

母親の栄養状態により誘導される子のメタボリックシンドローム発症の 予防に関する研究

都 築 毅

東北大学大学院農学研究科 准教授

緒 言

近年、先進国において致死性の高い疾患を導くメタボリックシンドロームの罹患率が増加している。国民健康栄養調査によると、日本では40歳以上の男性2人に1人、女性5人に1人が、メタボリックシンドロームを強く疑われている。過栄養や運動不足に特徴づけられる現代の生活習慣はメタボリックシンドローム発症の危険性を増大させることから、その発症予防として日常摂取する食事へ機能性成分を導入しようという試みが盛んである。

近年、リン脂質の一つであるホスファチジルコリン(PC)の構成塩基のコリンが必須栄養素のリストに挙げられ、さらに食事コリンの過剰および不足がDNAのメチル化を改変することが報告された。これらの研究はあくまで遊離コリンとしての摂取であり、PCとしての摂取は検討されていない。また、遊離コリンよりもPCとして摂取した方が体内により多くコリンが吸収されることが報告されている。

DNAのメチル化においてコリンが重要な役割を演じており、DNAメチル化が盛んな胎児期や乳児期には、コリンの欠乏は重篤な症状を発症し、さらにエピジェネティクス(塩基配列の変化を伴わず、細胞の有糸分裂や減数分裂後も継承される遺伝子発現制御機構)として、その情報は残存し、後の代謝に影響するとの仮説が立てられている。一方、メタボリックシンドロームは生活習慣により発症するが、ゲノムDNAの変異による素因を持つことも重要であると考えられている。最近、生活習慣の違いにより一卵性双生児(ゲノムは同じ)間の血清脂質データの一致率が示され、コレステロール濃度は高い一致率、つまりゲノムDNAの変異が重要であるが、中性脂肪濃度は低い一致率で生活習慣が影響するという報告がなされ、それはDNAメチル化率の違いの可能性が考えられている。DNAがメチル化されると転写因子が結合できずに標的遺伝子の発現が抑制および促進す

ると考えられている。以上のことから、PC強化によりDNAメチル化促進を介してメタボリックシンドローム発症を予防できるのではないかと考えられた。

摂取エネルギー量を制限する「カロリー制限」は、様々な実験動物を用いた研究により、加齢性疾患であるがんや糖尿病、心血管疾患の発症率低下、さらに寿命延長や老化遅延に効果的であることが示され、健康有益性の高さが証明されている^{1,2)}。一方、妊娠・授乳期の母親の「カロリー制限」による胎児・乳児期の低栄養状態は、子が成長してからの肥満や2型糖尿病、高血圧、循環器疾患などのメタボリックシンドロームの発症率を増加させることが知られている³⁾。加えて日本では、妊娠・授乳期の母親のダイエットにより低出生体重児が多く生まれ、今後メタボリックシンドロームの発症率が急激に上昇すると懸念されている。このように、「カロリー制限」は実施する時期によって健康に与える影響が異なる。しかし、乳児期のみでの栄養状態に着目して、子の将来に与える影響を検討した報告はほとんどない。そこで本研究では、まず初めに乳児期のみでの栄養状態、特に「カロリー制限」が肥満発症リスクに与える影響について、マウスを用いて検討した。さらに、子のメタボリックシンドローム発症予防の試みとして、卵黄の特徴的な食品成分であるPCに着目し、このPCを母親に強化することで世代を超えて子のメタボリックシンドローム発症リスクを減少させることを期待して試験を行った。

方 法

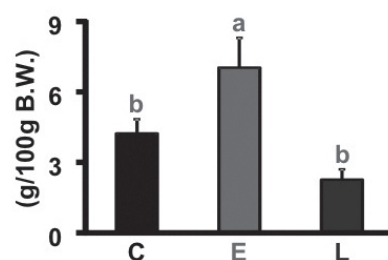
初めに、妊娠したC57BL/6Jマウスを通常飼育条件で出産させ、雄の仔マウスのみ選別し、3群に分けた。通常飼育条件であるコントロール群(C群)は母獣1匹に仔を8匹、過剰栄養摂取群(E群)は母獣1匹に仔を4匹、カロリー制限群(L群)は母獣1匹に仔を12匹として飼育した。3週齢で離乳させ、肥満を誘導するために高脂肪食を8週間摂食させた。11週齢にて絶食後に

屠殺し、各種分析に供した。また、コントロール群とカロリー制限群において、離乳後に普通食を摂取させたCC群とLC群を設定し、同様の試験を行った。

次に、母親のPC強化により世代を超えて子のメタリックシンドローム発症リスクを減少させることを期待して、妊娠したC57BL/6Jマウスを通常飼育条件下で出産させ、雄の子マウスのみ選別し、3群に分けた。通常飼育条件下であるコントロール群(C-C群)は母獣1匹に仔を8匹、カロリー制限群(L-C群)は通常飼育食を摂取している母獣1匹に仔を12匹、カロリー制限+PC群(L-P群)はPC添加食を摂取している母獣1匹に仔を12匹として飼育した。3週齢で離乳させ、肥満を誘導するために高脂肪食を8週間摂食させた。11週齢にて絶食後に屠殺し、各種分析に供した。

結 果

乳児期にエネルギーを過剰摂取したマウス(E群)において、白色脂肪組織重量が増加し、白色脂肪細胞は肥大化した。一方、乳児期に「カロリー制限」をしたマウス(L群)では離乳後の食事に関わらず、白色脂肪組織重量は少なく、白色脂肪細胞の肥大化は抑えられた(図1)。以上のことから、乳児期の「カロリー制限」は成長後に内臓脂肪が蓄積しにくく、太りにくい体質になることが示された。以上のように、乳児期の「カロリー制限」に有益な効果が見られた一方で、血中グルコース濃度の上昇やインスリン分泌能の指標であるHOMA-βの低下が見られた(図2)。またE群において、血中グルコー

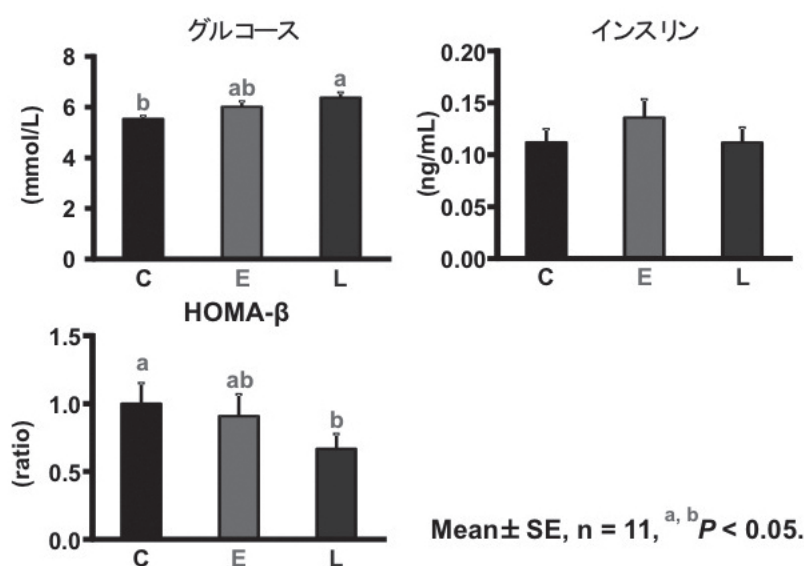


Mean ± SE, n = 11, ^{a, b}P < 0.05.

図1 総白色脂肪組織重量

ス濃度や血中インスリン濃度が上昇傾向を示し、インスリン抵抗性の指標であるHOMA-IR値が上昇した。よって、乳児期の栄養状態によって糖代謝が大きく変化することが明らかとなった。

コントロール群とカロリー制限群において、離乳後に普通食を摂取させたCC群とLC群を比較すると、CC群に比べてLC群は、血中グルコース濃度の上昇や血中インスリン濃度の低下、インスリン分泌能の指標であるHOMA-βの低下が見られた(図3)。このメカニズムを詳しく調べるために、膵ランゲルハンス島をインスリン染色し、形態観察を行った。その結果、インスリン量に大きな変化は見られなかったが、ランゲルハンス島の変形がみられた。これにより、インスリン分泌能が低下している可能性が示唆された。以上より、乳児期のみの「カロリー制限」は、成長後の肥満発症リスクを低減させるが、インスリン分泌能を低下させ、糖代謝調節能を低下させる可能性が示された。



Mean ± SE, n = 11, ^{a, b}P < 0.05.

図2 血清糖代謝パラメーター

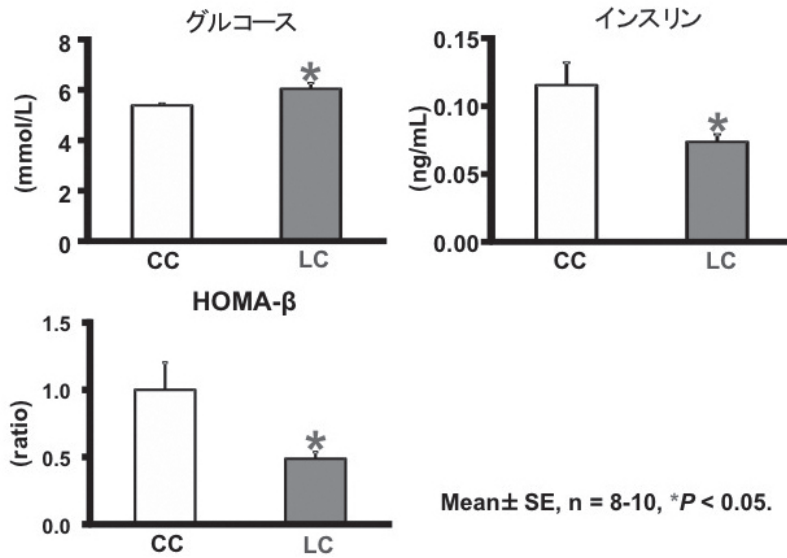


図3 血清糖代謝パラメーター

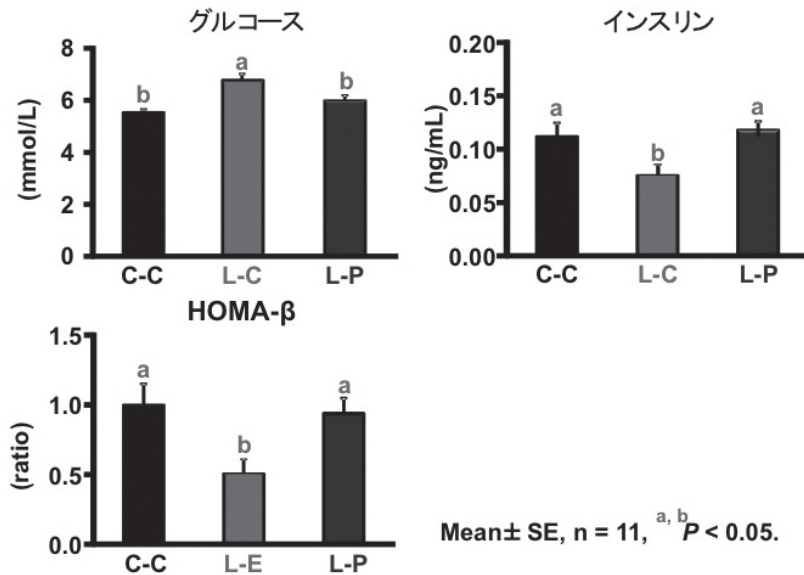


図4 血清糖代謝パラメーター

次に、母親のPC強化により、世代を超えて子の糖代謝調節能を改善させることを期待して試験した。その結果、乳児期の「カロリー制限」で誘導された血中グルコース濃度の上昇や血中インスリン濃度の低下、HOMA-βの低下は、母親にPCを強化することでキャンセルされた(図4)。以上により、乳児期の「カロリー制限」で誘導された糖代謝調節能の低下は、母親にPCを強化することで改善されることが明らかとなった。

考 察

日本の年間出生数は1973年以降減少傾向が続き、合

計特殊出生率(厚生労働省人口動態統計)は長期的に人口を維持できる水準2.07よりかなり低く、少子高齢化の進行が危惧されている。次世代の人口と健康を確保するために最も大切な役割を担う若年女性の健康状態については、著しい「やせ願望」を持つ者の増加や、生活習慣病発症を助長するようなアンバランスな食生活(朝食の欠食、高脂肪食の摂取、食物繊維・ビタミン・ミネラルの摂取不足)を送る女性も少なくない。1976年から2000年に国民栄養調査に参加した15-29歳の非妊婦・非授乳婦計約3万人の体位の変化を25年間にわたって比較検討した結果、平均BMIの有意な低下とBMIに

よる体格の判定により「やせ」と判定された者の割合の著しい増加がみられたという報告がある。したがって、痩せた状態で妊娠する、あるいは摂取栄養素の過不足がある状態で妊娠する女性が増加している可能性があり、妊娠前後の適切な食事指導・栄養管理が求められている。本研究より、乳児期のみの「カロリー制限」は、成長後の肥満発症リスクを低減させるが、インスリン分泌能を低下させ、糖代謝調節能を低下させる可能性が示され、乳児期の「カロリー制限」は将来の健康維持に有効でないことが示された。また、乳児期の「カロリー制限」で誘導された糖代謝調節能の低下は、母親にPCを強化することで改善されることが示された。

近年、生活習慣病の発症機序は遺伝素因や成人後の環境要因だけで説明することは難しいことが明らかとなってきた。1990年代にBarkerらによって生活習慣病の発症素因は胎児期の低栄養または過栄養暴露によって決定されるという「生活習慣病の胎児期発症（起源）説」が提起され、以後生活習慣病の新たな発症機序として世界的に注目されている。その機序として、DNAメチル化、ヒルトンのアセチル化やメチル化などエピジェネティクス制御系が考えられており、エピジェネティクスの視点から見た生活習慣病の発症機序の解明は、極めて重要な研究課題であり、先に記した日本の現状からも特に若年女性の栄養状態は、胎児期の栄養、ひいては次世代の健康状態にも影響するという点で非常に重要であると考えられる。本研究により、メタボリックシンドロームと栄養素・栄養状態との関係について、親世代と子世代の両方に対する影響の一端が明らかになった。なぜ生涯を通じての食育・栄養管理が重要なのかを各世代（特に若年

女性）に理解させ広めていくうえでの、さらなる科学的根拠を示すことができた。さらに、栄養学的にPCの摂取が重要であると考えられているが、世代を超えた検討はほとんどされていない。本研究での効果発現メカニズム解析が進めば、卵の食事への積極的な導入とその意義付けが科学的にできると考えられた。

本研究により、PCは現代日本において患者数が増加しているメタボリックシンドロームの世代を超えた予防に役立つことが提示された。

謝 辞

本研究は、公益財団法人三島海雲記念財団・平成24年度学術研究奨励金によって行われました。この場を借りて、財団の関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, Kastman EK, Kosmatka KJ, Beasley TM, Allison DB, Cruzen C, Simmons HA, Kemnitz JW, Weindruch R. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science*, 325 (5937) , 201-204 (2009) .
- 2) Mattison JA, Roth GS, Beasley TM, Tilmont EM, Handy AM, Herbert RL, Longo DL, Allison DB, Young JE, Bryant M, Barnard D, Ward WF, Qi W, Ingram DK, de Cabo R. Impact of caloric restriction on health and survival in rhesus monkeys from the NIA study. *Nature*. 489 (7415) : 318-21 (2012) .
- 3) Osmond C, Barker DJ. Fetal, infant, and childhood growth are predictors of coronary heart disease, diabetes, and hypertension in adult men and women. *Environ Health Perspect*. 108 (S3) : 545-53 (2000) .