

平成 21 年 6 月 1 日現在

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2007～2008

課題番号：19591052

研究課題名（和文） 臓器形成期における飢餓ストレスの膵β細胞への影響

研究課題名（英文） Effect of intrauterine undernutrition during late gestation on pancreatic β cell mass

研究代表者

木戸 良明 (KIDO YOSHIAKI)

神戸大学・大学院保健学研究科・准教授

研究者番号：10335440

研究成果の概要：

妊娠後期の低栄養による低出生体重マウスモデルを確立した。出生時には低体重とともに、膵β細胞量は著明に減少していた。その後、通常飼育にて10週齢頃に膵β細胞量は対照群に追いついたが、その後、インスリン抵抗性の条件下で、膵β細胞不全となり、糖尿病を発症した。低体重出生時には膵β細胞の発育不全（量の低下）があり、その後、膵β細胞の予備能の低下（脆弱性の亢進）が起これると考えられた。膵β細胞不全のメカニズムの解明に応用できると考えられる。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・代謝学

キーワード：糖尿病学

1. 研究開始当初の背景

メタボリックシンドロームあるいは糖尿病・高脂血症・高血圧・肥満などの生活習慣病の発症に、遺伝的要因や環境的要因が複雑に関与していることは広く知られているところであったが、当時、これらが妊娠後期の子宮内での低栄養状態と因果関係があるこ

とが疫学的なデータや実験によって示されるようになった。つまり、妊娠後期に低栄養状態にさらされて（飢餓ストレス）低体重で出生した子は将来肥満や糖尿病・高脂血症・高血圧を発症するリスクが高くなる可能性が示唆されていた。妊娠後期に低栄養状態にした母から生まれた低体重出生ラットの膵臓では、対照群と比較して膵β細胞量が減少

していることや、低体重出生ラットは、出生後肥満となりやすいことも報告されていた。

2. 研究の目的

上記の背景のもとで、実験の仮説として、妊娠後期の飢餓ストレス下ではマウスは胎児期に成長因子の低下により膵β細胞の発育不全をきたし、生後通常食に戻った後も膵β細胞の脆弱性・予備力の低下は完全に回復せず、成熟後の過食や肥満等のインスリン抵抗性の下では容易に膵β細胞不全を生じると考えた。妊娠後期に母マウスを低栄養状態にし、低体重出生仔を作製する。出生後は通常通り母乳にて飼育する。離乳後は通常食群と高脂肪食群に分けて飼育する。膵β細胞の分化・発育を中心に観察し、膵β細胞の脆弱性・予備力の低下という観点から2型糖尿病の膵β細胞不全の病態モデルを確立することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 妊娠後期の低栄養による低体重出生マウスモデル（飢餓ストレスマウスモデル）の確立

膣栓を確認して妊娠した雌の C57BL/6J マウスを用いて、妊娠後期(10.5dpc)から出産まで70%の食事制限を行う。出生したマウスは生後4週目まで通常通りに母乳で飼育する。生後4週目から、飢餓ストレスマウスと対照マウスを通常食群と高脂肪食群に分ける。妊娠後期の低栄養による飢餓ストレスが膵β細胞に与える影響につき、妊娠後期の食事制限の程度や高脂肪食の組成等を適切に調節することにより、胎児期から成人まで連続的に

観察評価できるモデルを樹立する。

(2) 飢餓ストレスマウスモデルについて、膵β細胞に起こる変化を詳細に検討する

- ① 飢餓ストレスが胎児期における膵β細胞の発育・分化に与える影響を検討する。
- ② 母乳飼育後4週目での膵β細胞を評価する。
- ③ 高脂肪食負荷後（生後4週以降）の膵β細胞の変化につき検討する。

4. 研究成果

妊娠後期に低栄養状態にした母から生まれた低体重出生マウスの膵臓では、対照群（非食事制限母からの出産）と比較して膵β細胞量な著明な減少を認めた（膵β細胞量（膵単位面積当たり）： 1.40 ± 0.13 vs $0.51 \pm 0.20\%$, $P < 0.05$ ）。(図1)

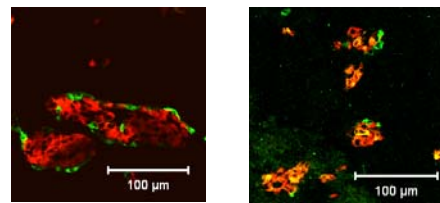


図1 出生時の膵β細胞量（左：対照群、右実験群；赤：インスリン染色、緑：グルカゴン染色）

低体重出生マウスは出生直後から catch-up growth とみられる体重増加を認め、生後2週齢で対照群に比し体重の有意な増加を認めた。(図2) しかし、膵β細胞量は4週齢においても依然として対照群より有意な減少を示した（膵β細胞量： 0.62 ± 0.07 vs $0.39 \pm 0.05\%$, $P < 0.05$ ）。(図3) 生後4週齢以降、HFD 群においても随時血糖値は両群間で有意な差を認めなかったが、随時インスリン値は実験群で高値を示しインスリン抵抗性の存

在が示唆された。12週齢の糖負荷検査では実験群で軽度の耐糖能異常を呈した。(図4)

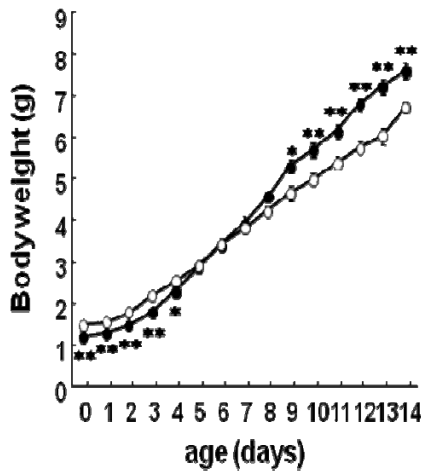


図2 低体重出生マウスの体重の経時的変化 (○：対照群、●：実験群)

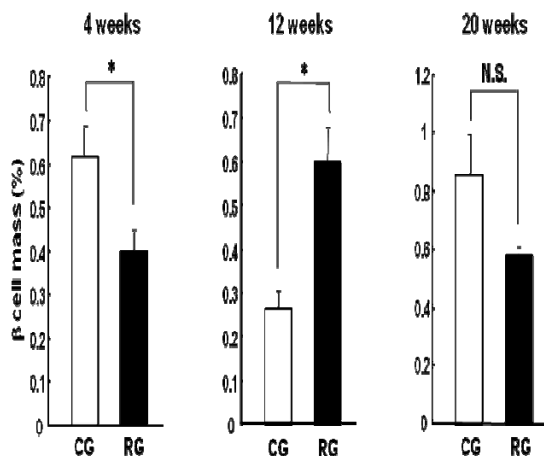


図3 膵β細胞量の経時的変化 (CG：対照群、RG：実験群)

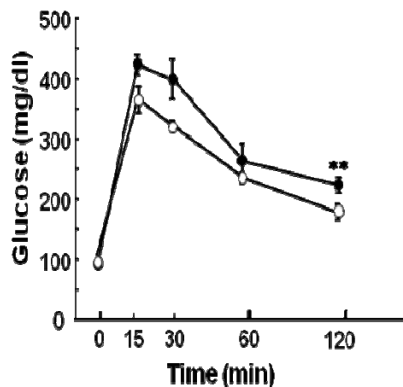


図4 12週齢における経口ブドウ糖負荷試験 (○：対照群、●：実験群)

同週齢での膵β細胞量は対照群よりもむしろ増大しており (膵β細胞量: 0.27 ± 0.04 vs 0.59 ± 0.08 , $P < 0.05$) (図3)、HFD負荷による末梢のインスリン抵抗性に対する膵β細胞の代償性肥大が対照群よりも早期に生じていると考えられた。20週齢になると実験群の膵β細胞量および随時インスリン値は対照群よりもむしろ低値を示すようになる。膵β細胞の疲弊が早期に生じている可能性が示唆された。

以上の結果より、低体重出生マウスは膵β細胞の発育不全をきたし、生後通常食に戻った後も、膵β細胞の脆弱性・予備力の低下は完全には回復せず、対照群に比して容易に膵β細胞不全を生じ、耐糖能異常をきたしやすいと考えられた。(図5)

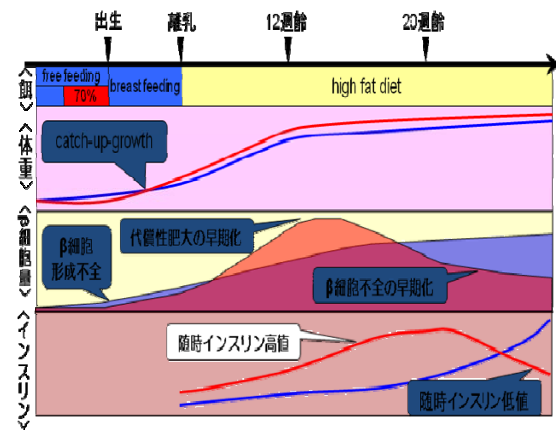


図5 胎児期飢餓ストレスマウス

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)

[学会発表] (計 1件)

井上妙、妊娠後期の子宮内低栄養が膵β細胞に及ぼす影響、第50回日本糖尿病学会年次学術集会、2007年5月25日、仙台

6. 研究組織

(1) 研究代表者

木戸 良明 (KIDO YOSHIAKI)

神戸大学・大学院保健学研究科・准教授

研究者番号：10335440

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし