

生活習慣病モデルとしての SHRSP の新たな有用性 その2 妊娠期の栄養不良と高血圧の遺伝素因をもつ子どもの疾患発症リスクの増悪化

近畿大学農学部食品栄養学科 竹森久美子
カゴメ株式会社食健康研究所商品エビデンス研究グループ 吉田 和敬
近畿大学名誉教授 村上 哲男

DOHaD説

1944～1945年の冬にオランダはドイツ軍に包囲され、大変な食糧不足に見舞われた。1980年代に Barkerらはこの期間に出生した集団を解析し、飢餓に曝露された母体から出生した子どもは、成人後に肥満や糖尿病ならびに心血管疾患のリスクが増大することを報告した¹⁾。その後、これらの反応は飢餓に対するエネルギー保存のための変化にとどまらず極端な飢餓にさらされなくとも起こり得ることがわかってきており、現在では「子宮内環境などの出生前の環境因子が成人期・老年期の健康や疾患発症リスクに関連する」とする DOHaD (developmental origins of health and disease) 説として提唱されている²⁾。

日本における低出生体重児の割合の推移

妊娠前からの母体の健康なからだづくりや適切な食習慣の形成が重要であることを踏まえ、2021年3月に厚生労働省は「妊産婦のための食生活指針」について改訂し、その名称を「妊娠前からはじめる妊産婦のための食生活指針」に変更し、改定後の指針の対象には妊娠前の女性も含めた。「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」第2回議事録・資料によると、わが国は先進国の中で低出生体重児の割合が跳び抜けて高く、約10名に1人が2500g以下で生まれる状況が続いている。その背景には若い女性の“やせ”願望がある³⁾。妊娠中の栄養不足は、出生後においても栄養が足りない環境で生存していくことを想定した変化であり、胎児はエネルギーを効率よく蓄えるために適応することが有利にはたらく。そのような儉約型の体質を持って生まれた場合に、通常の食生活であっても過栄養となり、さらに運動不足の環境下で生活することは代謝性疾患の発症につながると考えられている。

SHRSPを用いたDOHaDモデル

これまでに、動物実験モデルを用いた膨大な研究成果によっても DOHaD説は支持されている。DOHaD研究のモデルとしてマウスやラット、ヒツジ、ブタ、サルなどが用いられており、妊娠中の動物に与える栄養を制限する。栄養制限の方法としては、総エネルギー摂取量、タンパク質摂取量などの制限が用いられる⁴⁾。

① タンパク制限による食塩感受性亢進

Otaniらは脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット (spontaneously hypertensive stroke prone rat : SHRSP (SHRSP/Kpo)) の妊娠中に低タンパク質食 (9%カゼイン食) を摂取させ、その仔が11週齢に達した時点から食塩水を飲ませると、対照群 (妊娠中20%カゼイン食摂取) に比べて血圧の上昇が急激で脳卒中による死亡が早まること、さらに妊娠中に低タンパク質食を与えられた群の孫世代においても同様の表現型がみられることを明らかにした⁵⁾。

胎児期、乳児期に栄養素などの因子によって生じるエピジェネティックな変化が数多く報告されている⁶⁾。Miyoshiらは上記の妊娠期低タンパク質摂取 SHRSP/Kpoの仔の成長後に腎臓と副腎について DNAメチル化をバイサルファイト法で解析したところ、Angiotensin type 2受容体をコードする Agtr2 遺伝子のプロモーター領域の低メチル化によるタンパク質発現の増加が、食塩感受性の増加に対する応答として発生することを報告している⁷⁾。さらにこの条件のラット腎臓の全ゲノムバイサルファイトシーケンシングを行ったところ、腎臓での Na⁺の保持に関与することが知られているプロスタグランジン E2受容体をコードする Ptger1 遺伝子の高メチル化とその発現が亢進すること、その下流にある epithelial Na⁺ channel alpha の発現低下が起こることで、食塩感受性を誘発する可能性が高いことが明らかにされた⁸⁾。

②食環境による病態発症の予防・発症遅延効果

上記のように、栄養素はDOHaDに及ぼす影響が強いことが示されたが、その反面、食餌中の成分による疾病発症の予防・遅延が期待できるとも言える。

我々は妊娠期低タンパク質摂取SHRSP/Kpoの仔に12週齢時にProtein Kinase C activatorであるPhorbol-12-myristate13-acetateを10 nmol/hrの用量で4週間静脈内に持続投与したところ、酸化ストレスの指標である血漿d-ROMs (Reactive Oxygen Metabolites) レベルは妊娠期低タンパク質摂取SHRSPの仔で有意に高く、Acetylcholineによる胸部大動脈の血管弛緩が減弱すること、血管弛緩に重要な役割を示す内皮型NO合成酵素の発現が低値を示すことを見出した。つまり、タンパク質制限したSHRSPから出生した仔ラットは酸化ストレスに対して敏感であり、血管機能障害をきたしやすいことを示している⁹⁾。

そこで、我々は抗酸化作用やがんのリスク低減、動脈硬化予防、抗アレルギー作用を有し、特徴的な成分として、カロテノイドなどのビタミン類、カリウム、グルタミン酸を含有するトマト果汁を投与した低栄養（食餌制限）暴露ラットを用い高血圧性臓器障害発症への影響を検討した。生後10週齢雌雄SHRSP/Izmを交配し、妊娠確認後Cont群（船橋SP飼料自由摂取）、LE群（対照群の摂餌量から20%制限した船橋SP飼料を給餌）、LE+トマト群（トマト果汁粉末10%添加船橋SP飼料をLE群と同様の条件で給餌）に分けて飼育し、出産した仔には船橋SP飼料を自由摂取させた。出生仔の血圧は、3群とも16週齢時に240 mmHg以上の重症高血圧を示した。また、軽度の腎硬化症の所見が各群16%の割合で観察されたが、LEに比べてLE+トマト群で、血中クレアチニン、尿素窒素が低値を示した（表1）。さらに、脳卒中発症率はLE+トマト群が最も低値を示した（表2）。以上の結果は、母体環境を良好に保つことの重要性を示唆している。

本稿では高血圧素因をもつDOHaDモデルにおける妊娠期のタンパク質や食餌摂取量不足による病態の悪化と食環境による改善効果について紹介した。一方で、過栄養についてもDOHaDにおいて非常に注目されている。特定のライフステージ別のエネルギーや栄養素の適切な摂取時期の設定に関しては、今後のDOHaD研究の成果をさらに反映させていくことが求められる。

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。

参 考 文 献

- 1) Barker DJ, et al. Lancet. 1986, 1:1077-1081.
- 2) Gluckman, PD, et al. Science. 2004, 305:1733-1736.
- 3) 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.html
- 4) Hsu CN, et al. Biomedicines. 2021,9(6):623.
- 5) Otani L, et al. Biosci. Biotechnol. Biochem. 2004, 68:488-494.
- 6) Osmond C, et al. Environ Health Perspect. 2000, 108 (Suppl 3):545-53.
- 7) Miyoshi M, et al. Food Sci. Nutr. 2021, 9(3):1452-1459.
- 8) Miyoshi M, et al. Nutrients. 2018, 10:1436.
- 9) Takemori K, et al. Biosci Biotechnol Biochem. 2013, 77(8):1689-93.

	血圧 (mmHg)	体重 (g)	クレアチニン (mg/dL)	クレアチニン (mg/dL)
Cont	246±11	262±24	0.4±0.1	27±4
LE	245±33	249±21	0.5±0.1	29±10
LE+tomato	254±26	270±23*	0.3±0.1*	22±3*

mean±SD. Scheffe's multiplex test, LE vs. LE+tomato *p < 0.05

表 1. 仔の血圧・体重・血液生化学

	腎硬化 (%)	脳卒中 (%)
Cont	16	75
LE	16	82*
LE+tomato	16	47#

mean±SD. Wilcoxon test, *p < 0.01 Cont vs. LE, #p < 0.01 LE vs. LE+tomato

表 2. 仔の高血圧性病変の発症率