

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：25201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2023

課題番号：18K02267

研究課題名（和文）母体栄養および腸内細菌叢が仔の1型糖尿病発症に与える影響

研究課題名（英文）The effect of maternal nutrition and gut microbiota on the development of type 1 diabetes in pups

研究代表者

籠橋 有紀子（Kagohashi, Yukiko）

島根県立大学・看護栄養学部・教授

研究者番号：30369756

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、母子間での物質移行の中でも摂取する栄養素および、それにより変化する腸内細菌叢が、それぞれどのように仔の1型糖尿病発症に関わっているのかについて検討した。1型糖尿病になりやすい系統、および近縁系統で糖尿病を発症しない系統のマウスを用い、母体の腸内細菌叢の違いが仔の1型糖尿病発症率や病態形成にどのように影響するのかについて検討を行った。その結果、NODマウスの腸内細菌叢は、発症前後の病態の変化とともに腸内細菌叢の変化が生じ、妊娠母体が摂取する食餌に含まれる食物繊維の違いにより、仔の自己免疫反応の進行に影響を及ぼ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

遺伝性の自己免疫疾患に関する環境因子についての研究は、iPS細胞の発見がなされた今日でも、疾患発症の予防という観点から、ますますその重要性が高まっている。社会的にも強く望まれている1型糖尿病の予防に対して、母体のもつ免疫機能や腸内細菌叢の違いが関わるかどうか、そのメカニズムについての研究は意義あるものと考えられる。遺伝素因を背景とした自己免疫疾患に対する母体環境の影響を体系的に解析することにより、疾患のメカニズム解明と予防的側面からの医薬品等開発に貢献するものである。

研究成果の概要（英文）：In this study, we investigated how the nutrients ingested and the resulting changes in the gut microbiota are related to the development of type 1 diabetes in the offspring, using a strain of mice prone to type 1 diabetes and a closely related strain of mice that do not develop diabetes. We examined how differences in maternal gut microbiota affect the incidence and pathogenesis of type 1 diabetes in the pups. The results suggest that the intestinal microbiota of NOD mice changes with the pathogenesis of the disease before and after onset, and that differences in dietary fiber in the diet consumed by the pregnant mothers may affect the progression of the autoimmune reaction in the pups.

研究分野：食品機能学 発生学

キーワード：1型糖尿病 母体環境 母体栄養

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ヒト1型糖尿病は、患者の多くが小児期に急激な経過で発症し、一生涯インスリン注射を必要とする重篤な疾患である。遺伝素因に何らかの環境因子が作用して起こる自己免疫性炎症(膵島炎)により、膵臓の膵島B細胞が破壊されて発症する。環境因子には出生前後の母体環境が含まれ、胎盤や母乳を介した母子間での物質移行が契機となる事が示唆されている。

我々は、1型糖尿病モデルマウスを用いて胚子移植法による検索を行い、母体の内分泌環境の変化が仔の免疫機構に様々な影響を与え、結果として1型糖尿病の発症率に深く影響を与えるという知見を得ている(1,2)。また、母体環境のなかでも母体の摂取する栄養成分が1型糖尿病発症までの病態に与える影響について、炎症性の疾患を促進または抑制する作用をもつとされている食餌中の必須脂肪酸に着目し、検討を行った。その結果、離乳前の胎児期・乳児期に継続的に必須脂肪酸の摂取比率をコントロールすることにより初めて、仔の1型糖尿病の最終発症率および発症時期をそれぞれ有意に変化させ、1型糖尿病発症予防に適正な必須脂肪酸比率が存在することを明らかにした(3-5)。

1型糖尿病が世界中で増え続けている要因として、腸内細菌叢に関する報告が増えている。1型糖尿病を発症しやすい系統のNOD (Non-Obese Diabetic) マウスを遺伝子操作により自然免疫に欠陥のある状態にし、無菌状態もしくは正常なヒトの腸と同じような腸内細菌を与えたところ、無菌のマウスは糖尿病を発症したが正常な腸内細菌叢を与えたマウスの発症率は減少したとの報告がある(6)。また、ヒト1型糖尿病においても、遺伝的に発症リスクが高い幼児の腸内フローラを調査したところ、1型糖尿病を発症した子供たちの腸内細菌叢は、対照となった自己免疫疾患のない子供たちの多種多様な細菌叢と比較して、菌種が減少しているとの報告がある(7)。腸内細菌叢は、受精後の早期を含むライフステージのどの時期から形成され、乳幼児から発症する自己免疫疾患発症の一因となるのか否かについての詳細な検討は必ずしも十分とは言えず、疾患発症予防のために有効な方法論も確立されていない。1型糖尿病発症過程における自己免疫性の膵島B細胞破壊に関わる要因や、破壊に対する代償性の膵島B細胞の増殖に、腸内細菌叢がどのように影響するのかは論議の最中にある。

2. 研究の目的

我々は、1型糖尿病モデル動物の一つであるNODマウスを用い、母体の摂取する必須脂肪酸比率の違いが仔の1型糖尿病発症率に大きく影響を与えるなどの知見を得たものの、そのメカニズムについては不明であったため、腸内細菌叢との関連性に着目し、関連性について検討することを目的とした。

3. 研究の方法

対照食として用いるマウス用通常飼料をもとに、先行研究で知見を得ている糖尿病発症率の異なる食餌(必須脂肪酸比率は同じで組成の異なる2種類の食餌)、2種類の食物繊維(重合度の異なる2種類のイヌリン)をそれぞれ含む食餌を、その他の栄養素は同一して作成した。各々をNODマウスおよびNODマウス妊娠母獣、ICRマウスに摂取させ、それぞれの顕性糖尿病発症までの病態に影響があるか否かを検討した。膵島炎発症から顕性糖尿病発症後の各時期の膵臓については、光学顕微鏡にて病理組織学的に解析を、腸内細菌叢の検索は糞便から行った。また、糖尿病発症率は尿中に糖が出現した時点で顕性糖尿病発症とした。

【1 研究目的、研究方法など(つづき)】

4. 研究成果

本研究では、必須脂肪酸のみならず食物繊維が自己免疫疾患の発症に対して予防効果をもつのか否か、また離乳後の病態(膵島炎)の悪化を抑制することが可能かを検討した。また、腸内細菌叢は、NODマウスのライフステージでどのように変化し、食餌に含まれる1型糖尿病発症予防に有効な栄養成分は、腸内細菌叢をどのように変化させ、疾患発症に影響するのかについて検討した。

必須脂肪酸および食物繊維の組成の異なる食餌を摂取させた、妊娠母獣および仔の食餌摂取量および出生体重に有意差は認められなかった。

NODマウスの腸内細菌叢は、生後3週令の離乳期から、生後15週令の顕性糖尿病発症前後にかけて、病態の変化とともに糞便中のBacteroidetes門、Firmicutes門の割合など腸内細菌叢の変化が生じる可能性が示唆された。また、イヌリンを含む食餌を摂取した仔は、顕性糖尿病発症前後に腸内細菌叢においてFirmicutes門の増加が示唆された。

イヌリンを含む食餌を摂取した仔は、イヌリンを含まない食餌を摂取した仔(対照)と比較して顕性糖尿病発症率の抑制が示唆された。

以上より、NODマウスの妊娠母体が摂取する食餌に含まれる必須脂肪酸、食物繊維などの違いにより、仔の腸内細菌叢に変化が生じ、仔の自己免疫反応の進行に影響を及ぼす可能性が示唆された。

引用文献

1. Maternal factors in a model of type 1 diabetes differentially affect development of insulinitis and overt diabetes in offspring. Kagohashi Y, Udagawa J, Abiru N, Kobayashi M, Moriyama K, Otani H. *Diabetes* 54: 2026-2031, 2005
2. Maternal environment affects endogenous virus induction in the offspring of NOD mice. Kagohashi Y, Udagawa J, Moriyama K, Otani H. *Congenital Anomalies* 45:80-4, 2005
3. Diet with a low n-6/n-3 essential fatty acid ratio when started immediately after the onset of overt diabetes prolongs survival of type 1 diabetes model NOD mice. Kagohashi Y, Otani H. *Congenital Anomalies* 50(4):226-31, 2010
4. Maternal dietary n-6/n-3 fatty acid ratio affects type 1 diabetes development in the offspring of NOD mice. Kagohashi Y, Abiru N, Kobayashi M, Hashimoto M, Shido O, Otani H. *Congenital Anomalies* 50(4):212-20, 2010
5. Role of Nutritional Factors at the Early Life Stages in the Pathogenesis and Clinical Course of Type 1 Diabetes. Kagohashi Y, Otani H. *BioMed Research International*. 2015:382165. doi: 10.1155/2015/382165. 2015
6. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes. Li Wen et al. *Nature* 455, 1109-1113, 2008
7. 糖尿病と腸内細菌 中野雄二郎 坊内良太郎 小川佳宏 *モダンメディア* 62巻 5号 11~17, 2016

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Yoko Nakatani, Yukiko Kagohashi, Toshiko Minamoto, Satoru Kyo, Hiroki Otani.	4. 巻 39
2. 論文標題 Relationship Between Environmental factors Including Nutritional Status and Stress of Pregnant Women and Birthweight in Shimane Prefecture.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Shimane J. Med. Sci	6. 最初と最後の頁 49-62
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 籠橋有紀子, 大谷浩.
2. 発表標題 頭性糖尿病発症に対するインスリン摂取の影響 ~ 1型糖尿病モデル動物を用いた検討 ~
3. 学会等名 第69回日本栄養改善学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 服部成太郎, 大中翔平, 藤嶋教彰, 籠橋有紀子.
2. 発表標題 栄養素算出システム を目的とした食材識別器および7セグメント識別器の開発.
3. 学会等名 電気学会全国大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yukiko Kagohashi, Yoko Nakatani, Reiko Nagashima, Aiko Katsube, Hiroki Otani,
2. 発表標題 Maternal nutritional status during pregnancy and nursing period -A comparison by meal skipping-
3. 学会等名 The 7th International Conference on Food Factors (ICoFF2019), 2019. 12 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yukiko Kagohashi, Reiko Ikeda
2. 発表標題 Maternal Dietary Inulin after pregnancy affected the development of T1D in the offspring
3. 学会等名 The 7th International Conference on Food Factors (ICoFF2019), (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yukiko Kagohashi, Reiko Ikeda, Hiroki Otani
2. 発表標題 Diet with an inulin prolongs the honeymoon period of NOD mice
3. 学会等名 The 7th International Conference on Food Factors (ICoFF2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoko Nakatani, Yukiko Kagohashi, Reiko Nagashima, Aiko Katsube, Hiroki Otani
2. 発表標題 Maternal nutritional intake condition during pregnancy and one month after delivery in Shimane Prefecture, Japan
3. 学会等名 The 6th International Nursing Research Conference of World Academy of Nursing Science (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 奥山治美 大原直樹、浜六郎、内野元、岩本晃明、橋本道男、籠橋有紀子 他	4. 発行年 2019年
2. 出版社 中日出版	5. 総ページ数 126
3. 書名 日本人は絶滅危惧民族 - 誤った脂質栄養が拍車 -	

1. 著者名 山下一也、亀山良子、今中美栄、籠橋有紀子	4. 発行年 2022年
2. 出版社 島根日日新聞	5. 総ページ数 80
3. 書名 33回の健康教室	

〔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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------