

論 文 内 容 要 旨

題目 The expression of orexigenic and anorexigenic factors in middle-aged female rats that had been subjected to prenatal undernutrition

(胎生期に低栄養を経験した雌ラットにおける加齢時の食欲促進因子および抑制因子の発現に関する研究)

著者 Altankhuu Tungalagsuvd, Toshiya Matsuzaki, Takeshi Iwasa, Munkhsaikhan Munkhzaya, Mayila Yiliyasi, Takako Kawami, Takeshi Kato, Akira Kuwahara, Minoru Irahara.

平成 28 年 4 月発行 Int J Dev Neurosci. 第 49 巻第 4 号

1 ページから 5 ページに発表済

内容要旨

胎生期の低栄養による発育遅滞は脳機能の発達に影響を及ぼし、成長後にメタボリックシンドローム発症リスクを高めることが知られている。一方、視床下部で発現している摂食調節因子は、摂食とエネルギー消費を調節している。今回我々は、胎生期の低栄養が加齢時の視床下部摂食調節因子の発現に及ぼす影響について、雌ラットを用いて検討した。

妊娠ラットを通常栄養群 (NN 群) ($n = 4$) と低栄養群 (UN 群) ($n = 4$) に分けた。UN 群は妊娠 13 日から出産までの間、摂食量を通常の 50% 量 (約 11 g/日) に制限した。NN 群、UN 群の母獣より出生した仔をそれぞれ mNN 群、mUN 群とし、離乳後は全ての仔に餌と水を自由に与えた。生後 6 ヶ月で mNN 群、mUN 群をそれぞれ Fed 群、24FD 群、48FD 群の 3 群に分け (各群 $n = 7-8$)、Fed 群には通常通りの餌を与え、24FD 群、48FD 群には、それぞれ 24 時間、48 時間の絶食 (FD) を行った。絶食終了後の血中レプチン濃度をラジオイムノアッセイで測定し、視床下部の各種摂食調節因子の mRNA をリアルタイム PCR で定量し、以下の結果を得た。

1. 血中レプチン濃度は、mNN 群、mUN 群ともに 24FD 群、48FD 群が Fed 群よりも低かった (two-way ANOVA; $F(1, 44) = 2.58$, $p < 0.11$)。mUN 群の中では、24FD 群の血中レプチン濃度は Fed 群よりも有意に低かった ($p < 0.05$)。

様式 (8)

2. 視床下部 neuropeptideY (NPY) mRNA 発現は、mNN 群では Fed 群、24FD 群、48FD 群の間に差は無かったが、mUN 群では 48FD 群が Fed 群よりも有意に高かった ($p < 0.05$)。また、mUN 群の 24FD 群、48FD 群の NPYmRNA 発現は、それぞれ mNN 群よりも高かった ($p < 0.01$)。

3. 視床下部プレプロオレキシン mRNA 発現は、mNN 群、mUN 群ともに、48FD 群が Fed 群よりも低かった ($p < 0.01$, $p < 0.05$)。

4. 視床下部プロオピオメラノコルチン mRNA 発現は、mUN 群において、48FD 群が Fed 群よりも低かった ($p < 0.05$)。mNN 群においても同様の傾向がみられた。

5. 視床下部レプチン受容体 mRNA 発現は、mNN 群において、24FD 群で Fed 群よりも有意に高かった ($p < 0.05$)。しかしながら、mUN 群ではこのような違いはなかった。そのため、mUN 群の 24FD 群と 48FD 群は mNN 群よりもそれぞれ低かった ($p < 0.01$, $p < 0.05$)。

視床下部、特に弓状核は食欲/代謝調節システムに重要な役割を果たすことが知られており、出生前後の栄養不良に関連した視床下部のプログラミングは、長期に渡り食欲/代謝調節システムに影響を与えられている。今回の研究から、胎生期に低栄養を経験したラットは、中年期に食欲促進因子の発現が高く、摂食制限に対する発現亢進反応が高いこと、また、摂食抑制因子の発現が低いことを明らかになった。これらのことより、胎児期の低栄養は出生後の摂食量増加と代謝異常を引き起こす要因となりうるものであると考えられ、妊娠中に母体の栄養不足を避けることは、視床下部の食欲/代謝調節システムの正常な発達に重要であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

| | | | |
|------|-------------------|-------|------------------------|
| 報告番号 | 甲医第 1326 号 | 氏名 | Altankhuu Tungalagsuud |
| 審査委員 | 主査 | 勢井 宏義 | |
| | 副査 | 香美 祥二 | |
| | 副査 | 福井 義浩 | |

題目 The expression of orexigenic and anorexigenic factors in middle-aged female rats that had been subjected to prenatal undernutrition (胎生期に低栄養を経験した雌ラットにおける加齢時の食欲促進因子および抑制因子の発現に関する研究)

著者 Altankhuu Tungalagsuud, Toshiya Matsuzaki, Takeshi Iwasa, Munkhsaikhan Munkhzaya, Mayila Yiliyasi, Takako Kawami, Takeshi Kato, Akira Kuwahara, Minoru Irahara.
 平成 28 年 4 月発行 International Journal of Developmental Neuroscience 第 49 巻第 4 号 1 ページから 5 ページに発表済
 (主任教授 苛原 稔)

要旨 胎生期に低栄養に晒されると脳機能の発達に影響を及ぼし、成人後にメタボリックシンドローム発症リスクを高めることが示唆されている。申請者らは、その機序の一端を解明する目的で、ラットモデルを用いて、胎生期の低栄養が成長後の視床下部における摂食調節因子の発現に及ぼす影響を検討した。

妊娠ラットを、摂食制限を行わない通常栄養群と、妊娠 13 日から出産まで摂食量を 50% 制限した低栄養群に分けた。母獣より出生した仔(通常栄養群の仔: mNN 群、低栄養群の仔: mUN 群)は離乳後は両群とも餌と水を自由に与え、生後 6 ヶ月目に次の実験に用いた。両群をそれぞれ、24 時間の絶食を行った 24 絶食群、48 時間の絶食を行った 48 絶食群、および絶食をしなかった対照群の 3 群に分け、絶食終了後に血液および視床下部を採取して、血中レプチン濃度、

視床下部における各種摂食調節因子の mRNA を測定し、以下の結果を得ている。

1. 末梢からの摂食調節因子である血中レプチン濃度は、mNN 群、mUN 群ともに 24 絶食群、48 絶食群が対照群よりも低い傾向にあるものの、mNN 群と mUN 群の間には差はなかった。
2. 摂食促進因子である neuropeptide Y mRNA の視床下部での発現は、mNN 群では 24 絶食群、48 絶食群、対照群の 3 群間に差はなかったが、mUN 群では 48 絶食群が対照群よりも有意に高かった。また、mUN 群の 24 絶食群、48 絶食群は、mNN 群のそれらよりも高かった。
3. 摂食抑制因子であるレプチン受容体 mRNA の視床下部での発現は、mNN 群において 24 絶食群で対照群よりも有意に高かったが、mUN 群では差はなかった。また、mUN 群の 24 絶食群と 48 絶食群は mNN 群のそれらより低かった。

以上より申請者らは、胎生期に低栄養に晒されたラットは、中年期に摂食制限した場合、視床下部の食欲促進因子の発現が高く、摂食抑制因子の発現が低いことを明らかにした。この結果は、妊娠中に母体が栄養不足になると、児の視床下部の食欲・代謝調節システムに異常が発生し、中年期の代謝障害の一因になる可能性を示している。

本研究は、胎生期の低栄養と成人後の摂食調節機構の関係解明に有意義な知見であり、メタボリックシンドロームの発症機序解明に貢献するところが大きく、学位授与に値すると判定した。