

平成 22 年 6 月 10 日現在

研究種目:若手研究(B)
 研究期間:2008~2009
 課題番号:20790770
 研究課題名(和文)胎児期・乳幼児期を起原とした生活習慣病・アレルギー性疾患の発症
 機序についての研究
 研究課題名(英文) Research for fetal or developmental period origins of adult disease
 with animal models.
 研究代表者
 高橋 秀憲(TAKAHASHI HIDENORI)
 公立大学法人福島県立医科大学・医学部・助教
 研究者番号:70347227

研究成果の概要(和文):本研究は、妊娠中の栄養と炎症に関する胎内プログラミングをマウスとラットを用いて検討した。栄養の胎内プログラミングでは、妊娠期低栄養負荷または高脂肪食摂取(欧米型)による負荷を妊娠中/出生後に行い、妊娠中の低栄養に伴う低出生体重仔では小児期から高血圧を惹起し、産褥期の栄養制限や、妊娠中の高脂肪栄養負荷においても同様の結果が生じた。炎症に関しては、妊娠トランスジェニックマウスを用い、母の炎症素因だけでなく、父親の炎症素因も病態発症の関与し、細胞性免疫機構のアンバランスを生じることを解明した。

研究成果の概要(英文): Maternal high fat environment make a hypertensive offspring, but regulation of fat feeding during lactation period may reduce adulthood hypertension. In case with normal food, restrictive feeding during late gestation is more effective than lactation period for inducing hypertensive male offspring. Regulation of maternal feeding not only during late gestation but also lactation period may control adulthood hypertension. Fetal origin of adult hypertension might be vascular endothelial dysfunction. Inflammatory responses in F1 female mice are similar to the uterine environment in production of NOx. Therefore, a maternally-derived iNOS mutation is important in inflammatory responses of aged females respectively.

交付決定額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野:医歯薬学

科研費の分科・細目:内科系臨床医学 胎児・新生児医学

キーワード:胎児医学、子宮内プログラミング、成人病胎児発症起源

1. 研究開始当初の背景

Barker らによる低出生体重児と生活習慣病発症の関連性についての報告後、各研究者らにより成人病を含む様々な疾患の胎児期・成長発達期起源説が提唱された。日本は低栄養妊婦による低出生体重児化が問題になっているため、今後様々な疾患発症が危惧される。また、喘息や花粉症、アトピーなどのアレルギー性疾患が急増している。

2. 研究の目的

妊娠期低栄養負荷または高脂肪食摂取(欧米型)による負荷が児の将来にどのような影響を示すか検討した。

また、喘息や妊娠高血圧症候群のように次世代へ受け継がれる炎症疾患の病態解明についての検討を行った。

3. 研究の方法

本研究は、妊娠中の栄養と炎症に関する胎内プログラミングをマウスとラットを用いて検討した。

(1) 栄養における胎内プログラミングでは、妊娠期低栄養負荷または高脂肪食摂取(欧米型)による負荷を妊娠中/出生後に行った。

(2) 炎症に関しては、妊娠トランスジェニックマウスを用い、炎症素因を父親由来または母親由来で持つと児へどのように影響するかを検討し、制御性 T 細胞を中心に細胞性免疫の変化についても検討した。

4. 研究成果

(1) 妊娠中の低栄養に伴う低出生体重仔では小児期から高血圧を惹起し、将来の成人病に移行する予測因子であることを確認した。また、産褥期の栄養制限や、妊娠中の高脂肪栄養負荷においても同様の結果が生じた。

(2) 母の炎症素因だけでなく、父親の炎症素因も病態発症の関与し、細胞性免疫機構のアンバランスを生じることを解明した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計3件)

① 高橋秀憲, 藤森敬也 佐藤章. 妊娠高血圧症候群(PIH)母より出生した女兒が PIH になる可能性について～動物実験モデルを用いた PIH の胎内プログラミング機序の検討～日本妊娠高血圧学会雑誌. 17. 2009. 151-154 査読有

② 高橋秀憲 大川敏昭 藤森敬也 佐藤章 妊娠前の栄養が妊娠に与える影響 周産期の栄養」周産期医学 38. 2008 査読有

③ 高橋秀憲 菅原登 橋本敏 大川敏昭 藤

森敬也 佐藤章. 妊娠期、授乳期の栄養制限および高脂肪食摂取ラットによる、仔ラットの高血圧モデル作成および胎内プログラミングについての検討: 第 26 回周産期学シンポジウム 2008「周産期の栄養」、2008、p27-35. 査読有

[学会発表](計9件)

①第 30 回 日本妊娠高血圧学会(平成 21 年 8 月 28 日～30 日)(岡山市)妊娠高血圧症候群(PIH)母より出生した女兒が PIH になる可能性について～動物実験モデルを用いた PIH の胎内プログラミング機序の検討～

高橋秀憲、大川敏昭、藤森敬也、佐藤章

②第 2 回 伊勢志摩 DOHaD カンファレンス(平成 21 年 6 月 20 日)(三重 津市)

妊娠、産褥期の栄養調節による子ラットの高血圧発症についての検討～小児期高血圧と高齢期高血圧の関連性～ 高橋秀憲、菅原登、橋本敏、大川敏昭、藤森敬也、佐藤章

③第 61 回 日本産婦人科学会総会 平成 21 年 4 月 3 日(京都)妊娠高血圧症候群や喘息の胎内発症プログラミングには父親由来 iNOS が関与する。高橋秀憲、大川敏昭、藤森敬也、佐藤章

④29th Society for Maternal-Fetal Medicine 平成 21 年1月 17 日～21 日(米国 San Diego) Maternal severe undernutrition during both late gestation and lactation period induce hypertension in male rat offspring. Hidenori TAKAHASHI, Toshiaki OKAWA, Keiya FUJIMORI, Akira SATO

⑤29th Society for Maternal-Fetal Medicine 平成 21 年1月 17 日～21 日(米国 San Diego) Maternal regulation of high fat nourishment during lactation period reduce a hypertension of

male offspring. Hidenori TAKAHASHI, Toshiaki OKAWA, Keiya FUJIMORI, Akira SATO

⑥29th Society for Maternal-Fetal Medicine
平成 21 年 1 月 17 日～21 日(米国 San Diego)
Regulation of maternal feeding during lactation period may control adulthood hypertension.

Hidenori TAKAHASHI, Toshiaki OKAWA, Keiya FUJIMORI, Akira SATO

⑦15th Congress of the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies (FAOPS) 2008
平成 20 年 5 月 20 日～24 日(名古屋)①Nitric Oxide production of placental tissue from iNOS knockout mice with LPS and Their imprinted offsprings. Hidenori TAKAHASHI, Toshiaki OKAWA, Keiya FUJIMORI, Akira SATO

⑧15th Congress of the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies (FAOPS) 2008
平成 20 年 5 月 20 日～24 日(名古屋)
Regulation of maternal feeding during lactation period may control adulthood hypertension.
Hidenori TAKAHASHI, Toshiaki OKAWA, Keiya FUJIMORI, Akira SATO

⑨日本産婦人科学会総会 平 20 年 4 月 12 日～15 日(横浜)妊娠、産褥期の栄養調節による子ラットの高血压発症についての検討～小児期高血压と高齢期高血压の関連性～ 高橋秀憲、大川敏昭、藤森敬也、佐藤章

[図書](計 1 件)

妊娠前の栄養と Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) :DOHaD その基礎と臨床、金原出版、東京 2008、p31-38 高橋秀憲、大川敏昭、藤森敬也、佐藤章

6. 研究組織

(1)研究代表者

高橋 秀憲(TAKAHASHI HIDENORI)
公立大学法人福島県立医科大学・医学部・助教
研究者番号:70347227

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし