32: 919–923, 1983.
9. Katie T. Jenkins, Louise S. Merkens, Matthew R. Tubb, Leslie Myatt, W. Sean Davidson, Robert D. Steiner, Laura A. Woollett. Enhanced placental cholesterol efflux by fetal HDL in Smith–Lemli–Opitz syndrome. *Mol Gen Metabol* 94: 240–247, 2008.
10. Asztalos BF. High-density lipoprotein metabolism and progression of atherosclerosis: new insights from the HDL Atherosclerosis Treatment Study. *Curr Opin Cardiol* 19: 385–391, 2004.
11. Fujita H, Okada T, Inami I, Makimoto M, Hosono S, Minato M, Takahashi S, Harada K, Mugishima H, Yamamoto T. Heterogeneity of high-density lipoprotein in cord blood and its postnatal change. *Clin Chim Acta*. 389: 93–97, 2008 .
12. Kwiterovich Jr PO, Cockrill SL, Virgil DG, et al. A large high-density lipoprotein enriched in apolipoprotein C-I: a novel biochemical marker in infants of lower birth weight and younger gestational age. *JAMA* 293: 1891–9, 2005.
13. Fagan AM, Bu G, Sun Y, Daugherty A, Holtzman DM. Apolipoprotein E containing high density lipoprotein promotes neurite outgrowth and is a ligand for the low density lipoprotein receptor-related protein. *J Biol Chem* 271: 30121–30125, 1996.
14. Stewart JE, Skinner ER, Best PV. Receptor binding of an apolipoprotein E rich subfraction of high density lipoprotein to rat and human brain membranes. *Int J Biochem Cell Biol* 30: 407–415, 1998.
15. Wright RO, Hu H, Silverman EK, et al. Apolipoprotein E genotype predicts 24-month bayley scales infant development score. *Pediatr Res* 54: 819–825, 2003.
16. Gaynor JW, Gerdes M, Zackai EH, et al. Apolipoprotein E genotype and neurodevelopmental sequelae of infant cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 126: 1736–1745, 2003.
17. Fall CHD, Osmond C, Barker DJP, et al. Fetal and infant growth and cardiovascular risk factors in women. *BMJ* 310: 428–432, 1995.
18. Frankel S, Elwood P, Sweetman P, Yarnell J, Davey Smith G. Birth weight, adult risk factors and incident coronary heart disease: the Caerphilly Study. *Public Health* 110: 139–143, 1996.
19. Donker GA, Labarthe DR, Harrist RB, et al. Low birth weight and serum lipid concentration at age 7–11 years in a biracial sample. *Am J Epidemiol* 145: 308–407, 1997.
20. Forrester TE, Wilks RJ, Bennett FI, et al. Fetal growth and cardiovascular risk factors in Jamaican schoolchildren. *BMJ* 312: 156–160, 1996.
21. Barker DJP, Martyn CN, Osmond C, Hales CN, Fall CHD. Growth in utero and serum cholesterol concentrations in adult life. *BMJ* 307: 1524–1527, 1993.

22. Fowden AL, Forhead AJ. Endocrine mechanisms of intrauterine programming. *Reproduction* 127: 515-526, 2004.
23. Kind KL, Clifton PM, Katman AI, Tsiounis KM, Robinson JS, Owens JA. Restricted fetal growth and the response to dietary cholesterol in the guinea pig. *Am J Physiol* 277: R1675-R1682, 1999.
24. Szitanyi P, Hanzlova J, Poledne R. Influence of intrauterine undernutrition on the development of hypercholesterolemia in an animal model. *Physiol Res* 2000;49:721-4.
25. Davies AA, Smith GD, Ben-Shlomo Y, Litchfield P. Low birth weight is associated with higher adult total cholesterol concentration in men: findings from an occupational cohort of 25,843 employees. *Circulation*. 110: 1258-62, 2004.
26. Ijzerman RG, Stehouwer CD, Van Weissenbruch MM, De Geus EJ, Boomsma DI. Evidence for genetic factors explaining the association between birth weight and low-density lipoprotein cholesterol and possible intrauterine factors influencing the association between birth weight and high-density lipoprotein cholesterol: analysis in twins. *J Clin Endocrinol Metab*. 86: 5479-5484, 2001.
27. Owen CG, Whincup PH, Odoki K, Gilg JA, Cook DG. Birth weight and blood cholesterol level: A study in adolescents and systemic review. *Pediatr*. 111: 1081-1089, 2003.
28. Cai HJ, Xie CL, Chen Q, Chen XY, Chen YH. The relationship between hepatic low-density lipoprotein receptor activity and serum cholesterol level in the human fetus. *Hepatology* 13: 852-857, 1991.
29. Diaz M, Leal C, Ramon Y, Cajal J, Jimenez MD, Martinez H, et.al. Cord blood lipoprotein-cholesterol: relationship birth weight and gestational age of newborns. *Metabolism*. 38: 435-438, 1989.
30. Fujita H, Okada T, Inami I, Makimoto M, Hosono S, Minato M, Takahashi S, Mugishima H, Yamamoto T. Low-density lipoprotein profile changes during the neonatal period. *J Perinatol*. 28: 335-340, 2008.
31. Wong WW. Cholesterol feeding during early infancy and its effects on cholesterol homeostasis. 1st. ed. In: Huang YS and Sinclair AJ, ed. *Lipids in infant nutrition*. Champaign, Illinois: AOCS Press, pp 148–155, 1998.
32. Bayley TM, Alasmi M, Thorkelson T, Jones PJ, Corcoran J, Krug-Wispe S, et. al. Longer term effects of early dietary cholesterol level on synthesis and circulating cholesterol concentrations in human infants. *Metabolism*. 51: 25-33, 2002.
33. Jones PJH, Pappu AS, Hatcher L, Li ZC, Illingworth R, Connor WE. Dietary cholesterol feeding suppresses human cholesterol synthesis measured by deuterium incorporation and urinary mevalonic acid levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 16: 1222-1228, 1996.

34. Kwiterovich PO Jr, Virgil DG, Garrett E, et al. Lipoprotein heterogeneity at birth: influence of gestational age and race on lipoprotein subclasses. *Ethn Dis.* 14: 351-359, 2004
35. Bjorkegren J, Boquist S, Samnegard A, Lundman P, Tornvall P, Ericsson C-G. Accumulation of apolipoprotein C-I-rich and cholesterol-rich VLDL remnants during exaggerated postprandial triglyceridemia in normolipidemic patients with coronary artery disease. *Circulation.* 101: 227-230, 2000.
36. Bjorkegren J, Silveira A, Boquist S, et al. Postprandial enrichment of remnant lipoproteins with apoC-I in healthy normolipidemic men with early asymptomatic atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 22: 1470-1474, 2002.
37. Gautier T, Masson D, de Barros JP, et al. Human apolipoprotein C-I accounts for the ability of plasma high density lipoproteins to inhibit the cholesteryl ester transfer protein activity. *J Biol Chem.* 275: 37504-37509, 2000.
38. Albers JJ, Lin J, Roberts GP. Effect of human plasma apolipoproteins on the activity of purified lecithin: cholesterol acyltransferase. *Artery.* 5:61-75, 1979.
39. Kolmakova A, Kwiterovich P, Virgil D, et al. Apolipoprotein C-I induced apoptosis in human aortic smooth muscle cells via recruiting neutral sphingomyelinase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 24:264-269, 2004.
40. Phinney SD. Fatty acids, inflammation, and the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr.* 82:1151-1152, 2005.
41. Kunesová M, Hainer V, Tvrzicka E, Phinney SD, Stich V, Parízková J, Zák A, Stunkard AJ. Assessment of dietary and genetic factors influencing serum and adipose fatty acid composition in obese female identical twins. *Lipids.* 37:27-32, 2002.
42. Soriguer Escofet FJ, Esteve de Antonio I, Tinahones FJ and Pareja A. Adipose tissue fatty acids and size and number of fat cells from birth to 9 years of age – A cross-sectional study in 96 boys. *Metabolism* 45: 1395-1401, 1996.
43. Inami I, et al. Subcutaneous fat accumulation changes from birth to first year of life in SGA babies. p-089. 3rd Congress of Asian Society for Pediatric Research Oct. 8, Tokyo, 2007.
44. Okada T, Furuhashi N, Kuromori Y, Miyashita M, Iwata F, Harada K. Plasma palmitoleic acid content and body fatness in children. *Am J Clin Nutr.* 82:747-750, 2005.
45. Yonezawa R, Okada T, Kitamura T, Fujita H, Inami I, Makimoto M, Hosono S, Minato M, Takahashi S, Mugishima H, Yamamoto T, Masaoka N. Very low density lipoprotein in the cord blood of preterm neonates. *Metabolism* 58: 704-707, 2009.
46. Ryan AJ, Medh JD, McCoy DM, Salome RG, Mallampalli RK. Maternal loading with very low-density lipoproteins stimulates fetal surfactant synthesis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 283:L310-318, 2002.