

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 6 日現在

機関番号：82401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24700440

研究課題名(和文) マウスにおける胎児-母体間栄養代謝相互作用と疾患感受性に関する研究

研究課題名(英文) Effects of metabolic and nutritional interaction between mother and fetus on the disease susceptibility in mouse

研究代表者

古瀬 民生 (Furuse, Tamio)

独立行政法人理化学研究所・バイオリソースセンター・開発研究員

研究者番号：60392106

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円、(間接経費) 1,020,000円

研究成果の概要(和文)：胎児は栄養を全て母体に依存しており、胎児期の栄養が胎児の成長、疾患罹患率のみならず、生後の表現型への影響が注目されている。本研究は妊娠時の母体と胎児の相互作用に関し、基礎代謝と疾患への感受性についてマウスを用いて検討することを目的とした。飼料は通常食と低タンパク食(LP)を用いた。母獣の血液生化学検査に関し、標準食群とLP群において血中タンパク質、血中脂質、血糖値などに統計的有意差が検出された。母獣の体重は妊娠後にLP群に有意な体重低下が見られた。産仔の血液生化学検査では、肝機能に関する数値に明瞭な差が見られたことから、妊娠期の母子間栄養輸送に何らかの異常をきたしている可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Nutrient source of fetuses completely depends on supply from their mother via placenta. The nutritional environment in fetal life may affect not only growth and morbidity but also postnatal phenotypes of progeny. In this study, we aimed to examine effects of interaction between mother and fetus in pregnancy on basal metabolism and disease susceptibility of mother using mouse model. We fed AIN93G as a control diet and low protein diet (LP) as a malnutritional diet to mothers since 1 month before pregnancy to delivery. In blood biochemistry test, significant differences in blood levels of lipid, glucose, and protein were detected between mothers of LP group and AIN93G group. On the other hands, significant differences in parameters that are indicators of liver function were detected between progeny of LP group and AIN93G group. These results suggest that abnormality of nutrient transportation between mother and fetus is induced with low protein diet.

研究分野：実験動物学

科研費の分科・細目：実験動物学

キーワード：実験動物学 マウス DOHaD 胎児期栄養

1. 研究開始当初の背景

母体の代謝環境は、妊娠前後で劇的に変化する。基本的な栄養代謝(糖質・タンパク質・脂質)に着目した場合、糖代謝は低下し、タンパク質および脂質に関しては代謝が増大する。これは、胎児へ供給するためのエネルギー確保のためインスリン抵抗性を増大させることにより糖の消費が抑制され、胎児の成長に必要なアミノ酸、遊離脂肪酸の産生の必要性から、タンパク質、脂質の分解が促進されることによる。これまで提示されたモデルによると、母体の過剰栄養、低栄養と、胎盤を介した胎児へのアルギニン、オルニチンといったアミノ酸輸送が胎児の成長に大きな影響を与える。また、細胞増殖の際の核酸合成や DNA のメチル化の際に重要な葉酸は、妊娠前～妊娠初期においては通常の2倍が必要であるとされている。このような代謝環境の変化により必要とされる栄養は量、成分ともに変化するはずであるが、妊婦のすべてがこれに対応した食生活を送っているとは言い難い。実際、厚生労働省がこれまで行ってきた乳幼児身体発育調査によると、日本における新生児の体重は1975年をピークに漸減している。周産期医療の高度化により低体重児の生存率が向上したことが出生時体重の平均値の低下に寄与していることも考えられるが、最近の社会的風潮として出産可能年齢の女性が自ら体重制限を行うこと、出産時の苦痛とリスクを減らすために胎児を小さくすること、妊娠時糖尿病の予防などから食事制限を行うことも原因と考えられている。

母体と胎児の相互作用という観点で見た場合、胎児側の成長、代謝の異常は胎児の栄養要求や老廃物の排出に変化を生じさせ、母体の代謝に様々な影響を与えることになり、なおかつ、母体側の栄養異常は胎児の成長、代謝に影響を与えることになり、両者にフィードバックの関係が成り立つ。

2. 研究の目的

妊娠前後では胎児への栄養輸送の必要などから、母体の基礎代謝は劇的に変化し、様々な疾患感受性に妊娠前と違った傾向が表れる。また、胎児は栄養を全て母体に依存しており、胎児の成長、疾患罹患率のみならず、胎児期の栄養因子が出生後の表現型に与える影響が注目されており、遺伝要因と外部環境が相互作用することが明らかになっている。また、胎児側に遺伝疾患がある場合にも母体が影響を受けることが予測されるが、これらの問題に関して実験動物を用いた体系的な研究は少なく、特に母体側の詳細な解析は稀である。本研究は妊娠時の母体と胎児の相互作用に関し、基礎代謝と疾患への感受性に着目してマウスを用いて詳細に検討することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では母獣に低タンパク食を与えることによる子宮内胎児発育遅延モデルマウス作出に成功していた。本研究においては低栄養食(低タンパク食)を与え、母獣の血液を採取して、血中脂質、血糖値などの血清生化学項目の測定を行うことにより、妊娠時の栄養環境に対応した母体の基礎代謝の変化を明らかにする。同時に、胎児側の血液を採取し、血糖値指標として母体から胎児への栄養移行と代謝相互作用に関して検証した(図3-1、3-2)。

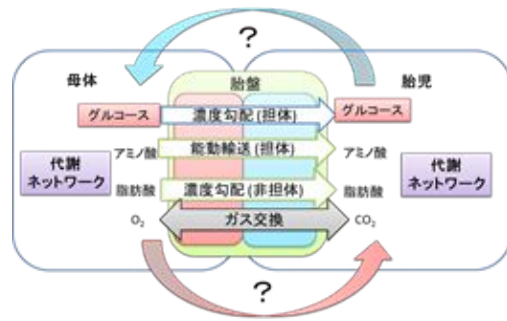


図 3-1 母体 胎児の栄養輸送と両者の代謝相互作用



図 3-2 本研究における実験内容

4. 研究成果

妊娠マウスへ提供する飼料は通常食(AIN93G)と低タンパク食(AIN93Gのカゼインを1/4に減じたもの(LP)に特化させた。妊娠前の母獣に関し、血液生化学検査を行ったところ、標準食群とLP群において血中タンパク質(TP)、血中脂質(T-CHO)、血糖値(GLU)、肝機能(LDH)などのパラメータに統計的有意差が検出された(図4-1)。母獣の体重に関しては妊娠前に群間で差が見られなかったのに対し、妊娠後は低タンパク食群に体重低下が見られた。また、成長した産仔の血液生化学検査において、肝機能に関するパラメータ(LDH)に明瞭な差が見られた(図4-2)ことから、妊娠期の母子間栄養輸送に何らかの異常をきたしている可能性が示唆された。また、今後の研究発展のため、新生仔と成獣産仔の脳と肝臓の採取を行い液体窒素による急速凍結後、保管を行っている。また、妊娠時の母獣の呼吸商などの代謝パラメータの測定に先立ち、雌雄のC57BL/6のカロリメトリー測定を行い、コントロールデータの収集を行った。その結果、未妊娠マウスに関しては安定的なデータが得られた(図4-3)。

今後はこれらの臓器の遺伝子発現データな

どをもとに、網羅的遺伝子発現解析、ゲノムメチル化解析などを用いて胎児期低栄養に対する感受性の高い遺伝子を探索するとともに、それらの変異マウスの妊娠時の代謝パラメータの変化を確認したい。

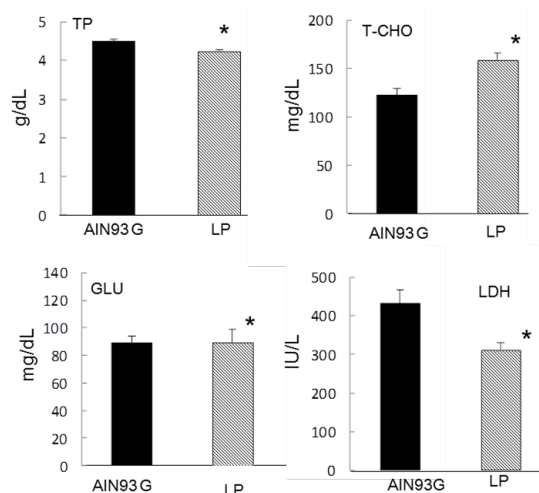


図 4-1 母体の血液生化学検査抜粋

TP: Total protein

T-CHO: Total cholesterol

GLU: Glucose

LDH: Lactate Dehydrogenase

*: AIN93G 群と比較して有意差あり

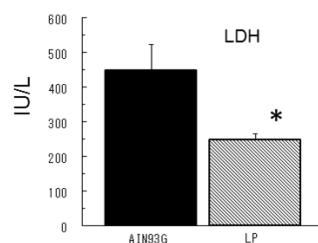


図 4-2 仔獣の血液生化学検査抜粋

*: AIN93G 群と比較して有意差あり

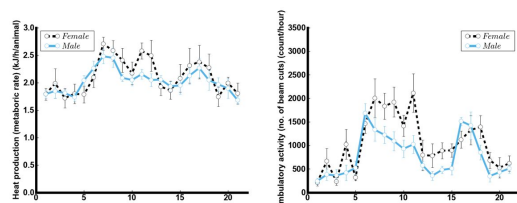


図 4-3 C57BL/6 のカロリメトリー解析

左図：熱産生量

右図：移動活動量

横軸は時間経過を示す

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 2 件)

古瀬民生, 若菜茂晴 “マウス胎児期低栄

養モデルを用いた DOHaD 仮説の検証”, 精神科, 査読無, 24:335-339, 2014

Suzuki T, Furuse T, Yamada I, Motegi H, Kozawa Y, Masuya H, Wakana S. “Pheno-Pub: a total support system for the publication of mouse phenotypic data on the web”, Mammalian Genome, 査読有, 24:473-483, 2013, DOI: 10.1007/s00335-013-9482-y

〔学会発表〕(計 7 件)

Furuse T, Yamada I, Kaneda H, Kobayashi K, Kohda T, Ishino F, Miyake K, Kubota T, Wakana S. “The effects of maternal malnutrition in utero on behavioral phenotypes of mouse—validation of DOHaD theory in mouse”, The 27th International Mammalian Genome Conference, 2013 年 9 月 17 日, Salamanca, Spain

古瀬民生 “マウスモデルを用いた DOHaD 仮説の評価：母体低栄養が産仔の行動表現に与える影響”, 包括脳科学研究推進支援ネットワーク夏のワークショップ, 2013 年 8 月 31 日, 名古屋国際会議場 (名古屋市)

古瀬民生, 若菜茂晴 “マウス胎生期低栄養モデルからの知見”, 第 2 回日本 DOHaD 研究会年会, 2013 年 6 月 7 日, 厚生労働省戸山研究庁舎 (新宿区)

古瀬民生, 幸田尚, 串田知子, 柏村実生, 山田郁子, 金田秀貴, 小林喜美男, 石野史敏, 古市貞一, 久保田健夫, 若菜茂晴 “マウスモデルを用いた DOHaD 仮説の実証 2 : 母体低栄養が新生仔の行動表現型に与える影響”, 第 60 回日本実験動物学会総会, 2013 年 5 月 15 日, つくば国際会議場 (つくば市)

古瀬民生, 幸田尚, 山田郁子, 三浦郁生, 金田秀貴, 小林喜美男, 石野史敏, 久保田健夫, 若菜茂晴 “マウスモデルを用いた DOHaD 仮説の実証：遺伝子発現パターンからみた胎生期低栄養の影響の脳-肝臓間差異”, 第 35 回日本神経科学大会, 2012 年 9 月 21 日, 名古屋国際会議場 (名古屋市)

古瀬民生, 幸田尚, 串田知子, 山田郁子, 金田秀貴, 小林喜美男, 石野史敏, 久保田健夫, 若菜茂晴 “マウスモデルを用いた DOHaD 仮説の検証その 1 : 母体低栄養が新生児の出生体重と遺伝子発現に与える影響” 第 26 回モロシヌス研究会, 2012 年 6 月 15 日, 東京大学 (東京都)

古瀬民生, 幸田尚, 串田知子, 山田郁子,
尾崎藍, 金田秀貴, 石野史敏, 久保田健
夫, 若菜茂晴 “マウスモデルを用いた
DOHaD 仮説の実証 1 : 母体低栄養が新
生児の出生体重と遺伝子発現に与える
影響”, 日本実験動物科学・技術九州
2012, 2012年5月24日, 別府コンベン
ションセンター(別府市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

古瀬 民生 (FURUSE, Tamio)

独立行政法人理化学研究所・バイオリソ
スセンター・開発研究員

研究者番号: 60392106