

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 5月24日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23792433

研究課題名（和文） 生物学的母子関係の解明に関する研究

研究課題名（英文） Study on the elucidation of the biological relationship between the mother and child

研究代表者

山座 治義（YAMAZA HARUYOSHI）

九州大学・歯学研究院・講師

研究者番号：30336151

研究成果の概要（和文）：生後8週において、出産後にカロリー制限を開始した母獣の仔（CR群）の摂食量は自由摂食下の母獣の仔（AL群）に対して優位に増加しており、体重に差は認められなかった。また、生後24週においては、摂食量と体重に差は認められなかった。生後8週と24週における血中グルコース濃度は、CR群において優位に低かった。このことから、授乳期における母獣へのカロリー制限は、その仔の成長に影響を及ぼし、特に糖代謝に影響を与えることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：At 8 weeks of age, the amount of food intake on the offspring of the caloric restricted dam during lactation (CR) was significantly increased in comparison with the offspring of the ad libitum feeding dam (AL) although there was no difference in body weight between AL and CR. At 24 weeks of age, the amount of food intake and body weight in CR were not different from those in AL. The concentration of the blood glucose in CR was significantly decreased compared with AL. These results suggested that the caloric restriction in the dam during lactation affected the development in offspring, especially glucose metabolism.

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	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：歯学

科研費の分科・細目：矯正・小児系歯学

キーワード：小児歯科学、カロリー制限

1. 研究開始当初の背景

近年、小児肥満の増加が問題視されており、肥満児の出現頻度は約30年間で3倍に増加している。肥満はインスリン抵抗性と心血管疾患を発症する重大な危険因子である。疫学のおよび実験動物による研究により、成人期における肥満やそれに関連する代謝性疾患の起源は、遺伝的あるいは環境的要因によるものだけでなく、周産期における要因と関連があることが示唆されるようになった。

2. 研究の目的

抗老化・寿命延長効果のあるカロリー制限を授乳期の母獣に応用し、その仔への影響についてエネルギー代謝を中心に検索を行う。

3. 研究の方法

1) 授乳期母獣へのカロリー制限：出産後の雌C57BLマウスの1日摂食量を測定し、授乳中の母獣の1日毎の標準摂食量を決定する。そ

の平均摂食量の 70%を授乳期母獣へ離乳までの 3 週間与え、実験コロニーを作製する。

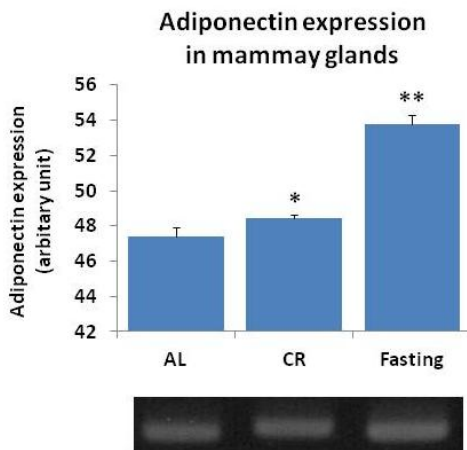
2) 授乳期母獣へのカロリー制限の影響の検索：授乳中母獣の乳腺を採取し、一般的にカロリー制限により影響を受けるアディポネクチンの発現量を検索する。

3) 授乳期母獣のカロリー制限による仔への影響の検索：授乳期から経時的に体重の測定、離乳後から経時的に摂食量と血糖値の測定を行う。また、血液サンプルやインスリン感受性の臓器を採取して、血中インスリンやアディポネクチン濃度の測定や、インスリンシグナルに関連する因子の検索を行う。生後 8 週より高脂肪食下で飼育を行い、体重や摂食量を経時的に測定するとともに、血液サンプルやインスリン感受性の臓器を採取して、上記と同様の検索を行う。

4) 授乳期母獣のカロリー制限による仔の寿命への影響：長期飼育により、授乳期のカロリー制限がその仔の寿命に影響を及ぼすか検索を行う。

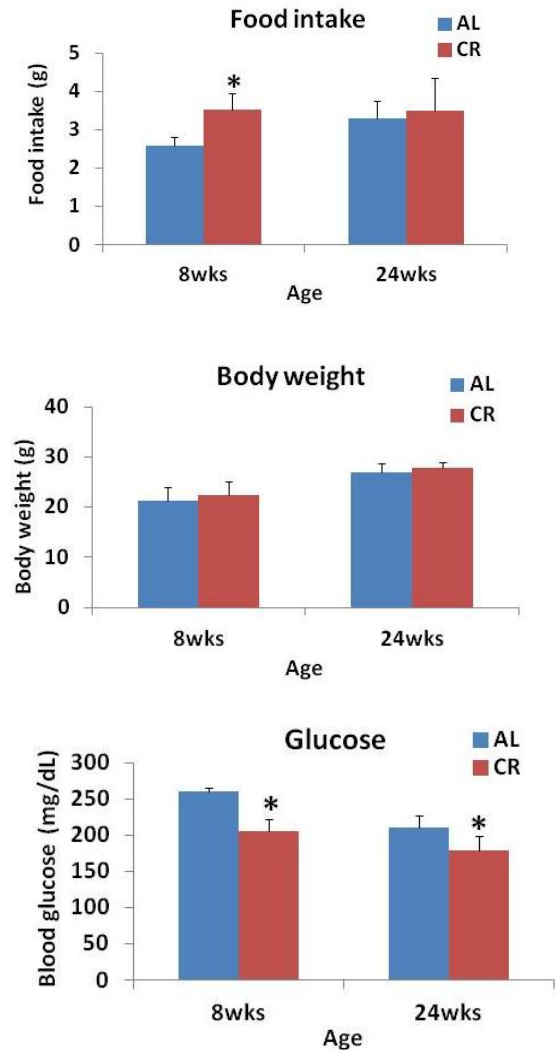
4. 研究成果

授乳期母獣より乳腺を採取して、アディポネクチン遺伝子の発現量を検索した結果、対照群に比べてカロリー制限による発現量が優位に上昇していた。



出産後にカロリー制限を開始した母獣の仔の体重は、対照群に対して優位に減少していた。離乳後、自由摂食下において飼育を行ったところ、生後 8 週においてカロリー制限下の母獣により育てられた仔の摂食量は対照群に対して優位に増加しており、体重に差は認められなかった。また、生後 24 週においては、摂食量と体重に差は認められなかった。生後 8 週と 24 週における血中グルコース濃度は、カロリー制限下の母獣により育てられ

た仔において優位に低かった。このことから、授乳期における母獣へのカロリー制限は、その仔の成長に影響を及ぼし、特に糖代謝に影響を与えることが示唆され、インスリン感受性への影響も予想される。



また、生後 8 週より高脂肪食下で飼育したところ、生後 24 週における体重は、カロリー制限下の母獣により育てられた仔において優位に増加していた。

現在、血液サンプルを採取して代謝関連の血中パラメーターの検索と、インスリン感受性臓器を採取して、シグナル伝達系や遺伝子発現の検索を行う予定である。また、授乳期母獣のカロリー制限による仔の寿命への影響についても、実験動物を長期的に飼育継続中である。

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. Yukiko F Ookuma, Tamotsu Kiyoshima,

- Ieyoshi Kobayashi, Kengo Nagata, Hiroko Wada, Fujiwara Hiroaki, Haruyoshi Yamaza, Kazuaki Nonaka, Hidetaka Sakai, Multiple functional involvement of Thymosin beta-4 in tooth germ development, HISTOCHEMISTRY AND CELL BIOLOGY, 139, 2, 355-370, 2013.02. 査読あり, DIO: 10.1007/s00418-012-1033-1
2. Lan Ma, Yusuke Makino, Haruyoshi Yamaza, Kentaro Akiyama, Yoshihiro Hoshino, Guangtai Song, Toshio Kukita, Kazuaki Nonaka, Songtao Shi, Takayoshi Yamaza, Cryopreserved Dental Pulp Tissues of Exfoliated Deciduous Teeth Is a Feasible Stem Cell Resource for Regenerative Medicine, PLOS ONE, 7, 12, 2012. 12. 査読あり, DIO: 10.1371/journal.pone.0051777
 3. JingXian Fang, Takeshi Uchiumi, Mikako Yagi, Shinya Matsumoto, Rie Amamoto, Toshiro Saito, Shinya Takazaki, Tomotake Kanki, Haruyoshi Yamaza, Kazuaki Nonaka, Dongchon Kang, Protein instability and functional defects caused by mutations of dihydro-orotate dehydrogenase in Miller syndrome patients, BIOSCIENCE REPORTS, 32, 6, 631-639, 2012. 12. 査読あり,
 4. JingXian Fang, Takeshi Uchiumi, Mikako Yagi, Shinya Matsumoto, Rie Amamoto, Shinya Takazaki, Haruyoshi Yamaza, Kazuaki Nonaka, Dongchon Kang, Dihydroorotate dehydrogenase is physically associated with the respiratory complex and its loss leads to mitochondrial dysfunction. BIOSCIENCE REPORTS, 2012. 12. 査読あり, DIO: 10.1042/BSR20120046
 5. 柳田 憲一, 山座 治義, 増田 啓次, 西垣 奏一郎, 大隈 由紀子, 小笠原 貴子, 野中 和明, 幼少期から口腔管理を行った Alagille 症候群の 2 例, 小児歯科学雑誌, 50, 5, 430-438, 2012. 11. 査読あり
 6. 増田 啓次, 中村 志保, 松石 裕美子, 西垣 奏一郎, 山座 治義, 柳田 憲一, 野中 和明, 下顎乳臼歯部舌側歯肉に歯胚様組織を含む腫瘍を認めた 1 例, 小児歯科学雑誌, 50, 4, 297-303, 2012. 09. 査読あり
 7. 山口 登, 大隈 由紀子, 山座 治義, 増田 啓次, 柳田 憲一, 西垣 奏一郎, 野中 和明, ウィリアムズ症候群 2 例の歯科的特徴および臨床的対応, 小児歯科学雑誌, 50, 3, 256-263, 2012. 07. 査読あり

8. 増田 啓次, 山口 登, 山座 治義, 柳田 憲一, 野中 和明, 生体肝移植術を予定された患児の口腔内感染病巣除去を目的に, う蝕に罹患した全乳歯を抜去した 1 症例, 日本障害者歯科学会雑誌, 33, 1, 66-73, 2012. 02. 査読あり
9. 立野麗子, 山口 登, 山座 治義, 増田 啓次, 西垣 奏一郎, 齊藤里香, 野中 和明, 大学病院小児歯科での成人脳性麻痺患者の 10 年間にわたる口腔管理, 日本障害者歯科学会雑誌, 32, 2, 2011. 06. 査読あり

[学会発表] (計 18 件)

1. Haruyoshi Yamaza, Caloric Restriction in Health, Kyudai Oral Bioscience 2013-7th International Symposium-, 2013. 03. 08. Fukuoka, Japan
2. Fatima Safira Alatas, Takayoshi Yamaza, Haruyoshi Yamaza, Yuza Ninomiya, Kazuaki Nonaka, Shouichi Ohga, tomoaki taguchi, Trans-Differentiation and Spheroid Formation of Hepatocyte-Like Cells of Stem Cells from Human Exfoliated Deciduous Teeth, 4th World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, 2012. 11. 14. Taipei, Taiwan
3. 西原 恵美, 柳田 憲一, 山座 治義, 増田 啓次, 西垣 奏一郎, 野中 和明, 齶蝕に罹患した胎児性アルコール症候群の 1 例, 第 30 回日本小児歯科学会九州地方会, 2012. 10. 28. 長崎
4. 山座 治義, 中村 志保, 柳田 憲一, 増田 啓次, 西垣 奏一郎, 野中 和明, 多数歯にわたる乳歯齶蝕を伴う軟骨無形成症の 2 例, 第 30 回日本小児歯科学会九州地方会, 2012. 10. 28. 長崎
5. 馬 蘭, 山座 孝義, 牧野 友祐, 山座 治義, 星野 慶弘, 増田 啓太郎, 久木田 敏夫, 野中 和明, Bone regeneration using stem cells from long-term cryopreserved dental pulp tissues of exfoliated deciduous teeth, 第 54 回歯科基礎医学会, 2012. 09. 16. 郡山
6. Haruyoshi Yamaza, Stem cell researches in regenerative dentistry and the future., USJI Week Event4: Craniofacial Translational Research Based on Molecular Craniofacial Developmental Research, 2012. 09. 10. Washington D. C., USA
7. Fatima Safira Alatas, Takayoshi Yamaza, Haruyoshi Yamaza, Makoto

- Hayashida, Yusuke yanagi, Kazuaki Nonaka, Shouichi Ohga, tomoaki taguchi, Trans-Differentiation and Spheroid Formation of Hepatocyte-Like Cells of Stem Cells from Human Exfoliated Deciduous Teeth, The 21st Fukuoka International Symposium On Pediatric/Maternal-Child Health Research, 2012. 08. 31. Fukuoka, Japan
8. Lan Ma, Haruyoshi Yamaza, Kentaro Akiyama, Guangtai Song, Toshio Kukita, Songtao Shi, Kazuaki Nonaka, Takayoshi Yamaza, Long Term Cryopreserved Dental Pulp Tissues of Exfoliated Deciduous Teeth Utilize for a Feasible Stem Cell Resource for Regenerative Medicine. Gordon Research Conference, Musculoskeletal Biology & Bioengineering 2012. 08. 08. Andover, NH, USA
 9. Fatima Safira Alatas, 山座 孝義, 山座 治義, 松浦 俊治, 林田 真, 柳 佑典, 田口 智章, 久木田 敏夫, 野中 和明, 大賀 正一, Transdifferentiation capacity into hepatocyte-like cells of stem cells from human exfoliated deciduous teeth, 第 49 回日本小児外科学会, 2012. 05. 15. 横浜
 10. 山口 登, 増田 啓次, 小笠原 貴子, 西垣 奏一郎, 山座 治義, 柳田 憲一, 野中 和明, Dandy-Walker malformation 患児に象牙質形成不全の併発が疑われた 1 例, 小児歯科学会 第 50 回記念大会, 2012. 05. 13. 東京
 11. 小笠原 貴子, 増田 啓次, 柳田 憲一, 山座 治義, 西垣 奏一郎, 野中 和明, Langer-giedeon 症候群に周期性嘔吐症を併発した患児について外来にて齲蝕治療を進めた 1 例, 小児歯科学会 第 50 回記念大会, 2012. 05. 13. 東京
 12. 山座 治義, 増田 啓次, 西垣 奏一郎, 柳田 憲一, 野中 和明, 先天歯をともなうハラーマン・ストライプ症候群の 1 例, 小児歯科学会 第 50 回記念大会, 2012. 05. 12. 東京
 13. Jingxian Fang, Takeshi Uchiumi, Mikako Yagi, Haruyoshi Yamaza, Dongchon Kang, Kazuaki Nonaka. Mitochondria is involved in Miller Syndrome. Gordon Research Conference: Craniofacial Morphogenesis & Tissue Regeneration, 2012. 03. 17. Ventura, CA, USA
 14. 橋口大輔, 松石裕美子, 増田啓次, 柳田憲一, 山口登, 山座治義, 西垣奏一郎, 野中和明, 飲水時に偶発的に下顎左側第一乳臼歯が完全脱落した 1 例, 第 29 回日本小児歯科学会九州地方会大会, 2011. 10. 10. 北九州
 15. 山座治義, 柳田憲一, 増田啓次, 西垣奏一郎, 山口登, 野中和明, Denys-Drash 症候群の患児への歯科的アプローチ, 第 29 回日本小児歯科学会九州地方会大会, 2011. 10. 10. 北九州
 16. 山座孝義, 牧野友祐, 山座治義, 馬蘭, 園田聡一郎, 増田啓太郎, 野中和明, 久木田敏男, 乳歯凍結保存法がヒト乳歯由来幹細胞の免疫調節能に与える影響について, 第 53 回歯科基礎医学会学術大会ならびに総会, 2011. 10. 02. 岐阜
 17. 牧野友祐, 山座孝義, 山座治義, 馬蘭, 園田聡一郎, 城戸瑞穂, 野中和明, 寺田善博, 久木田敏男, ヒト過剰歯由来幹細胞の免疫細胞療法効果について, 第 53 回歯科基礎医学会学術大会ならびに総会, 2011. 10. 02. 岐阜
 18. 馬蘭, 山座孝義, 牧野友祐, 山座治義, 園田聡一郎, 増田啓太郎, 久木田敏男, 野中和明, Characterization of stem cells isolated from cryopreserved exfoliated deciduous teeth, 第 53 回歯科基礎医学会学術大会ならびに総会, 2011. 10. 02. 岐阜
 19. Lan Ma, Haruyoshi Yamaza, Yusuke Makmino, Guangtai Song, Toshio Kukita, kazuaki Nonaka, Takayoshi Yamaza, Influence of cryopreservation on the properties of stem cells isolated from cryopreserved exfoliated deciduous teeth, Intenational Symposium Shaping the Future of Craniofacial Sciences and Therapeutics, 2011. 08. 19. Peking, China
- 〔図書〕(計 2 件)
1. 野中 和明, 山座 治義, 歯科臨床イヤーノート 2014~, クインテッセンス出版, 2013. 03.
 2. 山座治義, 野中和明, 小児科学第 10 版, 文光堂, 2011. 04.
6. 研究組織
(1) 研究代表者
山座 治義 (YAMAZA HARUYOSHI)
九州大学・歯学研究院・講師
研究者番号: 30336151