

## 胎生期低栄養マウス

独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 産婦人科 伊東 宏晃

英国を中心とした欧州の疫学研究から胎生期の低栄養環境が成人期の生活習慣病の発症に影響を及ぼすという概念が発表され、提唱者にちなんでBarker仮説と呼ばれている<sup>(1)</sup>。その後多くの疫学的なエビデンスから、胎生期に低栄養環境を経験することは、心血管障害発症および肥満、耐糖能異常、血圧上昇などメタボリックシンドローム発症のハイリスク群であることが報告され<sup>(2)(3)(4)(5)(6)</sup>、Developmental Origins of Health and Diseases (DOHaD)<sup>(7)</sup> という概念が提唱されている<sup>(7)</sup>。

現代において、妊婦が極端な飢餓に遭遇する機会に限られている。しかしながら、我が国では出生数が急速に減少する反面、2500 g以下の低出生体重児の出生率が急速に増加し、2003年には年間約10万人に達している<sup>(8)</sup>。これらの低出生体重児が、将来心

血管障害発症あるいはメタボリックシンドローム発症のハイリスク群となり、近未来における我が国の成人の健康に重大な影響を及ぼす可能性が危惧されている。その具体的なメカニズムを明らかにし有効な予防策を立案する基礎的な研究をすすめる目的で、母獣の摂餌制限による胎生期低栄養マウスを作成した<sup>(9)</sup>。

マウス母獣に対して摂餌量を30%制限することで、新生仔の出生体重は約18%低値を示したが生後10日までにキャッチアップした。この新生仔は正常餌を与えた場合には対照群と体重差を認めなかったが、高脂肪餌を与えた場合には対照群に比べて有意な肥満の加速を認めた(脂肪量で約30%増加)(図1A)。正常マウスでは新生仔期に血中レプチン濃度が一過性に上昇することが知られレプチンサージと呼ばれ

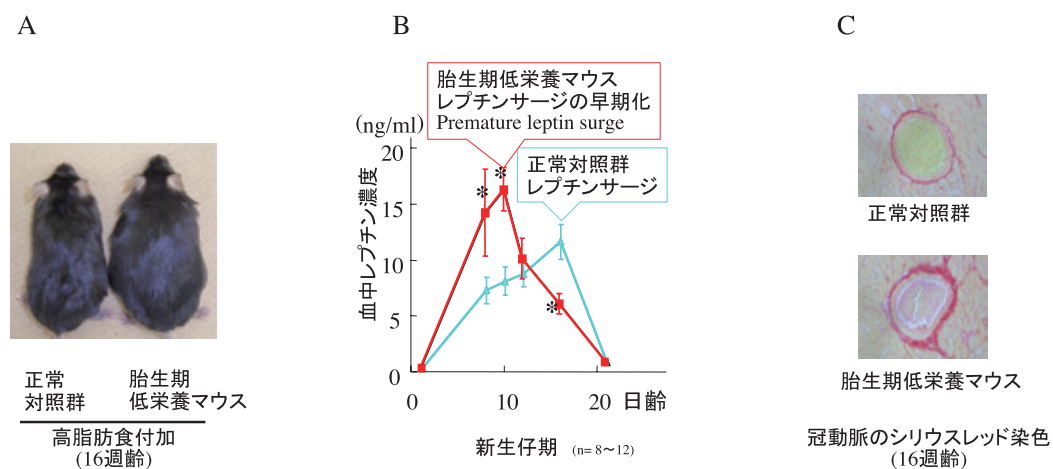


図1 胎生期低栄養マウスの高脂肪食負荷による肥満の増悪(A)とレプチンサージの早期化(B) (文献9) および冠動脈周囲線維化の亢進(C) (文献13)。

る<sup>(10)</sup>胎生期低栄養マウスではこのレプチンサージの時期が早期に認められる(図1B)。この現象を「レプチンサージの早期化(Premature leptin surge)」と名付け、易肥満性とも言うべき形質の獲得においてprogramming signalの役割を果たす事を明らかにした<sup>(9)(11)</sup>。胎生期の低栄養環境に対して脂肪細胞はその形態やエネルギー蓄積量を変化させるのみならず、視床下部に「レプチンサージの早期化(Premature leptin surge)」などのprogramming signalを送り、成長後エネルギー代謝を恒常的に変化させ肥満あるいは2型糖尿病のリスク因子を形成

するというHypothalamic-Adipose (HA) Axisの存在を提唱したい(図2)。多くの研究者により胎生期の低栄養環境がストレス関連疾患、心血管障害、2型糖尿病などのハイリスク因子となる機序としてHypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axisの関与が報告されている(図2)<sup>(12)</sup>。我々の提唱するHA Axis説と諸家によるHPA Axis説のいずれも、発達段階における視床下部の可塑性が成人期における最終的な体質phenotypeを規定し、種々の疾患発症のリスク因子の形成に深く関与するという概念において軌を一にしている。

この胎生期低栄養マウスは、高脂肪食による易肥満性の他にも、インスリン感受性の低下、収縮期血圧の上昇、さらには心臓肥大や冠動脈周囲繊維化の亢進(図1C)など心血管障害のリスク因子として知られる心臓リモデリングが亢進する<sup>13)</sup>。我々は胎生期の低栄養環境が成長後に心臓局所のアンジオテンシン系を活性化させ心臓リモデリングを促す可能性を報告している。

人類は数万年にわたり、急激な気候の変化などにより数年あるいは数十年の比較的短い周期による食料供給の変化への適応を迫られてきた。胎生期に低栄養環境に曝された成人は、少ないエネルギーを有効に利用すべく形質転換されており、出生後の将来の飢餓状態に適応しているという考え方は Thrifty phenotype hypothesis(儉約表現型仮説)と呼ばれている<sup>14)</sup>。一方、現代においてこのように胎生期に

低栄養環境に曝された児は Thrifty phenotypeを獲得したまま飽食の時代を生きていく中で、省エネルギー体質が逆に、脂肪を蓄積しやすい、あるいは耐糖能の低下を来しやすいなどの適応不全を来し、結果としてメタボリックシンドローム発症のハイリスク群となっている可能性が明らかとなりつつある<sup>15)</sup>。本マウスモデルを用いて Thrifty phenotypeの科学的背景を明らかにしその予防方法の立案をめざしたい。

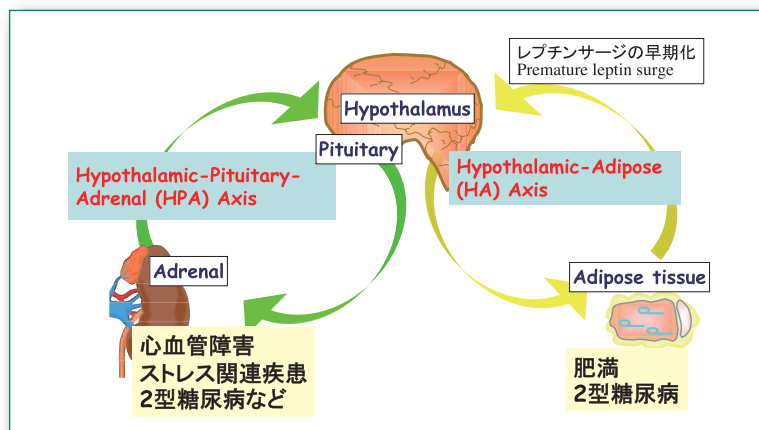


図2 HPA Axis(文献12)およびHA Axis(文献9,11)の視点から考察した発達期における視床下部の可塑性と成長後の疾患のリスク因子の関連(仮説)

#### 参 考 文 献

- 1). Barker DJ, Osmond C 1986 Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1:1077-81
- 2). Osmond C, Barker DJ, Winter PD, Fall CH, Simmonds SJ 1993 Early growth and death from cardiovascular disease in women. *Bmj* 307:1519-24
- 3). Phillips DI, Barker DJ, Hales CN, Hirst S, Osmond C 1994 Thinness at birth and insulin resistance in adult life. *Diabetologia* 37:150-4
- 4). Hales CN, Barker DJ 1992 Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 35:595-601
- 5). Roseboom TJ, van der Meulen JH, van Montfrans GA, Ravelli AC, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP 2001 Maternal nutrition during gestation and blood pressure in later life. *J Hypertens* 19:29-34
- 6). Eriksson J, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker D 2001 Size at birth, childhood growth and obesity in adult life. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25:735-40
- 7). Gluckman PD, Hanson MA 2004 Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science* 305:1733-6
- 8). 2006 母子保健の主なる統計. 母子保健事業団, 東京
- 9). Yura S, Itoh H, Sagawa N, Yamamoto H, Masuzaki H, Nakao K, Kawamura M, Takemura M, Kakui K, Ogawa Y, Fujii S 2005 Role of premature leptin surge in obesity resulting from intrauterine undernutrition. *Cell Metab* 1:371-8
- 10). Ahima RS, Prabakaran D, Flier JS 1998 Postnatal leptin surge and regulation of circadian rhythm of leptin by feeding. Implications for energy homeostasis and neuroendocrine function. *J Clin Invest* 101:1020-7
- 11). Yura S, Itoh H, Sagawa N, Yamamoto H, Masuzaki H, Nakao K, Kawamura M, Mogami H, Ogawa Y, Fujii S 2008 Neonatal exposure to leptin augments diet-induced obesity in leptin-deficient *ob/ob* mice. *Obesity in press 2008*
- 12). Matthews SG 2002 Early programming of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Trends Endocrinol Metab* 13:373-80
- 13). Kawamura M, Itoh H, Yura S, Mogami H, Fujii T, Makino H, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Sagawa N, Fujii S 2007 Undernutrition *In Utero* Augments Systolic Blood Pressure and Cardiac Remodeling in Adult Mouse Offspring -Possible Involvement of Local Cardiac Angiotensin System in Developmental Origins of Cardiovascular Disease -. *Endocrinology* 148:1218-25
- 14). Wells JC 2003 The thrifty phenotype hypothesis: thrifty offspring or thrifty mother? *J Theor Biol* 221:143-61
- 15). Gluckman PD, Hanson MA 2004 The developmental origins of the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 15:183-7