

プレス通知資料（研究成果）



国立大学法人
東京医科歯科大学

報道関係各位

平成29年8月31日

国立大学法人 東京医科歯科大学

「胎生期栄養環境が肝臓の絶食応答に影響を及ぼすことを発見」 — 生活習慣病発症予防法の開発につながる可能性 —

【ポイント】

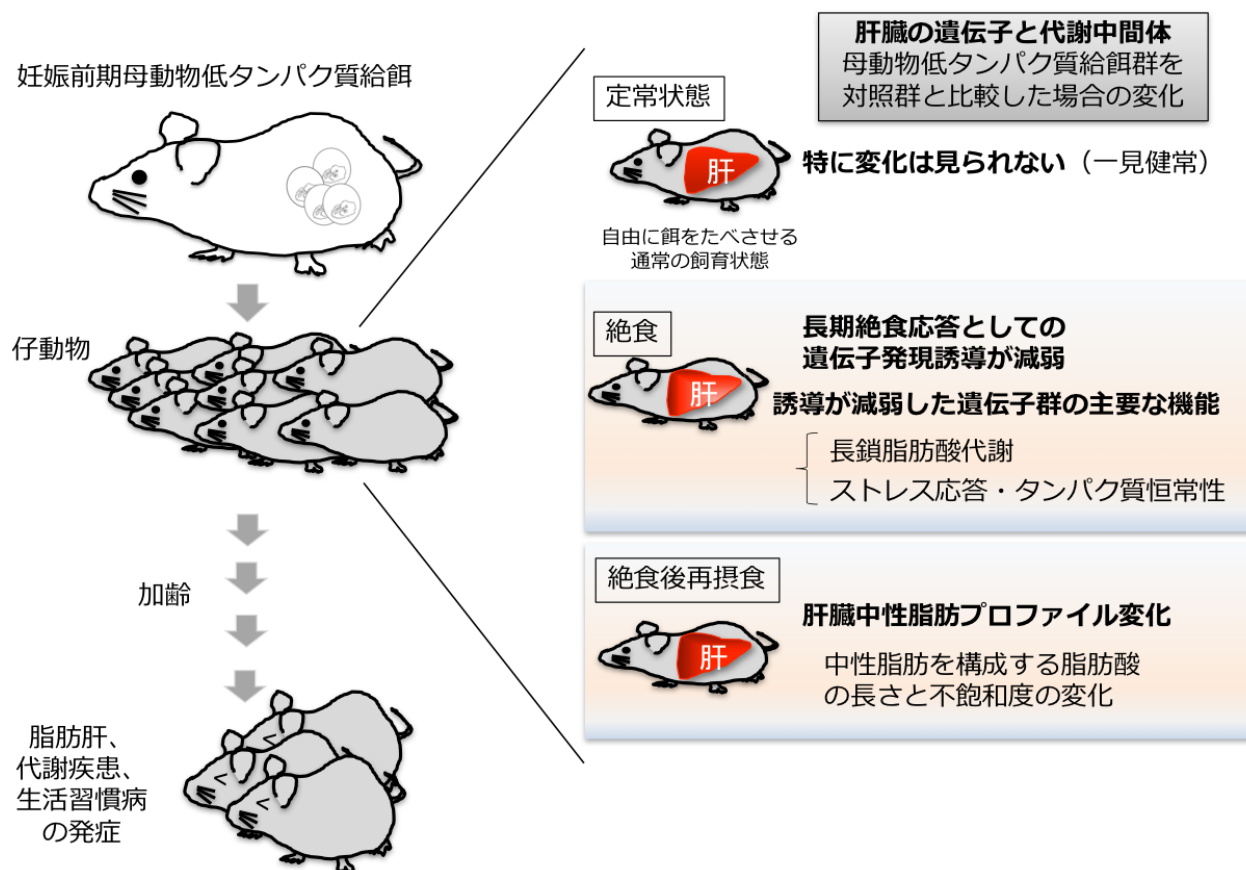
- 妊娠期の母親の栄養状態は子どもの将来の生活習慣病発症に影響することが知られており、親が栄養などの生活習慣に注意することにより次世代の生活習慣病を予防することの重要性が認識されています。
- 妊娠マウスに低タンパク質飼料を与えた場合、通常の飼育下で仔動物は脂肪肝などの生活習慣病様症状を発症しますが、それは老齢にならないと顕在化しません。
- 本研究では、そのような仔動物が一見健常である若齢期においても、絶食時に通常は肝臓で発現誘導される遺伝子群のうちその応答が減弱するもの（長鎖脂肪酸代謝に関わる遺伝子群など）を同定しました。
- また、絶食後再摂食時の肝臓中性脂肪において対照仔動物と比べて構成する脂肪酸プロファイルに変化が現れました。
- この成果は生活習慣病の先制的な予防法の開発に役立つ可能性があります。

東京医科歯科大学難治疾患研究所分子疫学分野の佐藤憲子准教授の研究グループは、東京医科大学疾患モデル研究センターの須藤カツ子兼任講師と東京医科大学低侵襲医療開発総合センター健康増進・先制医療応用部門の杉本昌弘教授との共同研究で、母動物低タンパク質給餌^{*1}による胎生前期栄養ストレスを受けた仔動物は、生活習慣病に類する症状を発症する前の若齢仔動物であっても肝臓における絶食応答の一部が正常対照に比べて減弱することをつきとめました。この研究は文部科学省科学研究費補助金ならびに公益財団法人パブリックヘルスリサーチセンターの支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 Scientific Reports（サイエンティフィック リポーツ）に、2017年8月29日にオンライン版で発表されました。

【研究の背景】

生活習慣病などの Non-communicable disease^{*2}の発症に出生前の栄養などの環境要因も関係することが知られており、このメカニズムの解明は疾患の理解と予防において重要なテーマとなっています。しかし、疾患を発症するのは出生前の環境要因に曝露されてから長い時間を経過した後の老齢期であること

が多いため、因果関係の解明には、その時間的なギャップの大きさが障害となっています。また、疫学的には妊娠中のどの時期に栄養悪化を経験したかにより、将来の疾患形質への影響の仕方が異なることも知られています。本研究では、胎生期の栄養組成変化の仔動物への影響を調べる代表的なマウス実験モデルである母動物低タンパク質給餌モデルを用いましたが、特に体外受精と胚移植によって低タンパク質給餌の時期を厳密に妊娠前期に限定する実験条件を設定しました。



【研究成果の概要】

研究グループは、絶食／再摂食といった栄養エネルギー変化に対する応答を調べることで、母動物低タンパク質給餌を原因とする仔動物肝臓の異常を捉えました。母動物低タンパク質給餌群と対照群との比較は 9 週齢の仔動物（雄）を用いて行い、肝臓のトランスクリプトーム、メタボロームプロファイルを網羅的に解析しました。自由摂食の定常状態では、母動物低タンパク質給餌群であっても仔動物に特段の変化は現れませんでした。しかし、仔動物を絶食させると、母動物低タンパク質給餌群では、絶食に応答して通常誘導される長鎖脂肪酸代謝関連遺伝子やストレス応答遺伝子の発現が低く、応答が減弱していることがわかりました。さらに絶食後再摂食時の中性脂肪プロファイルの差異として、中性脂肪を構成する長鎖脂肪酸の炭素鎖が長く不飽和度が高くなることがわかりました。

【研究成果の意義】

絶食等の栄養エネルギー状態の変化を察知し恒常性を保つために働く肝臓の一連の応答反応は栄養代謝調節に重要ですが、その一部の反応が、胎生期栄養状態によって影響を受ける可能性があることが本

研究によって初めて示されました。さらに詳細な解析が必要ですが、肝臓絶食応答の減弱は、老齢期の疾患発症につながる前段階の代謝調節の乱れとして出現したものと考えられます。この研究成果は DOHaD (Developmental Origin of Health and Disease) * 3における疾患発症プロセスの理解にも貢献します。

【論文情報】(英文で記載)

掲載誌: Scientific Reports

論文タイトル: Early gestational maternal low-protein diet diminishes hepatic response to fasting in young adult male mice

【問い合わせ先】

＜研究に関すること＞

東京医科歯科大学難治疾患研究所
分子疫学分野 氏名 佐藤憲子(サトウノリコ)
TEL: 03-5803-4595 FAX: 03-5803-0247
E-mail: nsato.epi@mri.tmd.ac.jp

＜報道に関すること＞

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係
〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45
TEL: 03-5803-5833 FAX: 03-5803-0272
E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp

【用語解説】

* 1: 母動物低タンパク質給餌: 英国サウサンプトン大学の研究者らによって確立された DOHaD *³研究における代表的動物実験給餌モデル。母動物に与える飼料は、エネルギー摂取量を変えずタンパク質割合を半減させた飼料で、炭水化物含量が相対的に増えている。これにより仔動物の胎生期の栄養環境を悪化させていると考えられている。ただし動物モデル条件はヒト周産期臨床の栄養組成条件を考慮する際にそのまま適用されるものではない。

* 2: Non-communicable disease: 慢性的に進行するがん、糖尿病、循環器疾患、呼吸器疾患などの非感染性疾患を指す。全世界の死亡者数の70%にあたる 4000 万人の死亡原因となることから WHO (世界保健機関) が世界的に予防に取り組むべき疾患として掲げている。超高齢化社会の日本においても Non-communicable disease の予防は重要な課題となっている。生活習慣、生活環境、遺伝、及び出生前環境要因など多くの要因が疾患発症に関係している。

* 3: DOHaD (Developmental Origin of Health and Disease): 生涯健康でいられるのか、あるいは病気になってしまうのかといった体質は、発生発達期に遭遇した環境に大きく依存するという概念。