

令和 2 年 6 月 12 日現在

機関番号：13802

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K20185

研究課題名（和文）胎生期低栄養後の肥満発症リスクの低減を目指した新たな介入方法の開発

研究課題名（英文）Development of new intervention methods aimed at reducing the risk of developing obesity after experienced undernutrition in utero.

研究代表者

幸村 友季子 (Kohmura, Yukiko)

浜松医科大学・医学部附属病院・診療助教

研究者番号：80537415

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000 円

研究成果の概要（和文）：疫学研究から、胎生期低栄養を経験した児は、将来メタボリックシンドローム発症の高リスク群であることが報告されている。我々は、胎生期低栄養マウスモデルの内臓脂肪組織、肝臓組織において、小胞体ストレスが亢進しており、小胞体ストレス緩和剤である二次胆汁酸（Tauroursodeoxycholic acid; TUDCA）の経口投与により肥満、非アルコール性肝脂肪性肝疾患が改善する効果について発表してきた。特に、肝臓において、胎生期低栄養によりプログラムされ、成獣期にCidea および Cidecの遺伝子発現が亢進して肝細胞における脂肪滴のサイズが増大して脂肪蓄積が増大する可能性を見いだした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我が国では、妊孕世代の女性のやせが増加している。一方で、低出生体重児は増加の一途をたどっており、妊娠中のエネルギー摂取不足は、その一因であると考えられ、我が国において、児の将来のメタボリックシンドロームの罹患率の上昇が危惧される。小胞体ストレス緩和は、胎生期低栄養に由来する、メタボリックシンドロームの低減を目指した治療の候補として期待される。また、メタボリックシンドロームの肝臓での表現型である非アルコール性肝脂肪性肝において、Cidea, Cidec遺伝子発現の増加をもたらすメカニズムをさらに解析することで、先制医療のターゲット候補を見出すことが期待される。

研究成果の概要（英文）：Epidemiological evidence suggests that intrauterine undernutrition is closely associated with Metabolic syndrome in adulthood.

We reported that Endoplasmic reticulum stress was elevated in adipose tissue and hepatic tissue in adult mice model undernourished in utero, then by treatment with secondary bile acid (Tauroursodeoxycholic acid; TUDCA) obesity and nonalcoholic fatty liver disease were ameliorated possibly. Especially, in hepatic tissue, we performed a microarray analysis and focused on two genes (Cidea and Cidec) that are enhancers of lipid droplet sizes in hepatocytes, which would be programmed by undernourishment in utero.

研究分野：女性の栄養代謝（主に妊婦）

キーワード：妊娠 胎生期低栄養 メタボリックシンドローム 慢性炎症 肝脂肪変性

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

疫学研究から、胎生期低栄養は、児の成長後のメタボリックシンドローム発症のリスク因子であると報告されている。肥満およびメタボリックシンドロームの肝臓での表現型である非アルコール性肝脂肪性疾患 (NAFLD) が増悪することが報告されている。

我々は、これまで、母獣に摂餌制限を行い、生まれた仔に対し成獣期に高脂肪餌を投与する、胎生期低栄養マウスモデルを作成してきた。対照群である母獣自由摂餌群に対し、摂餌制限群は、妊娠 11.5-18.5dpc まで、自由摂餌群の 30-40%制限と、摂餌制限の条件を変え、仔の成長後のメタボリックシンドロームの指標である体重および皮下脂肪、精巣周囲脂肪、肝臓における脂肪蓄積の特徴や重度につき検討してきた。

近年メタボリックシンドローム発症における脂肪組織の慢性炎症に着目し、マウスモデルにて胎生期低栄養を経験した児において、脂肪組織炎症性・増殖性リモデリング(*Reprod Sci* 39:1383, 2013,他)を来すこと報告した。また、近年メタボリックシンドロームの発症リスクにおいて小胞体ストレスの関与が注目されている。肥満において、過食などの栄養シグナルの変化により小胞体ストレスが亢進し、細胞内に折りたたみ不良タンパクが蓄積することが脂肪細胞の機能不全を来し、結果として脂肪組織に慢性炎症を惹起する可能性が注目されている。U.Ozcan らは、小胞体ストレスを緩和する分子シャペロンとして二次胆汁酸である Tauroursodeoxycolic acid(TUDCA)を重度の肥満を表現型とする ob/ob マウスに投与することにより肥満・耐糖能を有意に改善したと報告している。研究者幸村友季子らは、胎生期低栄養マウスモデルを用いて、胎生期の低栄養に起因する肝脂肪変性において、小胞体ストレス応答が亢進していることを見出し、TUDCA の経口投与により劇的に改善することを報告した(*Sci Rep* 5,16867,2015,他)。

2. 研究の目的

我が国において妊孕世代のやせが増加し、胎生期に低栄養に曝されている児が少なからず存在すると考えられ、児の将来メタボリックシンドローム(MS)の罹患率が上昇することが危惧されている。しかし有効な予防戦略は十分に立案されていない。研究者幸村友季子は、胎生期低栄養マウス動物実験にて、小胞体ストレスと脂肪細胞の増殖性リモデリングの関連を解明し、小胞体ストレス緩和剤の投与にて肥満および肝臓脂肪変性の改善効果を検討し、将来の MS の予防策を立案する基礎的な検討を行うことを本研究の目的とした。

3. 研究の方法

1)胎生期低栄養マウスモデルにおける小胞体ストレス応答の検討

胎生期低栄養マウスモデルにおいて、成長後の皮下脂肪組織、精巣周囲脂肪組織において、小胞体ストレス応答のマーカーを定量 RT-PCR 法を用いて発現の変化を解析する。

2)胎生期低栄養マウスモデルにおける玄米、白米含有餌投与

体制低栄養マウスモデルにおいて、成長後の小胞体ストレス緩和剤作用がある オリザノールを含有する玄米をベースに調整した餌を投与して、白米をベースに調整した餌を投与した群と比較対象を行う。

3) 胎生期低栄養マウスモデルにおいて、仔の成長後の肝臓組織について、脂肪滴のサイズ測定、およびマイクロアレイ解析を行い、高脂肪餌投与後に発現が変化する遺伝子を同定する。

4. 研究成果

1)妊娠マウスを自由摂餌群 (A 群) と 40%摂餌制限群 (B 群) との 2 群に分け、母獣一孕あたり A 群は 8 匹の仔を、B 群は 4 匹の仔を授乳させ急速な catch-up growth を得た。両群に 9~16 週齢まで高脂肪餌給餌下に小胞体ストレス緩和剤 tauroursodeoxycolic acid (TU) 0.5g/kg/day または純水 (W) 経口投与群し、体重、血清総コレステロール値、血糖値を比較した。BW 群の体重および総コレステロール値は TU 投与 (BTU 群) で AW 群の値と同程度まで有意に改善した ($P < 0.05$)。胎生期に低栄養環境にあり出生後に急速に catch-up した場合であっても、小胞体ストレス緩和剤を投与することにより、高脂肪食負荷による MS の諸症状を軽減しうる可能性が示唆された。

2)胎生期低栄養マウスモデルでは、肝細胞内の脂肪滴のサイズが著しく増大し脂肪蓄積の原因となっていることを見いだした(*Sci Rep*.2019) (図 2)。マイクロアレイ解析 (図 3) ならびに Gene enrichment 解析を行い、Cell Death-Inducing DNA Fragmentation Factor-Like Effector A (Cidea) および C (Cidec) が中心的な役割を果たしている可能性を見だし、報告した(*Sci Rep*, 2019)。

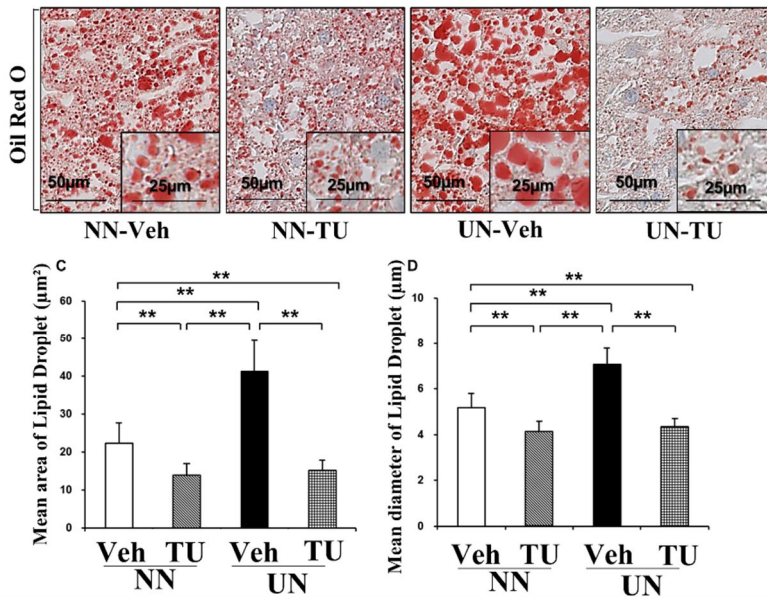


図2 肝臓組織のHE,オイルレッド染色による脂肪滴の計測
脂肪滴の平均面積 (μm^2), 脂肪滴の平均直径 (μm)

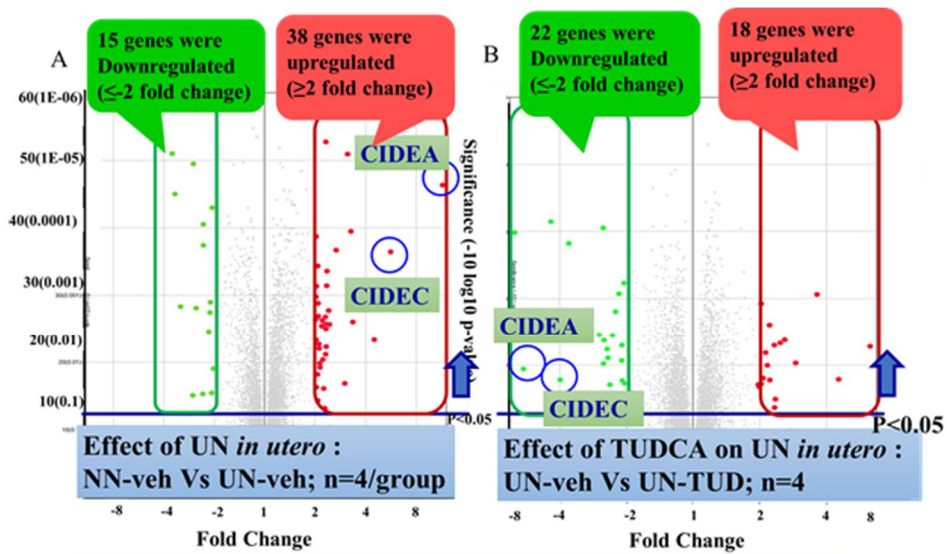


図3: mRNA Fold Change in Undernourishment *in utero*
(Volcano plot): 小胞体ストレス緩和前後の検討

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

| | |
|--|---------------------|
| 1. 著者名 Hiroaki Itoh, Keiko Muramatsu-Kato, Urmi J. Ferdous, Yukiko Kohmura-Kobayashi, | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Undernourishment in utero and hepatic steatosis in later | 5. 発行年 2016年 |
| 3. 雑誌名 Congenital anomaly | 6. 最初と最後の頁 1 - 2 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cga.12200 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|---------------------|
| 1. 著者名 Jeenat Ferdous Urmi, Hiroaki Itoh, Keiko Muramatsu-Kato, Yukiko Kohmura-Kobayashi, Natsuyo Hariya, Divyanu Jain, Naoaki Tamura, Toshiyuki Uchida, azunao Suzuki 1, Yoshihiro Ogawa, Nobuaki Shiraki, Kazuki Mochizuki, Takeo Kubota, Naohiro Kanayama | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 Plasticity of Histone Modifications Around Cidea and Cidec Genes With Secondary Bile in the Amelioration of Developmentally-Programmed Hepatic Steatosis | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Scientific reports | 6. 最初と最後の頁 17100 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-52943-7 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Shen Y, Oda T, Tamura N, Kohmura-Kobayashi Y, Furuta-Isomura N, Yaguchi C, Uchida T, Suzuki K, Itoh H, Kanayama N. | 4. 巻 45 |
| 2. 論文標題 Elevated Bradykinin Receptor Type 1 Expression in Postpartum Acute Myometritis: Possible Involvement in Augmented Interstitial Edema of the Atonic Gravid Uterus | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 J Obstet Gynaecol Res. | 6. 最初と最後の頁 1553-1561 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) Shen Y, Oda T, Tamura N, Kohmura-Kobayashi Y, Furuta-Isomura N, Yaguchi C, Uchida T, Suzuki K, Itoh H, Kanayama N. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 幸村友季子 |
| 2. 発表標題 胎生期低栄養環境による肝脂肪変性の増悪における脂質プロファイルの検討：小胞体ストレス応答の視点から |
| 3. 学会等名 第70回 日本産科婦人科学会学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 幸村友季子 |
| 2. 発表標題 胎生期低栄養環境による肝脂肪変性の増悪における脂質プロファイルの検討ー小胞体ストレス応答の視点から- |
| 3. 学会等名 第54回 日本周産期新生児医学会学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 幸村友季子 |
| 2. 発表標題 胎生期低栄養環境に引き続く出生後の著しいcatch-up growthが成長後の脂肪蓄積パターンに及ぼす影響の解析 皮下脂肪、精巣周囲脂肪、肝脂肪変性の比較 |
| 3. 学会等名 日本周産期新生児医学会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 幸村友季子 |
| 2. 発表標題 小胞体ストレス緩和による脂肪組織の慢性炎症の改善効果の検討 胎生期低栄養・授乳期catch up マウスモデルによる解析 |
| 3. 学会等名 第68回 日本産科婦人科学会学術講演会 |
| 4. 発表年 2016年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 幸村友季子 |
| 2. 発表標題 胎生期低栄養に続く生後のcatch-up growthが成長後のmetabolic syndrome発症に及ぼす影響 |
| 3. 学会等名 第52回 日本周産期新生児医学会学術集会 |
| 4. 発表年 2016年 |

〔図書〕 計2件

| | |
|---------------------|-----------------|
| 1. 著者名 幸村友季子 | 4. 発行年 2016年 |
| 2. 出版社 東京医学社 | 5. 総ページ数 1 |
| 3. 書名 母子保健とDOHaD | |

| | |
|------------------|-----------------|
| 1. 著者名 幸村友季子 | 4. 発行年 2017年 |
| 2. 出版社 診断と治療社 | 5. 総ページ数 4 |
| 3. 書名 産科と婦人科 | |

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
|--|---------------------------|-----------------------|----|