

令和元年6月23日現在

機関番号：33915

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2018

課題番号：16K13058

研究課題名（和文）母親の咀嚼運動による子供の肥満発症抑制機序の解明

研究課題名（英文）Effects of maternal chewing on obesity risk in mouse offspring

研究代表者

山田 久美子（Yamada, Kumiko）

名古屋女子大学・健康科学部・講師

研究者番号：70737189

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000円

研究成果の概要（和文）：妊娠期のストレスは、母体や胎児の発達に様々な影響を及ぼすだけでなく、出生後の子の疾病や肥満発症のリスクを高めることも知られている。本研究では、妊娠期のストレスと咀嚼運動が出生後の子の肥満発症にどのような影響を及ぼすのかを解明することを目的とした。出生後のマウスでは、ストレス負荷による脂肪量の増加や肥満関連因子の発現が咀嚼運動によって抑制される傾向がみられた。妊娠中のストレス下での咀嚼運動は、出生後のマウスの肥満発症を抑制する効果を示す可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

妊娠期のストレスは母体や胎児に対して様々な影響を与えるだけでなく、出生後の子の疾病発症のリスクを上げることも知られている。本研究によって、妊娠期のストレスによって出生後に子の肥満発症リスクが高まるが、妊娠期の母親の咀嚼運動によって、肥満発症のリスクが減少する可能性があることが示された。「噛む」ことは、食事などを通して日常的に行われる簡単な運動であるが、本研究によって、妊娠期における「噛む」ことの有効性を提言することができる。

研究成果の概要（英文）：Maternal stress is associated with negative consequences, such as obesity and diabetes, in both the mother and offspring. We investigated the effects of prenatal stress and maternal chewing on obesity risk in mouse offspring. Maternal chewing during prenatal stress decreased food intake and fat weight but increased serum adiponectin levels in the offspring. Moreover, prenatal stress increased serum leptin levels but decreased leptin receptor mRNA expression in the offspring. These findings suggest that maternal chewing during prenatal stress could attenuate obesity risk in their offspring.

研究分野：解剖生理学

キーワード：咀嚼運動 妊娠期ストレス 肥満

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肥満は様々な健康障害を引き起こす要因であり、世界的に大きな社会問題となっている。生活習慣病である糖尿病については、我が国において、糖尿病が強く疑われる者(糖尿病)と糖尿病の可能性を否定できない者(糖尿病予備軍)と合わせると2050万人(2012年)で、国民の約5人に1人が該当すると言われてるように、深刻な社会問題となっている。肥満は糖尿病をはじめとする生活習慣病との関連が非常に深く、糖尿病の予防対策として肥満の回避、身体活動の増加、適度な食事摂取量などが提唱されている。

近年、「受精時、胎児期または乳児期に、低栄養または過栄養に暴露されると成人病(生活習慣病)の素因が形成され、その後にマイナスの生活習慣が負荷されると、成人病が発症する」という「成人病胎児期発症説」やこの説からさらに発展した「健康および疾病は胎生期にその起源があるとする(DOHaD)学説」も知られている。そのため、出生後の子の肥満発症と胎児期(妊娠期)の環境との関連を明らかにすることは、生活習慣病予防の観点からも非常に重要であると考えられる。

また、咀嚼運動のストレス軽減効果は、ガムを噛むことに体重や中性脂肪を減少させる効果があることが報告されており、また、ストレス負荷した妊娠マウスに木の棒を噛ませる咀嚼運動をさせると、出生後の仔マウスの認知障害が抑制されることが明らかとなっている。しかし、生活習慣病発症の主要因の一つと考えられる肥満に関して、妊娠中に母親に暴露されたストレスと出生後の子供の肥満発症との関連性や噛むこと(咀嚼運動)の肥満発症抑制機序に関して不明な点が多く、早急の解明が望まれている。

2. 研究の目的

胎児期にストレスに暴露されると、出生後に様々な健康障害を引き起こすリスクが高まるということが強く示唆されている。特に近年、胎児期のストレスは胎児期に生活習慣病の素因を形成し、出生後に生活習慣病発症のリスクが高まるという「成人病胎児期発症説」が注目されている。一方、咀嚼運動のストレス軽減作用も解明されつつある。そこで本研究では、ストレスに暴露した妊娠マウスおよびストレス条件下において、棒を噛ませる咀嚼運動をさせた妊娠マウスから生まれた仔マウスについて、体重、脂肪量の測定、肥満関連因子の定量を行うことによって、我が国で、深刻な社会問題となっている様々な生活習慣病発症の主要因の一つである肥満に関して、妊娠期のストレスと胎児期における肥満素因の形成および咀嚼運動とストレス軽減効果の関連性について解明する。

3. 研究の方法

妊娠マウスをストレスを負荷する群、ストレス負荷と同時に咀嚼運動をさせる群およびストレス負荷も咀嚼運動もさせない群に分けた。ストレス負荷および咀嚼運動は、Onishiらの方法に従い、妊娠12日目から出産までマウスを筒の中に動けないように固定する「拘束ストレス」負荷および木の棒を噛ませる咀嚼運動を行わせた。拘束ストレスを負荷した妊娠マウスから出生した仔マウスを「ストレス群」、ストレス条件下で咀嚼運動を行わせた妊娠マウスから出生した仔マウスを「咀嚼群」およびどちらも行わなかった妊娠マウスから出生した仔マウスを「対照群」とした。離乳後、これら3群の仔マウスに高脂肪食を与え、4か月齢まで飼育した。これらの4ヶ月齢の雄性仔マウスを用いて肥満に関わる因子について解析した。

(1) 体重と摂食量および脂肪量の測定

出生後の仔マウスは離乳直後の4週齢から16週齢(4か月齢)に達するまで、1週間ごとに体重と摂食量を測定した。脂肪量は、4か月齢に達したマウスについて、精巢周囲脂肪、腸間膜脂肪、後腹壁脂肪を摘出し、それぞれの重量を測定した。

(2) 血中ホルモン濃度の測定

4か月齢に達した各群の仔マウスについて、麻酔下で心臓より全血を採取した。血液は血清採取用の遠心管に採取し、4で10分間、3,500×gで遠心分離後、血清のみを回収した。血中ホルモン濃度の測定は、キットを用いてELISA法により行った。

(3) mRNA発現量の定量

4か月齢に達した各群の仔マウスについて、安楽死させたマウスの脳より視床下部を採取した。RNeasy Mini-Kit(QIAGEN)を用いてtotal RNAを抽出、精製した後、PrimeScript™ RT reagent Kit(Perfect Real Time)(TaKaRa)を用いてcDNAを合成した。TB Green® Premix Ex Taq™(Tli RNaseH Plus)(TaKaRa)を用いて、リアルタイムPCRを行い、mRNAの発現量を定量した。

4. 研究成果

(1) 体重変化と摂食量および脂肪量の変化

ストレス負荷した妊娠マウスから生まれた仔マウス（ストレス群）の4か月齢の体重は、ストレス負荷も咀嚼運動も行わななかつた妊娠マウスから生まれた仔マウス（対照群）と比較して増加した。また、ストレス条件下で咀嚼運動を行わせた妊娠マウスから生まれた仔マウスを（咀嚼群）の体重はストレス群より減少する傾向がみられた（図1）。また、4ヶ月齢における精巣周囲脂肪、腸間膜脂肪および後腹壁脂肪を合わせた全脂肪量は、ストレス群で対照群より増加し、咀嚼群ではストレス群より減少する傾向がみられた（図2）。ストレス群では、対照群と比較して体重、脂肪量ともに有意に増加し、肥満傾向が認められた。同様の結果が、離乳後4か月齢までの全摂食量についてもみられ、ストレス群の全摂食量は対照群の全摂食量より増加し、咀嚼群ではストレス群の全摂食量より減少する傾向がみられた。

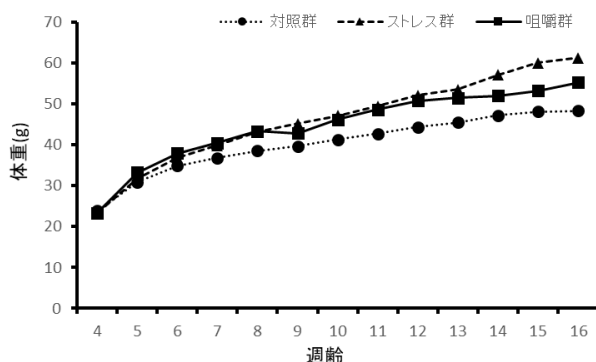


図1. 離乳後の体重の変化

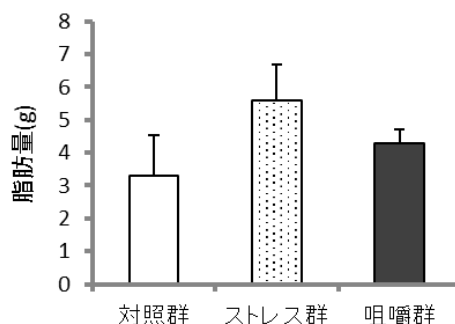


図2. 4か月齢マウスにおける脂肪量

(2) 肥満関連血中ホルモン濃度の変化

血中レプチン濃度の変化（図3、A）

ストレス群の4か月齢における血中レプチン濃度は、対照群と比較して有意な上昇が認められた。咀嚼群では、ストレス群と比較してレプチン濃度が低下する傾向がみられた。レプチンは脂肪細胞から分泌されるホルモンで、摂食を抑制するとともにエネルギー消費の促進にはたらくホルモンである。肥満者においては、血中レプチン濃度は体脂肪量に比例して上昇するが、レプチン抵抗性による作用不足状態であると言われている。本研究でも、ストレス群では、血中レプチン濃度の上昇が認められたが、レプチン抵抗性のため作用不足となり、食欲が抑制されず、摂食量の低下が認められない結果となったと考えられた。

血中アディポネクチン濃度の変化（図3、B）

アディポネクチンは脂肪細胞から分泌され、肝臓や骨格筋で糖代謝活性を亢進するとともに脂肪燃焼を高める働きをもつが、肥満傾向がみられと分泌量は減少すると言われている。本研究の結果でも、ストレス群の4か月齢における血中アディポネクチン濃度は、対照群と比較して有意な低下が認められ、脂肪燃焼などはたつきが抑制されていることが示唆された。咀嚼群では、ストレス群と比較してアディポネクチン濃度はやや上昇する傾向がみられた。

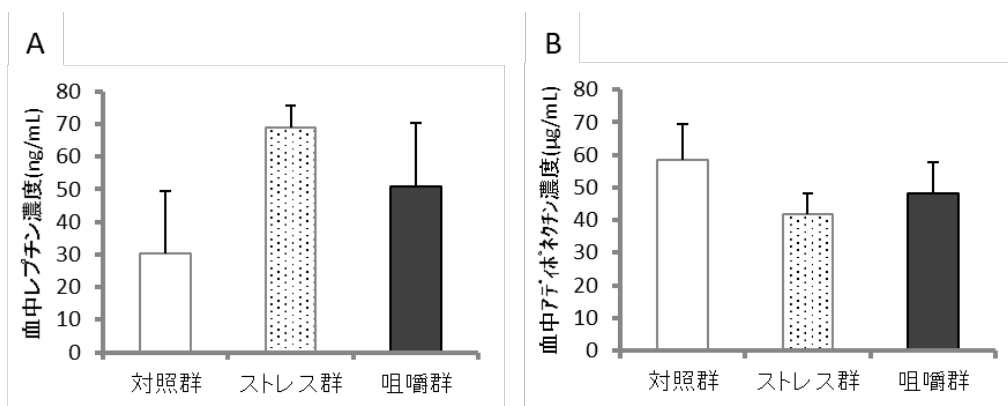


図3. 4か月齢マウスにおける血中レプチン濃度(A)とアディポネクチン濃度(B)

(3) 視床下部におけるレプチン受容体発現量の変化

レプチンは、視床下部に作用することによって、摂食を抑制するなどの作用を示す。レプチン受容体は、多くの組織で発現しているが、摂食調節には特に、視床下部での発現が大きく関与していると言われている。本研究では、ストレス群において視床下部におけるレプチン受容体の発現量は、対照群と比較して有意な低下が認められた。咀嚼群におけるレプチン受容体の発現量は、ストレス群の発現量より上昇すると予測したが、本研究では、ストレス群と比較し

てさらに低下した。

(5) まとめ

本研究では、ストレス群では対照群と比較して、血中レプチン濃度の増加が認められたが、視床下部におけるレプチン受容体発現量が低下するため、レプチンの効果が十分に発揮されず、摂食量の低下がみられなかったと考えられた。そのため、体重、脂肪量が増加し、肥満傾向が認められたと考えられた。また、妊娠期の母マウスの咀嚼運動は、ストレスを緩和する傾向があり、ストレスによる出生後の仔マウスの肥満発症を抑制する可能性があることが示唆された。

<引用文献>

Barker DJ, Maternal nutrition, fetal nutrition, and disease in later life, Nutrition, 1997, 13, 807-813

福岡秀興、胎児期の低栄養と成人病（生活習慣病）の発症、栄養学雑誌、2010、68、3-7

Onishi M, et al, Learning deficits and suppression of the cell proliferation in the hippocampal dentate gyrus of offspring are attenuated by maternal chewing during prenatal stress, Neurosci Lett, 2014, 560, 77-80

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計1件)

山田久美子、林櫻子、飯沼光生、妊娠中のストレス下における咀嚼運動が出生後の仔の肥満に及ぼす影響について、岐阜歯科学会雑誌、査読有、第45巻 第1号、2018、59 - 64

https://asahi-u.repo.nii.ac.jp/index.php?action=pages_view_main&active_action=repository_view_main_item_snippet&index_id=348&pn=1&count=20&order=17&lang=japanese&page_id=24&block_id=37

6 . 研究組織

(1)研究分担者

飯沼 光生

IINUMA, Mitsuo

朝日大学

歯学部

教授

研究者番号：70184364

村林 知香

MURABAYASHI, Chika

朝日大学

歯学部

助教

研究者番号：50610367

大津 ゆみこ

OTSU, Yumiko

修文大学

健康栄養学部

助手

研究者番号：20442204

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。