

平成 22 年 4 月 30 日現在

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2006～2009

課題番号：18790742

研究課題名 (和文) 食餌環境による 1 型糖尿病の予防および治療

研究課題名 (英文) The essential fatty acid ratio affect the development of overt diabetes.

研究代表者

籠橋 有紀子 (KAGOHASHI YUKIKO)

島根県立大学短期大学部・健康栄養学科・助教

研究者番号：30369756

研究成果の概要 (和文)：1 型糖尿病モデル動物である non obese diabetic (NOD) マウスを用いて、出生前後の各時期において摂取する必須脂肪酸比率 (n-6/n-3) が、1 型糖尿病の発症前後の病態にどのように影響を与えるのかについて検討した。その結果、胎盤および母乳を介して摂取する必須脂肪酸比率は、仔の 1 型糖尿病発症に深く影響する可能性が示され、この時期の摂取比率を調節することにより 1 型糖尿病発症を予防できる可能性が示唆された。また、顕性糖尿病発症後早期に食餌中の必須脂肪酸比率を低く抑えることにより、生存日数が延長し、病態の改善を促す可能性が示唆された。以上より、1 型糖尿病の予防および治療において適正な必須脂肪酸比率が存在する可能性が示唆された。

研究成果の概要 (英文)：In this study, to investigate the effect of maternal nutrition, in particular the essential fatty acid (EFA) ratio, on the development of overt diabetes in the offspring, we prepared chows with n-6/n-3 EFA ratios of 3.0 and 14.5, and provided them to pregnant female NOD mice, a type 1 diabetes model. The present study suggests that the maternal dietary n-6/n-3 EFA ratio modifies the expression of IAA and immune response in the offspring, which might further affect the development of overt diabetes, and a diet with a low n-6/n-3 EFA ratio can prolong the honeymoon period after the onset of type 1 diabetes.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	1,900,000	0	1,900,000
2007 年度	700,000	0	700,000
2009 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	240,000	3,640,000

研究分野：解剖生理学 生化学 栄養学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：小児代謝・栄養学

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、膵臓ラ氏島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。

母体環境としてホルモン、抗体の母子間移行についての報告は多数あるが、母体の摂取する栄養成分が仔の1型糖尿病発症に与える影響についての詳細なる知見は乏しい。申請者は、比率により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の影響に着目し、母体を介した栄養成分が1型糖尿病発症までの病態に与える影響の探索を行ってきた。1型糖尿病の発症率は国家間で差があることから、疫学的調査に基づき、1型糖尿病発症率が低い日本（10万人中1-3人が発症）と、発症率が高い欧米の食餌（10万人中8-17人が発症）をモデルとした飼料を作成し、母体を介する離乳前および離乳後の必須脂肪酸の摂取比率（n-6/n-3）がそれぞれ、仔の1型糖尿病の最終発症率および発症時期を有意に変化させることをこれまでの研究において確認した。

本研究ではこれまでの研究成果をふまえ、1型糖尿病の予防および治療法としての食餌環境の検索を目的とした。遺伝性自己免疫疾患に関係する環境因子についての研究は、ヒトゲノムの解明と同時に、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型糖尿病の予防と治療に対して、食餌中の栄養成分の効果を体

系的に解析している研究は他に類をみない。本研究は、遺伝素因を背景とした炎症性疾患に対する環境因子としての食餌の影響を体系的に解析することにより、疾患の予防法、および治療的側面からの食品開発に、確実に貢献するものである。

2. 研究の目的

ヒト1型糖尿病は、遺伝素因を持つヒトに何らかの環境因子が作用して起こる自己免疫性炎症により、膵臓ラ氏島が破壊されて発症する。我々は、環境因子の一つとして出生前後の母体環境が含まれることを報告してきた。本研究では、環境因子の中でも栄養に着目し、ライフステージを通じて摂取する必須脂肪酸比率の相違が1型糖尿病発症率に及ぼす影響についてモデル動物の non obese diabetic (NOD) マウスを用いて検討を行った。

3. 研究の方法

マウス用通常飼料をもとに、炎症性疾患を修飾するとされている必須脂肪酸比率（n-6/n-3）の異なる3種類の食餌（n-6/n-3比の低い順にn-3食・普通食・低n-3食とする）を作成した。3種類の食餌各々をNODマウス妊娠母獣に摂取させ、離乳期（生後3週齢）以降も仔に継続して摂取させる、あるいは離乳期を境に切り替えて摂取させた。それぞれの群について、NODマウスの顕性糖尿病発症までの病態に及ぼす影響を、膵島の発生、膵島炎発症時期・炎症程度、生後40週齢までの顕性糖尿病発症率、および糖尿病発症のマーカーとして用いられるインスリン自己抗体（IAA）の測定を行い検討した。また、顕性糖尿病発症後のNODマウスに3種類の食餌を摂取させ病態変化を比較検討した。

4. 研究成果

母獣の血中および母乳中の脂肪酸は、食餌の脂肪酸比率を反映した。妊娠 18 日目、生後 2、4、6 週齢と臍島数は全群において増加していたが、生後の週齢が進むにつれ、n-3 食を与えた群において新規に発生する臍島数が多い傾向が観察された。臍島炎の発症時期については、各群の有意な差は無かったが、生後 6 週齢より臍島炎の発症程度に差が認められ、n-3 食を与えた群は、普通食・低 n-3 食の群と比較して有意に臍島への炎症程度が抑制された。また、IAA の出現と顕性糖尿病の発症は、胎児期・乳幼児期において低 n-3 食を与えた群では誘導され、n-3 食を与えた群では抑制されることが示唆された。また、低 n-3 食を与えた群の中で、顕性糖尿病を発症後直ちに、n-3 食に変えた群において、体重減少の抑制、尿糖値の低下、病態の進行抑制がみられ、必須脂肪酸比率の高い食餌を与え続けた群に比べて、生存日数が有意に延長した。

以上の結果から、胎盤や母乳を介して摂取する必須脂肪酸比率が、仔の 1 型糖尿病発症率に影響する可能性が示された。顕性糖尿病発症後直ちに食餌の必須脂肪酸比率を低く抑えることにより、生存日数が延長され、病態の改善を促す可能性が示唆された。

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 7 件)

○総説

①籠橋有紀子、大谷浩 母体環境と 1 型糖尿病発症について ～NODマウスを用いた解析～ 糖尿病と妊娠 査読無 7 巻 1 号, 2007

○原著論文

①籠橋有紀子、大谷浩、帯刀礼子 糖尿病環境下における初期胚の染色体分析 島根県立大学短期大学部松江キャンパス研究紀要 査読無 Vol48.1-6, 2010

②籠橋有紀子、大谷浩、帯刀礼子 糖尿病発

症マウス母体から発生した奇形児の細胞遺伝学的・組織学的解析 島根県立大学短期大学部松江キャンパス研究紀要 査読無 Vol 46.27-33, 2008

③籠橋有紀子、大谷浩 短期および長期的な食餌環境が血中脂肪酸組成に与える影響について 島根県立島根女子短期大学紀要 査読無 45 号 9-16, 2007

④籠橋有紀子、橋本龍樹、大谷浩、名和田清子 脂肪酸摂取法の違いによる食生活改善における有効性の差異について 島根県立島根女子短期大学紀要 査読無 45 号 1-7, 2007

⑤Y. Kagohashi, R. Tatewaki and H. Otani Analysis of polyploid cells observed in the culture from day 8 mouse embryos under diabetic conditions. Congenital Anomalies 査読有 46:149-54, 2006

⑥籠橋有紀子、直良博之、森山賢治、大谷浩 1 型糖尿病のハネムーン期を修飾する必須脂肪酸摂取比率について 脂質生化学研究 査読無 48 巻 147-148, 2006

[学会発表] (計 11 件)

○招待講演

①籠橋有紀子、阿比留教生、古林正和、大谷浩 NODマウスの 1 型糖尿病発症過程へ母体環境因子が及ぼす影響の解析 第 23 回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会 (岡山市) 2009 年 2 月

②籠橋有紀子 胎児期・乳児期に母体を介して摂取する必須脂肪酸比が 1 型糖尿病発症に影響する 第 1 回伊勢・志摩DOHaD研究会 (津市) 2008 年 6 月

③大谷浩、籠橋有紀子 生活習慣病の制御に関与する脂質の栄養と代謝の分子生物学的研究 日本脂質栄養学会第 16 回大会 (出雲市) 2007 年 9 月

○国際学会

①Yukiko Kagohashi, Hiroki Otani Maternal dietary intake of essential and long-chain polyunsaturated fatty acids in a model of type 1 diabetes affect the development of overt diabetes in offspring. International Conference on Food Factors for Health Promotion (ICoFF2007) (Kyoto) November, 2007

○国内学会

①籠橋有紀子、大谷浩 顕性糖尿病発症後の病態を修飾する必須脂肪酸比率について 日本脂質栄養学会第 18 回大会 (東京都) 2009 年 9 月

②籠橋有紀子、大谷浩 NODマウスの顕性糖尿病発症後の病態を修飾する必須脂肪酸摂取比率について 第 56 回日本実験動物学会総会 (さいたま市) 2009 年 5 月

③籠橋有紀子、大谷浩

胎児期・乳児期に摂取する必須脂肪酸比率が1型糖尿病の発症を予防する可能性について
第5回小児栄養研究会（奈良市）2008年3月

④籠橋有紀子、武部恵美、石倉日南子、足立美穂、阿比留教生、古林正和、森山賢治、橋本道男、紫藤治、大谷浩 母体の必須脂肪酸摂取比率が仔の1型糖尿病発症に与える影響
日本脂質栄養学会第16回大会（出雲市）2007年9月

⑤籠橋有紀子、坪倉直美、安部希望、帯刀礼子、森山賢治、大谷浩
胎児期・乳児期の必須脂肪酸摂取比率と1型糖尿病発症予防の可能性について
第47回日本先天異常学会学術集会（名古屋市）2007年7月

⑥籠橋有紀子、武部恵美、阿比留教生、古林正和、森山賢治、大谷浩
出生前後の必須脂肪酸摂取比率がNODマウスの病態に与える影響について
第50回日本糖尿病学会年次学術集会（仙台市）2007年5月

⑦籠橋有紀子、杉原尚恵、武部恵美、阿比留教生、古林正和、帯刀礼子、大谷浩
必須脂肪酸摂取比率が1型糖尿病モデル動物の顕性糖尿病発症率に与える影響. 第22回日本糖尿病・妊娠学会（東京都）2006年11月

〔その他〕（計2件）

○受賞歴

①日本脂質栄養学会第18回大会 最優秀ポスター賞 受賞 「顕性糖尿病発症後の病態を修飾する必須脂肪酸比率について」平成21年9月

②第22回日本糖尿病・妊娠学会 奨励賞（大森賞）受賞 「必須脂肪酸摂取比率が1型糖尿病モデル動物の顕性糖尿病発症率に与える影響」平成18年11月

6. 研究組織

(1)研究代表者

籠橋 有紀子 (KAGOHASHI YUKIKO)

島根県立大学短期大学部・健康栄養学科・助教

研究者番号：30369756