

令和 3 年 6 月 10 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09292

研究課題名(和文)胎生期の低栄養と出生後の栄養環境が生殖機能に及ぼす長期的影響とその機序の解明

研究課題名(英文)Effects of prenatal and postnatal nutritional status on reproductive function

研究代表者

岩佐 武 (IWASA, Takeshi)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・教授

研究者番号：00707903

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：出生前後の生体環境が出生後の生理機能や疾患発症リスクに影響を及ぼすことが知られている。本研究では、出生前後の栄養状態が出生後に生殖機能に及ぼす長期的影響について検討した。実験動物を用いて検討を行った結果、出生前の低栄養は出生後の性腺ホルモンと栄養代謝機能の関係性に变化を及ぼし、特に高アンドロゲンによる栄養代謝機能の悪化を顕在化することを明らかにした。また、これらの機序をより詳細に検討するための動物モデルを確立した。本研究の結果は、女性において高頻度で認められ、高アンドロゲンおよび栄養代謝疾患のリスクの高い多嚢胞性卵巣症候群の病態を解明する上で、重要な知見になると思われる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本は他の先進国に比べて生殖世代における女性のやせの割合が極めて高く、この状態が本人ならびに次世代の健康状態に及ぼす影響が危惧されている。本研究結果は、妊娠中の低栄養が子供の生殖機能や栄養代謝機能に及ぼすことを明らかにしており、今後生殖世代の女性に対して妊娠前および妊娠中の適切な栄養摂取を推奨する上で重要な知見となり得る。また、これをきっかけとしてやせ願望が蔓延する現在の社会情勢が改善されることが期待される。

研究成果の概要(英文)：It has been well established that prenatal and postnatal nutritional status would give long-term effects on some physiological functions and risk of diseases. In this study, we showed that prenatal undernutrition alter the relationship between gonadal hormone and metabolic function in later life and that this alterations would exacerbate the effects of hyperandrogenism on metabolic functions. In addition, we established the experimental animal models which can be used for the evaluation of mechanisms. This study gives some important information in order to evaluate the pathophysiology of polycystic ovary syndrome.

研究分野：生殖内分泌

キーワード：アンドロゲン

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

本邦では他の先進諸国に比べ、やせをきたす女性の割合が高いことが知られている。この傾向は20-30代の生殖年代の女性において特に顕著であり、妊娠中の低栄養が次世代の健康状態に及ぼす影響が懸念されている。我々はこれまで、胎生期の低栄養環境が生殖に関わる神経内分泌機構の発達様式を変化させ、性成熟の遅延を引き起こすことを動物実験で明らかにしてきた。また、我々はこれまで、女性において性腺ホルモン、すなわちエストロゲンとアンドロゲンが栄養代謝機能に大きな影響を及ぼすことを明らかにしてきた。一方、胎生期の低栄養における生殖・栄養代謝機能の変化と性腺ホルモンとの関連性についてはこれまで検討されてこなかった。

### 2. 研究の目的

本研究では我々のこれまでの研究をさらに発展させ、出生前後の栄養環境が出生後の生殖ならびに栄養代謝に及ぼす長期的影響について、性腺ホルモンと栄養代謝機能の相互作用という観点から検討することを目的とする。一連の研究を通じて、生殖関連疾患に関する新たな病態の提唱とその予防法の確立を目指す。また、本研究を通して、やせ願望が蔓延する社会風潮が改善されることを期待する。

### 3. 研究の方法

#### (1) 胎生期の低栄養が出生後の性腺ホルモンと栄養代謝の関係性に及ぼす影響

胎生期の低栄養が、出生後における高アンドロゲンと栄養代謝状態の関係性に及ぼす影響について実験動物を用いて検討した。妊娠中の雌ラットを自由摂食群と50%栄養制限群に振り分け、出生子(雌)をさらにアンドロゲン投与群と非投与群に振り分けた。各群について体重、摂食量、脂肪量、中枢・末梢の生殖関連因子などを比較検討した。

#### (2) 詳細な機序について検討するための実験モデルの確立

上記検討において得られた結果について、より詳細なメカニズムを検討するための実験モデルについて確立を試みた。従来の実験モデルではアンドロゲン投与量が過量となり、胎生期の低栄養の影響を正確に検出することは困難であった。そこで、アンドロゲンを希釈して投与する新たな方法を考案し従来の方法と比較検討した。

### 4. 研究成果

#### (1) 胎生期の低栄養が出生後の性腺ホルモンと栄養代謝の関係性に及ぼす影響

胎児期に低栄養を経験した雌の個体では、出生後のアンドロゲン投与による栄養代謝機能の悪化が顕著となることを明らかにした。具体的には、摂食量を通常の50%未満とした母体から出生した雌のラットでは、出生後のアンドロゲン慢性投与によって体重および摂食量が増加しやすく、脂肪量の増加や脂肪細胞サイズの増大が認められることが明らかとなった。また、これらの個体では脂肪細胞における炎症性サイトカインの発現増加が認められ、これが一連の栄養代謝環境の悪化の原因であることが推察された。一方、胎児期に低栄養を経験した個体では、アンドロゲン投与による生殖機能の低下が軽減されることが明らかとなった。具体的には、性周期障害の軽減、卵巣の形態変化の軽減などが認められた。また、卵巣のステロイド合成酵素の障害が軽減されることが判明した。以上より、胎児期の低栄養が、出生後においてアンドロゲンが栄養代

謝に及ぼす影響を増悪させる一方で、生殖機能に対する影響を抑制することが明らかとなった。

## (2) 詳細な機序について検討するための実験モデルの確立

oil で希釈したアンドロゲンを充填したシリコンチューブを留置した場合と、希釈しないアンドロゲンを充填したものを留置した場合を比較すると、後者のほうがより大きな影響を及ぼした。また、チューブの長さが長いほどより大きな影響を及ぼした。雌において排卵障害や肥満の発症にアンドロゲンが関与するが、この影響は濃度が高まるほど強くなる可能性が示唆された。一方、アンドロゲン濃度が高まるほど子宮や卵巣の萎縮が顕著になるなど、実際の臨床で認められる所見とは異なる状況が認められた。胎生期の影響をより詳細に確認するには、希釈したアンドロゲンを投与するモデルを用いるべきと考えられた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Iwasa Takeshi, Matsuzaki Toshiya, Mayila Yiliyasi, Kawakita Takako, Yanagihara Rie, Irahara Minoru	4. 巻 36
2. 論文標題 The effects of chronic oxytocin administration on body weight and food intake in DHT-induced PCOS model rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Gynecological Endocrinology	6. 最初と最後の頁 55 ~ 60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09513590.2019.1631276	査読の有無 無
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 Mayila Yiliyasi, Matsuzaki Toshiya, Iwasa Takeshi, Tungalagsuvd Altankhuu, Munkhzaya Munkhsaikhan, Yano Kiyohito, Yanagihara Rie, Tokui Takako, Minato Saki, Takeda Asuka, Endo Sachiko, Maeda Takaaki, Irahara Minoru	4. 巻 288
2. 論文標題 The reduction in sexual behavior of adult female rats exposed to immune stress in the neonatal period is associated with reduced hypothalamic progesterone receptor expression	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 General and Comparative Endocrinology	6. 最初と最後の頁 113360 ~ 113360
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ygcen.2019.113360	査読の有無 無
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 Iwasa Takeshi, Matsuzaki Toshiya, Mayila Yiliyasi, Yanagihara Rie, Yamamoto Yuri, Kawakita Takako, Kuwahara Akira, Irahara Minoru	4. 巻 75
2. 論文標題 Oxytocin treatment reduced food intake and body fat and ameliorated obesity in ovariectomized female rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuropeptides	6. 最初と最後の頁 49-57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.npep.2019.03.002	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 Iwasa Takeshi, Matsuzaki Toshiya, Yano Kiyohito, Mayila Yiliyasi, Yanagihara Rie, Yamamoto Yuri, Kuwahara Akira, Irahara Minoru	4. 巻 239
2. 論文標題 Prenatal undernutrition affects the phenotypes of PCOS model rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Endocrinology	6. 最初と最後の頁 137 ~ 151
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/JOE-18-0335	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 Matsuzaki Toshiya, Munkhaya Munkhsaikhan, Iwasa Takeshi, Tungalagsuvd Altankhuu, Yano Kiyohito, Mayila Yiliyasi, Yanagihara Rie, Tokui Takako, Kato Takeshi, Kuwahara Akira, Matsui Sumika, Irahara Minoru	4. 巻 269
2. 論文標題 Prenatal undernutrition suppresses sexual behavior in female rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 General and Comparative Endocrinology	6. 最初と最後の頁 46 ~ 52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ygcen.2018.08.013	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 -

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 岩佐 武
2. 発表標題 女性においてアンドロゲンが栄養代謝機能に及ぼす影響とその機序
3. 学会等名 第19回日本抗加齢医学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩佐 武
2. 発表標題 動物モデルを用いた多嚢胞性卵巣症候群の病因・病態の検討.
3. 学会等名 第43回日本女性栄養・代謝学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩佐 武, 松崎利也, 松井寿美佳, 安井敏之, 苛原 稔
2. 発表標題 胎仔期の低栄養がPCOSモデルラットの表現型に及ぼす影響とその機序
3. 学会等名 第33回日本女性医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩佐 武
2. 発表標題 女性からみたアンドロゲンの栄養代謝学的意義
3. 学会等名 第10回泌尿器抗加齢医学研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩佐 武
2. 発表標題 女性においてアンドロゲンが栄養代謝機能に及ぼす影響とその機序
3. 学会等名 第9回テストステロン研究会シンポジウム
4. 発表年 2018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
研究 分担者	苛原 稔  (IRAHARA Minoru)  (20160070)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・研究部長   (16101)	
研究 分担者	松崎 利也  (MATSUZAKI Toshiya)  (70294692)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・准教授   (16101)	削除：2019年12月20日

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