

令和 3 年 5 月 19 日現在

機関番号：10105

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09246

研究課題名(和文) 周産期の母体低栄養がおよぼす子供の不妊症への影響

研究課題名(英文) Epigenetic effects in fetal infertility risks derived from perinatal nutrition

研究代表者

村西 由紀 (Muranishi, Yuki)

帯広畜産大学・畜産学部・助教

研究者番号：10554660

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)：本研究では、母親の栄養失調がその仔(オス)の生殖機能へおよぼす影響についてマウスを用いて調査した。本結果は、妊娠中および授乳中に低タンパク食を与えられた母親から生まれた仔は、精巣の発達が悪く、コントロールと比較して明らかに精巣重量の低下を示した。しかし、精液性状や精巣組織構造に異常は確認されず、妊孕性もみられたが受精能力は著しく低下していた。精子の受精能の変化は、母体の栄養ストレスが、精子生理学、特に受精能獲得に影響を与え、仔の生殖機能に次世代まで続く長期的な影響を与える可能性があることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

胎生期における母胎栄養がおよぼすエピジェネティックな影響は、子が大人になってからの2型糖尿病、脂質異常症、冠動脈疾患、メタボリックシンドロームなどの生活習慣病の発症原因となるだけでなく、生殖細胞を通じて子孫に受け継がれることが証明された。

研究成果の概要(英文)：In this study, we used mice as an animal model to investigate the effects of the maternal malnutrition on the reproductive function of their offspring (males). The results showed that the offspring (males) which derived from the mothers fed the low-protein diet during pregnancy and lactation period which indicated small testicular development and a clearly reduction in the testicular weight compared to control mouse offspring. However, no abnormalities were found in the semen properties or testicular structure of the morphology, and fertility was also observed, but fertility was significantly reduced. The sperm fertility has been shown that maternal nutritional stress may affect sperm physiology, especially fertility acquisition, and may have long-term effects on offspring reproductive function for the next generation.

研究分野：発生生理学

キーワード：発生学 エピジェネティクス 低栄養 繁殖

## 1. 研究開始当初の背景

不妊症は深刻な社会問題となっており、女性の高齢化による卵巣機能の低下がよく知られているが、男性側は、年齢が精巣機能低下の主原因ではないため治療が困難である。また、母親が周産期に受けた環境ストレスが子供の遺伝子発現に影響し、その発育に影響するというエピジェネティックな現象(後天的な遺伝子修飾)が報告され始めているが、母体栄養とその子供の不妊症の関係についてまだ知られていない。本研究は、マウスを用いて周産期の母体に栄養ストレス(低タンパク質食)を与え、そのオスの仔における精巣の発育、繁殖性、および精巣に特異的に発現する遺伝子の変化を解析する。本課題の成果は、仔の正常な精巣の発育と繁殖性に周産期の適切な母体栄養が重要であることを証明し、男性不妊の原因を解明することによって、不妊症の治療に応用できる基盤になると期待し研究を行った。

## 2. 研究の目的

胎生期に受けた栄養状態が、生活習慣病の素因を形成し、出生後の環境と素因の相互作用で健康状態のバランスに影響し病気を発症するという説は、Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD)仮説とよばれている。ヒトのゲノムには、多くの遺伝子座は修飾を受けやすい塩基配列が存在しており、エピジェネティクス(後天的な修飾による遺伝子の発現制御)と病気との関連性が示唆されている。この胎生期におけるエピジェネティックな遺伝子修飾は、子が大人になってからの2型糖尿病、脂質異常症、冠動脈疾患、メタボリックシンドロームなどの生活習慣病の発症原因となるだけでなく、生殖細胞を通じて子孫に受け継がれることが報告されている。そこで、母体栄養状態がおよぼすその仔のエピジェネティックな発達への影響と不妊症との関連性を明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

周産期の低栄養が仔(オス)の精巣発育と繁殖性に影響をおよぼすことを検証するため、本研究課題では以下を検討した。

周産期母体の栄養ストレスは、妊娠期(交尾後20日間)から授乳期(出生後30日まで)の母体に、コントロールとして普通食(Control Diet; CD, 20%タンパク質)と、低タンパク質食(Low Protein Diet; LPD, 10%タンパク質)を給餌した。離乳後は、両グループの仔マウス(F1)に普通食を与え飼育した。

- ・各グループのオスの仔から精巣を採取、組織切片を作製し組織学的な評価を行った。
- ・精巣上体に溜まっている精液を回収し、精子の運動性を評価するために精液性状を調べた。
- ・血漿中のオス特異的なホルモンアッセイによって雄性機能を検討した。
- ・受精能力を生体にて検討し、受精のタイミングについてIVF実験を行った

## 4. 研究成果

本研究結果は、妊娠中および授乳中に低タンパク食を与えられた母親から生まれた仔(オス)は、精巣の発達が悪く、コントロールと比較して明らかに精巣重量の低下を示した。しかし、精液性状や精巣組織構造に異常は確認されず、妊孕性もみられたがその受精能力は著しく低下していることが明らかになった。精子の受精能の変化は、母体の栄養ストレスが、精子生理学、特に受精能獲得に影響を与えることにより、仔の生殖機能に次世代まで続く長期的な影響を与える可能性があることが示された。この結果によって、原因不明の不妊症の一因を科学的に報告し、母体の栄養と次世代の生殖機能への関連性を証明することができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 島田 茎, 鹿谷奈菜, 村西由紀, 下井 岳, 和田健太, 亀山祐一
2. 発表標題 妊娠0.5日から18.5日まで低蛋白質飼料を給餌したICRマウスの妊娠維持と胎仔発育
3. 学会等名 日本受精着床学会 第37回大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------