

機関番号：14101

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2010

課題番号：21791550

研究課題名（和文）晩産化が母児へ与える影響—酸化ストレスによるエピジェネティクス制御の視点から

研究課題名（英文）The Role of Maternal Aging in the Fetal Programming Hypothesis

研究代表者

梅川 孝 (UMEKAWA TAKASHI)

三重大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：80422864

研究成果の概要（和文）：晩産化が母児へ与える影響を検討する上で、近年の食生活の欧米化は重要な交絡因子となることが想定されたため、高脂肪餌を用いた動物実験を行った。その結果、高脂肪餌を与えたマウスから出生した仔では、高血圧、耐糖能の悪化、高脂血症を認めた。すなわち、母体の食生活の欧米化は次世代の血圧および糖脂質代謝へ影響を及ぼしうることが示唆され、晩産化の影響を検討する上で考慮すべき重要な要素であることが確認された。

研究成果の概要（英文）：In order to clarify the role of maternal excess fat intake in the fetal programming, we investigated the effects of a maternal high-fat diet before and during pregnancy on blood pressure and glucose and lipid metabolism in offspring. As a result, a maternal high-fat diet before and during pregnancy predisposes their offspring to hypertension and to the disturbance of glucose and lipid metabolism in adult life.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：胎児プログラミング

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・産婦人科学

キーワード：(1)母体生活環境(2)食生活の欧米化(3)高脂肪食(4)胎児プログラミング

(5) DOHaD (6)高血圧 (7) 糖脂質代謝異常

1. 研究開始当初の背景

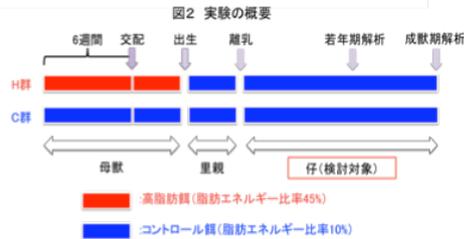
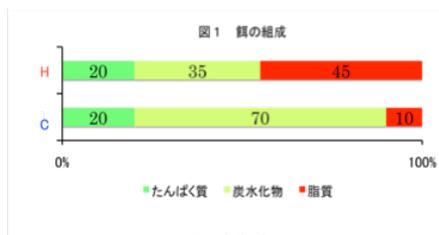
近年、わが国では出産年齢が上昇し、いわゆる“晩産化”が進行している。妊娠糖尿病は母体年齢の上昇に伴って発症頻度が増加することが知られており、今後の増加が懸念される。妊娠糖尿病の合併は、母体における将来の2型糖尿病発症だけではなく、妊娠糖尿病母体より出生した児の生活習慣病発症への関与が報告されている。

2. 研究の目的

晩産化が母児へ与える影響を検討する上で、母体の生活環境、特に食生活の変化を考慮に入れる必要があると考えられた。そこで、近年の食生活の欧米化に伴う母体の脂質摂取量増加が、次世代の血圧および糖脂質代謝へ与える影響について実験動物を用いて検討を行った。

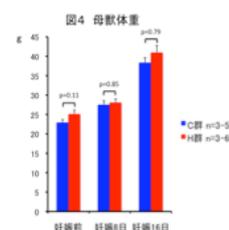
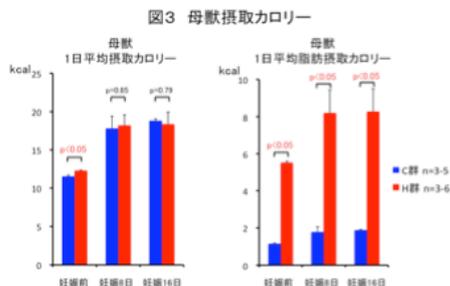
3. 研究の方法

三重大学医学部動物実験倫理委員会承認の下、以下の検討を行った。雌性マウスに脂肪エネルギー比率45%の高脂肪餌（以下H）または同比率10%のコントロール餌（以下C）を6週間与え雄性マウスと交配し、分娩まで同じ餌を継続した。新生仔は仔数を母獣1匹当たり7-10匹に調整し、C群母獣に哺乳させた。仔は3週齢で離乳後、Cで飼育し母獣の餌によりそれぞれH群とC群とに分け、雄性仔を対象として若年期（10-12週齢）と成獣期（21-28週齢）の血圧および糖脂質代謝を検討した。（図1：餌の組成、図2：実験の概要）。



4. 研究成果

(1) H群母獣の妊娠前、妊娠8日、妊娠16日の脂肪摂取カロリーはC群と比較して約4-5倍増加していたが、体重は両群間に有意差を認めなかった（図3、4）。



(2) 離乳後の仔の累積摂取カロリーは、18週齢以降H群で有意な減少を認めたが、体重は両群間に有意差を認めなかった（図5）。

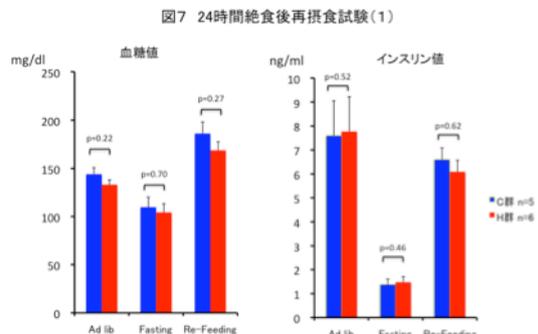
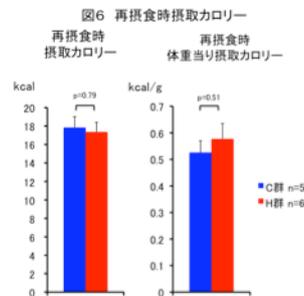
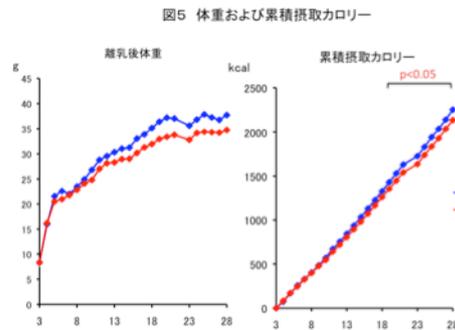
(3) 若年期における血圧、ブドウ糖およびインスリン負荷試験では両群間に有意差を認めなかった。

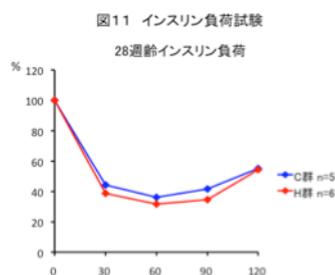
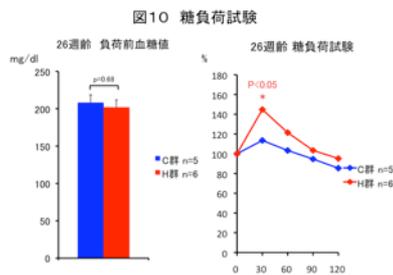
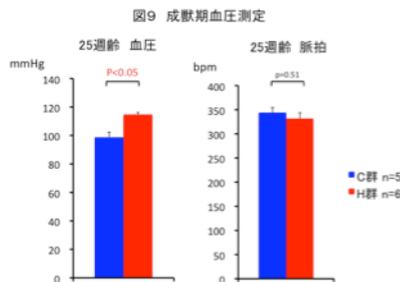
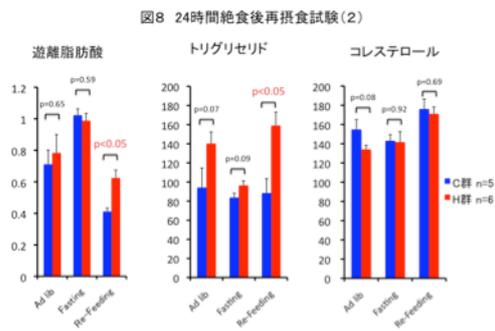
(4) 成獣期において24時間絶食後の再摂食試験を行ったところ、再摂食時の摂食量、血糖値、血中インスリン値は両群間に有意差を認めなかった一方で、H群において血中遊離脂肪酸値、トリグリセリド値の有意な高値を認めた（図6、7、8）。

(5) H群では成獣期において血圧の有意な上昇を認めた（図9）。

(6) H群では成獣期においてブドウ糖負荷試験で耐糖能の有意な悪化を認めた（図10）。

(7) インスリン負荷試験は成獣期においても両群間に有意差を認めなかった（図11）。





(8)まとめ

妊娠前から妊娠中にかけての母体の脂質摂取量の増加は、次世代の高血圧および糖脂質代謝異常の発症に関与する可能性が示され、晩産化による影響を検討する上で考慮する必要がある重要な因子であることが確認された。また、この機序にはインスリン抵抗性が関与している可能性があり、今後はその

その晩産化への影響について、解明をすすめることを予定している。

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 9 件)

1. Kamimoto Y, Sugiyama T, Kihira T, Zhang L, Murabayashi N, Umekawa T, 他 5 名 Transgenic mice overproducing human thioredoxin-1, an antioxidative and anti-apoptotic protein, prevents diabetic embryopathy. *Diabetologia*. 査読有 第 53 巻、2010、2046-2055

2. Umekawa T, 他 5 名 Placental Glucocorticoid Metabolism is Modulated by Antioxidant System and Affects Pancreatic Function of the Offspring in Later Life. *Diabetes*. 査読有 第 59 巻、2010、A445-A446

3. Sagawa N, Murabayashi N, Sugiyama T, Yura S, Itoh H, Umekawa T, Zhang L. Maternal nutrition modulate adipocytokine expression in the fetal adipose tissue. *Endocrine Journal*. 査読有、第 57 巻、2010、S298

4. Zhang L, Sugiyama T, Murabayashi N, Umekawa T, 他 4 名 Dynamic changes of macrophage subtype M1 and M2 in adipose tissue contribute to insulin resistance in pregnancy in a diet-induced obesity mouse model. *Endocrine Journal*. 査読有、第 57 巻、2010、S407

5. Murabayashi N, Sugiyama T, Zhang L, Umekawa T, Sagawa N Fetal growth and metabolic change in high-fat diet (HFD)-induced obese pregnant mice. *Endocrine Journal*. 査読有、第 57 巻、2010、S438

6. Sugiyama T, Murabayashi N, Zhang L, Umekawa T, 他 3 名 Universal screening for gestational diabetes in Japan. *Endocrine Journal*. 査読有、第 57 巻、2010、S381

[学会発表] (計 23 件)

1. 梅川 孝、他 5 名 当科における精神疾患合併妊娠に関する検討—精神科入院例における育児の視点から、第 46 回日本周産期・新生児学会学術集会、2010 年 7 月 13 日、神戸

2. Umekawa T, 他 5 名 Placental Glucocorticoid Metabolism is Modulated by Antioxidant System and Affects Pancreatic Function of the Offspring in Later Life American Diabetes Association 70th Scientific Sessions, 2010.06.27, Orlando, FL

3. 梅川 孝, 他 4 名 human thioredoxin-1 (hTRX-1) による抗酸化系機構が出生後の糖代謝に及ぼす影響 - 膵臓糖代謝関連因子遺伝子発現の検討、第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会、2010 年 4 月 25 日、東京

4. Umekawa T, 他 4 名 Placental Glucocorticoid Metabolism is Modulated by Antioxidant System and Affects Pancreatic Function of the Offspring in Later Life 14th International Congress of Endocrinology, 2010.03.28, Kyoto

5. 梅川 孝, 他 4 名 当科における Basedow 病合併妊娠に関する検討、第 45 回日本周産期・新生児学会学術集会、2009 年 7 月 13 日、名古屋

6. 梅川 孝, 他 4 名 human thioredoxin-1 (hTRX-1) による抗酸化系機構が出生後の糖代謝に及ぼす影響 - 離乳期と成獣期における検討、第 61 回日本産科婦人科学会学術講演会、2009 年 4 月 3 日、京都

[その他]

ホームページ等

<http://www.medic.mie-u.ac.jp/sanfu-jinka/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

梅川 孝 (UMEKAWA TAKASHI)

三重大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：80422864