

研究報告書

研究課題名：
胎生期低栄養による成長後の代謝異常発生機序の解明とその
予防戦略の開発

(研究領域:「代謝と機能制御」)

研究者氏名: 由良 茂夫

(研究期間: 2005年10月1日～ 2009年3月31日)

研究報告書

1. 研究課題名

胎生期低栄養による成長後の代謝異常発生機序の解明とその予防戦略の開発

2. 氏名

由良 茂夫

3. 研究のねらい

I 背景

メタボリック症候群は肥満を背景とし、耐糖能異常、高脂血症、高血圧、心血管障害などを合併する。欧米の先進国のみならず、わが国においてもメタボリック症候群が近年広く認識されるようになり、その発症機序の解明と予防対策はますます重要な課題となっている。

一方で、第二次世界大戦前後の飢餓を妊娠中に経験した母親から出生した子宮内低栄養児の長期的予後に関する近年の疫学的研究を契機として、胎生期低栄養が出生児の成人後にメタボリック症候群を高率に引き起こすことや、骨粗鬆症や乳癌など多様な疾患の成人期における発生リスクを上昇させる事が明らかとなり(図 1)、*Developmental Origins of Health and Diseases* という概念が提唱されている(*Gluckman PD & Hanson MA, Science, 305:1733,2004*)。

近年本邦では低出生体重児の割合が増加し、20 年前に比べて 2 倍近くになっている(厚生労働省、人口動態調査)。これらの低出生体重児は出生前に低栄養環境に置かれていると考えられ、将来高率にメタボリック症候群や種々の疾患を発症する可能性が想定される。胎生期あるいは新生児期の管理の改善あるいは何らかの予防的治療により、これらの人々が成人後に疾病を発症するリスクを軽減することが可能となれば、患者個人の恩恵のみならず、少子高齢化社会における労働力の確保という視点からも多大なる社会的貢献が期待される。

II 「さきがけ」研究開始までの経過

従来エネルギーを貯蔵するだけの器官と思われていた脂肪組織が多数の生理活性因子を産生し、個体のエネルギー代謝を調節すると共に、耐糖能障害や高血圧、心血管障害などの疾患発生に深く関与する事が明らかとなって来た。特に、レプチンやレジスチン、アディポネクチン、TNF- α は脂肪細胞由来の生理活性因子いわゆるアディポサイトカインとして肝臓や脳、血管、骨格筋、膵臓、脂肪、骨など全身の臓器における代謝調節に関与し、生活習慣病とりわけメタボリック症候群の病態形成に深く関与する。本研究者は「さきがけ」研究の開始までに、妊婦において脂肪のみならず胎盤においてレプチンやレジスチンが産生され(*Trophoblast Research, 16:S80, 2002, J Clin Endocrinol Metab, 88:1394, 2003*)、母児のエネルギー代謝や性成熟の制御(*J Clin Invest. 105:749, 2000*)において重要な役割を果たすことを提唱してきた。さらに、マウスにおける胎生期の低栄養環境によって出生児が成獣期に易肥満性をきたすこと、メタボリック症候群を発症することを確認し、このような成獣期の代謝異常の発現に新生児期における血中レプチン濃度の一過性の上昇「レプチンサージの早期化」が重要な役割を果たす可能性を提唱した(*Cell Metabolism, 1:371, 2005*)。

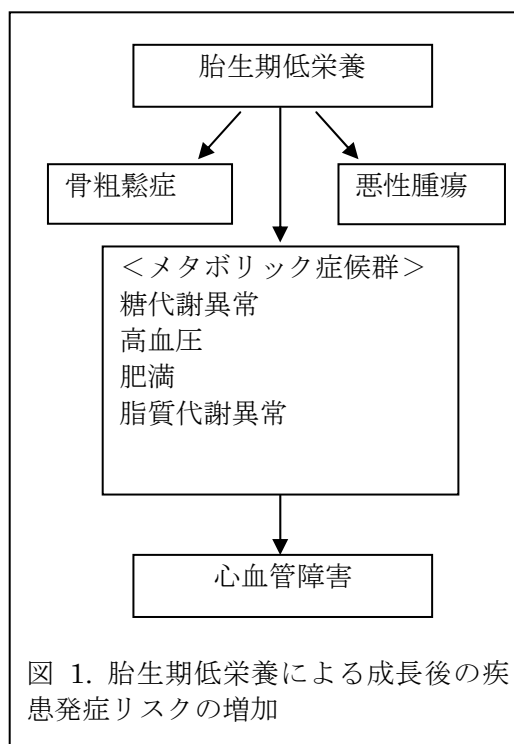


図 1. 胎生期低栄養による成長後の疾患発症リスクの増加

III 研究の目的

本研究では胎生期低栄養に起因する成長後の代謝異常発生機序を解明し、その予防戦略を開発する目的で、次のような検討を行うこととした。

1 **胎生期低栄養モデル動物におけるメタボリック症候群の病態解析**: マウスの胎生期低栄養モデルを用い、胎仔期、成獣期の代謝の変化を解析する。また、メタボロームの手法により代謝産物を網羅的かつ体系的に解析する。

2 **新生仔期のレプチンへの暴露がメタボリック症候群の発症機序におよぼす影響の検討**: 新生仔期のレプチンサージの変化が成長後の肥満発症やメタボリックシンドロームの形成にどのように関与するかを野生型マウスだけでなく、レプチン遺伝子を欠損する *ob/ob* マウス、ヘテロ欠損マウス等を用いて解明する。

3 **母体の食事組成の調整によるメタボリック症候群発症予防の試み**: 母体の食事組成の調整によるメタボリックシンドローム発症予防を試みるために、母獣の食餌組成を高たんぱくまたは高アミノ酸食として胎生期低栄養の影響を検討する。また、胎生期・新生児期における種々の臓器発達において insulin like growth factor (IGF) やグルココルチコイドは重要な役割を担うことから、胎生期低栄養モデルにおけるこれら因子の変動を明らかにし、またグルココルチコイドの代謝酵素である 11 β hydroxy steroid dehydrogenase type2 (11 β HSD2) の発現を検討する。

4. 研究成果

I 胎生期低栄養モデル動物におけるメタボリック症候群の病態解析

- a) 母獣摂餌制限によるマウス胎生期低栄養モデルでは、成獣期に血圧上昇ならびに心肥大や冠動脈周囲線維化の亢進などの心臓の形態的变化をきたすことが明らかとなった。これらの心リモデリングには心臓局所におけるレニン・アンジオテンシン系の関与が想定された。
- b) 胎生期低栄養マウスでは普通食飼育では血中脂質濃度に対照群と有意な差を認めなかったが、高脂肪食飼育とすると血中コレステロール値の有意な上昇が見られた。また、肝重量(体重比で換算)は普通食飼育で対照群と比較して有意に高値を認め、重量あたりのリン脂質含量が低値を示し、中性脂肪は高値の傾向であった。高脂肪食負荷では対照群と差を認めなかった。肝臓における Acetyl-CoA carboxylase (ACC)、Acyl-CoA oxidase (ACO)、Peroxisome proliferator activated receptor α (PPAR α)、PPAR γ 等の発現増加がこれらの変化に関与していると考えられた。

II 新生仔期のレプチンへの暴露がメタボリック症候群の発症機序におよぼす影響の検討

われわれはすでに、脂肪細胞から産生されるレプチンの血中濃度の一過性上昇である新生仔期のレプチンサージが胎生期低栄養マウスでは早期にかつ増強して認められ、この変化が成獣期の代謝異常発症において極めて重要な役割を果たすことを明らかにしてきた。

- a) レプチン遺伝子を欠損する *ob/ob* マウスの場合、野生型マウスと異なり胎生期に低栄養に曝露しても成獣期に易肥満性を示さず、一方新生仔期にレプチンを投与すると成獣期の肥満が増強することを示した。このことから、新生仔期の過剰なレプチンへの曝露が易肥満性の獲得に重要と考えられた。
- b) 新生仔期レプチン投与マウスでは成獣期の血圧上昇や心リモデリングが観察されなかったことから、胎生期低栄養による成獣期の心血管障害は新生仔期のレプチンサージの早期化とは異なった機序により引き起こされている可能性が示された。
- c) 新生仔期のレプチンサージの時期の変化による影響を検討すると、成長後の高脂肪食飼育下の肥満がレプチンサージの早期化によって増強し、レプチンサージの晩期化によって抑制された。

III 母体の食事組成の調整によるメタボリック症候群発症予防の試み

- a) 母獣摂餌制限による胎生期低栄養マウスモデルにおいて、母獣の蛋白質摂取量を増量することによって、胎仔の発育を改善し、成長後の血圧上昇や心肥大を改善した。また、妊娠中の母獣で蛋白質摂取の増量によって、分岐鎖アミノ酸 (Branched chain amino acid: BCAA) 血中濃度の上昇を認めた。
- b) 母獣の蛋白質摂取量ないしBCAA摂取量を増量することにより、母獣および胎仔肝臓におけるIGF-1 およびIGF-2の発現が増加しており、これが胎仔発育の改善に関与していると考えられた。
- c) ラット妊娠母獣へのBCAA付加餌の投与により、母獣摂餌制限による出生仔の発育制限や成長後の血圧上昇を抑制する可能性が示唆された。

以上の研究により、胎生期低栄養に起因する成長後のメタボリック症候群の発症機序の一端が明らかにされ、その予防戦略開発の糸口を見出すことが可能であった。

5. 今後の展開

視床下部や肝臓、副腎、腎臓で見られた遺伝子発現調節の変化が、細胞内におけるEpigeneticな遺伝子発現調節機構に依存しているか否か、DNAやヒストンのメチル化修飾、アセチル化修飾を解析する。

胎生期低栄養による糖、脂質代謝異常、肥満発症予防のために、母体の食事組成を変更し、その効果を検討する。特に、妊婦の蛋白質や分岐鎖アミノ酸摂取を増量し、まず母体血や臍帯血中の糖・アミノ酸含量を測定し、胎盤におけるIGF発現や糖・アミノ酸輸送蛋白の発現についても検討する。ついで、胎児発育や胎児のwell-beingに及ぼす影響を検討する。ついで、出生後の胎児発育や血糖値の推移などから、蛋白質やアミノ酸摂取の増量がメタボリック症候群の発症予防に寄与できる可能性があるか否かを検討する。

6. 研究成果リスト

(1) 論文(原著論文)発表

1. Makoto Kawamura, Hiroaki Itoh, Shigeo Yura, Haruta Mogami, Shin-ichi Suga, Hisashi Makino, Yoshihiro Miyamoto, Yasunao Yoshimasa, Norimasa Sagawa, Shingo Fujii, Undernutrition in utero augments systolic blood pressure and cardiac remodeling in adult mouse offspring: possible involvement of local cardiac angiotensin system in developmental origins of cardiovascular disease, *Endocrinology*, vol. 148, 1218-1225 (2007)
2. H Mise, S Yura, H Itoh, M A. Nuama, M Takemura, N Sagawa, S Fujii, The Relationship between Maternal Plasma Leptin Levels and Fetal Growth Restriction, *Endocrine Journal*, vol. 54, 945-951 (2007)
3. S Yura, H Itoh, N Sagawa, H Yamamoto, H Masuzaki, K Nakao, M Kawamura, H Mogami, Y Ogawa, S Fujii, Neonatal Exposure to Leptin Augments Diet-induced Obesity in Leptin-deficient ob/ob Mice, *Obesity*, vol.16, 1289-1295 (2008)
4. Kitamura E, Miki Y, Kawai M, Itoh H, Yura S, Mori N, Sugimura K, Togashi K, T1-signal intensity and height of the anterior pituitary in neonates: correlation with postnatal time, *American Journal of Neuroradiology*, vol.29, 1257-1260 (2008)
5. 最上晴太、藤井剛、由良茂夫、伊東宏晃、川村真、佐川典正、藤井信吾、妊娠マウス摂餌制限における分岐鎖アミノ酸 (BCAA) 添加の胎仔発育への影響の検討、*日本産科婦人科栄養・代謝研究会誌*, vol. 14, 64-65 (2008)
6. 由良茂夫、胎児期の低栄養と児の肥満、*産婦人科治療*, vol. 97, 344-348 (2008)
7. H Mogami, S Yura, H Itoh, M Kawamura, Tsuyoshi F, A Suzuki, S Aoe, Y Ogawa, N Sagawa, I Konishi, S Fujii, Isocaloric high-protein diet as well as branched-chain amino acids supplemented diet partially alleviates adverse consequences of maternal undernutrition on fetal growth, *Growth Hormone & IGF Research*, in press

(2)特許出願
なし

(3)その他の成果

(A)学会発表

1. 伊東宏晃、由良茂夫、佐川典正、川村 真、最上晴太、益崎裕章、中尾一和、山本寛、小川佳宏、藤井信吾、胎生期低栄養とレプチン抵抗性の獲得：肥満症創薬への展望、第 26 回日本肥満学会(札幌)(2005 年 10 月 12 日)
2. 最上晴太、由良茂夫、他 8 名、母獣摂取制限による IUGR マウスモデルにおいて蛋白摂取量が胎仔発育および胎盤の insulin-like growth factors (IGFs)の遺伝子発現に与える影響について、第 13 回日本胎盤学会(富山)(2005 年 10 月 27 日)
3. 由良茂夫、胎内環境が何をもたらすのかー胎生期より生活習慣病が始まるー、第 19 回小児成長障害研究会(2005 年 10 月 27 日)
4. H. Itoh, S. Yura, et al., The premature leptin surge –The key of developmental origins of obesity, 3rd DOHaD meeting, Toronto, Canada (2005/11/18)
5. H. Itoh, S. Yura, et al., The premature leptin surge plays a key role in developmental origins of obesity, 53rd Society for Gynecologic Investigation, Toronto, Canada (2006/3/24)
6. 由良茂夫、伊東宏晃、川村真、最上晴太、藤井信吾、佐川典正、母体低栄養に起因する胎児発育遅延におけるグルココルチコイドの関与、日本産科婦人科学会(2006 年 4 月 24 日)
7. 由良茂夫、伊東宏晃、川村真、最上晴太、藤井信吾、佐川典正、母体低栄養に起因する胎児発育遅延にはグルココルチコイドが関与する、第 79 回日本内分泌学会(神戸)(2006 年 5 月 19 日)
8. 由良茂夫、母体低栄養に起因する胎児発育遅延にはグルココルチコイドが関与する、第 29 回日本産科婦人科 ME 学会(浜松)(2006 年 7 月 21 日)
9. 由良茂夫、伊東宏晃、川村真、最上晴太、藤井信吾、佐川典正、母体摂食制限に起因する胎児発育遅延におけるグルココルチコイドの関与、日本産婦人科栄養・代謝研究会(2006 年 8 月 25 日)
10. S Yura, H Itoh, N Sagawa, M Kawamura, H Mogami, S Fujii, Metabolic disorders in offspring with intrauterine undernutrition by maternal food restriction –An involvement of premature leptin surge–, 第 12 回国際胎盤学会(神戸)(2006 年 9 月 6 日)
11. 由良茂夫、胎生期子宮内環境から見たメタボリックシンドローム発症機序の解析、第 71 回京都内分泌同好会(京都)(2006 年 9 月 9 日)
12. 由良茂夫、伊東宏晃、川村真、最上晴太、藤井剛、藤井信吾、佐川典正、胎生期低栄養に起因する肥満・耐糖能異常発症機序の解析、第 22 回日本糖尿病・妊娠学会(東京)(2006 年 11 月 25 日)
13. Haruta Mogami, Shigeo Yura, Hiroaki Itoh, Tuyoshi Fujii, Makoto Kawamura, Norimasa Sagawa, Shingo Fujii, Isocaloric High-Protein Diet Improves the Fetal Growth Restriction caused by Maternal Food Restriction, Partly Via Augmentation of the Gene Expressions of Insulin-like Growth Factors in Fetal Liver, 第 20 回アジア・オセアニア産科婦人科学会学術集会(AOCOG 2007)(東京)(2007 年 9 月 21 – 25 日)
14. 由良茂夫、病態解析のための動物モデルの有用性、第 59 回日本産科婦人科学会(京都)(2007 年 4 月 12 – 15 日)
15. 由良茂夫、胎児発育とレプチン、第 23 回日本糖尿病・妊娠学会(大阪)(2007 年 11 月 23 日)
16. 藤井剛、由良茂夫、最上晴太、伊東 宏晃、佐川典正、藤井信吾、ラット母獣摂餌制限モデルにおいて分岐鎖アミノ酸 (BCAA) 摂取量が胎仔の発育及び成長後の血圧に与え

- る影響、第 60 回日本産科婦人科学会学術講演会(横浜)(2008 年 4 月 12 - 15 日)
17. 最上晴太、由良茂夫、藤井剛、藤井信吾、淀井淳司、マウス母獣の絶食時における Thioredoxin binding protein-2 の胎盤での糖輸送調節機構に関する検討、第 60 回日本産科婦人科学会学術講演会(横浜)(2008 年 4 月 12 - 15 日)
 18. 藤井剛、由良茂夫、最上晴太、藤田浩平、伊東宏晃、佐川典正、福原健、巽啓司、小西郁生、妊娠ラット摂餌制限において分岐鎖アミノ酸 (BCAA) 添加が胎仔発育及び成長後血圧に与える影響、第 32 回日本産科婦人科栄養・代謝研究会(大阪)(2008 年 9 月 5 日)
 19. 最上晴太、由良茂夫、藤井剛、巽啓司、福原健、藤田浩平、藤井信吾、小西郁生、淀井淳司、妊娠マウスの絶食時における Thioredoxin binding protein-2 の母獣・胎仔・胎盤における遺伝子発現の検討、第 16 回日本胎盤学会学術集会(浜松)(2008 年 11 月 13 日)
- (B)受賞
なし
- (C)著作物
なし