

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 14 日現在

機関番号：16101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24650423

研究課題名(和文) ストレス反応に関与する栄養によるエピゲノム修飾の解明

研究課題名(英文) Epigenomic modification by stress related nutrients

研究代表者

武田 英二 (TAKEDA, EIJI)

徳島大学・ヘルスバイオサイエンス研究部・教授

研究者番号：00144973

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円、(間接経費) 840,000円

研究成果の概要(和文)：妊娠中の食事のたんぱく質・脂質・糖質の割合が出生児の代謝状態に及ぼす影響について検討する目的で、妊娠Sprague-Dawleyラットにコントロール食、50%カロリー制限食(CR食)あるいはコントロール食と等カロリーの高脂肪高スクロース食(HFS食)を妊娠期間中投与した。出生後は母親にはすべてコントロール食を与え、母乳で飼育した。HFS食群で有意なステアロイル-CoAデサチュラーゼと5デサチュラーゼの遺伝子発現が誘導された。HFS食による遺伝子発現は、n-6多価不飽和脂肪酸の合成促進に関わるものである。以上より、妊娠中のHFS食投与は、深刻な脂質代謝異常を惹起することが考えられた。

研究成果の概要(英文)：Adverse early nutrition leads to metabolic aberrations in adulthood. We investigated gestational dietary intake and its influences on metabolism in offspring. Three groups of pregnant Sprague-Dawley rats were fed either AIN63G standard diet as control, isocaloric high fat sucrose diet or calorie restriction diet (50% of control) until delivery. All dams were fed control diet ad libitum during lactation. Offspring's metabolic parameters were assessed at three weeks. Visceral fat and plasma triglycerides of high fat sucrose diet offspring were significantly higher than those of control diet and calorie restriction diet offspring. Significant inductions of hepatic mRNA expression of stearoyl-CoA desaturase1 and delta-5 desaturase genes, were observed in high fat sucrose diet and calorie restriction diet offspring. Gestational high sugar and fat intake even without over energy intake would be more detrimental to metabolisms of offspring compared to calorie restriction.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学・応用健康科学

キーワード：ストレス エピゲノム修飾 栄養 心身の健康

1. 研究開始当初の背景

(1)胎児期における有害な栄養環境は、成年期における代謝性疾患を引き起こすことが知られている。近年、このような発達初期の栄養環境が糖尿病などの代謝性疾患の発症に及ぼす影響について、遺伝子のエピゲノム修飾が関与することが感がられている。

(2)胎児に対する栄養供給不足と成人期の代謝障害との関係は明らかにされているが、エネルギー過剰や栄養素のアンバランスと胎児および成人期の健康との関係は不明である。

(3)個々の栄養素あるいは複数の栄養素の組み合わせがエピゲノム制御に関わるメカニズムや将来起こりうる代謝異常の病態についても不明である。

2. 研究の目的

(1)妊娠中の食事のエネルギー摂取量およびたんぱく質・脂質・糖質の割合が出生児の代謝状態に及ぼす影響についてラットを用いて検討し、エピゲノム修飾により発現が変動する遺伝子を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1)妊娠が確認された Sprague-Dawley ラットに通常の AIN93G(コントロール食,蛋白質:脂質:炭水化物エネルギー比=20:7:73)、50%カロリー制限食(CR食)あるいはコントロール食と等カロリーの高脂肪高スクロース食(HFS食,蛋白質:脂質:炭水化物エネルギー比=25:30:45)を妊娠期間中投与した。

(2)出生後は母親にはすべてコントロール食を与え、母乳で飼育した。3週齢で解剖し、体重、臓器重量、血液生化学データ、糖負荷試験、肝臓での遺伝子発現について検討した。

4. 研究成果

(1)生後3週齢仔ラットの体重、肝重量、臍重

量は、HFS食群とコントロール食群では差はなく、この両群に比べてCR食群で有意に低値を示した。

(2)内臓脂肪量はコントロール食群に比べてHFS食群で有意に高く、CR食群で有意に低い値を示した。

(3)経口糖負荷試験では、HFS食群とCR食群のいずれの仔ラットも負荷後の血糖上昇がコントロール食群に比べて有意に高値を示した。血清トリグリセリド濃度は、コントロール食に比べてHFS食群で有意に高く、CR食群で有意に低値を示した。

(4)血清アディポネクチン濃度は、全群間で差は見られなかったが、血清レプチン値はCR食群で他群に比べて有意に低値を示した。

(5)肝臓での遺伝子発現について検討したところ、HFS食群でステアロイル-CoA デサチュラーゼと 5 デサチュラーゼの遺伝子発現が著明に誘導された。HFS食による遺伝子発現は、脂質合成とりわけ慢性炎症やインスリン抵抗性などの原因となるn-6多価不飽和脂肪酸の合成促進に関与する遺伝子に対するエピゲノム修飾が考えられた。

(6)今回の耐糖能試験の結果や内臓脂肪蓄積の結果から考えると、妊娠中のHFS食投与は、コントロール食と同カロリーであっても、カロリー制限と同様に耐糖能異常を引き起こすこと、カロリー制限以上に、肝臓でのn-6系脂肪酸の合成を促進すること、内臓脂肪蓄積を引き起こすことなど、深刻な脂質代謝異常を惹起することが考えられた。このことは、妊娠時の栄養管理を行う上で、カロリー摂取量だけでなく、食事の糖質や脂質の割合も出生後の子供の栄養代謝に影響を及ぼすこと

を示している。

(7)妊娠中のカロリー制限は、子宮内発育遅延を引き起こし、低出生体重の原因となるとともに、成熟後のメタボリックシンドロームなどの代謝性疾患の発症リスクを高めることが知られている。胎児期に成人病の素因が形成される機序として、出生後も持続する遺伝子発現制御系の変化が考えられている。これはDNAの変化や核ヒストン蛋白のエピゲノム修飾によって、少ない栄養状態でも生存できる代謝系が形成されるためである。出生後に同じ低栄養環境であれば、遺伝子発現は正常に制御される。しかし、出生後の栄養環境の変化に対する不適応が起こり、疾患を誘発する原因になっている。妊娠中の母親が適切な栄養管理を怠ることにより、胎児の遺伝子はエピゲノム修飾され、この変化は3世代続くと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 3件)

- 1) Wanjihia VW, Ohminami H, Taketani Y, Amo K, Yamanaka-Okumura H, Yamamoto H, Takeda E: Induction of the hepatic stearyl-CoA desaturase 1 gene in offspring after isocaloric administration of high fat sucrose diet during gestation. *J Clin Biochem Nutr.* 53(3): 150-157, 2013. 査読あり
- 2) Kawakami Y, Yamanaka-Okumura H, Sakuma M, Mori Y, Adachi C, Matsumoto Y, Sato T, Yamamoto H, Taketani Y, Takeda E: Gene expression profiling in peripheral white blood cells in response to intake of food with different glycemic index using a DNA microarray. *J Nutrigenet Nutrigenomics*, 6(3): 154-168, 2013. 査読あり
- 3) Takeda E, Yamamoto H, Yamanaka-Okumura

H, Taketani Y: Dietary phosphorus on bone health and quality of life. *Nutr Rev* 70: 311-321, 2012. 査読あり

〔学会発表〕(計 3件)

- 1) Violet W. Wanjihia, Ohminami H, Yamamoto H, Yamanaka-Okumura H, Taketani Y, Takeda E: Gestational Isocaloric High Fat High Sucrose Diet Causes More Severe Metabolic Complications in Offspring than Calorie Restriction. 73rd American diabetes association, June 21-25, 2013, McCormick Place (Chicago)
- 2) Violet W. Wanjihia, Ohminami H, Yamamoto H, Yamanaka-Okumura H, Taketani Y, Takeda E: Metabolic Programming of the Stearyl-CoA Desaturase 1 (SCD-1) Gene after Gestational Isocaloric High Fat High Sucrose Diet. 8th Asia Pacific Conference on Clinical Nutrition, June 9-12, 2013, Tokyo Bay Maihama Hotel Club (Chiba, Japan)
- 3) Takeda E, Yamamoto H, Taketani Y: Effect of dietary phosphorus excess on bone health. *Experimental Biology* 2013, April 24, 2013, Boston Convention & Exhibition Center (USA)

〔図書〕(計 5件)

- 1) 武田英二: 臨床栄養 2014年1月号 ストレスと栄養 Vol.124 No.1 132 (p10-11)、医歯薬出版株式会社、2014年1月発刊、2014
- 2) 武田英二、奥村仙示、中尾真理、竹谷豊: 食品シリーズ ニュートリゲノミクスを基盤としたバイオマーカーの開発 未病診断とテーラーメイド食品開発に向けて 第10章抗ストレス効果を示す食品・食生活とバイオマーカー 210 (p149-157)、シーエムシー出版、2013年9月30日発行、2013
- 3) 武田英二: Human Arts and Sciences 人間

総合科学、心身健康とストレスを制御する栄養・食生活 64 (p2-9) 人間総合大学 2013年3月21日発行、2013

4) 武田英二：食品と開発 Vol.48 4 2013 No.4、メンタルヘルスと栄養 62 (p4-6) 、UBMメディア株式会社 2013年4月1日発刊、2013

5) 武田英二：子どもの病気栄養管理・栄養指導ハンドブック、株式会社化学同人、592 (p3-42) , 2012

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0件)

○取得状況(計 0件)

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

武田 英二(TAKEDA, EIJI)

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授

研究者番号：00144973

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし