

## 論文の要約

報告番号	① 乙 栄 第 208 号	氏名	Violet Wanjiku Wanjihia
学位論文題目	Induction of the hepatic Stearoyl-coA Desaturase 1 Gene in offspring after isocaloric administration of high fat sucrose diet during gestation.		
<p>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、エピゲノムの役割などその分子メカニズムの解明が進んできている。しかしながら、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は未だ不明な点が多い。本研究では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ラットを用いて検討を行った。</p> <p>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。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。その結果、3週齢の時点での仔ラットの体重、肝重量、膵重量は、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食群で有意に低値であった。一方、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食群で有意に低い結果であった。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であった。血清トリグリセリド値は、コントロール食に比べてHFS食群で有意に高く、CR食群で有意に低値であった。また、血清アディポネクチン値は、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であった。肝臓での遺伝子発現について検討したところ、HFS食群で有意なステアロイル-CoAデサチュラーゼと<math>\Delta 5</math>デサチュラーゼの遺伝子発現が誘導されていた。これらの遺伝子発現は、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わるものである。</p> <p>従来より、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、あるいは、核ヒストン蛋白の変化が起こることによって、少ない栄養状態でも生存できる代謝系が形成される。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。母親が種々の栄養障害に暴露された時のエピゲノム変化は、3世代続くと考えられている。</p> <p>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等のカロリーであったとしても、カロリー制限と同様に耐糖能異常を引き起こすだけでなく、カロリー制限食以上に、肝臓でのn-6系脂肪酸の合成を促進すると</p>			

もに、内臓脂肪蓄積を引き起こすなど、深刻な脂質代謝異常を惹起すると考えられた。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、食事中の糖質や脂質の割合も出生後の子供の代謝に影響を及ぼすことを示唆するものである。