

令和 2 年 4 月 13 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10195

研究課題名(和文) 低出生体重(J-DOHaD)モデルを用いた早期介入を目指す先制医療の基礎研究

研究課題名(英文) Basic research on preemptive medicine for early intervention using the low birth weight model

研究代表者

根本 崇宏(Nemoto, Takahiro)

日本医科大学・医学部・准教授

研究者番号：40366654

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：正常な成長には、成長ホルモン(GH)が血液を介して肝臓に発現するGH受容体に作用し、肝臓からのインスリン様成長因子(IGF-1)の分泌を介して身長が伸びるが、妊娠中に低糖質カロリー制限をした母ラットからの低出生体重ラットは、肝臓でmiR-322の発現が亢進し、miR-322がGH受容体とIGF-1の産生量も低下して身長の伸びが障害されていることを明らかにした。この体長の短いラットを交配して次世代仔を得ると、この孫世代のラットは、母ラットが妊娠中にダイエットをしなくても出生体重が軽くなり、またその一部は同様の機序により追いつき成長が障害され、少なくとも玄孫世代まで影響を残すことも明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本では低出生体重児の出生率が増加しています。ヒトの疫学調査を元に発達してきたDevelopmental Origins of Health and Disease (DOHaD) 学説によると、低出生体重児は非感染性の慢性疾患の発症リスクが高いと言われている。そして、増加するリスクを抱えた児に対して、早期診断と早期介入を目指した先制医療の実現が求められている。精緻化された早期診断・早期介入のためにmiR-322を標的とした検査法が開発できれば、miR-322で介入が必要か否かを選別し、miR-322の発現を抑制することで成長を促すことが可能になるかもしれない。

研究成果の概要(英文)：For normal growth, growth hormone (GH) acts on the GH receptor expressed in the liver, and body length increases through the secretion of insulin-like growth factor (IGF-1). Low birth weight rats from mother rats with low carbohydrate calorie restriction increased miR-322 expression in the liver, and miR-322 also reduced the production of GH receptor and IGF-1. When these short rats are bred to produce the next generation of offspring, the offspring of this grandchild generation will have a lower birth weight even if the mother rat does not diet during pregnancy, and some will have a similar mechanism.

研究分野：生理学

キーワード：DOHaD 低出生体重 追いつき成長

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

#### 1. 研究開始当初の背景

本邦においては、1980年代以降に妊孕女性の炭水化物摂取量と総摂取カロリーの減少、やせの増加、非妊娠時やせ女性の妊娠中体重増加量の低下、平均出生体重の減少、低出生体重児出生率の増加が様々な統計結果により報告されている。

これらの現状に対し、早急な対策が必要であるとして、医療提供体制にあらたなパラダイムシフトをおこす先制医療が提唱された。しかし、早期抽出のためのバイオマーカーや早期介入のための治療標的の同定には至っていない。ヒトにおける DOHaD 研究は時間的、倫理的に困難であることから、動物モデルでの基礎研究が必要とされていた。

#### 2. 研究の目的

本邦において 1980 年代以降の低出生体重児出生率の増加がみられている。Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) 学説によると、低出生体重児は将来の非感染性慢性疾患のリスク因子であるとされ、増加する低出生体重児に対し早急な対策が必要とされている。新しい医療へのパラダイムシフトを提唱する先制医療は、これらのリスク因子に対し早期抽出・早期介入を目指しているが、課題も多い。申請者らは、本邦の現状を考慮した低炭水化物カロリー制限食摂餌ラットが日本式 DOHaD (J-DOHaD) 研究のモデルとなる可能性を明らかにしてきた。本 J-DOHaD ラットモデルを用いたメタボローム解析でバイオマーカー候補を同定し、メチルドナー補充による早期介入の可能性が予備実験で示されたので、本申請によりその検証を行う。

#### 3. 研究の方法

申請者らの作出した胎生期低栄養低出生体重ラット J-DOHaD モデルへのメチルドナー補充は、成長を促進し長期成長不良を阻止する可能性が示された。そこで、メチルドナー補充による血圧やインスリン抵抗性などの表現系、関与する遺伝子の発現の変化を一貫して調べる。高メチルドナー補充の介入時期や期間、メチルドナーの組成を変えることで、成長やバイオマーカー候補分子に変化がみられるかを調べる。高メチルドナー補充による次世代の成長、次世代の血圧上昇やインスリン抵抗性への影響について一貫して調べる。

#### 4. 研究成果

正常な成長には、脳下垂体から分泌される成長ホルモンが血液を介して肝臓に発現する成長ホルモン受容体に作用し、肝臓からのインスリン様成長因子 (IGF-1) の分泌を促進する。IGF-1 は、血流を介して骨の末端にある軟骨細胞の増殖と分化を促すことで、骨が伸張り身長が伸びます。妊娠中に低糖質カロリー制限をした母ラットからの低出生体重ラットは、肝臓で低分子 RNA の一種の miR-322 の発現が亢進し、この miR-322 が成長ホルモン受容体の発現量を減じ、肝細胞に成長ホルモンの情報が伝わらずに IGF-1 の産生量も低下して身長の伸びが障害されていることを明らかにした。

成長が追いつかなかった体長の短いラットを交配して次世代仔を得ると、この孫世代のラットは、母ラットが妊娠中にダイエットをしなくても出生体重が軽くなり、またその一部は同様の機序により追いつき成長が障害されること、少なくとも玄孫世代まで影響を残すことも明らかにした。本研究成果は、2020年1月28日に Scientific Reports 誌にオンライン掲載された。

現在、本研究成果を元に、低出生体重児の血中エクソソームに内包される miR-322 の定量を行い、追いつき成長の指標となり得るかを調べている。

その一方で、研究計画に盛り込んでいたメチルドナーの補充では追いつき成長を促進させることができなかった。現在、メチルドナーを給餌した母ラットからの仔の血圧の上昇や耐糖能異常の生じやすさに変化がないかを調べている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nemoto Takahiro, Kakinuma Yoshihiko	4. 巻 1012
2. 論文標題 Involvement of Noncoding RNAs in Stress-Related Neuropsychiatric Diseases Caused by DOfaD Theory	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Adv Exp Med Biol	6. 最初と最後の頁 49 ~ 59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-981-10-5526-3_6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahiro Nemoto, Yoshihiko Kakinuma	4. 巻 10
2. 論文標題 Fetal malnutrition-induced catch up failure is caused by elevated levels of miR-322 in rats.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1339
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-58392-x.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 1件/うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Nemoto T, Kakinuma Y
2. 発表標題 Effects of methyl donor supplementation on embryonic malnutrition-induced low birth weight rats
3. 学会等名 Nutrition2018 (アメリカ栄養学会2018年年会) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nemoto T, Kakinuma Y
2. 発表標題 Investigation of Intervention Effect on Thrifty Phenotype of Low Birth Weight Rat
3. 学会等名 ENDO2019 (アメリカ内分泌学会2019年年会) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nemoto T
2. 発表標題 Investigation of intervention effect on thrifty phenotype of low birth weight rats
3. 学会等名 ENDO2019 (annual meeting of America endocrine society) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 根本崇宏
2. 発表標題 発表標題 健康体質を規定するホルモンミリュー
3. 学会等名 日本プロテオーム学会2019年大会・第70回日本電気泳動学会総会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 根本崇宏
2. 発表標題 DOHaD学説と神経内分泌
3. 学会等名 第46回 日本神経内分泌学会(国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

低出生体重児で成長が追いつかず低身長が生じる機序を解明 <a href="https://research-er.jp/articles/view/85675">https://research-er.jp/articles/view/85675</a>
---

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----