

論 文 内 容 要 旨

題目 Maternal Dietary Restriction Alters Offspring's Sleep Homeostasis

(妊娠期の摂餌制限は成熟期仔マウスの睡眠恒常性機構に影響を与える)

著者 Noriyuki Shimizu, Sachiko Chikahisa, Yuina Nishi, Saki Harada, Yohei Iwaki, Hiroaki Fujihara, Kazuyoshi Kitaoka, Tetsuya Shiuchi, Hiroyoshi Séi

平成 25 年 5 月 31 日発行 PLOS ONE 第 8 巻 第 5 号
e64263 に発表済

内容要旨

妊婦の栄養状態が、産まれてくる子供の脳機能や代謝機能に影響を及ぼすことについてはすでに多くの報告がある。低出生体重児 (2500g 未満) では、2 型糖尿病、高血圧等の代謝性機能障害のリスクが高まる他、脳機能の発達に影響が出ることが報告されている。げっ歯類等の実験動物でも同様な研究報告がなされている。妊娠期での母親マウスの極端な摂餌制限は、仔マウスの低出生体重や出生後の急激な体重増加を招き、2 型糖尿病のリスクを上昇させ、さらに、仔マウスの情動、学習、記憶等へも影響が出ることが確認されている。しかし、その機序については未だ不明な点が多く、また睡眠に関する検討はなされていない。

そこで本研究は、妊娠期での摂餌制限が、生まれてくる仔マウスの成長後の睡眠にどのような影響を及ぼすかについて調べることを目的とした。妊娠後期 (妊娠成立後 12 日目から出産するまで) に限定した 50% の摂餌制限を施すことによって、低出生体重モデルマウスを作製した。生まれた雄仔マウスが成熟した段階 (8 週齢) で睡眠記録を行った。その結果、低出生体重モデルマウスでは、睡眠恒常性機構の指標であるノンレム睡眠期の脳波徐波成分が増大するとともに、その断眠によるリバウンドの上昇が確認された。覚醒・睡眠量およびそれらの平均持続時間や出現回数、インターバルには対照群との間に差はみられなかった。さらに、振動や光といった外部刺激に対する覚醒潜時を検討した。その結果、低出生体重モデルマウスでは覚醒潜時が長くなっていた。このこと

様式(8)

から、低出生体重モデルマウスでは睡眠深度が大きくなっていると考えられた。

低出生体重モデルマウスで確認された睡眠恒常性機構の変化の機序を検討するため、エネルギー代謝およびその調節に関連するいくつかの因子を測定し対照群と比較した。その結果、低出生体重モデルマウスでは脳視床下部において核内受容体である Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α や Carnitine palmitoyltransferase 1c (Cpt1c) の mRNA 発現量の有意な増大を認められた。PPAR α は、脂質代謝に関連する多くの遺伝子群の発現制御を行う転写因子であることから、低出生体重モデルマウスでは中枢での脂質代謝が亢進している可能性が示唆された。我々の先行研究から、PPAR α は断眠によって脳視床下部での mRNA 発現量が増大すること、PPARs の汎アゴニストであるベザフィブレートがマウスのノンレム睡眠期の脳波徐波成分を増大させることが明らかになっている。

以上のことから、胎内の栄養環境により、睡眠恒常性機構が影響を受けることが明らかになるとともに、その機序には、PPAR を中心とした脂質代謝機構が関与している可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第1197号	氏名	清水 紀之
審査委員	主査 大森 哲郎 副査 福井 義浩 副査 武田 英二		

題目 Maternal Dietary Restriction Alters Offspring's Sleep Homeostasis

(妊娠期の摂餌制限は成熟期仔マウスの睡眠恒常性機構に影響を与える)

著者 Noriyuki Shimizu, Sachiko Chikahisa, Yuina Nishi, Saki Harada, Yohei Iwaki, Hiroaki Fujihara, Kazuyoshi Kitaoka, Tetsuya Shiuchi, Hiroyoshi Sei
 平成25年5月31日発行 PLOS ONE 第8巻 第5号
 e64263 に発表済
 (主任教授 勢井宏義)

要旨 妊婦の栄養状態が、産まれてくる子供の代謝機能や脳機能に影響を及ぼすことについてはすでに多くの報告がある。特に、低出生体重児では、肥満や2型糖尿病等の代謝障害のリスクが高まるほか、脳機能の発達に影響が出ることが報告されている。しかし、その機序については未だ不明な点が多く、また睡眠に関する検討はなされていない。

そこで申請者らは、妊娠期での摂餌制限が、生まれてくる仔マウスの成熟後の睡眠にどのような影響を及ぼすかについて調べた。妊娠後期(妊娠成立後12日目から出産するまで)に限定した50%の摂餌制限を施すことによって、低出生体重モデルマウスを作製し、生まれた雄仔マウスが成熟した段階(8週齢)で睡眠記録

を行った。

得られた結果は以下の通りである。

- 1) 低出生体重モデルマウスは、生後3日目に対照群の体重に追いつき、睡眠記録時点では体重や体温、糖負荷試験などに差はなかったが、自発運動量は少なかった。
- 2) 低出生体重モデルマウスでは、睡眠恒常性機構の指標であるノンレム睡眠期の脳波徐波成分が増大するとともに、その断眠によるリバウンドが上昇していた。さらに、振動などの外部刺激に対する覚醒閾値が高かった。したがって、低出生体重モデルマウスは睡眠深度が大きく、長い覚醒に対する耐性の弱さが示唆された。
- 3) 低出生体重モデルマウスでは、成熟後の視床下部において、脂肪酸の核内受容体である Peroxisome proliferator activated receptor α や、脂肪酸のミトコンドリアへの輸送に関わる Carnitine palmitoyltransferase 1c の mRNA 発現量に有意な増大を認め、脳内の脂質代謝が亢進している可能性が示唆された。

以上のことから、胎内の栄養環境が成熟後の睡眠恒常性機構に影響を与えることが明らかになるとともに、その機序には脳内の脂質代謝機構が関与している可能性が示唆された。妊娠期の栄養管理の重要性や睡眠障害への予防策を考える上で、その社会的意義は大きく、また、睡眠恒常性機構の機序について新たな知見を提示するものであり、学位授与に値すると判定した。