

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 20 日現在

機関番号：84404

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011-2012

課題番号：23791830

研究課題名（和文）

“高脂肪栄養環境”が次世代に与える影響—エピジェネティクスの視点から

研究課題名（英文）

The Role of Maternal High Fat Diet in Fetal Programming of Adult Disease

研究代表者

梅川 孝 (UMEKAWA TAKASHI)

独立行政法人国立循環器病研究センター・病院・医師

研究者番号：80422864

研究成果の概要（和文）：

妊娠各時期（初期・中期・末期）における栄養素摂取に関する実態調査を行ったところ、脂肪エネルギー比率が 30%を上回る症例を約 40%に認めた。“高脂肪栄養環境”が母体、および子に与える影響についてマウスを用いて検討したところ、妊娠時高脂肪栄養は母体のみならず子の耐糖能低下へも関与している事が明らかとなった。さらに授乳期の高脂肪栄養は母乳中の脂肪酸組成を変化させる事が明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：

First, our survey data showed that about 40 percent of Japanese pregnant women consumed more than 30 percent of their energy from fat. Next, our animal experiment demonstrated that not only does maternal high-fat diet increase maternal insulin resistance, but it also leads to a metabolic syndrome-like phenotype in the adult mouse offspring. Finally, another set of animal experiments showed that the milk lipid profile of fatty acids reflected that in the mother's diet.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	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）高脂肪栄養（2）胎児プログラミング（3）生活習慣病（4）脂質（5）母乳）

### 1. 研究開始当初の背景

2000年に厚生労働省が発表した「健康日本21」には、動脈硬化性心疾患の発症率や乳がん、大腸がんによる死亡率との関係から、20-40歳代の1日あたりの脂肪エネルギー比率（脂肪からのエネルギー摂取割合）の目標値を25%以下に設定している（男女共通）。しかしながら、2008年国民健康・栄養調査によると、20歳代から40歳代女性における、脂肪エネルギー比率が25%以上の者の割合が20歳代68.6%、30歳代64.7%、40歳代61.2%とそれぞれ報告されており、妊娠可能年齢の女性において実に60%以上が脂肪を過剰に摂取

している状態にある。「日本人の食事摂取基準2010年版」では、妊娠時における脂質摂取の付加量は特に定められていないが、栄養・代謝研究会：妊婦と栄養事業「わが国における妊婦のエネルギーおよび栄養摂取量と児発育に関する検討」によると、わが国における妊娠時の脂質からのエネルギー摂取量は、体格別にやせ群30.9%、標準群29.0%、肥満群27.2%といずれの群においても前述の25%を上回る結果が報告されている（日産婦誌2010;2:337）。すなわち、わが国の妊娠可能年齢にある女性は、妊娠前から妊娠中にかけて脂質の過剰摂取状態にあると考えられ

る。子の立場からの検討では、7-14歳においてすでに脂肪エネルギー比率が31.0%に達していることが「健康日本21」の中で指摘されており、脂肪を過剰に摂取している母体の子宮内で胎児期を過ごした児が、さらに出生後に若年齢より過剰な脂肪摂取を行っている現状が窺える。

妊娠期の食生活は、本人に加えて、児のライフステージのもっとも初期段階での栄養状態を形づくるものとして重要であり、“胎児プログラミング”という概念に基づいた、胎児期の母体の栄養状態が児の成人後の健康状態に及ぼす影響を示唆する報告が注目を集めている (*Obes Res.* 2003;11;496、*Science* 2004;305;1733)。この概念は、当初の妊娠初期に低栄養状態にさらされた母体から出生した児が成人後に肥満を高率に発症することを報告した疫学研究 (*N Engl J Med* 1976;295:349) から発展し、近年、発生初期から胎児期、さらには授乳期における母体の栄養状態などさまざまな環境要因が、DNAのメチル化といったエピジェネティックな機序を介して児の長期予後に影響を及ぼすという仮説が提唱されるに至っている (*Nat Rev Endocrinol.* 2009;5(7):401、) が、その詳細は明らかになっていない。

## 2. 研究の目的

わが国の現状を踏まえて母体の“高脂肪栄養環境”が次世代における生活習慣病の発症や長期予後へ及ぼす影響について検討し、その機序を解明することを目的とする。

## 3. 研究の方法

### (1) 妊婦のエネルギー摂取状況に関する実態調査

三重大学および関連施設において、倫理委員会承認の下、妊娠・分娩管理を行った合併症のないローリスク妊婦 (BMI18.5-25) 156例を対象として、妊娠各時期 (初期・中期・末期) における摂取エネルギーおよび栄養素摂取に関する実態調査を、diet history questionnaire (DHQ) を用いて行った。栄養素の推定必要量および摂取目標量については厚生労働省「日本人の食事摂取基準 (2010年度版)」を参照した。この食事摂取基準では、栄養素の摂取目標量を「生活習慣病の一次予防を目的として、現在の日本人が当面の目標とすべき摂取量」と定義している。

### (2) 脂質摂取の増加が母体のインスリン抵抗性へ与える影響

雌性野生型マウス (C57BL/6) に脂肪エネルギー比率60%の高脂肪餌 (以下 H<sub>60</sub>) または同比率10%のコントロール餌 (以下 C) を妊娠前より与え、雄性野生型マウスと交配後妊娠17日に犠牲剖検を行った。皮下脂肪お

よび傍生殖器脂肪組織を採取し、サイトカインの遺伝子発現およびマクロファージ亜型について検討を行った。実験の概要および餌の組成を図1に示す。

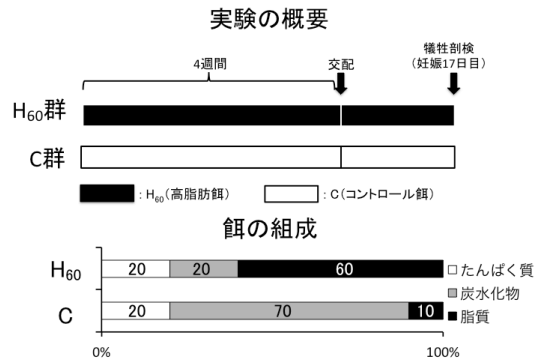


図1 方法 (2) の概要および餌の組成

### (3) 母体脂質摂取の増加が次世代へ与える影響

#### ① 妊娠時高脂肪餌負荷

雌性マウス (C57BL/6N) に脂肪エネルギー比率45%の高脂肪餌 (以下 H<sub>45</sub>) または同比率10%の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。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<sub>45</sub>C群とCC群とに分け、雄性仔を対象として成獣期 (21-28週齢) の血圧および糖脂質代謝を検討した。実験の概要および餌の組成を図2に示す。

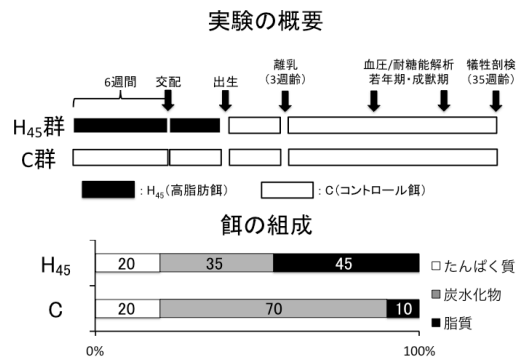


図2 方法 (2) の概要および餌の組成

#### ② 授乳期高脂肪餌負荷

分娩後2-21日の雌性マウス (C57BL/6N) に対して H<sub>45</sub> または C を与え、仔マウスの体重変化及び体脂肪量、血糖値、血中インスリン値等を測定した。

## 4. 研究成果

### (1) 妊婦のエネルギー摂取状況に関する実態調査

1 日平均摂取エネルギーとたんぱく質エネ

ルギー比率の間には相関を認めなかった。1日平均摂取エネルギーと炭水化物エネルギー比率の間には、妊娠各時期ともに負の相関を認めた（初期  $r=-0.37$ 、中期  $r=-0.36$ 、末期  $r=-0.40$ 。各  $p<0.05$ ）。一方、1日平均摂取エネルギーと脂質エネルギー比率の間には、妊娠各時期ともに正の相関を認めた（初期  $r=0.46$ 、中期  $r=0.43$ 、末期  $r=0.43$ 。各  $p<0.05$ ）。また、脂質エネルギー比率が30%を上回る症例を約40%に認めた（初期37.2%、中期41.7%、末期43.6%）。次に、脂質の内容について検討を進めたところ、飽和脂肪酸平均摂取量は初期  $7.48\pm 2.0$ 、中期  $7.70\pm 1.8$ 、末期  $7.64\pm 1.8$  エネルギーと妊娠全期間にわたり栄養摂取基準による摂取目標量（7%エネルギー）を上回っていた。以上から、妊娠時においても非妊娠時と同様の飽和脂肪酸摂取を中心とした脂質摂取が行われていることが明らかとなった。

## （2）脂質摂取の増加が母体のインスリン抵抗性へ与える影響

$H_{60}$  群 ( $n=7-10$ ) は C 群 ( $n=7-10$ ) と比較し、耐糖能とインスリン感受性の低下を認めた（各  $p<0.05$ ）。さらに、 $H_{60}$  群の皮下および内臓脂肪では C 群と比較して脂肪細胞面積の肥大化を認め、M1 (pro-inflammatory) マクロファージ優位のマクロファージ浸潤および M1 マクロファージマーカーである MCP-1、IL-6、TNF- $\alpha$  の遺伝子発現が亢進していた（各  $p<0.05$ ）。

## （3）母体脂質摂取の増加が次世代へ与える影響

### ①妊娠時高脂肪餌負荷

仔の体重は両群間に差を認めなかった。成獣期において  $H_{45}$  C 群で血圧の上昇および耐糖能の悪化を認めた ( $p<0.05$ )。  $H_{45}$  C 群において24時間絶食後再摂食時の血中遊離脂肪酸値、トリグリセリド値において高値を認めた（各  $p<0.05$ ）。血中アディポネクチン値は  $H_{45}$  C 群で低値を認め、腸間膜脂肪細胞における細胞1個当たりの面積が  $H_{45}$  C 群において増大していた（各  $p<0.05$ ）。

### ②授乳期高脂肪餌負荷

出産14日目の母乳中の含有脂肪酸量やコレステロール量には影響しなかったが、脂肪酸組成には変化を認めた。特にC18長鎖脂肪酸量の増加が認められた（図3）。授乳期の仔マウスの成長において、 $H_{45}$  群において体重増加や皮下脂肪量、内臓及び生殖器周囲脂肪量の増加を認めた。一方、出産21日目の仔マウスの血糖や血中インスリン値に変化は認められなかった。

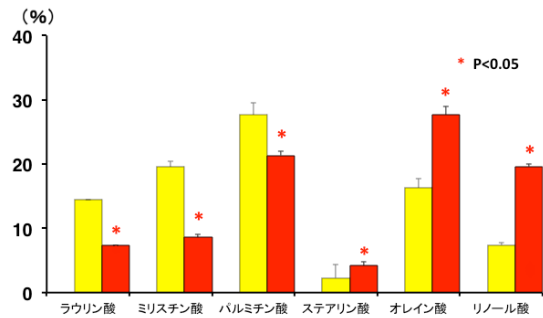


図3 出産14日目における母乳脂肪酸組成

## 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8件）

(1) Nao Murabayashi, Takashi Sugiyama, Lingyun Zhang, Yuki Kamimoto, Takashi Umekawa, Ning Ma, Norimasa Sagawa.

Maternal high-fat diets cause insulin resistance through inflammatory changes in fetal adipose tissue. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* (査読有) 2013 (169) 39-44

doi:10.1016/j.ejogrb.2013.02.003.

(2) 梅川 孝、池田智明

新生児管理の注意点 ペリネイタルケア (査読無) 2013 (32) 154-157

(3) Chizuko A. Kamiya, Wataru Shimizu, Yoshinari Kobayashi, Takekazu Miyoshi, Chinami Horiuchi, Takashi Umekawa, Kaoru Yamanaka, Reiko Neki, Shinji Katsuragi, Jun Yoshimatsu, Tomoaki Ikeda

Markedly reduced ventricular arrhythmia during the peripartum period in a pregnant woman with Andersen-Tawil syndrome. *J Arrhythmia* (査読有) 2012 (28) 360-363

doi:10.1016/j.joa.2012.08.002

(4) 梅川 孝、池田智明

分娩介助時の注意点 ペリネイタルケア (査読無) 2012 (31) 1275-1279

(5) 梅川 孝

欧米化した食生活が母体ならびに次世代のインスリン抵抗性に及ぼす影響—胎児プログラミングからみた耐糖能異常発症機序の解析— *日本産科婦人科学会雑誌* (査読無) 2012 (64) 2290-2296

(6) Takashi Umekawa, Takashi Sugiyama, Du Qinwen, Norimasa Sagawa.

Maternal high-fat diet before and during pregnancy leads to hypertension and impaired glucose and lipid metabolism in the adult mouse offspring. *J. DOHaD* (査読有) 2011(2) S125.

doi:10.1017/S2040174411000481

(7) Lingyun Zhang, Takashi Sugiyama, Nao Murabayashi, Takashi Umekawa, Ning Ma, Yuki Kamimoto, Yoshihiro Ogawa, Norimasa Sagawa.

The inflammatory changes of adipose in late pregnant mice. *J. Mol. Endocrinol.*

(査読有) 2011(47) 157-165

doi:10.1530/JME-11-0030.

(8) Takashi Sugiyama, Hiroko Watanabe, Hidemi Takimoto, Atsushi Yoshida, Nao Murabayashi, Takashi Umekawa, Yuki Kamimoto, Norimasa Sagawa

Dietary Management of Gestational Diabetes Mellitus. *Current Nutrition & Food Science* (査読有) 2011(7) 92-95

doi:http://dx.doi.org/10.2174/157340111795713898

[学会発表] (計11件)

(1) 杜 沁文、梅川 孝、池田智明

授乳期の母体高脂肪栄養が子の胃グレリン活性へ与える影響 第65回日本産科婦人科学会学術講演会 2013年05月10日~2013年05月12日 札幌市

(2) 杜 沁文、梅川 孝、池田智明

授乳期の母体高脂肪栄養が子の胃グレリン活性へ与える影響 第17回生殖医学フォーラム 2012年05月26日 琴平市

(3) 梅川 孝、杉山 隆、杜 沁文、佐川典正、池田智明 母体の脂質摂取量増加が次世代の血圧ならびに糖脂質代謝へ与える影響について 第85回日本内分泌学会学術総会 2012年04月19日~2012年04月21日 名古屋市

(4) 村林 奈緒、杉山 隆、梅川 孝、神元 有紀、佐川典正、池田 智明 母体肥満は胎児インスリン抵抗性を介して次世代の生活習慣病発症に関与する: 肥満モデルマウスによる検討 第64回日本産科婦人科学会学術講演会 2012年04月13日~2012年04月15日 神戸市

(5) 神元 有紀、杉山 隆、西岡 美喜子、吉田 健太、渡邊 純子、高山 恵理奈、村林 奈緒、梅川 孝、池田智明 肥満の有無からみた妊娠糖尿病の周産期予後に関する検討 第64回日本産科婦人科学会学術講演会 2012年04月13日~2012年04月15日 神戸市

(6) 梅川 孝 シンポジウム2 周産期「妊娠とインスリン抵抗性」 4) 欧米化した食生活が母体ならびに次世代のインスリン抵抗性に及ぼす影響—胎児プログラミングからみた耐糖能異常発症機序の解析— 第64回日本産科婦人科学会学術講演会 (招待講演) 2012年04月13日~2012年04月15日 神戸市

(7) 梅川 孝 シンポジウム 母体栄養・

子宮内環境とエピジェネティクス 母体脂質摂取量の実態調査ならびに母体脂質摂取量の増加が次世代へ与える影響について 第27回日本糖尿病・妊娠学会 (招待講演)

2011年11月11日~2011年11月12日 神戸市

(8) Takashi Umekawa, Takashi Sugiyama, Du

Qinwen, Norimasa Sagawa. Maternal high-fat diet before and during pregnancy leads to hypertension and impaired glucose and lipid metabolism in the adult mouse offspring.

7th World Congress Developmental Origins of Health and Disease 2011年9月18日~2011年9月21日 Portland, Oregon, USA

(9) 梅川 孝、杉山 隆、杜 沁文、佐川典正

食生活の欧米化に伴う母体の脂質摂取量増加が次世代へ与える影響について 第35回日本産科婦人科栄養・代謝研究会 2011年8月25日~2011年8月26日 東京都

(10) 梅川 孝、杉山 隆、杜 沁文、佐川典正 食生活の欧米化に伴う母体の脂質摂取量増加が次世代へ与える影響について 第47回日本周産期・新生児医学会学術集会 2011年7月10日~2011年7月12日 札幌市

(11) 梅川 孝、杉山 隆、杜 沁文、佐川典正 妊娠時脂質摂取量の実態調査と、母体脂質摂取量の増加が次世代の血圧ならびに糖脂質代謝へ与える影響について 第16回生殖医学フォーラム 2011年5月14日 浜松市

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

梅川 孝 (UMEKAWA TAKASHI)

独立行政法人国立循環器病研究センター・病院・医師

研究者番号: 80422864