

生活習慣病モデルとしての SHRSP の新たな有用性 日本人の体質を再現したモデル動物への食餌制限のタイミングと病態発症との関連

畿央大学健康科学部 健康栄養学科 上西 梢、近畿大学名誉教授 村上哲男、近畿大学農学部 食品栄養学科 竹森久美子

食事制限が生活習慣病発症を抑制する効果

現在、世界各国が急速な超高齢化社会を迎え、健康寿命延伸の課題解決の一環として、老化のメカニズム解明に関する研究が注目されている。米国国立老化研究所とウィスコンシン大学の共同研究により、カロリー制限を実施したサルの方が加齢性疾患の発症が遅延するという結果が得られたことを機に¹⁾、長寿遺伝子 SIRT1 の関与が注目されている。SIRT1 は、5' adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) を介したエネルギー消費を中心とする細胞内経路を制御することで、最終的には老化を抑制すると考えられている²⁾。

食餌制限が肥満に起因する生活習慣病の予防・治療に有効であることは明らかであり、すでに我々も若い週齢から肥満・高血圧とその続発症を発症する SHRSP fatty (crossing stroke-prone spontaneously hypertensive rats of the Izumo strain (SHRSP/Izm) to Zucker fatty (ZF) (fa/fa) rats) に対照群の摂餌量の 15% 給餌の短期食事制限を行うことで血圧・体重が低下するとともに、SIRT1、PPAR α の活性化による糖・脂質代謝を改善することを報告した³⁾。

一方、日本を含むアジア諸国では高血圧と関連の強い脳卒中や非虚血性心不全患者数が多く、循環器疾患リスクとしての血圧の影響を欧米諸国より受けやすい⁴⁾。また、脂肪組織の貯蔵能力が欧米人に比べて低いため、非肥満者であっても生活習慣病を発症しやすいと言われている。そこで、正常血圧の WKY に比べやせ型で、加齢にともない自然に高血圧とその続発症を発症する SHRSP に対して短期食餌制限を行ったところ、脂肪細胞からの leptin の分泌正常化によって内皮細胞機能が保持されるとともに、交感神経系を介する肝臓の AMPK の活性化に基づくエネルギー調節機構が改善されたことにより、脳卒中発症が抑制されることを明らかにした⁵⁾。

DOHaD 説 と NCDs ・日本の現状

一方、食餌制限のタイミングが妊娠期から出生早期の場合、逆に生活習慣病発症リスクを助長する場合がある。DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) 説は、“胎児期や生後早期の環境が成人後の健康や特定の疾患へのかかり易さに影響を及ぼす”とするものである⁶⁾。Hanson らは出生後の環境が胎児期環境とマッチしていれば健康を維持できるが、栄養過多や運動不足などのミスマッチがある場合、生活習慣病などの非感染性疾患 (Non-Communicable Diseases、NCDs) のリスクが高くなると警鐘を鳴らしている⁷⁾。

日本は先進国の中で成人女性のやせの割合が非常に高い。また約 10 名に 1 人が 2500 g 以下の低体重で生まれている状況が続いており、この問題の解決は生涯の長きにわたる健康に関わる重要な課題である⁸⁾。

妊娠期の食餌制限による耐糖能異常発症と早期介入による病態発症抑制の可能性

Metformin は肝臓での糖の産生 (糖新生) 抑制作用のほか、インスリン抵抗性の改善による筋肉・脂肪組織での糖取り込み促進作用、小腸における糖吸収抑制作用など、複数の作用を介して血糖値を改善する。妊娠中から授乳期に高 fructose 食、離乳後から 12 週齢時まで高脂肪食負荷を受けた仔は成長後に高血圧を発症するが、母獣に妊娠期間中に Metformin を投与することに

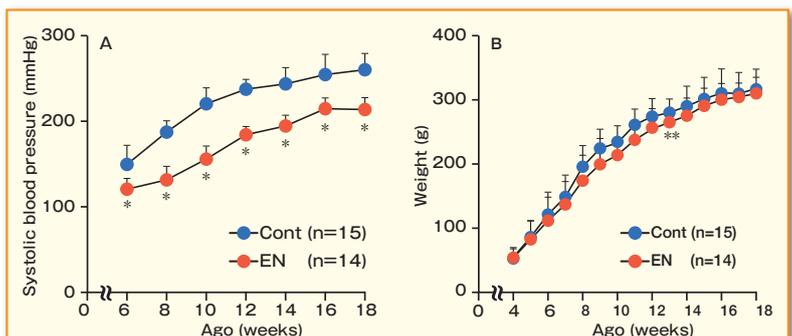


図1. 血圧 (A) と体重 (B) の推移
Mean \pm SD, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

より抑制されることが報告されている⁹⁾。また、我々は離乳後のSHRSP/Kpoが高血圧を発症する前から血圧調節に関与するレニン・アンジオテンシン系 (RAS) を短時間阻害することで、成長後の血圧上昇が抑制され血管機能が保護されることを明らかにしている¹⁰⁾。

日本人はインスリン分泌能が遺伝的に低く、2型糖尿病発症時に肥満を呈さない場合が多いため、正常モデル動物のデータを日本人に反映することは難しい。しかし、SHRSP/Kpoは正常ラットに比べやせ型で且つインスリン分泌能が低いことから、日本人の体質をよく表現するモデルラットであるといえる。そこで、胎児期に低栄養におかれたSHRSPの仔の糖代謝異常の増悪化に対するRAS阻害の影響を検討した。生後10週齢雌雄SHRSP/Kpo交配・妊娠確認後、対照群 (Cont群) の母獣には船橋SP飼料を自由摂取させ、低栄養群は対照群の摂食量の80%量を給餌した。出生・離乳後に低栄養群の仔を4週齢時で2群に分け、うち1群にRAS阻害剤であるEnalapril (10 mg/kg/day) を6週間投与した (EP群)。Cont群に比べEP群では降圧剤投与終了後も血圧上昇が抑制された (図1)。また、13、17週齢時の血漿インスリン値には差は見られないもの

の、血糖値は有意に低値を示し、ヒラメ筋におけるGLUT-4 mRNA量はCont群に比べEP群で有意に高値を示した (図2)。したがって、発育早期のRAS阻害は成長後の高血圧のみならず糖代謝異常発症を予防し病態発症を遅延させる可能性があることを示した。一方、授乳期にRAS阻害剤投与を実施したところ、仔の死亡率の増加や成長阻害が観察されたことから (data not shown)、薬剤とその容量の選択に細心の注意を払う必要がある。

本稿では、SHRSPが日本人の体質を再現できるモデルであることに着目し、ライフステージ別の食餌制限の功罪と薬物投与などの介入時期の重要性について概説した。生活習慣病に対する先制医療の推進のため、今後一層SHRSPを用いた栄養実験の研究成果を反映させることが望まれる。

注：本研究に使用したSHRSP/Kpoは近畿大学医学部より分与を受け、農学部で交配し、実験に利用した。

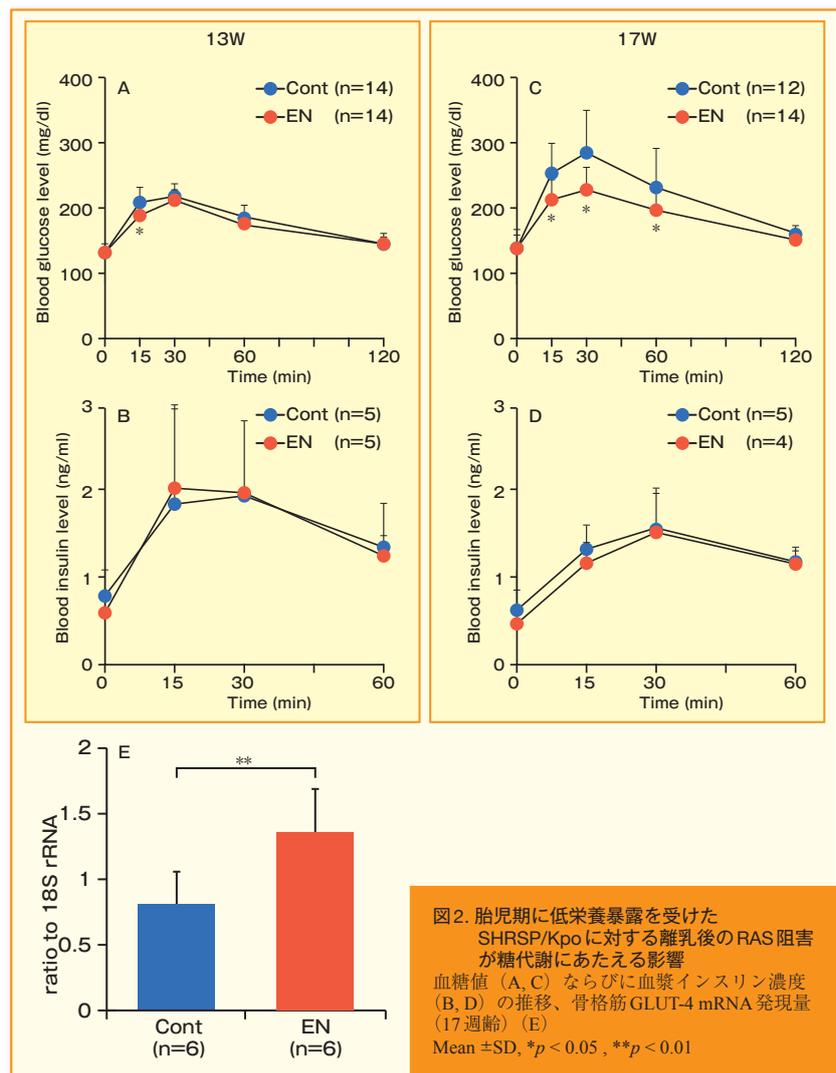


図2. 胎児期に低栄養暴露を受けたSHRSP/Kpoに対する離乳後のRAS阻害が糖代謝にあたる影響
血糖値 (A, C) ならびに血漿インスリン濃度 (B, D) の推移、骨格筋 GLUT-4 mRNA 発現量 (17週齢) (E)
Mean ± SD, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

参 考 文 献

- Mattison JA, et al. Nat Commun. 2017, 8:14063.
- Cantó C, et al. Nature. 2009, 458: 1056-1060.
- Takemori K, et al. Life Sci. 2011, 88 (25-26):1088-94.
- Yatsuya H, et al. Stroke. 2013, 44 (5):1295-1302.
- 竹森久美子ほか 薬理と治療. 2022, 50 (7) 1187-94
- Gluckman PD, et al. Science. 2004, 305:1733-1736.
- Hanson MA, et al. Physiol Rev. 2014, 94 (4):1027-76.
- 自然に健康になれる持続可能な食環境づくりの推進に向けた検討会 | 厚生労働省 https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-kenkou_128610_00012.htm
- Tain YL, et al. Int J Mol Sci. 2018, 19 (4):1066.
- Hamaguchi R, et al. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2008, 35 (10):1151-5.