

胎生期低栄養による成長後の代謝異常発症機序の解明とその予防戦略の開発

由良 茂夫

京都大学医学部附属病院

1. 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症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症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*)。

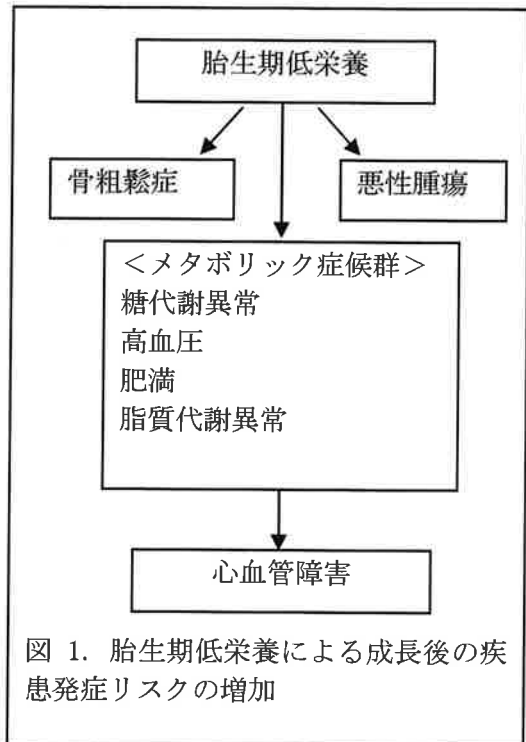


図1. 胎生期低栄養による成長後の疾患発症リスクの増加

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蛋白質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血中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グルココルチコイドの変動を明らかにし、グルココルチコイドの代謝酵素である 11β hydroxy steroid dehydrogenase type2 (11β HSD2) の発現を検討する。

2. 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

- 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変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・アンギオテンシン系の関与が想定された。
- 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（体重量比で換算）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。さらにメタボローム解析によって、胎生期低栄養マウスの肝臓ではリン脂質にN-6系多価不飽和脂肪酸が多く含まれることが示された。
- 脂肪酸の受容体として知られている GPR40, GPR41, GPR43, GPR120 の視床下部における遺伝子発現を検討すると、胎生期低栄養マウスではこれらの遺伝子発現が高脂肪食負荷時に有意に増強することが示され、高脂肪食負荷時の体重増加に関与している可能性が想定された。
- 糖・脂質代謝、細胞分化、細胞老化などに関係することが知られているチオレドキシニン結合タンパク (Thioredoxin binding protein-2: TBP-2) の胎生期低栄養マウスの肝臓における遺伝子発現が増加していた。

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

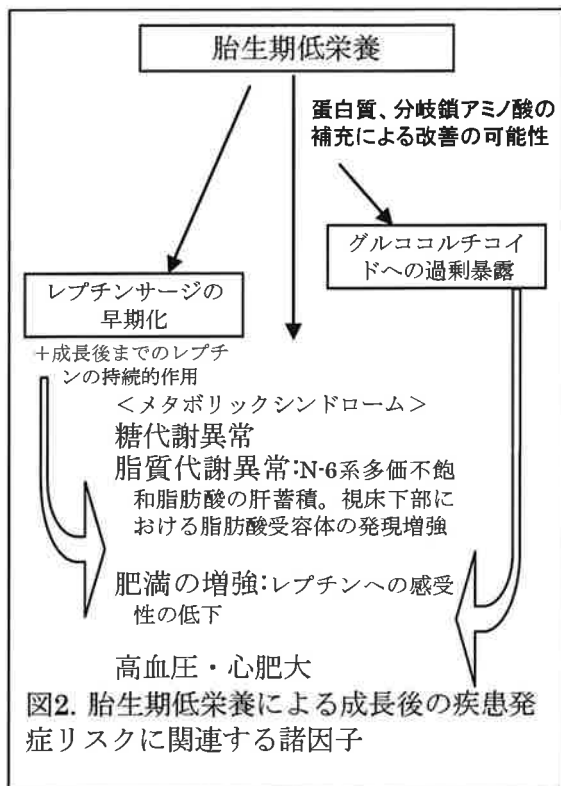
われわれはすでに、脂肪細胞から産生されるレプチンの血中濃度の一過性上昇である新生仔期のレプチンサージが胎生期低栄養マウスでは早期にかつ増強して認められ、この変化が成獣期の代謝異常発症において極めて重要な役割を果たすことを明らかにしてきた。

- 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。
- 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。
- d) レプチンヘテロ欠損マウスでは、新生仔期レプチン投与群の成獣期におけるレプチン感受性の低下が軽度であった。このことから、新生仔期のレプチン曝露による成獣後のレプチン感受性低下は可逆的で、新生仔期のみならずその後の連続的なレプチンの存在が必要であると想定された。

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を増量することにより、母獣および胎仔肝臓における Insulin like growth factor 1 (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。
- d) 妊娠中に摂食制限を行ったマウス母獣および胎仔では血中コルチコステロン濃度の著しい上昇を認め、胎仔の発育制限や成長後の耐糖能障害、血圧上昇に関与していると考えられた。また、胎盤における 11β HSD2 の発現増加が胎仔へのコルチコステロンの曝露を抑制していると考えられるが、母獣の蛋白質摂取量増加により、その発現の増強が見られた。



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。

3. 主な発表論文

- 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.**
- Hiroko Mise, Shigeo Yura, Hiroaki Itoh, Mercy A. Nuama, Maki Takemura, Norimasa Sagawa, Shingo Fujii. The Relationship between Maternal Plasma Leptin Levels and Fetal Growth Restriction **Endocrine Journal, Vol.54: 945-951, 2007.**
- Shigeo Yura, Hiroaki Itoh, Norimasa Sagawa, Hiroshi Yamamoto, Hiroaki Masuzaki, Kazuwa Nakao,

Makoto Kawamura, Haruta Mogami, Yoshihiro Ogawa, Shingo Fujii
Neonatal Exposure to Leptin Augments Diet-induced Obesity in Leptin-deficient *ob/ob* Mice
Obesity, Vol.16:1289-1295, 2008.

- E Kitamura, Y Miki, M Kawai, H Itoh, S Yura, N Mori, K Sugimura, K Togashi
T1-signal intensity and height of the anterior pituitary in neonates: correlation with postnatal time.
American Journal of Neuroradiology, Vol.29:1257-60, 2008.

招待講演

- 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」
京都内分泌同好会
2006/09/09
- 由良茂夫
「胎生期低栄養に起因するメタボリックシンドローム発症モデルマウスの解析」
日本産科婦人科ME学会
2006/07/21
- 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
2007/04/12