

## 論文の要約

報告番号	① 乙 医 第 1197 号	氏名	清水 紀之
学位論文題目	Maternal Dietary Restriction Alters Offspring's Sleep Homeostasis		
<p>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与えることが報告されている。低出生体重児（2500g 未満）では、将来、2 型糖尿病等の代謝性機能障害を伴うリスクが増大する他、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、記憶等の高次脳機能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、また睡眠への影響は明らかとされていない。</p> <p>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 50%の摂餌制限を負荷することによって、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。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やその断眠によるリバウンドの増大が確認された。さらに、振動や光といった外部刺激に対する覚醒潜時を調べたところ、低出生体重モデルマウスではその延長を認めた。このことから、低出生体重モデルマウスでは睡眠深度が増大していると考えられた。</p> <p>低出生体重モデルマウスで認め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の比較を行った。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) <math>\alpha</math> や Carnitine palmitoyltransferase 1 c (Cpt1c) の mRNA 発現量の増大を認めた。PPAR<math>\alpha</math> は、脂質代謝に寄与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<math>\alpha</math> 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。</p> <p>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。</p>			